

**Universidade do Vale do Paraíba
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento**

Waldemar Boueri Junior

**Avaliação da composição corporal de ratos machos após a
administração de fosfatidilcolina**

São José dos Campos, SP

2006

Waldemar Boueri Junior

**Avaliação da composição corporal de ratos machos após a
administração de fosfatidilcolina**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Wellington Ribeiro

São José dos Campos, SP

2006

B776a

Boueri Junior, Waldemar

Avaliação da composição corporal de ratos machos após a administração de fosfatidilcolina. / Waldemar Boueri Junior. São José dos Campos: Univap, 2006.

1 disco laser. Color.

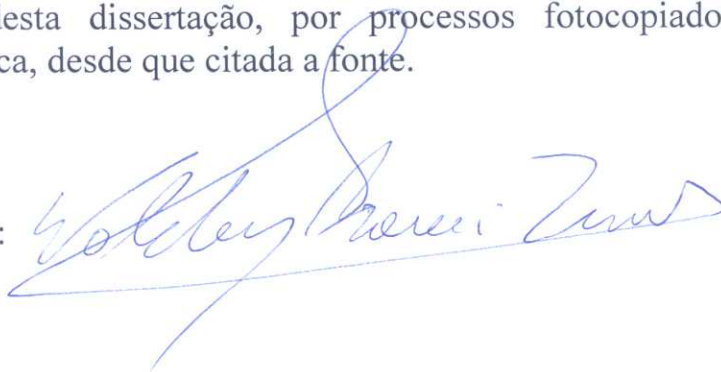
Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2006.

1. Fosfolípido 2. Fosfatidilcolina 3. Gorduras 4. Fígado 5. Farmacologia I. Ribeiro, Wellington, III. Título

CDU: 615.038

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores ou transmissão eletrônica, desde que citada a fonte.

Assinatura do aluno:



Data: 19/12/2006

“AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RATOS MACHOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE FOSFATIDILCOLINA”

Waldemar Boueri Junior

Banca Examinadora:

Prof. Dr. **RODRIGO ALEXIS LAZO OSORIO** (UNIVAP) _____

Prof. Dr. **WELLINGTON RIBEIRO** (UNIVAP) _____

Prof. Dr. **SEBASTIÃO GOBBI** (UNESP) _____

Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco

Diretor do IP&D – UniVap

**Dedico este trabalho a Jesus (autor e consumidor da minha fé), minha esposa e
minha filha.**

Agradeço ao Prof. Dr. Wellington Ribeiro, orientador do trabalho por proporcionar um maior amadurecimento no mundo científico.

“Avaliação da composição corporal de ratos machos após a administração de fosfatidilcolina”

Resumo

Fármacos têm dado uma forte contribuição para o combate e ajuda ao controle da obesidade. Encontra-se como opção a Fosfatidilcolina, sua concentração e composição parecem influir diretamente na integridade e funcionamento das membranas. Supõe-se que o uso deste fosfolípido aumente a solubilidade do colesterol, trazendo benefícios como alterar a composição de depósitos de gordura e inibir a agregação plaquetária. O presente estudo objetivou pesquisar a influência da fosfatidilcolina na composição corporal e sua ação hepatotóxica. Foram utilizados 36 ratos machos Wistar, divididos em três grupos: Grupo Controle, Grupo Terapêutico – 1mg/Kg corporal de fosfatidilcolina e Grupo Supra – 2 mg/Kg corporal de fosfatidilcolina, semanalmente durante 5 semanas após as 12 semanas do período de ganho de peso. Após o sacrifício, foram coletadas amostras de sangue para análise das atividades enzimáticas plasmática da aspartato aminotransferases, alanina aminotransferases e gama glutamil transferase, perfil lipídico e creatinina e também determinada a composição corporal dos animais. Diferenças estatísticas não foram encontradas nas análises enzimáticas plasmáticas, no perfil lipídico e também quanto à creatinina. Já o índice de correlação entre a massa corporal total e a massa de gordura relacionado com intervalo de confiança teve o coeficiente $r^2=0,1399$ e a correlação entre a massa corporal total e a massa magra, teve o coeficiente $r^2=0,4877$. Os resultados sugerem que a administração subcutânea de fosfatidilcolina na dose de 2 mg/Kg corporal no período 5 semanas em aplicações semanais, reduz a massa gorda do peso total. Sabe-se ainda que a administração subcutânea nas doses de 1mg e 2 mg por Kg corporal em 5 semanas com aplicações semanais não produz efeitos tóxicos.

Palavras-chave: Fosfolípido, massa gorda e Toxidade Hepática.

“BODY COMPOSITION EVALUATION IN MALE RATS AFTER PHOSPHATIDILCOLINE ADMINISTRATION ”

Abstract

Drugs have given a heavy contribution to the combat and help of fat control. One of the choices is Phosphatidilcholine, its concentration and composition seems to influence directly in membrane integrity and functioning. Supposing that the use of this phospholipid increases the cholesterol solution, bringing benefits like the composition change of fat deposits and plaque joint inhibition. The present study aimed to search the Phosphatidilcholine influence in body composition and its hepatotoxic actions. eighteen male rats Wistar, were studied and divided into three groups: Control Group, Therapeutic Group – 1 mg/Kg in the body mass of Phosphatidilcholine and Double Group – 2 mg/Kg in the body mass of Phosphatidilcholine, weekly during 5 weeks after 12 weeks of the got weight gain period. Following the sacrifice, blood samples were collected to analyse the plasmatic enzymatic activities of the aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase, the lipidic profile and creatinine and also assessed the animals body composition. Statistics differences were not found regarding plasmatic enzymatic analysis, the lipidic profile and also the creatinine. However the analogic rate between total body mass and fat mass related reached r^2 coefficient of determination of 0,14 and the relationship between the total body mass and lean mass thin weight related presented the coefficient $r^2 = 0,48$. The results suggest that the subcutaneous administration of Phosphatidilcholine in dose of 2 mg/Kg of body mass during five weeks with weekly application reduce the fat mass amount of the total mass. It is also known that the subcutaneous administration in doses of 1 mg and 2 mg of body mass during five weeks with weekly application do not produce toxic effects.

Key-words: Phospholipid, fat mass and hepatic toxicity.

