

TITO, M.A.; RODRIGUES, R.M.P.; GUIMARÃES, J.P.; GUIMARÃES, K.A.G. Caninos superiores impactados bilateralmente. **RGO**, v.56, n.2, p.15-19, 2008.

VASCONCELOS, R.J.H.; OLIVEIRA, D.M.; MELO L.A.C.; GONÇALVES, R.B. Predominância dos pacientes que apresentam dentes impactados. **Rev Cir Traumat Buco-Maxilo-Fac.** v.3, n.1, p.43-47, jan/mar 2003.

VERRI, V.A. Estudo clínico-radiográfico da incidência dos dentes inclusos em 3.000 indivíduos. **Rev Assoc Paul Cir Dent.** v.27, p.274-279, 1973.

WEISMANN, R.; ROSA, E.L.S. Transplante autógeno de germe dental. Considerações e relato de caso. **Revista Odonto Ciência.** v.2, n.3, p.7-11, 1990.

EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE O SISTEMA REPRODUTOR FEMININO DE RATAS WISTAR

SILVA, Ana Cláudia da.; MAGALINI, Ana Paula.; Santos, Daiane C. Ferreira dos. - Enfermagem – Centro Universitário “Barão de Mauá”; MALFARÁ, Wilson Roberto.; CRISCI, Ana Rosa*. - Docentes do Departamento de Farmacologia do Centro Universitário “Barão de Mauá”

*Autor para correspondência e-mail: criscicozac@netsite.com.br

Recebido em: 02/09/2017
Aprovação final em: 13/12/2017

RESUMO

A obesidade é fator de risco para diversas outras doenças tornando a pessoa obesa mais propensa a desenvolver problemas como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, entre outras. Dos fármacos antiobesidade, destaca-se a Sibutramina, utilizada como antidepressivo e após algum tempo constatou-se o seu potencial efeito emagrecedor. Esta investigação teve como objetivo avaliar os efeitos da sibutramina sobre o sistema reprodutor feminino de ratas Wistar. Os animais foram distribuídos em 2 grupos com 10 animais cada grupo: o grupo 1 (controle) recebeu 0,3mL de soro fisiológico (SF) a 0,9%, o grupo 2 recebeu 15mg/Kg de peso diluído em 0,3mL de água destilada de sibutramina, por gavagem, diariamente, durante 24 dias. Após esse período os animais foram previamente anestesiados para coleta de sangue por punção cardíaca em seguida os animais foram eutanasiados de acordo com as normas do Comitê de ética e pesquisa animal (CEPan). Os ovários e o útero foram fixados em formol 10% e corados com Hematoxilina/Eosina (H.E.) O peso corpóreo das ratas foi influenciado significativamente ($p < 0,001$) pelo tratamento com sibutramina, em comparação ao grupo controle, assim como o consumo alimentar e hídrico, o grupo que recebeu tratamento com sibutramina ingeriu menos ração e água comparados ao grupo controle. Na histopatologia encontrou-se no ovário folículos atresícos e intensa vascularização no estroma ovariano e no útero acentuadas projeções papilares e intensa proliferação epitelial. Conclui-se que a administração da sibutramina, na dosagem utilizada nesta pesquisa, reduziu o ganho de peso nas ratas e alterou o parênquima normal dos tecidos reprodutivos de ratas Wistar.⁷

Palavras- Chave: Sibutramina; Sistema reprodutor feminino; Obesidade.

EFFECTS OF SIBUTRAMINE ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF FEMALE WISTAR RATS

ABSTRACT

Obesity is a risk factor for several other diseases making the obese person more likely to develop problems such as hypertension, cardiovascular disease, type 2 diabetes, among others. Of the anti-obesity drugs, Sibutramine, used as an antidepressant, stands out after some time and its potential weight loss effect was verified. This research aims to evaluate the effects of sibutramine on the female reproductive system of Wistar rats. The animals were divided into 2 groups with 10 animals each: group 1 (control) received 0.3 mL of 0.9% SF, group 2 received 15 mg / kg of body weight diluted in 0.3 mL of sibutramine distilled water, by gavage, daily, for 24 days. After this period the animals were previously anesthetized for blood collection by cardiac puncture and then the animals were euthanized according to the norms of the Ethics Committee and Animal Research (ECAR). The ovaries and uterus were fixed in 10% formaldehyde and stained with HE. The body weight of the rats was significantly influenced ($p < 0.001$) by treatment with sibutramine compared to the control group, as well as food and water consumption,

