

**EFEITOS DA FLUOXETINA - UM INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) - SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO, PARÂMETROS METABÓLICOS E ANSIEDADE EM RATAS WISTAR SUBMETIDAS A DIETA NORMAL, RESTRIÇÃO ALIMENTAR OU DIETA HIPERCALÓRICA<sup>1</sup>**

*Cristiane Wojeicchowsk<sup>2</sup>  
Patrícia Santos<sup>3</sup>*

**RESUMO:** A restrição alimentar (DR) moderada causa acentuada redução do peso corporal e hiperatividade locomotora em animais, além de alterações metabólicas como redução da glicemia, insulina, T<sub>4</sub>, peso corporal, aumento da atividade adrenal e da longevidade. O tratamento com dietas hipercalóricas (DH) a longo prazo em animais induz obesidade, intolerância a glicose e hiperlipidemia, entre outros efeitos. A Serotonina (5-HT) é um neurotransmissor com papel muito relevante no controle da ingestão alimentar, além de diversos comportamentos e emoções como a atividade motora e a ansiedade. Portanto o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da injeção de fluoxetina (10 mg/Kg, por via intraperitoneal) em ratas adolescentes submetidas a dieta normal (DN, grupo controle), restrição alimentar moderada (40% DR) ou dieta hipercalórica (DH) sobre parâmetros metabólicos como a variação de peso corporal, ingestão alimentar, glicose, colesterol e triglicerídeos plasmáticos, bem como sobre o comportamento avaliada no Labirinto em cruz Elevado (LCE) – um modelo animal de avaliação da ansiedade e atividade locomotora. Para isto foram utilizadas ratas Wistar adolescentes, 28-42 dias, foram divididas em 3 grupos tratados com dieta normal (DN, n=5), RA moderada (n=6) ou DC (n=6) por 7 dias. Diariamente, avaliou-se o peso dos animais e o consumo de água e alimento. Após este período os animais foram submetidos duas sessões (S1 e S2) no LCE (intervalo de 24 h), e o sangue foi coletado para dosagem de glicose, colesterol [C] e triglicerídeos [TG]. Os resultados principais obtidos neste trabalho demonstraram que a fluoxetina foi capaz de inibir a hiperatividade locomotora, a significativa perda de peso e o efeito ansiolítico no LCE, normalmente observado em modelos animais de indução de anorexia. Por outro lado o tratamento com fluoxetina injetável por 7 dias não causou efeito anorexígeno nos animais submetidos a DH, mas inibiu o ganho de peso excessivo em relação ao grupo controle, que costuma ocorrer neste modelo de indução de obesidade/ excesso de peso. Além disto, a fluoxetina inibiu a ingestão preferencial de alimentos com maior concentração de carboidratos/ lipídeos, que costuma ocorrer com a DH. Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que a fluoxetina pode ser uma droga útil no tratamento da anorexia nervosa, bem como de utilidade no gerenciamento da obesidade e excesso de peso, associada a outras medidas; corroborando assim os resultados de outros trabalhos com animais e seres humanos da literatura científica.

**Palavras chave:** Restrição alimentar. Dieta hipercalórica. Fluoxetina

**ABSTRACT:** The food restriction (DR) moderate cause marked reduction in body weight and locomotor hyperactivity in animals as well as metabolic changes such as reduction of blood glucose, insulin, T<sub>4</sub>, body weight, increased adrenal activity and longevity. Treatment with hypercaloric diet (DH) long-term animal induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia, among other effects. The Serotonin (5-HT) is a neurotransmitter with very relevant role in controlling food intake, and various behaviors and emotions such as anxiety and motor activity. Therefore the objective of this

study was to evaluate the effect of injection of fluoxetine (10 mg / kg, via intraperitoneal) in adolescent rats subjected to normal diet (ND, control group), moderate food restriction (40% DR) or diet did (DH) on metabolic parameters such as changes in body weight, food intake, glucose, plasma cholesterol and triglycerides, as well as the behavior assessed in the elevated plus-maze (EPM) - an animal model for assessment of anxiety and locomotor activity. For this adolescent Wistar rats were used, 28-42 days, were divided into 3 groups treated with normal diet (ND, n = 5), moderate RA (n = 6) or DC (n = 6) for 7 days. Daily, evaluated the weight of the animals and consumption of food and water. After this period the animals underwent two sessions (S1 and S2) at LCE (range, 24 pm), and blood was collected for determination of glucose, cholesterol [C] and triglycerides [TG]. The main results obtained in this study showed that fluoxetine was able to inhibit the locomotor hyperactivity, a significant weight loss and anxiolytic effect in EPM, usually observed in animal models of induced anorexia. Furthermore injectable treatment with fluoxetine for 7 days caused no anorexigenic effect in animals submitted to DH, but inhibited the excessive weight gain in the control group, which usually occurs in this model, induction of obesity / overweight. Moreover, fluoxetine inhibited the preferential intake of foods with high concentration of carbohydrates / lipids, which usually occurs with the DH. The results of this study suggest that fluoxetine may be a useful drug in the treatment of anorexia nervosa as well as utility in the management of obesity and overweight, associated with other measures, thus corroborating the results of other studies on animals and humans the scientific literature.