Lista de Figuras

Figura 01 – Média da Concentração Plasmática da Enzima AST	17
Figura 02 – Média da Concentração Plasmática da Enzima ALT	17
Figura 03 – Média da Concentração Plasmática da Enzima GGT	18
Figura 04 – Média da Concentração Plasmática do HDL	19
Figura 05 – Média da Concentração Plasmática do LDL	19
Figura 06 – Média da Concentração Plasmática do VLDL	20
Figura 07 – Média da Concentração Plasmática do Colesterol	20
Figura 08 – Média da Concentração Plasmática de Creatinina	21
Figura 09 – Média da Massa Corporal	21
Figura 10 – Média da Massa Magra	22
Figura 11 – Média da Massa corporal Total sem Água	23
Figura 12 – Média do Percentual de Água	23
Figura 13 – Média da Quantidade de gordura	24
Figura 14 – Intervalo de Confiança e Coeficiente da quantidade da Massa Total em relação a massa gorda	24
Figura 15 – Intervalo de Confiança e Coeficiente da quantidade da Massa Total Corporal em relação à Massa Magra	25

Lista de Tabelas

Tabela 01–Média da Concentração Plasmática da Enzima ALT,AST e GGT	14
Tabela 02–Média da Concentração Plasmática da Enzima HDL,LDL e VLDL	16
Tabela 03–Média da Concentração Plasmática do Colesterol e Creatinina.....	18
Tabela 04–Valores Médios da Massa corporal Total	19
Tabela 0 –Valores Médios da Massa Magra, Peso s/ Água, % de Água e Gordura	22

Lista de Abreviaturas

SNC – Sistema Nervoso Central

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

ALT – Alanina Aminotransferases

AST – Aspartato Aminotransferases

GGT – Gama-Glutamiltransferase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1 FOSFATIDILCOLINA	3
1.2. Histórico : Mesoterapia x Fosfatidilcolina	3
1.3. Efeitos da Fosfatidilcolina	5
1.4. Efeitos colaterais.....	7
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGIA	10
3.1 COMISSÃO DE ÉTICA	10
3.2 TRATAMENTO DA POSOLOGIA DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO.....	10
3.3 ETAPAS.....	10
3.4 ANIMAIS DO EXPERIMENTO:	10
3.5 GRUPOS EXPERIMENTAIS:.....	11
3.6 COLETA DE DADOS:.....	11
3.6.1 Análise Bioquímica:	11
3.6.2 Análise da Composição Corporal.....	12
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	12
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. Introdução

Atualmente várias pesquisas relacionadas na área da saúde apontam para a busca da solução desta epidemia chamada de “obesidade“, que têm preocupado mundialmente os pesquisadores nesta área, e a fim de tentar achar uma solução para esta, que já é considerada uma doença. (ACMS, 2001).

O aumento da gordura corporal tem preocupado a todos os profissionais da área da saúde, pois este aumento está relacionada com doenças que advêm deste acúmulo de tecido adiposo (diabetes, hipertensão arterial, doenças coronarianas e etc) (ACMS, 2001).

No ano de 2000, a obesidade causou mais mortes do que outras doenças consideradas de riscos, tais como aids e câncer (ACMS, 2001).

Atualmente a farmacologia tem dado uma forte contribuição para o combate e ajuda ao controle da obesidade. Quando falamos do aumento da gordura corporal devemos esclarecer estes dados.

Quando se referimos ao sexo feminino, a taxa de gordura aceitável é de aproximadamente entre 20 a 26 % do peso corporal e esta faixa do sexo masculino varia entre 14 a 21 % do peso corporal (GUEDES; GUEDES, 1998), quando estas taxas são ultrapassadas, o indivíduo passa a se classificar com sobrepeso corporal e a pertencer ao que chamamos de grupo de risco a saúde com probabilidades a doenças já citadas anteriormente.

Com toda esta problemática as pesquisas têm voltado para tentar solucionar esta “epidemia“, com as dietas hipocalóricas (redução das calorias ingeridas na alimentação diária para reduzir o peso corporal), associadas a práticas de exercícios físicos regulares, pesquisando o uso de fármacos, auxiliando no controle da ansiedade, um dos principais fatores pesquisados e responsáveis pelo apetite descontrolado (GUEDES, 1994).

Um destes fármacos pesquisados é o fármaco FOSFATIDILCOLINA, derivada da soja, muito usada nos exames cardiológicos para a intervenção na quebra das placas de ateromas formadas nas paredes de vasos e artérias (acúmulo de gorduras, proveniente do sedentarismo e alimentação inadequada, com excesso de gorduras hidrogenadas) e assim em alguns casos conseguindo resultados satisfatórios (FOX, 1990).

Acompanhando esta linha de raciocínio, começou-se a usar este mesmo fármaco de uma forma local (subcutânea) em alguns pontos antropométricos do corpo humano

onde se localiza maior depósito de tecido adiposo (cintura, abdome, quadril e coxa), e começou-se a notar uma certa redução destas medidas previamente analisadas. Com estes resultados e com a falta de informação na literatura existente sobre o fármaco e sua ação sobre o tecido adiposo, nos levou a desenvolver esta pesquisa de caráter experimental para tentar obter uma maior informação sobre esta problemática.

1.1 Fosfatidilcolina

A Fosfatidilcolina é o componente predominante de fosfolipídio das membranas das células e um precursor para acetilcolina, é uma lipoproteína encontrada em abundância nas mesmas,. Formas orais de fosfatidilcolina são vendidas nos Estados Unidos como suplementos nutricionais comercializados para o tratamento de hiperlipidemia e disfunção cognitiva. Preparações intravenosas de fosfatidilcolina são manufaturadas e prescritas na Europa com os nomes comerciais de Lipostabil e Essentiale (Aventis Pharma, uma subsidiária do grupo Sanofi-Aventis, Paris, França.) para condições cardiovasculares (angina, gordura, embolia e hipercolesterolemia) e doença do fígado. A fosfatidilcolina usada nestas formulações é também chamada polisaturada- ou polienil – fosfatidilcolina .(RITTES, 2003; VICTOR, 2003).

1.2 Histórico : Mesoterapia x Fosfatidilcolina

O uso de cocaína para o controle de dor local foi inicialmente relatado pelo oftalmologista Karl Koller (1857-1944) em 1884 após seu descobrimento pelo químico Albert Niemann (1834-1861). Em 1904, Alfred Einhorn descobriu um anestésico não aditivo, procaína (novocaína, do latino *novus*, significando “nova” cocaína). Albert Lemaire (1875-1933), um físico Belga, aliviou neuralgia usando injeções locais de procaína, e mais tarde, René Leriche (1879-1955), um cirurgião Francês, similarmente injetou procaína dentro de um gânglio compreensivo e tendões inflamados (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; BALL; WESTHORPE, 2004; HUANG *et al.*, 1999).