the group that treated with sibutramine ingested less ration and water compared to the control group. In the histopathology, in the ovary were found atrestic follicles and intense vascularization in the ovarian stroma and, in the uterus, marked papillary projections and intense epithelial proliferation. It is concluded that the administration of sibutramine, in the dosage used in this research, reduced the weight gain in rats and altered the normal parenchyma of the reproductive tissues of Wistar rats.

KEYWORDS: Sibutramine; Female reproductive system; Obesity.

INTRODUÇÃO

A grande prevalência da obesidade, fator agravante no desenvolvimento de doenças crônicas, acabou se tornando um grande problema de saúde pública. Segundo “A Pesquisa de Orçamentos Familiares” realizada pelo IBGE em 2008/09 conclui-se aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil, atingindo os valores de aproximadamente 49% e 15% da população. Houve, ao longo de 34 anos, um aumento de sobrepeso de três vezes para homens e duas para mulheres (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Com esse aumento expressivo da obesidade surge simultaneamente uma grande demanda por métodos eficazes para o emagrecimento, o que muitas vezes envolve tratamento farmacológico. São muitas as causas da doença, em que o excesso de peso pode estar ligado à genética da pessoa, maus hábitos alimentares ou até mesmo disfunções endócrinas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Entretanto os medicamentos não devem ser utilizados com finalidades estéticas sendo recomendados como um complemento da dieta, exercício, aconselhamento nutricional e tratamento comportamental, uma vez que o uso das drogas não garante a eficácia na perda ou no controle do peso após a cessação da terapia medicamentosa.

Diante de um leque de fármacos antiobesidade,

destaca-se a Sibutramina, que inicialmente foi utilizado como antidepressivo e após algum tempo constatou-se o seu potencial efeito emagrecedor. Tal droga age no hipotálamo inibindo a recaptção da serotonina e da noradrelina. A serotonina é um neurotransmissor que promove estimulação da musculatura lisa, regulação do sono, do humor e do apetite (BELLENTANI, 2011; RANG et al., 2006).

O grande diferencial desse fármaco é que ele não é um inibidor de apetite e sim um sacietógeno, desencadeando uma diminuição do consumo alimentar, aumento da sensação de saciedade, do gasto energético e da própria termogênese, fazendo com que indivíduos que possuam indicação, além de perderem peso com a administração do medicamento, diminuam também a concentração de colesterol total, triglicerídeos, LDL e hemoglobina glicosilada. Portanto, é necessária ciência de que tal medicamento só é indicado quando dietas e exercícios físicos tornaram-se insuficientes devido à alta ansiedade e fome excessiva, e que mesmo com a ingesta desse medicamento a reeducação alimentar e a atividade física continuam indispensáveis.

Por outro lado, a Sibutramina parece aumentar o risco de eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos com doenças cardiovasculares preexistentes, demonstrando que ela não deve ser prescrita para esse tipo de paciente. Em fevereiro de 2011, a ANVISA convocou a classe médica para uma reunião pública com o intuito de proibir os medicamentos emagrecedores que agem no SNC (Sistema Nervoso Central), dentre eles a Sibutramina, alegando que tal droga tem baixa efetividade na redução do peso, além de poder causar aumento do risco cardiovascular nos usuários. Entretanto, a decisão foi adiada por resistência de médicos, farmacêuticos e usuários do medicamento, defendendo a idéia de que o órgão responsável deveria mudar as regras de indicação do fármaco e aumentar a fiscalização de venda dos emagrecedores, pois a sua proibição iria aumentar a comercialização irregular das drogas, ficando então os pacientes sem o devido acompanhamento médico durante o tratamento (NACCARATO;

LAGO, 2014). Atualmente a Sibutramina tem venda proibida em vários países da Europa, mas no Brasil sua venda é controlada pela ANVISA e regulamentada pela portaria 344/1998.