**Key words:** Food restriction. Diet did. Fluoxetine

## INTRODUÇÃO

Tem sido demonstrado em vários estudos que o sistema de neurotransmissão serotoninérgica está intimamente ligado à regulação do comportamento alimentar e transtornos de ansiedade em humanos e em modelos animais. Os transtornos alimentares, como a anorexia e bulimia são mais comuns no sexo feminino, especialmente em adolescentes. Tem sido demonstrado na literatura que drogas antidepressivas que agem sobre a transmissão serotoninérgica (5-HT) podem causar redução da ingestão de alimentos e diminuição do peso corpóreo.

Já existem muitos trabalhos realizados com pacientes que sofrem de transtornos alimentares, utilizando drogas que agem sobre a neurotransmissão serotoninérgica como a Fluoxetina - sendo esta droga classicamente conhecida como inibidora seletiva da recaptção de serotonina (ISRS), com intuito de observar a eficácia destas drogas no tratamento de transtornos alimentares. Com relação a bulimia, os resultados tem sido animadores, entretanto na anorexia nervosa os resultados com fluoxetina tem sido inconclusivos e contraditórios em diferentes pesquisas publicadas.

Neste trabalho foram utilizados um modelo animal de anorexia - restrição alimentar, restrição de 40% em relação ao consumo médio normal de alimento - ou um modelo animal de ganho de peso/ obesidade em animais (ratas fêmeas adolescentes) – dieta hipercalórica (também chamada de “dieta de cafeteria”, contendo alimentos variados ricos em carboidratos e/ou lipídeos) – além de um grupo controle (dieta padrão – ração) realizados a curto prazo, concomitante com a administração parenteral de Fluoxetina diariamente. No período experimental foram monitorados a ingestão de alimento e água, parâmetros metabólicos (glicose, colesterol e triglicérides plasmáticos e peso corporal) e o comportamento (utilizando um modelo animal de ansiedade).

O LCE (labirinto em cruz) é um modelo animal de ansiedade que baseia-se na verificação de que ratos e outros roedores evitam locais abertos e elevados. Quando neles confinados, mostram sinais

de medo – congelamento, defecção e micção – e aumento do nível plasmático do hormônio do estresse, cortisona.

Do ponto de vista comportamental, tem sido demonstrado que a restrição alimentar por curto período de tempo é ansiolítica em ratos machos adultos e fêmeas adolescentes no Labirinto em Cruz Elevado (LCE) (GENN *et al.*, 2003; INOUE *et al.*, 2004), enquanto que a restrição alimentar por longo período induz prejuízo cognitivo em ratos machos (YANAI *et al.*, 2004). Também tem sido proposto que muitos dos efeitos benéficos da restrição calórica acima mencionados podem ser mediados pelo sistema nervoso (MATTSON, 2005). Porém, a literatura é carente no tocante a estudos envolvendo as conseqüências comportamentais e cognitivas de dietas hipercalóricas em ratos. Considerando que a Fluoxetina é utilizada clinicamente para tratar vários tipos de transtornos de ansiedade e existem trabalhos sugerindo grande influência dos níveis de serotonina na ansiedade, também avaliamos neste trabalho o impacto do tratamento com fluoxetina no LCE.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizadas ratas do biotério da UnC – campus Caçador, com idade entre 28 – 42 dias (adolescentes), sendo alojadas em gaiolas individuais por 7 dias antes do início do experimento para adaptação. Durante o período de adaptação dos animais no biotério do laboratório, os mesmos foram mantidos em ciclo claro – escuro (12hs/ 12 hs), com temperatura controlada ( $23 \pm 1$  °C), com livre acesso a água e ração, e as gaiolas foram limpas a cada 2 dias. Após o período de adaptação, os animais receberam dieta normal (ração padrão), restrição alimentar ou dieta hipercalórica (item 3.2), tendo livre acesso à água.