Em 1952, um físico Francês, Michel Pistor, administrou procaína via intravenosa para um paciente asmático, o qual teve um impacto limitado em sua doença respiratória, mas deu-se a entender uma melhora na audição dele. Com a intenção de maximizar a anestesia local e o efeito vasodilatador da procaína, Pistor empregou injeções de medicação múltiplas, locais e superficiais (3-5 mm profundidade) próximo aos ouvidos dos pacientes, quais foram mais tarde reconhecidos como a aplicação original de mesoterapia. Embora audição não tenha sido restaurada, a síndrome de dor na articulação temporo-madibular e equizema foram melhorados em outros pacientes que receberam estas injeções. Em 1953, Dr. Mario Lebel inventou uma agulha de 3mm que facilitou a distribuição superficial e subcutânea desse medicamento. Com a sua primeira publicação de técnica num jornal local médico em 1958, Pistor criou o termo Mesoterapia, o qual pode ser estritamente definido como tratamento de mesoderme (primeira camada da pele) em tecido conectivo, músculo, e sistema circulatório. Referindo-se aos efeitos das injeções de procaína localizadas num grande número de tecidos, Pistor relatou: “a ação no tecido originado da mesoderme é tão extensiva que estes tratamentos merecem o nome global de mesoterapia” (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; BRYANT, 2004).

Michel Pistor fundou a Sociedade Francesa de Mesoterapia em 1964 e ampliou a mesoterapia para tratar condições gerais, médicas, veterinárias e cosméticas. Em 1976, no Primeiro Congresso Internacional de Mesoterapia estabeleceu promover a crescente especialidade. A única, distribuição localizada de misturas heterogêneas de procaína, anti-inflamatórios não esteroidal (AINES), vasodilatadores, e relaxantes de músculo dentro de locais de dor músculo esqueléticos complementou a administração da dor tradicional em hospitais locais e foi usado em atletas profissionais. Em 1987, a Academia Nacional Francesa de Medicina, reconheceu a mesoterapia como uma especialidade oficial de medicina. A mesoterapia desfrutou seu sucesso inicial na França, mas o uso comum por toda Europa seguiu como aplicações cosméticas adicionais que foram desenvolvidas. Existem aproximadamente 15.000 mesoterapistas na França e mais de 200 clínicos americanos visitaram a França para aprender a técnica da mesoterapia. Dependendo da indicação, cada sessão deve envolver várias aplicações com injeções administradas em vários níveis da pele por seringa ou especialmente pistola técnica de distribuição (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006).

A mesoterapia recebeu seu avanço inicial dentro da consciência Norte Americana quando uma cantora popular citou que mesoterapia (combinada com uma dieta compreensiva e uma rotina de exercícios), administrada pelo físico esteopático, Dr. Leonel Bissoon, foi responsável pela melhora da aparência da mesma dramaticamente. “Centros de Wellness” e “Spas médicos” nos Estados Unidos abraçaram a mesoterapia como um novo tratamento para celulite, perda de peso, envelhecimento. A mesoterapia não é uma técnica médica convencional ensinada nas escolas médicas dos EUA e não há regulamentos federais ou estaduais definindo a liberdade de ação e prática da mesoterapia, físicos e não físicos aprendem mesoterapia ou em escolas de desenvolvimento ou de pequenos centros em outros países (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; BRYANT, 2004).

A técnica começa a ampliar e é adotado o uso de um novo fármaco na mesoterapia já usado nos exames cardiológicos (cateterismo), chamado fosfatidilcolina. Injeções de fosfatidilcolina intralesionais foram apresentadas primeiras em 1988 no 5º Congresso Internacional de Mesoterapia em Paris, França, como um tratamento. Ao decorrer das décadas, um número de clínicos na França, Itália e Brasil começaram usar Lipostabil e Essentiale (formulado para uso intravenoso) como injeções subcutâneas para reduzir coleções localizadas de tecido adiposo. A Dermatologista brasileira, Patrícia Rittes, é conhecida com a primeira clínica a publicar suas experiências usando injeções de fosfatidilcolina para blocos de gordura infraorbitais e outras correções localizadas de gordura. As aplicações e descobertas dela são usadas por um número de outros investigadores. Injeções de fosfatidilcolina e similares, composições compostas de fosfatidilcolina são comercializadas como as menores alternativas evasivas (embora menos dramática) para liposucção, ou como procedimentos de “retoque” de posliposucção. Estes tratamentos são anunciados como Lipodissolve, Lipoterapia, Lipolyse, Injeção Magra, Fosfolipon e injeções de Lipolight (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; MOY, 2004; HEXSEL *et. al.*, 2003; RITTES, 2003).

1.3 Efeitos da Fosfatidilcolina

A concentração e composição da fosfatidilcolina parecem influir diretamente na integridade e funcionamento das membranas celulares, principalmente no transporte

através delas. Supõe-se que o uso deste fosfolípido aumente a solubilidade do colesterol, trazendo benefícios como alterar a composição de depósitos de gordura e inibir a agregação plaquetária, o que diminuiria os riscos de doenças cardiovasculares. Terapeuticamente ela tem sido usada em distúrbios mentais, doenças cardiovasculares e hepáticas induzidas por medicamentos, álcool, poluição, viroses e outras toxinas. A Exposição das membranas celulares a substâncias tóxicas pode causar danos às células hepáticas, levando a desequilíbrios na homeostasia e posteriormente à morte destas células, o álcool, por exemplo, pode destruir a membrana mitocondrial, prejudicando o metabolismo de gorduras (LIEBER *et. al.*, 1994; LIEBER *et. al.*, 1996). Nestes casos a fosfatidilcolina pode ajudar a membrana a se regenerar.

Nos casos de danos ao fígado a fosfatidilcolina foi pesquisada em:

- Ingestão abusiva de álcool: há vários relatos de sucesso, tanto com o uso oral (PANOZ *et. al.*, 1990; SCHULLER PEREZ *et. al.*, 1985; KNUECHEL 1979) quanto intravenoso (BUCHMAN *et. al.*, 1992).
- Na recuperação hepática após danos causados por vírus, como o da hepatite (TSYRKUNOV, 1992; FRIEDMAN *et. al.*, 1996; MUETING *et. al.*, 1972; HIRAYAMA *et. al.*, 1978; YANO *et. al.*, 1978; KOSINA *et. al.*, 1981; JENKINS *et. al.*, 1982; VISCO *et. al.*, 1985; HANTAK *et. al.*, 1990).
- Também há relatos em pacientes que tiveram problemas relacionados ao tratamento da tuberculose e foram ajudados pela fosfatidilcolina tanto pela via oral (MARPAUNG *et. al.*, 1988) quanto intravenosa (KUNTZ *et. al.*, 1978).
- Outras doenças (KUNTZ *et. al.*, 1965; ESSLINGER *et. al.*, 1966; KLEMM, 1964). Este fosfolípido é também fornecedor da colina, que por sua vez é essencial na formação da acetilcolina, um importante neurotransmissor envolvido na memória. Nesta área pode-se destacar os estudos dos orientais FURUSHIRO *et. al.* (1997) e CHUNG *et. al.* (1995) onde o uso de fosfatidilcolina melhorou a memória em animais.