Os profissionais da saúde tendo o conhecimento teórico a respeito dos efeitos do uso da sibutramina, serão capazes de orientar melhor seus pacientes principalmente aqueles que utilizam com finalidades estéticas, quanto aos riscos que possam causar doses administradas sem controle e orientação. Embora esse medicamento no Brasil tenha controle de venda, é importante entender os possíveis malefícios no sistema reprodutor feminino.

METODOLOGIA

Foram utilizadas para este experimento, 20 ratas albinas *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, com aproximadamente 30 semanas e peso médio de 250 gramas, as quais foram alojadas no biotério do Centro Universitário Barão de Mauá.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Conselho do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal – CEPAN sob o nº 250/16.

Durante todo o experimento os animais foram mantidos no biotério em condições controladas de temperatura e em regime de luz de 12hs/12hs, água ad-libitum e ração balanceada.

Depois de identificados, os grupos foram distribuídos em gaiolas com um animal em cada gaiola.

Os animais foram distribuídos em 2 grupos com 10 animais cada grupo: o grupo 1 (controle) recebeu SF a 0,9%, o grupo 2 recebeu sibutramina, como segue o esquema abaixo:

G1 Controle - 0,3 mL SF 0,9% por via intragástrica a cada 24 horas.

G2 Tratado: 15mg/ Kg de peso diluído em 0,3mL de água destilada.

Durante 24 (vinte e quatro) dias os animais receberam o a sibutramina e a solução fisiológica 0,9%, e foram pesados diariamente para o controle do peso.

Após esse período os animais foram previamente anestesiados com a associação de cloridrato de

ketamina (100mg/kg), cloridrato de xilazina (6mg/kg) Tiopental sódico (40mg/Kg) de acordo com a literatura estudada (WAYNFORTH; FLECKNELL, 1992).

Com os animais anestesiados uma amostra de 10ml de sangue foi coletada por punção cardíaca, o sangue foi centrifugado após a coleta e o soro obtido foi separado em alíquotas e armazenado em temperatura de 2 a 8°C; para posterior análise bioquímica foram utilizados kits comerciais Dialab® por meio do método de espectrofotometria.

Em seguida os animais foram eutanasiados por aprofundamento anestésico com Tiopental sódico na dose de 40mg/Kg IP.

Os ovários e o útero foram pesados e fixados em formol 10% e corados com técnicas histológicas de rotina para pesquisar possíveis alterações morfológicas.

Os animais foram acondicionados em sacos plásticos, identificados como risco biológico e levados ao freezer (-20°) até a coleta, esta é feita pela prefeitura (coleta de resíduos infectantes), em carros especiais e levados para incineração.

Em relação ao teste estatístico utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, para comparação de duas médias, neste caso, dois grupos com 10 indivíduos são suficientes (SIEGEL; CASTELLAN JUNIOR, 2006).

RESULTADOS

Resultados estatísticos

O peso corpóreo das ratas foi influenciado significativamente ($p < 0,001$) pelo tratamento com sibutramina, em comparação ao grupo controle (tabela 1).

O consumo alimentar e hídrico foram registrados durante todo período experimental, e em ambas as dosagens encontrou-se diferenças estatísticas significativas (Tabela 1), o grupo que recebeu tratamento com sibutramina ingeriu menos ração e água comparados ao grupo controle.

O lipidograma também foi analisado, observou-se uma diminuição em todos os parâmetros dosados no grupo que recebeu tratamento com sibutramina,

entretanto, não apresentou em nenhum desses parâmetros diferença estatística significativa (tabela 2).

O peso dos órgãos reprodutivos foram avaliados e observou-se uma diminuição no peso dos ovários

direito e esquerdo com diferença estatística significativa (tabela 3), com o útero houve um aumento do peso porem, sem diferença estatística significativa (tabela 3).