Os animais (ratas Wistar adolescentes) foram divididos em 3 grupos experimentais, cada um com um regime alimentar:

- Grupo 1 - Dieta Normal (DN): os animais receberam um total de 40 g de ração (Nuvilab) diariamente, durante 7 dias, sendo que o consumo médio de ratas fêmeas nesta idade é de 15 g.
- Grupo 2 – Restrição Alimentar (DR): os animais receberam 9 g (40% de restrição em relação ao consumo normal de alimentos) de ração (Nuvilab) diariamente, durante 7 dias.
- Grupo 3 – Dieta Hipercalórica (DH): os animais receberam uma alimentação composta por 40 g de uma dieta, sendo que nos dias 1 e 2 a dieta era composta por 10g de bolacha sortida, 10g de cheetos, 10g de ração e 10g de rosca; nos dia 3 e 4 composta por 10g de suspiro, 10g de ração, 10g de baconzitos e 10g de pé de moleque e, assim sucessivamente até de completar os sete dias.

A droga utilizada foi a Fluoxetina, dissolvida em soro fisiológico na concentração de 1mg/ml e administrada na dose de 10mg/kg por via intraperitoneal (i.p.). A solução foi administrada diariamente em todos os animais no início da tarde durante os 7 dias de experimento com a administração das dietas.

Durante os 7 dias de experimento com as dietas de restrição, dieta normal ou dieta hipercalórica os animais foram pesados diariamente, assim como a água consumida e quantidade de alimento ingerido. A solução de Fluoxetina foi administrada na dose de 10mg/Kg diariamente em todos os animais por via intraperitoneal, no início da tarde durante os 7 dias de experimento com a administração das dietas.

Os parâmetros avaliados foram:

- Variação de peso corporal total e diária (% do peso inicial),
- Consumo diário de água e alimentos,
- LCE: % de entradas e % de tempo de permanência nos braços abertos do LCE, número de entradas nos braços fechados do LCE (atividade locomotora), e comportamento de avaliação de risco durante o trial 1 e trial 2.
- Níveis plasmáticos de glicose (método: Enzimático-Colorimétrico), colesterol (determinação por método enzimático) e ácidos graxos (teste Calorimétrico Enzimático usando glicerol-3-fosfato-oxidase (GOP)).

Os dados obtidos foram anotados diariamente, representados em gráficos e tabelas na forma de média mais ou menos erro padrão da média. Os dados foram analisados utilizando Análise de Variância (ANOVA). Os valores de probabilidade menores que 5% ( $p < 0,05$ ) serão considerados significativos.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos e animais da UnC – Caçador e considerado aprovado para execução.

Foram realizados treinamentos prévios com os envolvidos na experimentação com animais sobre as formas de imobilização, tratamento com drogas, limpeza e manipulação dos ratos pela professora orientadora.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Efeitos do tratamento com Fluoxetina em ratas Wistar adolescentes submetidas a dieta de restrição (DR - 40%), dieta hipercalórica (DH) ou dieta normal (DN - controle) sobre a variação do peso corporal e concentração plasmática de glicose, colesterol e triglicerídeos.**

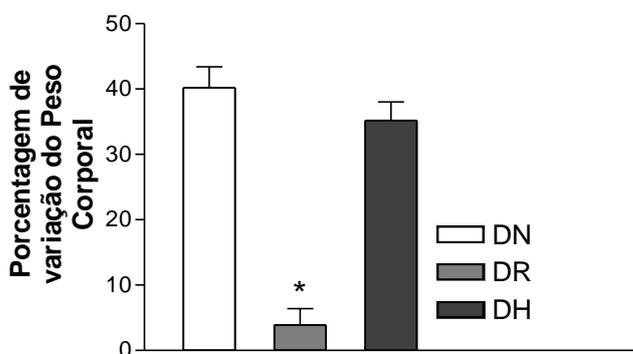


Figura 1 – Porcentagem de variação do peso corporal em ratas Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a 3 diferentes dietas: DN – ração/controle (n = 5 animais), DR – restrição alimentar de 40% (n = 6 animais), DH – dieta hipercalórica (n = 6 animais), por 7 dias.

Tem sido demonstrado que animais submetidos a dietas hipercalóricas, algumas conhecidas como dietas de cafeteria, exibem ganho de peso excessivo associado à hipertensão, alteração da expressão hipotalâmica de receptores de leptina e outros neuropeptídeos (PLUT *et al.*, 2001), intolerância a glicose, hiperinsulinemia, obesidade e hiperlipidemia (AKIYAMA *et al.*, 1996), além de alterações no padrão de expressão de receptores nucleares envolvidos no controle do balanço energético, tais como o receptor de ácido retinóico e receptor de T<sub>3</sub> (REDONNET *et al.*, 2001).

