

O TRATAMENTO COM LÍTIO ALTERA O CONSUMO DE ALIMENTO DOCE E RAÇÃO NORMAL DE BIOTÉRIO¹

José Menna Oliveira²; Luísa Amália Diehl³; Letícia Ferreira Pettenuzzo⁴; Carla Dalmaz⁵; Elizabete Rocha da Rocha⁶.

¹ Fomento: CNPq, Capes and FINEP/Rede IBN 01.06.0842-00.

² Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. josemennaoliveira@gmail.com

³ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. diehl.luisa@gmail.com

⁴ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. leticia Pettenuzzo@yahoo.com.br

⁵ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. carladalmaz@yahoo.com.br

⁶ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. beterocha1385@yahoo.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: Ganho de peso é um efeito indesejável do tratamento com lítio, cujos mecanismos podem estar associados a um aumento no apetite. Nossos objetivos são avaliar se a administração de lítio é capaz de induzir um consumo aumentado de alimento doce e de ração normal. **MÉTODO:** Ratos machos Wistar foram alimentados com ração normal ou ração contendo lítio por 14 dias. Após habituação, os animais foram testados em diferentes dias quanto a consumo de alimento doce, ração normal, e ração normal após 24 horas de privação alimentar. **RESULTADOS:** Os animais tratados com lítio apresentaram consumo elevado de alimento doce e ração normal. Após privação alimentar, o consumo de ração não diferiu entre os grupos. As latências para início do consumo foram reduzidas nos animais tratados com lítio. **CONCLUSÃO:** O consumo alimentar aumentado pode estar envolvido no ganho de peso induzido por lítio.

Palavras-chave: lítio, obesidade, apetite, ganho de peso

ABSTRACT

INTRODUCTION: Weight gain is an undesirable effect of lithium treatment. It is possible that increased appetite contributes to this effect. Our aims are to evaluate if lithium treatment is able to induce increased consumption of sweet food and normal chow. **METHOD:** Male Wistar rats were fed with normal or lithium containing chow for 14 days. After habituation they were tested in different days to consumption of sweet food, normal chow and normal chow after 24h-food deprivation. **RESULTS:** In all measures lithium treated animals had an elevated intake of sweet food and normal chow except after deprivation, when there was not differences between groups. Latencies to begin to eat were reduced in lithium treated animals. **CONCLUSION:** Increased food intake may be involved in lithium induced weight gain.

Keywords: lithium, obesity, appetite, weight gain

INTRODUÇÃO

Ganho de peso é um efeito indesejável do tratamento a longo prazo com lítio, e um dos motivos de má adesão ao tratamento^{1,2}. O mecanismo deste efeito não é conhecido, embora sugira-se que interferências no metabolismo e no sistema de trocas renais estejam envolvidas³. É também possível que, ao menos em parte, o ganho de peso com lítio esteja associado a modificações no apetite e nos hábitos alimentares dos pacientes. Nesse sentido, um estudo prévio de nosso grupo demonstrou que a administração de lítio por 4 semanas na ração de fêmeas Wistar aumentou o consumo de alimento doce (pellets do cereal Froot-Loops® – Kellog's) durante 3 minutos de exposição a este alimento⁴.

Tendo em vista que: (1) muitos seres humanos são expostos a grande oferta de alimentos calóricos; e (2) a hipótese de alterações no comportamento alimentar como causa do ganho de peso implicaria na manutenção de um consumo alterado – nossos objetivos no presente trabalho são avaliar os efeitos do tratamento com lítio sobre o consumo de alimento doce e ração normal, durante um período mais longo – 40 minutos (min) – de exposição ao alimento.

MÉTODO

Ratos machos Wistar (n=18, 90-120 dias, 293-347g) receberam ração normal ou preparada com lítio como descrito previamente⁵ (2,5 mg LiCl + 17 mg NaCl por grama de ração) durante 35 dias, exceto no intervalo de 24 horas de privação alimentar (vide abaixo). Após 14 dias de tratamento, os animais foram habituados em caixas individuais contendo alimento doce (10 pellets do cereal Froot-Loops® - Kellog's) e testados quanto a consumo de alimento doce, ração normal e ração normal após 24 horas de privação alimentar. Os testes consistiam na exposição ao alimento durante 40 min: no caso de alimento doce, 8 sessões de 3 min nas caixas individuais contendo o alimento, intercaladas por 2 min nas caixas-moradia; no caso da ração normal, 4 sessões de 5 min nas caixas individuais intercaladas por 5 min nas caixas-moradia. Mensuravam-se em cada sessão as latências para início de consumo e a quantidade de alimento ingerida. A análise estatística foi realizada através do teste *t* para amostras independentes ou da ANOVA de medidas

repetidas quando indicado, e os valores expressos como média \pm erro padrão. Uma diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$. Os animais foram tratados de acordo com os princípios de ética em pesquisa institucionais.