Tabela 1 - Análise do peso, consumo hídrico e alimentar dos dois grupos experimentais.

Variável	Grupo						p - v a l o r teste t
	controle			sibutramina			
	Média	DP	n	Média	DP	n	
Ração	27,38	8,21	10	24,08	9,77	10	0,0005
Água	47,50	18,89		42,84	22,31		0,0307
Peso	292,34	31,50		274,66	26,31		< 0,001
Qtde Ing	0,35	0,03		0,33	0,032		< 0,001

Tabela 2 - Parâmetros do lipidograma dos dois grupos experimentais.

Lipídios	Tratamentos				p-Valor*
	Controle		Sibutramina		
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Colesterol total	80,27	19,39	67,31	14,88	0,28
HDL	59,30	13,25	49,52	8,76	0,07
Triglicérides	77,60	33,35	60,00	23,79	0,19

*teste t-Student

Tabela 3 - Peso dos ovários e útero dos dois grupos experimentais.

Variável	Grupo						p-valor teste t
	controle			sibutramina			
	Média	DP	n	Média	DP	n	
ÚTERO	0,57	0,13	10	0,64	0,19	10	0,3182
OVÁRIO D	0,11	0,02	10	0,09	0,01	10	0,0410
OVÁRIO E	0,11	0,02	10	0,08	0,01	10	0,0108