Neste experimento, observamos que o tratamento com fluoxetina inibiu o ganho de peso excessivo em comparação ao controle, normalmente induzido pela DH (figura 1). Além disto, os animais tratados com fluoxetina não apresentaram aumento do colesterol plasmático, entretanto os triglicérides plasmáticos foram significativamente aumentados (figura 2).

Por outro lado, os resultados deste trabalho demonstraram que o tratamento com fluoxetina inibiu a perda significativa de peso corporal (figura 1) característica dos modelos de restrição alimentar (DR), além de diminuir significativamente a concentração plasmática de glicose (figura 2). O resultado do tratamento sobre a inibição da perda de peso corrobora resultados da literatura que tem demonstrado possibilidades de aplicação da fluoxetina no tratamento da anorexia nervosa, além de estudos em animais com fluoxetina em modelos de restrição alimentar onde doses similares desta droga inibiram a perda de peso e hiperatividade locomotora induzidas classicamente neste modelo de anorexia (ALTEMUS *et al.*, 1996).

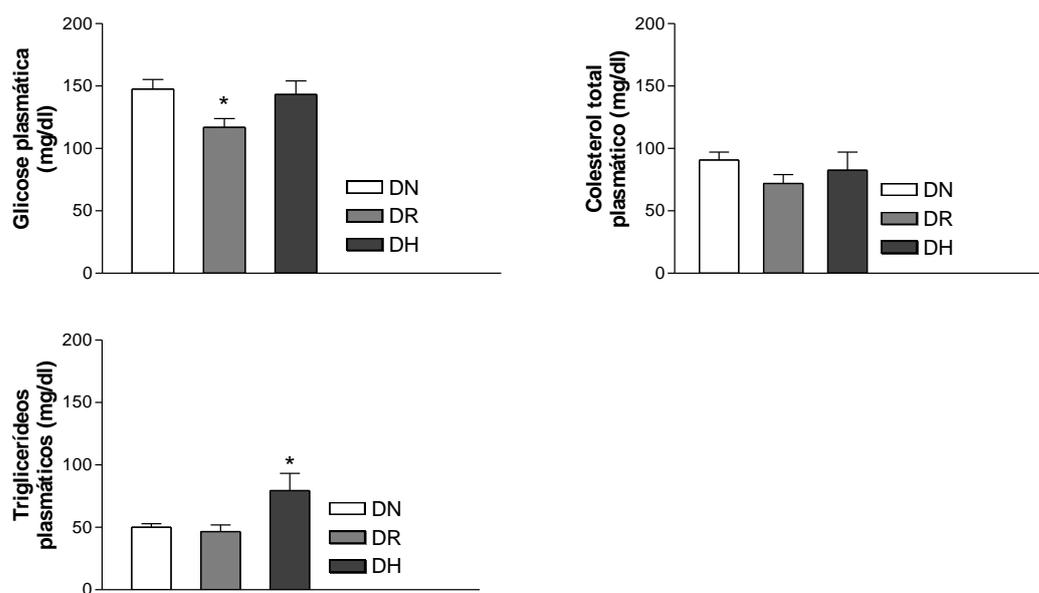


Figura 2 – Concentrações plasmáticas de glicose, colesterol total e triglicérides em ratos Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a 3 diferentes dietas: DN – ração/controle (n = 5 animais), DR – restrição alimentar de 40% (n = 6 animais), DH – dieta hipercalórica (n = 6 animais), por 7 dias.

Com relação às alterações do metabolismo de lipídeos desfavoráveis surgidas precocemente com dietas hipercalóricas observadas em diversos estudos na literatura, a maior parte dos estudos é feito a longo prazo em animais. Entretanto foi realizado um estudo com ratos machos submetidos a uma dieta indutora de obesidade por 8 dias e demonstrou-se alteração dos níveis plasmáticos de colesterol, bem como alteração da expressão de receptores relacionados ao controle da taxa de metabolismo (como o receptor de hormônio tireoideano T<sub>3</sub>) no fígado e tecido adiposo branco após apenas 8 dias de dieta embora só tenha sido observado alteração significativa do peso corporal após 28 dias de tratamento (REDONNET *et al.*, 2001).

