

UMA SIMPLES EXPOSIÇÃO AO FEMPROPOREX INDUZ A SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL, UM MODELO ANIMAL DE FARMACODEPENDÊNCIA

Fabiana Silva Pires¹, Alexandre Justo de Oliveira Lima², Hélio Andrade Gouvêa¹, Marilaine Costa Moreira¹, Juliane Cristine Lira Vieira¹, Laís Canhoto Rothenberger¹, José Carlos Cogo¹, Stella Zumuner¹, Roberto Frussa-Filho², Wellington Ribeiro¹

¹Universidade do Vale do Paraíba- UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento- IP&D/Laboratório de Fisiologia e Farmacodinâmica, Av. Sishima Hifumi 2911, Urbanova, São José dos Campos- SP, fabisilvapires@yahoo.com; gton@univap.br

²Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP/Departamento de Farmacologia, Rua Botucatu 862, Vila Clementino, São Paulo- SP

Resumo - O Femproporex (FEM), droga utilizada para tratar a obesidade, quando absorvida e biotransformada no organismo humano apresenta efeitos estimulantes e anoréticos similares aos da anfetamina, podendo causar dependência, fenômeno que envolve o sistema dopaminérgico. Na sensibilização comportamental (SC), um modelo animal de farmacodependência, algumas respostas como a hiperatividade locomotora é gerada após a administração de drogas com potencial de abuso. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo verificar a capacidade de uma única injeção de FEM desenvolver a SC em camundongos. Os resultados estatisticamente analisados mostram o efeito estimulante da droga no 1º dia de tratamento, o grupo tratado com FEM (10 mg/kg) apresentou frequência de locomoção (LO) significativamente maior que os animais do grupo tratado com salina. No 10º dia, injeção desafio de FEM (5,0 mg/kg) para todos os animais, os grupos pré-tratados com FEM nas doses 5,0 e 10 mg/kg apresentaram LO significativamente maior que os animais do grupo pré-tratado com salina, o que revela o desenvolvimento da SC por injeção única de FEM e o potencial dessa droga causar dependência.

Palavras-chave: Camundongos, dependência, femproporex e sensibilização comportamental

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas

Introdução

O femproporex é um estimulante anorético largamente utilizado para tratamentos de obesidade moderada à severa, no corpo humano, após absorção via gastrintestinal, parte da droga liga-se a proteínas plasmáticas, sendo biotransformada no fígado em diferentes metabólitos, incluindo a anfetamina (MARIZ, 2003). Apesar do femproporex apresentar efeitos estimulantes e anoréticos comprovados, quando utilizados em dose única, curto prazo (ATTIE JUNIOR e MEDEIROS NETO, 1972; CORONHO e PENA, 1973), ou principalmente se usado cronicamente, sugere-se que similar as anfetaminas, o femproporex possa causar dependência (RANG et al., 2004; NAPPO e CARLINI, 1994). Esse fenômeno é caracterizado pelo aumento da disponibilidade de dopamina em regiões do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico em especial o núcleo accumbens. Tal fenômeno tem sido demonstrado após a administração de praticamente todas as drogas com potencial de abuso (MCLELLAN et al., 2000 e KALIVAS, 2002). Mais especificamente, esse aumento de dopamina no núcleo accumbens parece ser responsável pelas alterações

comportamentais que ocorrem em humanos após o uso de drogas, tais como, os efeitos euforizantes e reforçadores (ROBINSON e BERRIGE, 1993).

Todavia, algumas respostas comportamentais exibidas por animais de laboratório as drogas com propriedades psicoestimulantes, também se intensificam após a administração repetida destas (ROBINSON e BECKER, 1986; HOFFMAN e WISE, 1992) ou por uma única injeção indutora e após período de abstinência, uma injeção desafio (VANDERSCHUREN et al., 1999, 2001). Diversos termos têm sido utilizados para a denominação desse fenômeno, porém sensibilização comportamental vem sendo o mais utilizado (SZECHTMAN et al., 1994; TZSCHENTKE e SCHMIDT, 1998). Dentre esses comportamentos, a hiperatividade locomotora vem a ser a resposta comportamental mais dramaticamente afetada pela administração repetida de drogas capazes de aumentar a função dopaminérgica e constitui-se, portanto, o parâmetro quantificado na grande maioria dos estudos relacionados ao fenômeno de sensibilização comportamental induzido por psicoestimulantes como a anfetamina (ROBINSON e BECKER, 1986; BROADBENT et al., 1995; TZSCHENTKE e SCHMIDT, 1998;

ANAGNOSTARAS et al., 2002). Conforme comentado anteriormente, a anfetamina é um dos produtos finais da biotransformação do femproporex, de fato, a ingestão deste psicoestimulante poderia promover efeitos semelhantes àqueles produzidos pela anfetamina (MARIZ, 2003). Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo verificar a capacidade de uma única injeção de femproporex desenvolver o fenômeno da sensibilização comportamental em camundongos.