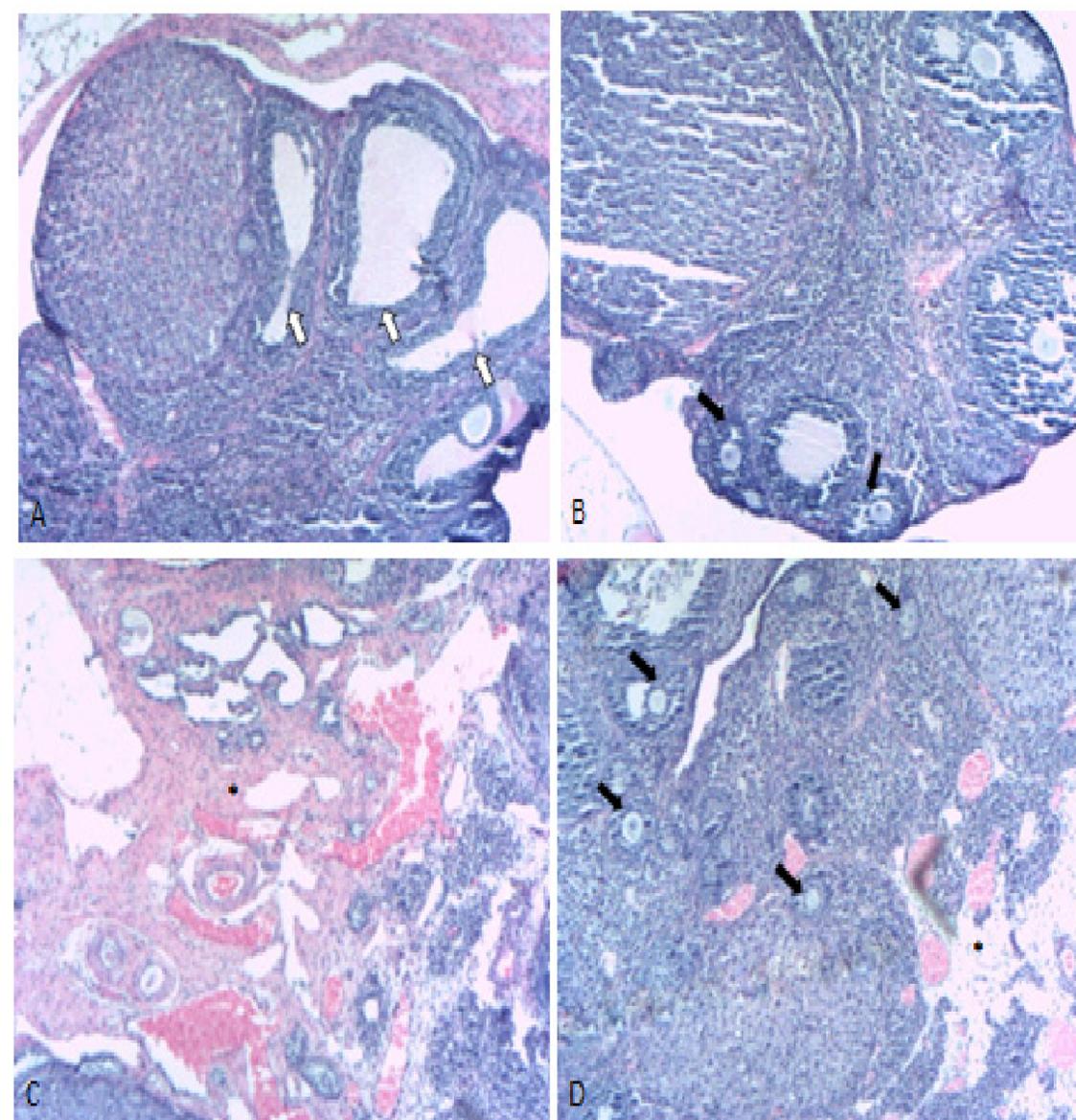
Resultados histopatológicos

Análise histopatológica do ovário

Observou-se nos aspectos histopatológicos do ovário das ratas que receberam tratamento com sibutramina uma redução na quantidade de folículos em crescimento (fig 1 A), grande quantidade de folículos atresícos (fig.1 A, seta branca curta), e um

estroma ovariano altamente vascularizado (fig. 1C asterisco), quando comparado ao grupo controle que recebeu soro fisiológico 0,9% (fig. 1 B) que apresentaram aspecto ovariano normal, presença de folículos em crescimento (fig. 1 B, seta preta curta), com estroma ovariano pouco vascularizado (fig. 1D, asterisco).

Figura 1 - Fotomicrografias de ovário de ratas. Em A e C grupos submetidos ao tratamento com sibutramina e em B e D grupo controle. Coloração: H.E. Aumento de 4X.