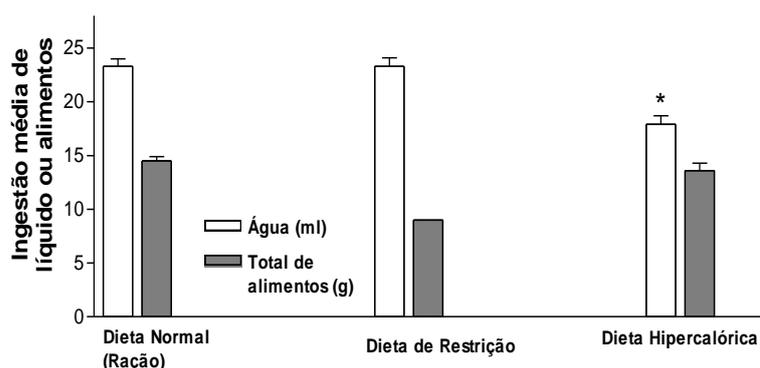


Figura 3 – Ingestão média de alimento (gramas) e água (ml) em ratas Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a 3 diferentes dietas: DN – ração/controle (n = 5 animais), DR – restrição alimentar de 40% (n = 6 animais), DH – dieta hipercalórica (n = 6 animais), por 7 dias.

Neste trabalho os animais tratados com DR receberam uma quantidade de ração fixa por dia – 9g, que corresponde a 40% de redução em relação à média de consumo de alimento em animais controle do mesmo sexo e idade. Em relação ao total de alimento consumido, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo controle (DN, tratado somente com ração) e o grupo tratado com DH, o que sugere que a fluoxetina na dose utilizada e tempo de administração (7 dias) não causou efeito anorexígeno.

Entretanto com relação a preferência por tipos de alimentos da DH, os animais tratados com Fluoxetina demonstraram uma clara preferência pela ração Nuvilab® (comida padrão para roedores em laboratórios e biotérios) em relação a outros componentes mais palatáveis, os quais possuem altos teores de carboidratos e/ou lipídeos (vide materiais e métodos). Este resultado corrobora resultados de diversos trabalhos na literatura que mostram uma diminuição no consumo de macronutrientes como carboidratos e lipídeos em animais de laboratório e humanos tratados com drogas serotoninérgicas como a fluoxetina (PIJL et al., 1991).

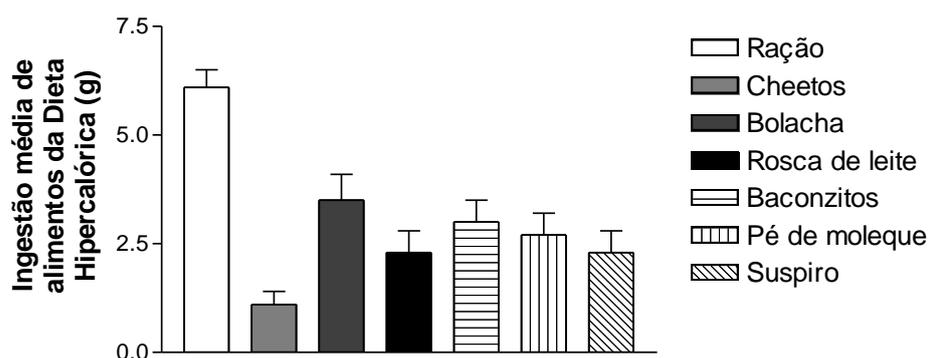


Figura 4 – Ingestão média dos vários tipos de alimentos componentes da dieta hipercalórica (DH) por ratas Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a DH por 7 dias (n = 6 animais).

Adicionalmente, em trabalhos recentes de nosso laboratório, observamos que em animais (ratas fêmeas adolescentes) controle (sem tratamento com drogas) submetidos à mesma dieta hipercalórica por 7 dias, o consumo de alimentos como a bolacha e o pé – de – moleque foi comparável ao consumo de ração e maior que o consumo das ratas de mesma idade tratadas com fluoxetina (dados em fase de publicação na revista *European Journal of Neuroscience*). Isto sugere

que o tratamento com fluoxetina é capaz de diminuir o consumo de alimentos com maior teor de carboidratos e lipídeos, ainda que os animais de mesmo sexo/ espécie e idade sejam capazes de adquirir rapidamente (7 dias) hábito de consumo destes alimentos comparável à ração padrão utilizada.