Material e Métodos

Foram utilizados camundongos machos (*swiss*), pesando entre 25 a 35g, que foram alojados em caixas de plástico e mantidos em ambiente com temperatura constante ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), ciclo de iluminação controlada (12h12-claro/escuro), ração e água *ad libitum*. Os procedimentos comportamentais foram realizados em ciclo claro.

O femproporex (DESOBESI) foi administrado nas doses: 2,5, 5,0 e 10,0 mg/kg de peso corporal por via intraperitoneal.

O Registro da atividade locomotora foi realizado em campo aberto, esse consiste em uma arena de polietileno branco opaco com formato cilíndrico. O corpo do cilindro tem 50 cm de altura e sua base é um cilindro de madeira com 40 cm de diâmetro e 2 cm de altura. O chão da arena (base) é subdividido em 19 regiões aproximadamente iguais. Cada animal foi observado individualmente, no campo aberto, durante 10 minutos. Nesse período foi quantificada a frequência de locomoção total, isto é, a quantidade de vezes em que o animal penetrou com as 4 patas em qualquer um dos segmentos do campo aberto.

Os 40 camundongos foram distribuídos em 4 grupos (N=10), Grupo 01 Controle (injeção salina), Grupo 02 (FEM 2,5 mg/kg), Grupo 03 (FEM 5,0 mg/kg) e Grupo 04 (FEM 10,0 mg/kg).

Antes do início do tratamento todos os animais foram habituados ao campo aberto (CA) por 3 dias durante 10 minutos e a frequência de locomoção (LO) quantificada no 3º dia, 48 horas depois foram administradas injeções de FEM via intraperitoneal nos animais dos grupos: 02, 03 e 04 nas doses: 2,5, 5,0 e 10,0 mg/kg de peso corporal respectivamente, nos animais do grupo 01, foram administradas injeções de salina. Trinta minutos depois, os animais foram expostos por 10 min. ao CA e a frequência de locomoção (LO) quantificada. Dez dias depois, todos os animais foram desafiados com injeções intraperitoneais de FEM (5,0 mg/kg) para verificação da possível sensibilização comportamental (SC) por dose única, e 30 minutos após foram observados em

CA por 10 min. A Tabela abaixo procura resumir o delineamento experimental do presente estudo.

Tabela 1- Delineamento experimental

P E R Í O D O	Habituação		1ª semana	2ª semana	
	1º dia	2º dia	3º dia	10º dia:	
G	Habituação dos animais no CA por 10 minutos, no 3º dia é quantificada a locomoção.			SAL	FEM 5,0
R				FEM 2,5	FEM 5,0
U				FEM 5,0	FEM 5,0
P				FEM 10,0	FEM 5,0
O					
S					
4					

Resultados

Os dados das frequências de locomoção estão representados nas Figura 1. Pode-se observar que todos os animais apresentaram habituação ao campo aberto semelhante (Figura 1, LOH, com níveis basais de atividade locomotora semelhantes ($p > 0,05$).

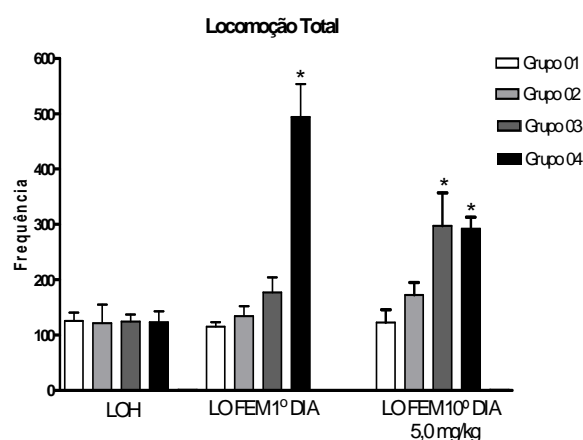


Figura 1: Efeitos de uma injeção indutora (2,5, 5,0 e 10,0 mg/kg) após habituação e injeção desafio (5,0 mg/kg) de FEM após 10 dias de abstinência. Cada barra representa a Média±Erro padrão para o total da frequência de locomoção no campo aberto durante 10 minutos. * $p < 0,05$ comparado ao grupo salina. One-way ANOVA seguido de teste de Duncan.