A colina é também necessária ao metabolismo de gordura, sendo que a ingestão de fosfatidilcolina se mostrou eficiente no tratamento de doenças cardiovasculares e redução dos níveis de colesterol (BIALECKA, 1997; BROOK *et. al.*, 1986; MEL'CHINSKAIA *et. al.*, 2000; ZEMAN *et. al.*, 1995), removendo-o dos tecidos e evitando a agregação de plaquetas. Porém, há controvérsias sobre estes resultados, KNUIMAN *et. al.* afirmaram em 1989 que os benefícios encontrados nestes estudos são

artifícios causados pelo design experimental e a maneira de análises de dados, sendo mediados por outras mudanças na dieta ou devido ao ácido linoleico. Outro estudo desanimador foi o de SIMONSSON *et. al.* (1982), onde dietas ricas em fosfatidilcolina não alteraram positivamente os níveis plasmáticos de lipoproteínas. Quanto ao acúmulo de gordura encontra-se relato na literatura em animais por TAKAHASHI *et. al.*, (1982), onde se relacionou a deficiência de fosfatidilcolina com distúrbios na liberação de lipídeos pelas células. Neste estudo japonês, os ratos recebiam ou dietas ricas ou pobres em colina durante duas semanas, quando a quantidade de colina era baixa havia distúrbios na liberação de gordura das células do intestino para o sistema linfático. A suplementação oral de fosfatidilcolina rapidamente corrigiu esta disfunção, confirmando a colina como um fator extremamente importante na absorção de gorduras através da membrana celular.

1.4 Efeitos colaterais

Injeções de fosfatidilcolina foram associadas com dor local imediata (duração de menos que 30 minutos), equizema, urticária transitória, e graus variáveis de inchaços localizados. Equizema e a maioria de edemas são resolvidas em 2 dias. Os pacientes podem ter sensibilidade localizada e inchaços leves por várias semanas, equimoses, e, raramente hematomas. Pequenos, nódulos subcutâneos pós-inflamatórios no local da injeção foram observados resolvendo-se espontaneamente em 1 mês. Injeções localizadas muito superficialmente podem causar úlcera de pele, e uma injeção evasiva dentro do músculo foi observada e causou dor imediata durante vários dias, mas não persistiu em efeitos clínicos desfavoráveis (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; RITTES, 2003; VICTOR, 2003).

Efeitos sistêmicos de fosfatidilcolina subcutânea em humanos não foram adequadamente estudados. Hexel e colegas observaram alterações não significantes no lipídio, fígado, e matérias renais em 13 pacientes durante 2 semanas depois de dois tratamentos com injeções de fosfatidilcolina subcutâneas. Vários autores recomendaram que a dose total de fosfatidilcolina fosse limitada a 2,5 m/g durante cada sessão para evitar náusea e dor abdominal, embora esses sintomas tenham sido observados com pouco mais de 1,2 m/g de fosfatidilcolina. Estes sintomas são similares aos efeitos

potenciais adversos de Lipostabil oral e intravenoso. A aparência de efeitos do lado gastrointestinal como os maiores volumes de solução foram administrados para confirmar efeitos sistêmicos que comprovassem a apreensão até que os dados de toxicidade fossem avaliados (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; VICTOR, 2003).

Um trabalho recente do Paschoal e colegas do Congresso Brasileiro de Cirurgia Dermatológica em São Paulo aumentou sérios conceitos adicionais sobre o lado potencial dos efeitos do tratamento de fosfatidilcolina. Nessa reportagem, dez porcos saudáveis receberam 10 injeções subcutâneas de fosfatidilcolina semanalmente (total de 50mg) por dez semanas, sendo seis placebos. Um animal morreu de hepatite colestática, cinco animais desenvolveram sangramento mucoso, icterícia prostática, hematomas, e úlcera de pele 2 dias depois da última aplicação. Não se sabe quão relevante essas reações adversas são para os humanos, como estes animais possuem metabolização hepática da fosfatidilcolina diferentemente de humanos, e a produção de anticorpos , também sofre variações de liposomos e fosfolipídios. Além disso, a armazenagem de calor pode decompor fosfatidilcolina dentro de lisofosfatidilcolina, o qual é conhecida por causar colestase hepática, elevação de enzima, e hemólise intravascular. A fonte e pureza da fosfatidilcolina usada neste estudo não foi descrito, realçando que enquanto mais dados de segurança forem avaliados, clínicos devem identificar pacientes com riscos desconhecidos até que eles estejam seguros sobre formulações compostas destes tratamentos (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006).

Sabe-se que os profissionais na área de Educação Física têm trabalhado atualmente com pessoas que praticam exercícios físicos voltados para a melhora da saúde e desportistas de uma forma geral. Pode-se observar a ausência de informação relacionada com o uso indiscriminado desta substância farmacológica.. Assim observamos a necessidade de aumentar o conhecimento sobre o uso de fosfatidilcolina e sua resposta na alteração da composição corporal, além de organizar um protocolo de aplicação para diagnosticar as respostas fisiológicas ocorridas.

2. Objetivo

O presente estudo teve como objetivo pesquisar a influência da utilização do fármaco fosfatidilcolina na composição corporal e sua ação hepatotóxicas em ratos machos Wistar.

3. Metodologia

3.1 Comissão de Ética

A pesquisa experimental foi realizada de acordo com os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA e de acordo com a lei federal 6.638 de 08 de maio de 1979. Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Animais sob o registro CEEA/UNITAU n° 008/2004.

3.2 Tratamento da posologia do produto sob investigação

Para a realização do estudo foram utilizadas aplicações na região do abdômen inferior (maior depósito de gordura dos animais roedores) da substância fosfatidilcolina (ampola de 5ml via endovenosa), cujo nome comercial é LIPOSTABIL[®], sendo o mesmo produzido pela empresa Aventispharma, Lote n° 1726, com validade até 06/2009. Os ratos receberam aplicações de 1mg/Kg a 2 mg/Kg do peso corporal.

3.3 Etapas

Os ratos inicialmente foram divididos de forma aleatória em grupos experimentais para que durante um período de 12 semanas, obtivessem o peso e idade adequada para o estudo. Nesta etapa foi observada a resposta de pesos dos grupos experimentais. Após as 12 semanas foi iniciado o período de estudo com aplicação do fármaco.

3.4 Animais do Experimento:

Foram utilizados 36 ratos machos da linhagem Wistar, com peso inicial de $218,5 \pm 22,5$ gramas, com dieta livre mantidos em caixas plásticas individuais e climatizada à 22° C. Sala de contenção no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D II – Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP – São José dos Campos – SP.