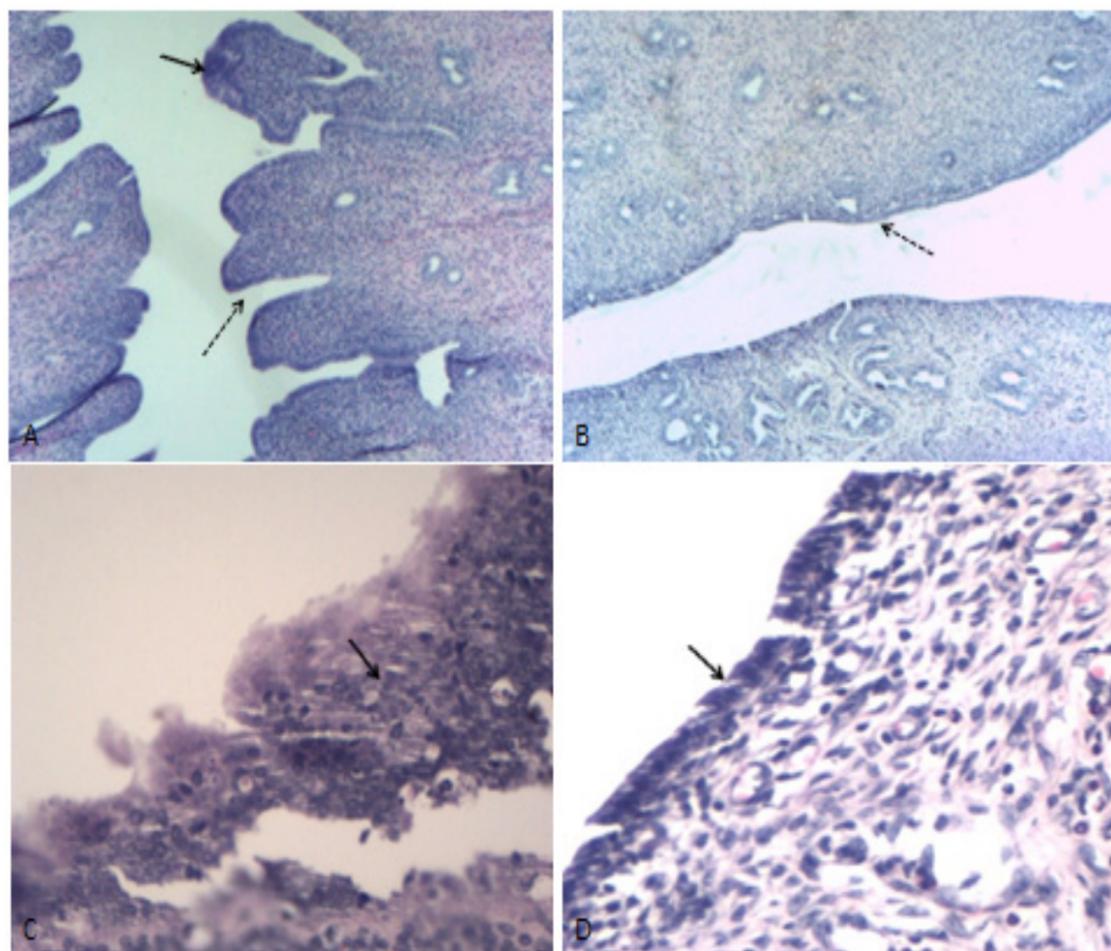


Análise histopatológica do útero das ratas

Nos aspectos histopatológicos do útero das ratas que receberam tratamento com sibutramina observa-se uma irregularidade na camada mucosa com algumas projeções papilares (fig.2 A seta

pontilhada), e na figura 1 C, seta preta, observou-se um proliferação do epitélio, essas alterações não são encontradas no útero das ratas do grupo controle, onde, há uma regularidade da mucosa (fig 2B seta pontilhada) apresentando epitélio com características normais (fig. 2D seta preta).

Figura 2 - Fotomicrografias de útero de ratas. Em A e C grupos submetidos ao tratamento com sibutramina e em B e D grupo controle. Coloração: H.E. Aumento de 4X



DISCUSSÃO

Neste estudo procurou-se avaliar os efeitos da sibutramina sobre o aparelho reprodutor feminino, ovário e útero, em ratos Wistar. Outros parâmetros também foram analisados como, o peso dos animais durante todos os procedimentos experimentais, uma vez que a dosagem da sibutramina a ser administrada diariamente dependia do peso dos

animais. O consumo alimentar e hídrico também foram dosados diariamente, e foram encontradas diferenças significativas nestes parâmetros, os animais que ingeriram sibutramina comeram e beberam menos comparados ao grupo controle, nossos achados se coadunam com os resultados de James et al. (2010) que analisou indivíduos obesos cardiopatas que ingeriram sibutramina.

Na presente investigação os órgãos reprodutivos também foram pesados, os ovários direito e esquerdo tiveram o peso diminuído no grupo que ingeriu sibutramina, porém nenhuma alteração de peso foi constatada no útero, pouco encontrou-se na literatura referências ao peso dos órgãos de animais experimentais que ingeriram sibutramina, em discordância com Mulla et al. (2010) que não encontraram diferenças significativas na pesagem dos órgãos reprodutivos. O lipidograma também sofreu alterações, ocorreu a diminuição de triglicérides, colesterol total e HDL, porém, sem alterações estatísticas significativas, como os encontrados por James et al (2010).

Para se definir a dosagem de sibutramina aplicada em cada animal, procurou-se na literatura alguns relatos onde nas dosagens de 2,83mg/Kg (HU et al., 2004), de 30mg/Kg e de 100mg/Kg (MULLA et al., 2010), ocorriam diminuição de peso corporal. Entretanto, de acordo com Mulla et al. (2010) e Bellentani (2011) em machos, houve ausência de alteração no peso corpóreo após o tratamento com o fármaco na dose de 10 mg/kg.