No primeiro dia de tratamento (Figura 1, LO FEM 1º.DIA) de FEM administrado de forma pareado ao campo aberto, a análise de variância (ANOVA) seguida do teste *post-hoc* de Duncan demonstrou que os animais que receberam FEM 10,0 mg/kg apresentaram frequência de

locomoção significativamente maior que os animais do grupo 01 tratado com salina [$F(3,36)=27,25$ $p<0,001$]. Esses dados indicam o efeito estimulante da dose de 10 mg/kg de femproporex.

No 10^o dia após a injeção indutora, todos os animais receberam uma injeção desafio de 5,0 mg/kg FEM para verificar o desenvolvimento de sensibilização por dose única. A análise de variância (ANOVA) seguida do teste *post-hoc* de Duncan demonstrou que os animais pré-tratados 10 dias antes com 5,0 e 10 mg/kg de FEM, quando desafiados com 5,0 mg/kg (LO 5 mg/kg FEM 10^o. Dia) apresentaram frequência de locomoção significativamente maior que os animais que receberam pré-tratamento de salina e estavam sob efeito de 5,0 mg/kg [$F(3,36)=6,12$; $p<0,001$]. Esses dados revelam o desenvolvimento do fenômeno de sensibilização comportamental por injeção única nas respectivas doses e o potencial do femproporex causar dependência.

Discussão

Inúmeros trabalhos sugerem que uma simples exposição a um psicoestimulante pode promover alterações neuronais responsáveis pela expressão do fenômeno de sensibilização comportamental (ROBINSON et al., 1982; KALIVAS e ALESDATTER, 1993; VANDERSCHUREN et al., 1999).

De fato, o presente trabalho foi designado para avaliar do potencial de uma simples exposição de femproporex (2,5, 5,0, 10 mg/Kg) em expressar a sensibilização comportamental após 10 dias de abstinência da droga. Neste contexto, o presente resultado demonstrou que os animais pré-tratados com femproporex nas doses de 5,0 e 10 mg/Kg, desenvolveram a sensibilização comportamental quando desafiados 10 dias depois com dose de 5,0 mg/Kg, independente do aparecimento do efeito estimulante agudo da droga durante a fase de indução. Dados semelhantes foram obtidos por VANDERSCHUREN et al, 1999a, 2001, que demonstram que uma simples injeção tanto de anfetamina, quanto de morfina foi capaz de desenvolver a sensibilização comportamental. De fato, esses autores sugerem que a neuroadaptações no sistema mesolímbico tenham um importante papel tanto na indução quanto na expressão da sensibilização por anfetamina. Ainda segundo os mesmos autores, esta expressão parece estar associada de maneira tempo-dependente aquelas neuroadaptações que ocorrem em regiões terminais do sistema mesolímbico, por exemplo, o núcleo acumbens (KOLTA et al., 1985; ROBINSON et al., 1988; WOLF et al., 1993; PAULSON e ROBINSON, 1995). De fato, a neurotransmissão dopaminérgica

no núcleo acumbens é a base dos efeitos hiperlocomotores das drogas psicoestimulantes (KELLY et al., 1975; PIJNENBURG et al., 1975; SHARP et al., 1987; DELFS et al., 1990).

Assim, é provável que como em alguns estudos, a expressão da sensibilização por femproporex 10 dias após a injeção indutora, deve ter ocorrido devido hiperresponsividade estriatal dos neurônios dopaminérgicos. (VANDERSCHUREN, 1999a, 1999b). De forma bem interessante, esses autores também sugerem que intervalos superiores a uma semana, entre a injeção indutora e a injeção desafio, contribuam de forma expressiva para o desenvolvimento da sensibilização comportamental por injeção única.

Conclusão

O presente trabalho revelou através dos resultados obtidos que a administração de uma única injeção de FEM é suficiente para desenvolver o fenômeno da sensibilização comportamental em camundongos, além de mostrar o potencial de dependência que essa droga pode causar.