Os animais foram previamente tratados por 12 semanas, a fim de se obter ganho de peso e atingirem a fase jovem adulta, quando se iniciou o tratamento com o fármaco

. A dosagem terapêutica foi estipulada com base na DL 50 e a supradose foi duas vezes à dose terapêutica, já em relação ao intervalo entre as doses adotou-se a

administração de uma única dose semanal durante um período de cinco semanas de tratamento (RITTES, 2003).

3.5 Grupos Experimentais:

- Grupos Controle (GC) – Foram utilizados para o grupo controle 12 animais.
- Grupos Terapêuticos (GT) – Foram utilizados neste grupo 12 animais que foram submetidos à aplicação de 1mg/Kg por peso corporal de fosfatidilcolina semanalmente durante 5 semanas após as 12 semanas do período de ganho de peso.
- Grupo Supra (GS) – Foram utilizados neste grupo 12 animais que foram submetidos a aplicação de 2 mg/Kg corporal de fosfatidilcolina semanalmente durante 5 semanas após as 12 semanas do período de ganho de peso.

3.6 Coleta de dados:

Para a realização dos experimentos, os animais foram primeiramente sedados com dietil éter, via inalatória e posteriormente anestesiados com Ketamina (100mg/kg; i.m.) para a realização da laparotomia, para punção da veia cava inferior onde foram coletados 5ml de sangue para análise bioquímica e seguido do processo de eutanásia, com a administração intra-cardíaca de Cloreto de Potássio à 10%. Considerando que o éter não provoca disfunção e toxicidade no tecido hepático, promovendo apenas uma ação depressora no SNC, tendo sido aplicado em diversos trabalhos nos quais estudou-se a função hepática (ABRAHAM, WILFRED, RAMAKRISHNA, 2002; OHTA, SAHASHI, 2002).

3.6.1 Análise Bioquímica:

Foram coletadas amostras de sangue, da veia cava inferior com auxílio de seringa de 5 ml empregando agulha de calibre 25x8. Posteriormente as amostras foram centrifugadas a 3.000 r.p.m. por 15 min. 4 °C. Em seguida, foram analisadas as atividades enzimáticas plasmáticas de Aspartato Aminotransferases (AST), Alanina Aminotransferases (ALT) e Gama GT (GGT), o perfil lipídico (Colesterol, HDL, LDL, VLDL) e Creatinina.

Todas as análises foram realizadas pelo laboratório de análises clínicas VALECLIN, situado a avenida Adhemar de Barros, 118 - Vila Ruby – São José Campos -SP.

3.6.2 Análise da Composição Corporal

Após o sacrifício dos animais, foram retiradas todas as vísceras e coletado o valor do peso da carcaça (P1). Logo após, a carcaça foi colocada para secar em estufa de 100 a 120° C, durante uma semana, para desidratar. Após este procedimento, foi novamente realizada a pesagem (P2). Ao termino deste, foi adicionado no processo 200 ml de água em um liquidificador, acrescentada a carcaça seca e em seguida, adicionado 200 ml de solvente orgânico (éter de petróleo), visando a remoção da gordura. Foi realizada a trituração até obter uma mistura homogênea. Com a ajuda de uma peneira, foi dispensada toda a fase líquida e repetido o processo por mais duas vezes. Desta forma, foi levado para a estufa de 100 a 120° C por uma semana e pesado (P3) (WATERLOW; MENDES, 1957).

Cálculos:

$$(P1-P2) \times 100/P1 = \% \text{ de água}$$

$$(P2-P3) \times 100/P1 = \% \text{ de gordura}$$

3.7 Análise estatística

Foi utilizada análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para amostras independentes. O nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) foi adotado.

4. Resultados

Os dados a seguir apresentados representam a Média \pm Desvio Padrão (D.P.). Nenhuma diferença estatística pode ser observada em resposta a enzima AST entre os grupos experimentais. Os valores estão expressos em U/mL. Controle ($60,0 \pm 20$) *versus* Terapêutica ($50,0 \pm 15$) e Supra ($44,0 \pm 12$), Figura 01.

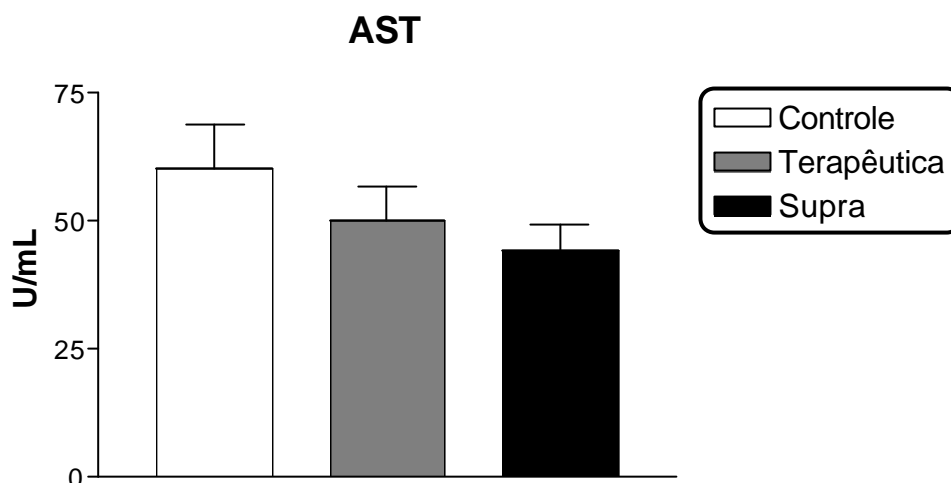


Figura 01 – Média da Concentração Plasmática da enzima AST obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

A Figura 02 representa a concentração da enzima ALT (U/mL) onde podemos observar que a enzima ALT não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada os grupos experimentais. Os valores estão expressos em U/mL. Controle ($50,50 \pm 18,5$) *versus* Terapêutico ($49,2 \pm 11,9$) e Supra ($38,4 \pm 9,6$).