**Efeitos do tratamento com Fluoxetina em ratas Wistar adolescentes submetidas a dieta de restrição (DR - 40%), dieta hipercalórica (DH) ou dieta normal (DN - controle) sobre o comportamento – ansiedade e atividade locomotora – avaliado no Labirinto em Cruz Elevado**

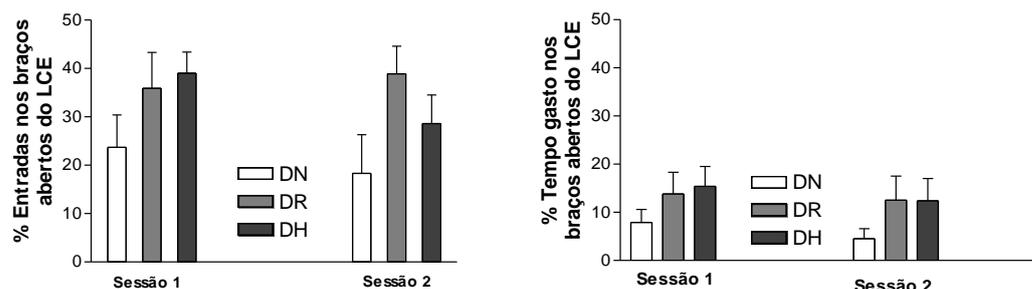


Figura 5 – Porcentagem de exploração dos braços abertos do LCE na primeira exposição (sessão 1) e segunda exposição (sessão 2 - 24 horas após) avaliada em ratas Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a 3 diferentes dietas: DN – ração/controle (n = 5 animais), DR – restrição alimentar de 40% (n = 6 animais), DH – dieta hipercalórica (n = 6 animais), por 7 dias.

A restrição alimentar é utilizada como modelo animal de anorexia nervosa, e compartilha com esta patologia a rápida diminuição do peso corporal, acompanhada de aumento da atividade motora.

Estudos recentes tem demonstrado que a restrição alimentar induz aumento da atividade motora basal e induzida por drogas psicoestimulantes como as anfetaminas, a auto-administração de drogas e as propriedades de recompensa de drogas como a cocaína. Alguns autores sugerem que estes efeitos são consequência do aumento da sensibilidade do sistema nervoso central, e os sinais metabólicos induzidos pela restrição sugeridos como envolvidos na sensibilização dos substratos neurais propostos com base nos dados atualmente disponíveis são a glicose sanguínea, leptina, insulina e a corticosterona.

Por outro lado estudos recentes demonstraram que restrição alimentar por curto período causa efeito ansiolítico no Labirinto em Cruz Elevado (LCE) em ratos machos adultos e fêmeas adolescentes (GENN et al., 2003; INOUE et al., 2004), já a restrição alimentar a longo prazo tem demonstrado prejuízo cognitivo em ratos machos (YANAI et al., 2004).

Os resultados do tratamento com fluoxetina sobre o comportamento avaliado no LCE, de maior impacto, observados neste trabalho foram a inibição da hiperatividade (evidenciada por aumento de entradas nos braços fechados do LCE) que costuma classicamente ser induzida pela DR (figura 6), bem como, o bloqueio do efeito ansiolítico (evidenciado através do aumento da exploração dos braços abertos no LCE) que costuma ser induzido pela DR (figura 5), o que não ocorreu nos animais tratados com fluoxetina e DR.

Estes resultados sobre o comportamento estão de acordo com dados da literatura que mostram efeito contrário ao ansiolítico (ansio gênico, aumento dos parâmetros de ansiedade no LCE) da fluoxetina em animais tratados com DR (SILVA et al., 1999), além de diminuição da hiperatividade locomotora de ratos submetidas a DR tratados com fluoxetina (ALTEMUS et al., 1996).