Referências

- ANAGNOSTARAS, S.G.; SCHALLERT, T.; ROBINSON, T.E. Memory process governing amphetamine-induced psychomotor sensitization. **Neuropsychopharmacology**, v.26, p.703-715, 2002.
- ATTIE JUNIOR, M.; MEDEIROS NETO, G.A. Administração de femproporex sob forma duplamente cega a pacientes com obesidade exógena: análise de resultados terapêuticos e efeitos no metabolismo lipídico. **Folha Médica**, São Paulo, v. 64, p. 21-30, 1972.
- BROADBENT, J.; GRAHAME, N.J.; CUNNINGHAM, C.L. Haloperidol prevents ethanol-stimulated locomotor activity but fails to block sensitization. **Psychopharmacology**, v.120,p.475-482, 1995.
- CORONHO V.; PENA, R.M. Avaliação clínica do femproporex no tratamento da obesidade. **Folha Médica**, São Paulo, v. 66, p. 99-112, 1973.
- DELFS JM, SCHREIBER L, KELLEY AE Microinjection of cocaine into the nucleus accumbens elicits locomotor activation in the rat. **J Neurosci**, v.10, p.303-310, 1990
- HOFFMAN, D.C. e WISE, R.A. - Locomotor-activating effects of the D2 agonist bromocriptine show environment-specific sensitization following repeated injections. **Psychopharmacology**, v.107, p.277-284, 1992.
- KALIVAS, P.W. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology**, p 1357-1366, 2002.
- KALIVAS, P.W. & ALESDATTER, J.E. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor

- stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.267,p. 486-495, 1993
- KELLY PH, SEVIOUR PW, IVERSEN SD Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. **Brain Res** v.94, p.507-522,1975.
- KOLTA MG, SHREVE P, DE SOUZA V, URETSKY NJ Time course of the development of the enhanced behavioral and biochemical responses to amphetamine after pretreatment with amphetamine. **Neuropharmacology**, v. 24, p.823- 829, 1985.
- MARIZ, S.R.; SILVA, O.A. Identificação de anfetamina em amostras de cabelo por imunofluorescência polarizada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 39, p. 55-61,2003.
- MCLELLAN AT, LEWIS DC, O'BRIEN CP, KLEBER HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. **JAMA**, v.284, p.1689-95, 2000.
- NAPPO S.; CARLINI E.A. Anoréticos: situação atual no Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 69-75, 1994.
- RANG, H.P. et al. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- PAULSON P.E., ROBINSON T. E. Amphetamine-induced time dependent sensitization of dopamine-neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: a microdialysis study in behaving rats. **Synapse**, v. 19, p.56-65, 1995
- PIJNENBURG A.J.J., HONIG W.M.M., VAN ROSSUM J.M. Inhibition of D-amphetamine-induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. **Psychopharmacologia**, v. 41, p.87-95, 1975
- ROBINSON, T.E. e BERRIDGE, K.C. - The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Res. Rev.**, v.18, p.247-291,1993.
- ROBINSON, T.E. e BECKER, J.B. - Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. **Brain Res. Rev.**, v.11,p.157-198, 1986.
- ROBINSON, T.E., BECKER, J.B. & PRESTY, S.K. Long-term facilitation of amphetamine-induced rotational behavior and striatal dopamine release produced by a single exposure to amphetamine: sex differences. **Brain Res.**,v. 253, p.231-241, 1982.
- ROBINSON TE, JURSON PA, BENNETT JA, BENTGEN KM. Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by previous experience with (1)-amphetamine:a microdialysis study in freely moving rats. **Brain Res**, v.462, p.211-222, 1988
- SHARP T, ZETTERSTROM T, LJUNGBERG T, UNGERSTEDT U. A direct comparison of amphetamine-induced behaviours and regional brain dopamine release in the rat using intracerebral microdialysis. **Brain Res**, v.401,p.322-330, 1987.
- SZECHTMAN, H., TALANGBAYAN, H., CANARAN, G.; DAI, H.; EILAM, D. Dynamics of behavioral sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole and a proposed central energy control mechanism. **Psychopharmacology**, v. 115, p.95-104, 1994.
- TZSCHENTKE, T.M. e SCHIMDT, W.J. - Does the noncompetitive NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK801) really block behavioural sensitization associated with repeated drug administration? **TiPS**, v.19,p.447-451, 1998.
- VANDERSCHUREN L.J.M.J, SCHMIDT E. D, DE VRIES T.J, VAN MOORSEL C. A. P, Tilders F.J.H, Schoffelmeer, A.N.M. A Single Exposure to Amphetamine Is Sufficient to Induce Long-Term Behavioral, Neuroendocrine, and Neurochemical Sensitization in Rats. **The Journal of Neuroscience**, v.19, p.9579-9586, 1999(a).
- VANDERSCHUREN, L.J.M.J, DE VRIES T.J,WARDEH, G, HOGENBOOM F.A.C.M, SCHOFFELMEER, A.N.M. A single exposure to morphine induces long-lasting behavioural and neurochemical sensitization in rats. **European Journal of Neuroscience**, v.14, p1533-1538, 2001(b).
- WOLF ME, WHITE FJ, NASSAR R, BROODERSON RJ, KHANSA MR. Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 264,p.249-255,1993.