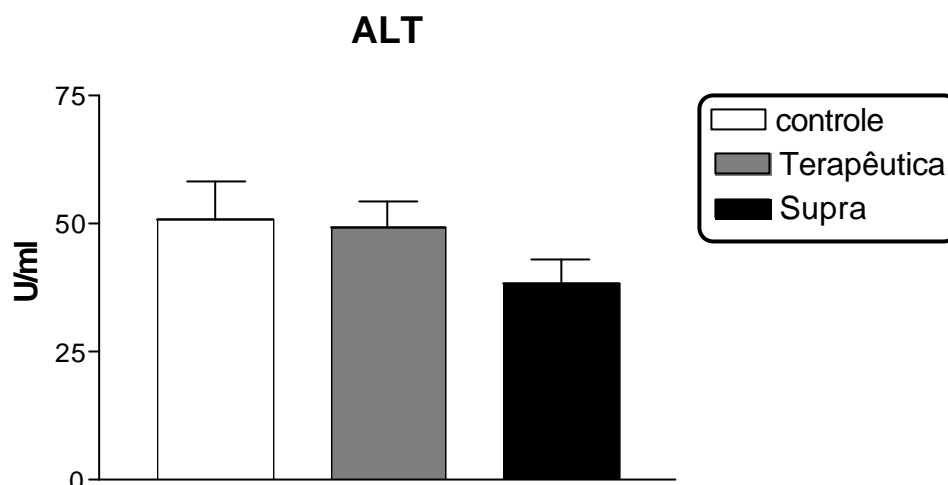


Figura 02 – Média da Concentração Plasmática da Enzima ALT obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Quando comparamos a concentração da enzima GGT nos diferentes grupos experimentais não pode ser observado nenhuma diferença estatística, Figura 03. Os valores estão expressos em U/L. Controle ($1,8 \pm 1,0$) *versus* Terapêutico ($1,8 \pm 0,80$) e Supra ($3,0 \pm 2,1$).

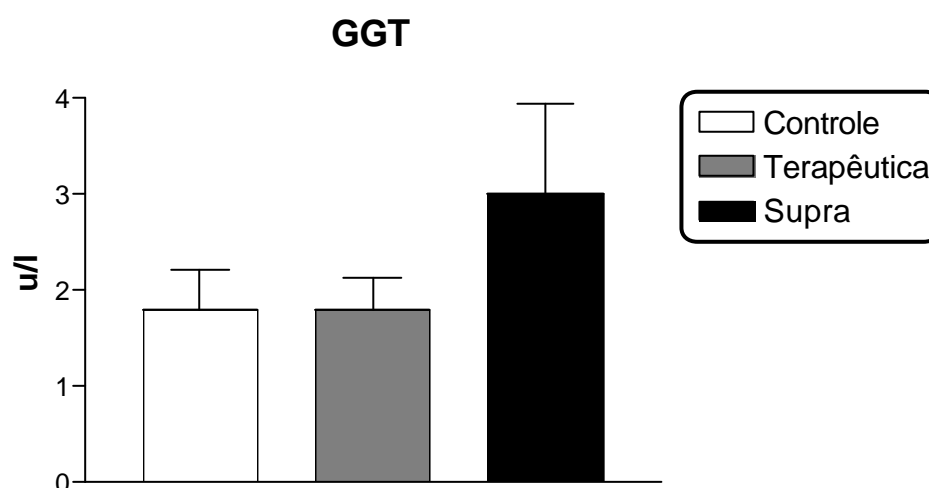


Figura 03 – Média da Concentração Plasmática da Enzima GGT obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Tabela 01 - Média da Concentração Plasmática da ALT, AST e GGT obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P.

	ALT (U/mL) n = 12	AST (U/mL) n = 5	GGT (U/L) n = 12
Controle	46,5 \pm 14	60 \pm 20	2,4 \pm 1,5
Terapêutica	45,8 \pm 11,2	50 \pm 15	2,0 \pm 0,6
Supra - dose	42,5 \pm 8,8	44 \pm 12	2,8 \pm 1,8

Ao comparar os valores do HDL entre os grupos experimentais não ocorreu diferença estatisticamente significativa. Os valores estão expressos em mg/%. Controle (38,7 \pm 3,9) *versus* Terapêutico (35,5 \pm 6,9) e Supra (34,8 \pm 3,8), Figura 04.

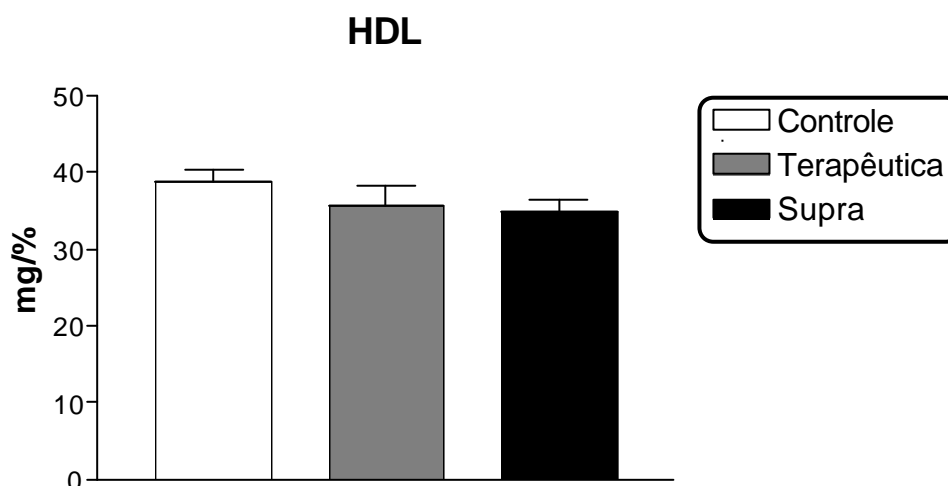


Figura 04 – Média da Concentração Plasmática do HDL obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Ao comparar os valores do LDL entre os grupos experimentais não ocorreu diferença estatisticamente significativa. Os valores estão expressos em mg/%. Controle ($27,3 \pm 7,5$) versus Terapêutico ($44 \pm 19,7$) e Supra ($39 \pm 7,5$), Figura 05.

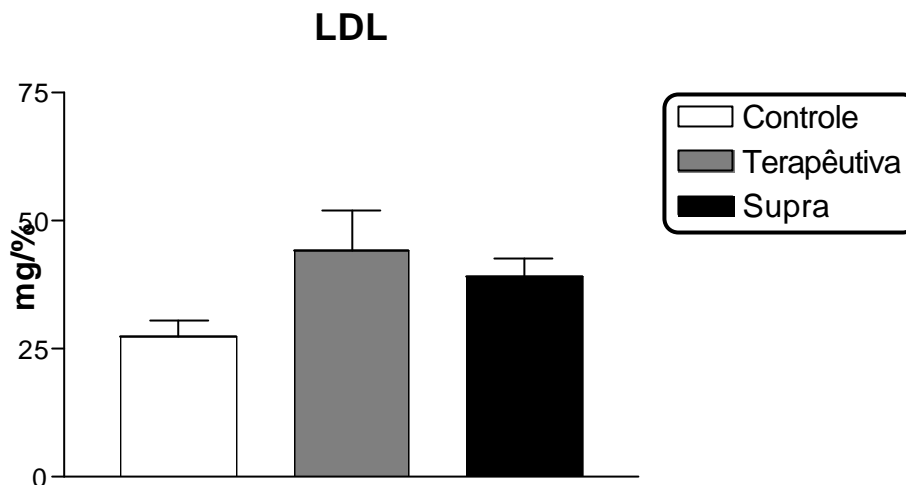


Figura 05 – Média da Concentração Plasmática do LDL obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

A Figura 06 exibe a concentração plasmática da lipoproteína VLDL (mg/%) onde podemos observar que não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada os grupos experimentais. Controle ($13,7 \pm 3,9$) versus Terapêutico ($13 \pm 3,0$) e Supra ($11 \pm 2,5$).