RESULTADOS

Os animais tratados com lítio exibiram em todas as medidas aumento no consumo de alimento doce e de ração normal, ingerindo no total $29,4 \pm 4,7$ pellets doces em comparação com $9,9 \pm 2$ nos animais controle ($t_{1,8} = -3,851$, $p < 0,001$) (Fig. 1A) e 5086 ± 877 mg de ração normal em comparação com 168 ± 152 nos controles ($t_{1,6} = -5,522$, $p < 0,001$) (Fig. 1B). Após privação de alimento ambos os grupos exibiam aumento no consumo, sem diferença entre si (Fig. 1C).

Os animais tratados com lítio exibiam menor latência que os controles para iniciar o consumo tanto de alimento doce ($211,2 \pm 140,6$ segundos para os tratados com lítio e $801 \pm 89,6$ segundos para os controles, $t_{1,8} = 3,536$, $p = 0,003$), como de ração normal (217 ± 164 segundos para os tratados com lítio e 971 ± 130 segundos para os controles, $t_{1,6} = 3,608$, $p < 0,005$). Após privação alimentar não houve diferenças entre os grupos quanto às latências. A latência para consumo de doce (mas não de ração normal) inicialmente diminuía e em seguida aumentava nos animais controle, enquanto se mantinha reduzida ao longo do tempo nos animais tratados com lítio (ANOVA de medidas repetidas, $p = 0,03$).

DISCUSSÃO

Neste experimento a administração do lítio levou a maior consumo tanto de alimento doce como de ração normal, e a menor latência para início de consumo. Em animais de laboratório, a taxa de ingestão normal diminui discretamente durante uma refeição, e em sessões repetidas de observação as latências para começar uma refeição diminuem e em seguida aumentam⁶. Nos animais tratados com lítio, as latências se mantinham reduzidas.

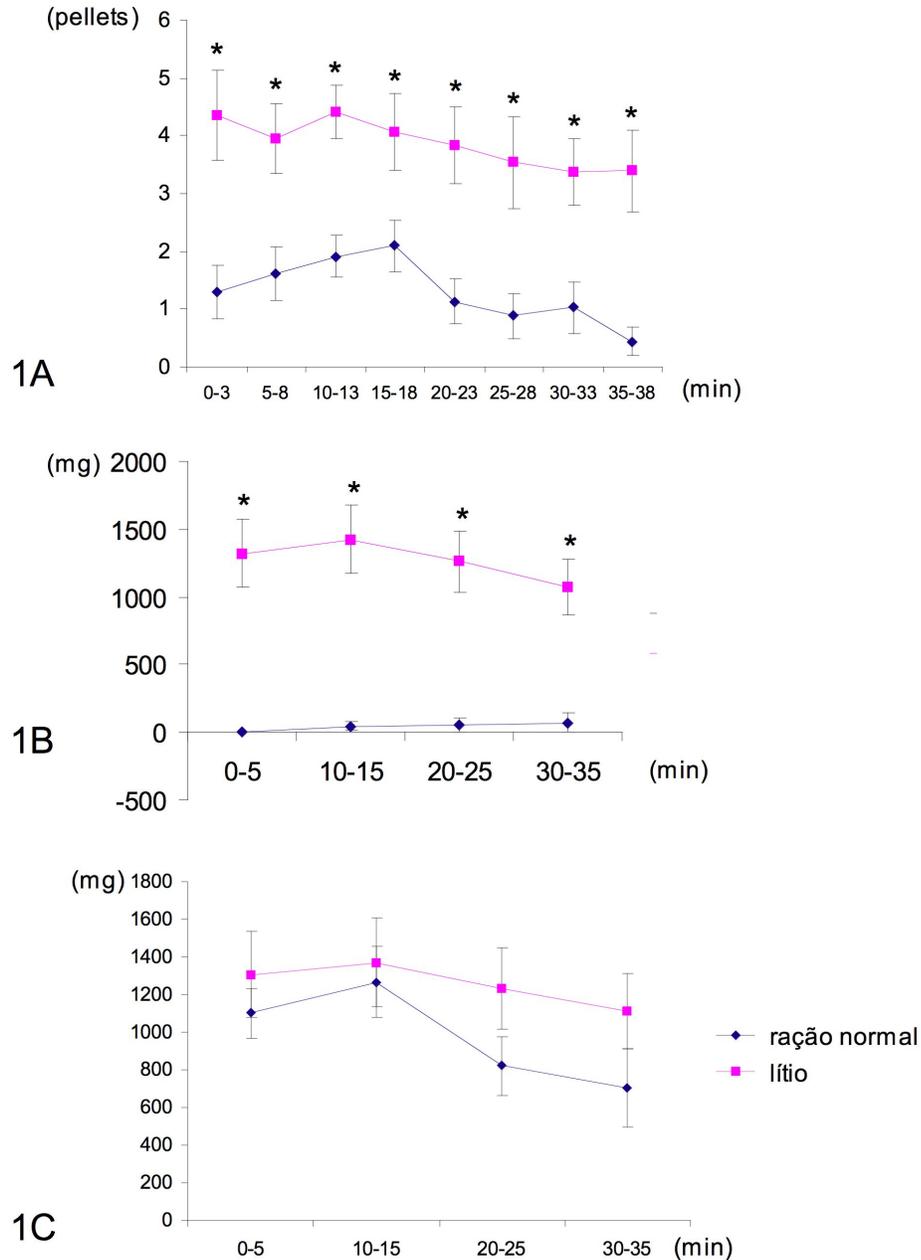


Fig. 1: consumo de alimento. **1A:** consumo de alimento doce, $*p < 0,001$; **1B:** consumo de ração normal sem privação, $*p < 0,001$; **1C:** consumo de ração normal após privação alimentar.