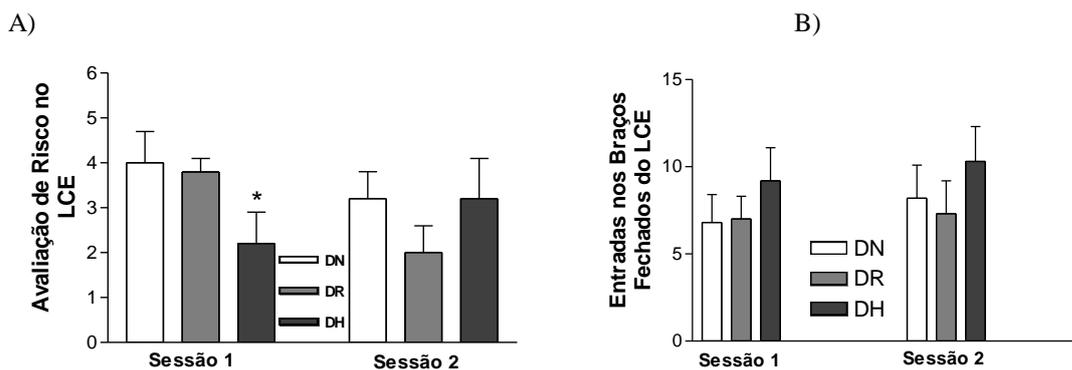


Figura 6 – A: Avaliação de risco ao tentar sair dos braços fechados para os braços abertos do LCE; B: Número de entradas nos braços fechados do LCE (atividade locomotora), avaliados na primeira exposição (sessão 1) e segunda exposição (sessão 2 - 24 horas após) de ratas Wistar adolescentes tratadas com Fluoxetina 10 mg/Kg por via i.p. e submetidas a 3 diferentes dietas: DN – ração/controle (n = 5 animais), DR – restrição alimentar de 40% (n = 6 animais), DH – dieta hipercalórica (n = 6 animais), por 7 dias.

Com relação aos efeitos da DH sobre o comportamento, os dados ainda são escassos na literatura, entretanto trabalhos recentes em nosso laboratório demonstraram que a DH em ratas fêmeas por 7 dias, altera apenas o comportamento de avaliação de risco (AR) no LCE, o que sugere efeito ansiogênico sutil, visto que não altera a exploração dos braços abertos do LCE (SANTOS et al., 2008).

Curiosamente, observou-se neste trabalho que a fluoxetina alterou seletivamente este parâmetro (AR) nos animais tratados com DH e avaliados no LCE, de modo exatamente contrário ao observado anteriormente, o que sugere a possibilidade de a fluoxetina estar causando um bloqueio do efeito ansiogênico induzido pela DH observado em trabalhos anteriores com ratos controle, e adicionalmente estar causando um efeito ansiolítico neste animais tratados com fluoxetina e DH (figura 6).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho observamos que a fluoxetina foi capaz de inibir a hiperatividade locomotora, a significativa perda de peso e o efeito ansiolítico no LCE, normalmente observado em modelos animais de indução de anorexia.

Sendo que o tratamento com fluoxetina injetável por 7 dias não causou efeito anorexígeno nos animais submetidos a DH, mas inibiu o ganho de peso excessivo que costuma ocorrer neste modelo de indução de obesidade/ excesso de peso. Além disto, a fluoxetina inibiu a ingestão preferencial de alimentos com maior concentração de carboidratos/ lipídeos, que costuma ocorrer com a DH.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que a fluoxetina pode ser uma droga útil no tratamento da anorexia nervosa, bem como de utilidade no gerenciamento da obesidade e excesso de peso, associada a outras medidas; corroborando assim os resultados de outros trabalhos com animais e seres humanos da literatura científica.

**REFERÊNCIAS**

- AKIYAMA, T. et al. High – fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hiperlipidemia in normal adult male Wistar rat. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 31: 27-35, 1996.
- ALTEMUS, M. et al. Effect of serotonergic agents on food-restriction-induced hyperactivity. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 53(1): 123-131, 1996.
- APPOLINARIO, J. C.; BACALTCHUK, J. **Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares**. Disponível em <<http://www.scielo.br>>. Acesso dia 12 de setembro de 2007.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- BLUM, J.W. et al. Reduced and compensatory growth; endocrine and metabolic changes during food restriction and refeeding in steers. **J Nutr.**, 115(4): 417-424, 1985.
- CURI, R. et al. Metabolic performance of free fed rats subjected to prolonged fast as compared to the metabolic pattern in rats under long term food restriction. **Am. J. Physiol.**, 238(3): 253-257, 1980.
- DAVIS, C.; CLARIDGE, G. the eating disorders as addiction; a psychobiological perspective. **Addictive Behaviors**, 23(4): 463-475, 1998.
- ERICSSON, M.; POSTON II, W.S.C.; FOREIT, J.P. Common biological pathways in eating disorders and obesity. **Addictive Behaviors**, 21: 733-743, 1996.
- GELIEBTER, A.; AVERSA, A. Emotional eating in overweight, normal weight and underweight individuals. **Eating Behaviors**, 3: 341-347, 2003.
- GENN, F. et al. Age associated sex differences in response to food deprivation in two animal tests of anxiety. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 27: 155-161, 2003.
- GUR, E. et al. The differential effects of food restriction on 5-HT1A and 5-HT1B receptor mediated control of serotonergic transmission in the hippocampus and hypothalamus of rats. **Nutr. Neurosci.**, 6(3): 169-175, 2003.
- HAIDER, S.; HALEEM, D.J. Decreases of brain serotonin following a food restriction schedule for 4 weeks in male and female rats. **Med. Sci. Monit.**, 6(6): 1061-1067, 2000.
- INOUE, K. et al. Reduction of anxiety after restricted feeding in the rat; implication for eating disorders. **Biol. Psychiatry**, 55: 1075-1081, 2004.
- JORGE, S.D. et al. Effects of sibutramine on anxiety – related behaviors in rats. **Pharmacological Research**, 50: 517-522, 2004.
- KANG, M. et al. Ectopic expression of serotonin – positive neurons in the hypothalamus associated with a significant serotonin decrease in the midbrain of food restricted rats. **Neuroscience Letters**, 314: 25-28, 2001.
- KAPLAN, H. et al. **Compêndio de Psiquiatria**. 7. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2002; p. 548