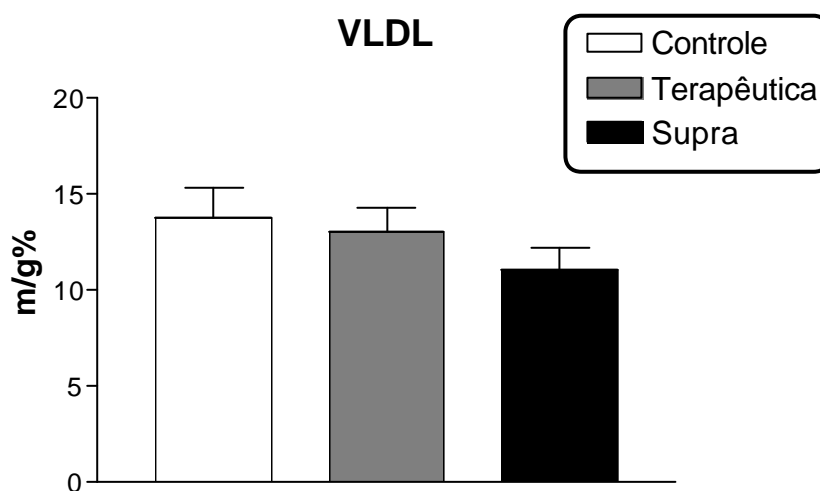


Figura 06 – Média da Concentração Plasmática do LDL obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Tabela 02 - Média da Concentração Plasmática de HDL, LDL e VLDL obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P.

	HDL (m/g%) n = 12	LDL (m/g%) n = 12	VLDL (m/g%) n = 12
Controle	36,8 \pm 4,4	29,4 \pm 7,2	11,1 \pm 4,2
Terapêutica	36,3 \pm 6,1	38,3 \pm 16,3	12,7 \pm 3
Supradose	32,4 \pm 3,9	35 \pm 11,5	10,5 \pm 2

Nenhuma diferença estatística pode ser observada ao compararmos os diferentes grupos experimentais em relação a concentração plasmática do colesterol. Os valores estão expressos em mg/%. Controle (84,7 \pm 11,9) *versus* Terapêutico (92,5 \pm 24,1) e Supra (84,8 \pm 9,2), Figura 07.

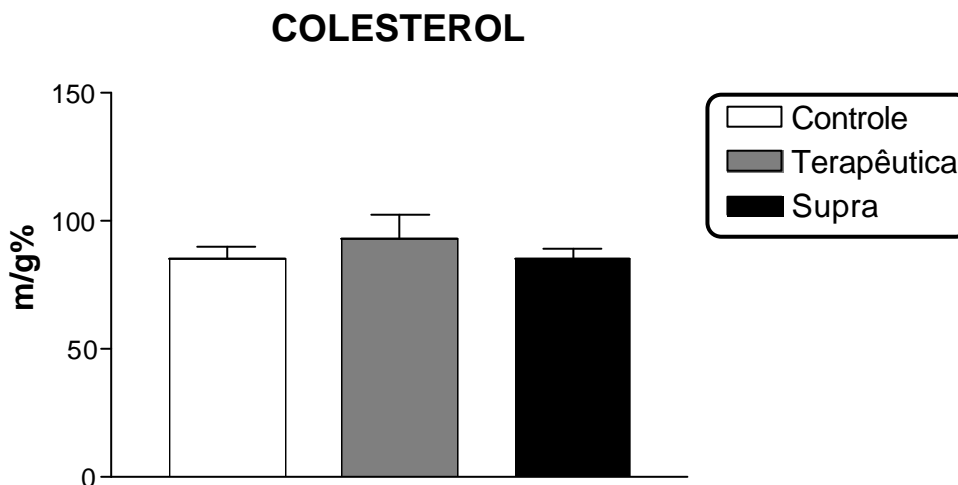


Figura 07 – Média da Concentração Plasmática do Colesterol obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

A Figura 08 mostra a concentração plasmática de creatinina onde não pode ser observada diferença estatística. Os valores estão expressos em mg/%. Controle ($0,80 \pm 0,10$) versus Terapêutico ($0,80 \pm 0,10$) e Supra ($0,80 \pm 0,10$).

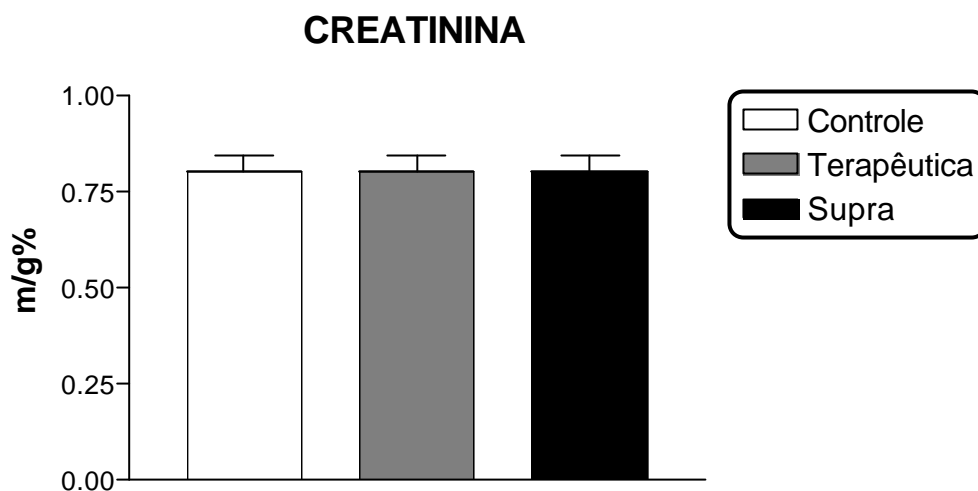


Figura 08 – Média da Concentração Plasmática de Creatinina obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Tabela 03 - Média da Concentração Plasmática do Colesterol e Creatinina obtida a partir do soro de ratos Wistar após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P.