Essas discrepâncias estão relacionadas com o tipo de animal, seu estado nutricional, a linhagem, o sexo e a duração do experimento, padronizou-se diante disso a dosagem de 15mg/Kg para ratas albinas *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, com aproximadamente 30 semanas e peso médio de 250 gramas (não obesas). Na presente investigação a foliculogênese foi alterada pelo tratamento das ratas com a sibutramina, houve uma redução dos folículos de crescimento e uma grande atresia folicular, esses resultados estão em concordância com Kido e Camargo (2010) que também trataram ratas com sibutramina.

Embora no presente estudo não tenham sido pesquisadas as dosagens hormonais de FSH (hormônio folículo estimulante), encontrou-se a mesma redução de folículos ovarianos encontrado por Rehavi et al (2000), comprovando a ação inibidora da sibutramina na recaptção de serotonina reduzindo os níveis de FSH. Em relação aos aspectos histopatológicos do útero encontrou-

se alterações na camada mucosa, com projeções papilares e proliferação epitelial, assim como, Camargo e Gonçalves (2013) que na dosagem de 15mg/Kg de peso de sibutramina em ratas também encontrou áreas de epitélio estratificado com uma desorganização na citoarquitetura da parede uterina, atribuindo essas alterações a diminuição de estradiol causada pela falta da serotonina.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a administração da sibutramina, na dosagem utilizada nesta pesquisa, reduziu o ganho de peso nas ratas e alterou o parênquima normal dos tecidos reprodutivos de ratas Wistar. Considera-se um importante resultado para que o profissional da Enfermagem tenha subsídios para orientar a população feminina, ainda em idade fértil, que faça o uso deste medicamento.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarma no 01, de 28 de janeiro de 2010.** Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 05 fev. 2016.

BELLENTANI, Fernanda Furlanetto. **Efeitos da sibutramina sobre o sistema reprodutor masculino de ratos.** 2011. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/87767>>. Acesso em: 17 out. 2016.

CAMARGO, I. C. C.; GONÇALVES, J. G. S. Assessment of the effects promoted by sibutramine, associated or not to nicotine, in reproductive tissues of albino female rats. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 29, n. 6, p.2066-2076, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA

E ESTATÍSTICA. Pesquisas de orçamentos familiares, 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. **IBGE**, Rio de Janeiro, 130 p, 2010. Disponível em : <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/70/553a23f27da68.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

JAMES, W. Philip T. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 10, p.905-917, 2010

KIDO, L. A.; CAMARGO, I.C.C. Avaliação histológica dos ovários e útero de ratas não obesas, submetidas ao tratamento experimental com sibutramina. In: REUNIÃO ANUAL FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL., 25 2010, Águas de Lindóia. **Programa e resumos**. São Paulo: FeSBE, 2010. p. 113 - 113. Disponível em: <http://www.fesbe.org.br/fesbe2010/FESBE2010_programa_090810.pdf>. Acesso em: 17 out. 2016.

MULLA, Mohmad Sadik A. et al. Safety evaluation of sibutramine in Wistar rats. **African Journal of Basic and Applied Sciences**, Deira, v. 2, n. 5-6, p.128-134, 2010.

NACCARATO, Monique Campos; LAGO, Eloi Marcos de Oliveira. Uso dos anorexígenos anfepramona e sibutramina: benefício ou prejuízo à saúde? **Revista Saúde**, Guarulhos, v. 8, n. 1/2, p.66-72, 2014.

RANG, Humphrey et al. Rang and Dale's Pharmacology. 6. ed. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 2006. 776 p.

REHAVI, Moshe et al. Suppression of serum gonadal steroids in rats by chronic treatment with dopamine and serotonin reuptake inhibitors. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 10, n. 3, p.145-150, 2000.

SIEGEL, Sidney; CASTELLAN JUNIOR, N John. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 448 p.

WAYNFORT, H. B.; FLECKNELL, Paul. Methods of obtaining body fluids. In: WAYNFORT, H. B.; FLECKNELL, Paul. **Experimental and surgical technique in the rat**. Londres: Academic Press, 1992. p. 68-88.

Artigo de Revisão