Tais resultados falam a favor de uma interferência do tratamento com lítio sobre os sistemas reguladores do apetite e saciedade, e sugerem que uma ingestão aumentada de alimentos pode contribuir para o ganho de peso observado em alguns pacientes em uso de

lítio. Após a privação alimentar, ambos grupos apresentaram consumo elevado, sem diferenças entre si. Interpretamos que, independentemente da privação, os animais tratados com lítio comem tão rápido quanto podem e, mesmo quando dispõem de alimento nas caixas-moradia, comportam-se como os animais em privação alimentar.

O consumo de alimento é regulado por um sistema complexo envolvendo componentes periféricos e eferências prosencefálicas que convergem em regiões caudais do tronco cerebral⁷. Em diversos componentes dessa circuitaria observam-se alvos moleculares do lítio, como os sistemas de transdução de sinal IP₃-DAG⁸, AMPc⁹ e Ácido araquidônico¹⁰, sugerindo possíveis explicações farmacodinâmicas para a influência do lítio sobre o comportamento alimentar e constituindo possíveis objetos de estudos futuros.

Embora se tenha observado aumento no consumo alimentar, a técnica experimental utilizada não modela ganho de peso: em trabalhos anteriores demonstrou-se um retardo no ganho de peso normal em animais tratados com lítio nas primeiras duas semanas de tratamento, e uma tendência para redução de peso em comparação com os controles em determinados pontos específicos do experimento^{11,4}. Uma possível explicação para isso é o fato de que nesses experimentos alimentos de alto valor calórico foram disponibilizados apenas durante os testes e procedimentos de habituação, enquanto humanos em tratamento com lítio têm acesso irrestrito a esse tipo de alimento.

Até onde é de nosso conhecimento a literatura sobre a influência do tratamento com lítio no consumo alimentar de humanos é escassa, possivelmente por dificuldades de mensurar de forma confiável a ingestão alimentar por longos períodos. Em um pequeno estudo envolvendo 5 voluntários em litioterapia com níveis séricos entre 0,5 e 0,8 mmol/L, foi demonstrado um discreto aumento no consumo em uma refeição específica, embora os indivíduos tratados não tenham experimentado aumento de peso¹².

Com mais de meio século de uso, o lítio ainda é peça fundamental no tratamento do transtorno bipolar¹³. Embora dados recentes apontem para um menor ganho de peso na manutenção do tratamento com lítio em comparação com outros estabilizadores do humor¹⁴, este ainda é um parefeito relevante. Nossos resultados somam-se aos esforços no sentido de compreender mecanismos de efeitos adversos deste fármaco e desenvolver estratégias que melhorem a adesão ao tratamento.

CONCLUSÃO

Em animais de laboratório o tratamento com lítio aumentou o consumo de alimento doce e de ração normal. Consumo alimentar aumentado pode estar envolvido no ganho de peso induzido pelo tratamento com lítio.

REFERÊNCIAS

- (1) Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1988;8:323-30.
- (2) Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera JL, de Burguera M, de Baptista E, Weiss S, Hernández L. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28:35-44.
- (3) Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:270-6.
- (4) Oliveira JM. Efeitos do tratamento com lítio e/ou estradiol sobre um modelo de estresse crônico variado [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
- (5) Rocha E, Rodnight R. Chronic administration of lithium chloride increases immunodetectable glial fibrillary acidic protein in the rat hippocampus. *J Neurochem* 1994;63:1582-4.
- (6) Clifton PG. Eating. In: Whishaw IQ, Kolb B, ed. *The Behavior of the Laboratory Rat*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 197-206.
- (7) Schwartz GJ. Brainstem integrative function in the central nervous system control of food intake. *Forum Nutr*. 2010;63:141-51.
- (8) Serretti A, Drago A, De Ronchi D. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta). *Curr Med Chem*. 2009;16:1917-48.

(9) Wiborg O, Krüger T, Jakobsen SN. Region-selective effects of long-term lithium and carbamazepine administration on cyclic AMP levels in rat brain. *Pharmacol Toxicol.* 1999;84:88-93.

(10) Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28:35-44.

(11) Vasconcellos APS. Avaliação da atividade neuroprotetora e antidepressiva do tratamento com lítio em um modelo de estresse crônico variado [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.

(12) Chen Y, Goodall E, Silverstone T. The effects of lithium on body weight and food intake in normal subjects – a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992;7:51-4.

(13) Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology.* 2010;62:27-35.

(14) Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord.* 2009;11:77-83.