- LIEPA, G.U. et al. Food restriction as a modulator of age related changes in serum lipids. **J. Nutr.**, 100(12): 1389-1397, 1970.
- LUCKI, I. The Spectrum of Behaviors Influenced by Serotonin. **Biol. Psychiatry**, 44; 151-162, 1998.
- MATTSON, M.P. Energy intake, meal frequency and health: a neurobiological perspective. **Annu. Rev. Nutr.**, 25: 237-260, 2005.
- PIJL, H. et al. Effect of serotonin re-uptake inhibition by fluoxetine on body weight and spontaneous food choice in obesity. **Int J Obes.**, 15(3): 237-242, 1991.
- PLUT, C. et al. Obesity and hypertension: influence of cafeteria diet on the hypothalamic expression of leptin receptors and neuropeptides. **American Journal of Hypertension**, 14(4): p. 314, 2001.
- RAMOS, J.D.; SANTOS, P. Efeitos da Restrição alimentar ou Dieta Hipercalórica sobre o peso corporal, ansiedade e memória de ratas adultas. Relatório final de projeto de pesquisa do FAP apresentado na Universidade do Contestado – UnC, campus Caçador/ SC, 2008
- REDONNET, A. et al. Exposure to an obesity – inducing diet early affects the pattern of expression of peroxisome proliferator, retinoic acid, and triiodothyronine nuclear receptors in the rat. **Metabolism**, 50(10): 1161-1167, 2001.
- ROTHWELL, N.J.; SAVILLE, M.E.; STOCK, M.J. Effects of feeding a "cafeteria" diet on energy balance and diet-induced thermogenesis in four strains of rat. **J Nutr.**, 112 (8): 1515 – 1524, 1982.
- SANTOS, P.; RAMOS, J.D.; ZANCANARO, V.; FARIA M.S. Efeitos da restrição alimentar e "dieta de cafeteria" sobre o peso corporal, parâmetros metabólicos e comportamento de ratas adolescentes no labirinto em cruz elevado (LCE). Livro de resumos da FESBE – XXIII Reunião Anual da FESBE, **Resumo** 1282-1. Águas de Lindóia – São Paulo, 19 – 23 de agosto de 2008.
- SILVA, M.T. et al. Anxiogenic-like effect of acute and chronic fluoxetine on rats tested on the Elevated plus-maze. **Braz J Med Biol Res.**, 32(3): 333 – 339, 1999.
- SCHWARTZ, M.W. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**, 404: 661-671, 2000.
- SIEGFRIED, Z. et al. Animal models in the investigation of anorexia. **Physiology & Behavior**, 79: 39-45, 2003.
- STAMATAKIS, E.A.; HETHERINGTON, M.M. Neuroimaging in eating disorders. **Nutr. Neurosci.**, 6(6):325-334, 2003.
- WURTMAN, J.J.; WURTAMN, R.J. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. **Science**, 198(4322): 1178 – 1180, 1977.
- YANAI, S.; OKAICHI, Y.; OKAICHI, H. Long-term dietary restriction causes negative effects on cognitive functions in rats. **Neurobiology of Aging**, 25: 325-332, 2004.

---

<sup>1</sup> Artigo de conclusão de Projeto de Pesquisa financiado pelo Fundo de Apoio à Pesquisa (FAP) na forma de bolsa de pesquisa

<sup>2</sup> Cristiane Wojeicchowski: acadêmica da 9ª fase do curso de Farmácia UnC/Caçador. E-mail: Cristiane\_w83@hotmail.com

<sup>3</sup> Patrícia Santos: professora orientadora – UnC/ Caçador; Farmacêutica Bioquímica, professora de Farmacologia e Atenção Farmacêutica na UnC – campus Caçador, Mestre em Farmacologia – UFSC, Doutoranda em Neurociências - UFSC. E-mail: [patriciasanbr@yahoo.com.br](mailto:patriciasanbr@yahoo.com.br)