	COLESTEROL (m/g%) n = 12	CREATININA (m/g%) n = 12
Controle	78,8 \pm 12	0,8 \pm 0,1
Terapêutica	88,8 \pm 20,9	0,8 \pm 0,1
Supradose	79,9 \pm 14,7	0,8 \pm 0,1

A Figura 09 mostra a Média \pm DP da massa corporal total (gramas) nos diferentes períodos experimentais.

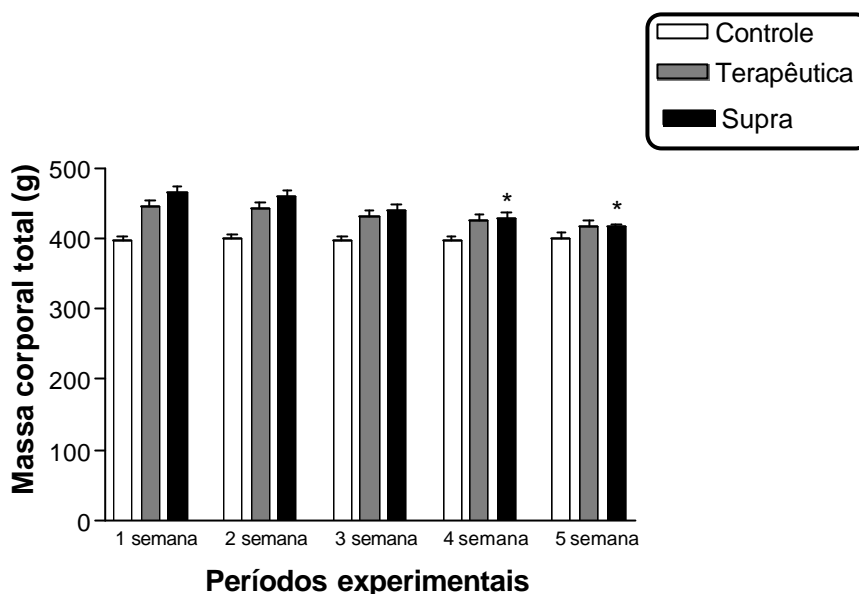


Figura 09 – Valores médios da Massa Corporal nos diferentes Períodos Experimentais obtidas em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36. * $p < 0,05$ quando comparado o Grupo Supra (Semana 1) vs. Grupo Supra (Semana 4 e Semana 5).

Tabela 04 – Valores médios da massa corporal total obtida em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n= 06. * $p < 0,05$ quando comparado o Grupo Supra (Semana 1) vs. Grupo Supra (Semana 4 e Semana 5).

N=6	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana
Controle	396,4 \pm 13,5	399,3 \pm 15,1	398,3 \pm 14,0	396,6 \pm 14,5	400,1 \pm 18,0
Terapêutica	446,7 \pm 15,7	441,8 \pm 22,40	430,8 \pm 24,17	425,0 \pm 22,20	416,4 \pm 24,0
Supra	466,2 \pm 21,40	460,0 \pm 19,40	440,7 \pm 19,60	428,0 \pm 19,70*	415,7 \pm 13,40*

A Figura 10 demonstra os valores do Peso da Massa Magra obtidos ao comparar os grupos experimentais não havendo diferença estatisticamente significativa. Os valores são demonstrados em gramas. Controle (351,4 \pm 25,2) *versus* Terapêutico (365 \pm 10,2) e Supra (371,2 \pm 8,97).

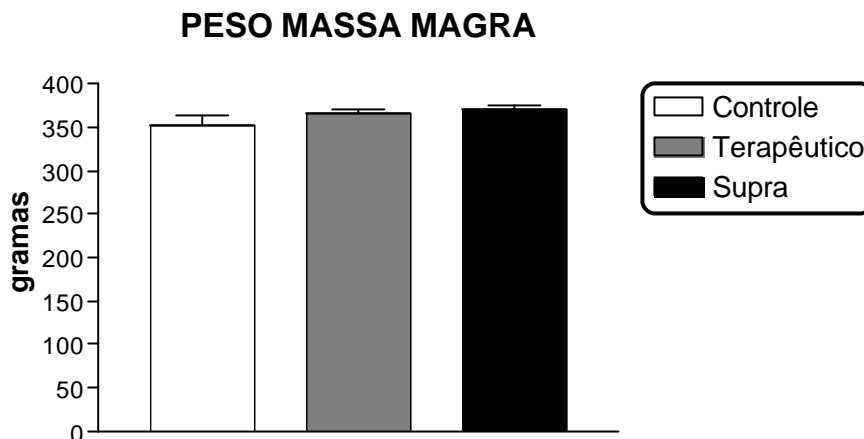


Figura 10 – Valores médios do Peso da Massa Magra obtida em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa pode ser observada no peso total dos animais desidratados ao compararmos os grupos do experimento. Os valores estão expressos em gramas. Controle ($252,1 \pm 20,6$) *versus* Terapêutico ($261,7 \pm 8,08$) e Supra ($269,9 \pm 5,47$), Figura 11.

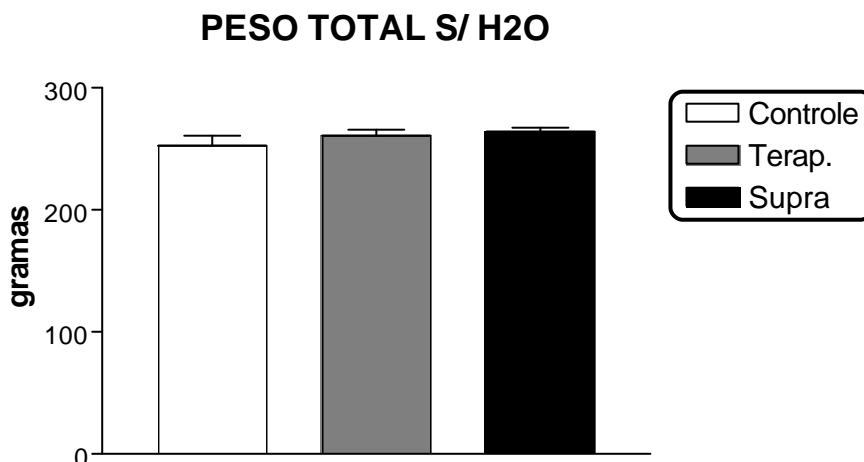


Figura 11 – Valores médios do Peso Total sem Água obtida em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., n = 36.

Ao comparar os valores do Percentual de Água entre os grupos experimentais não ocorreu diferença estatisticamente significativa. Os valores estão expressos em %. Controle ($62,6 \pm 3,2$) *versus* Terapêutico ($62,8 \pm 1,9$) e Supra ($65,2 \pm 1,7$), Figura 12.

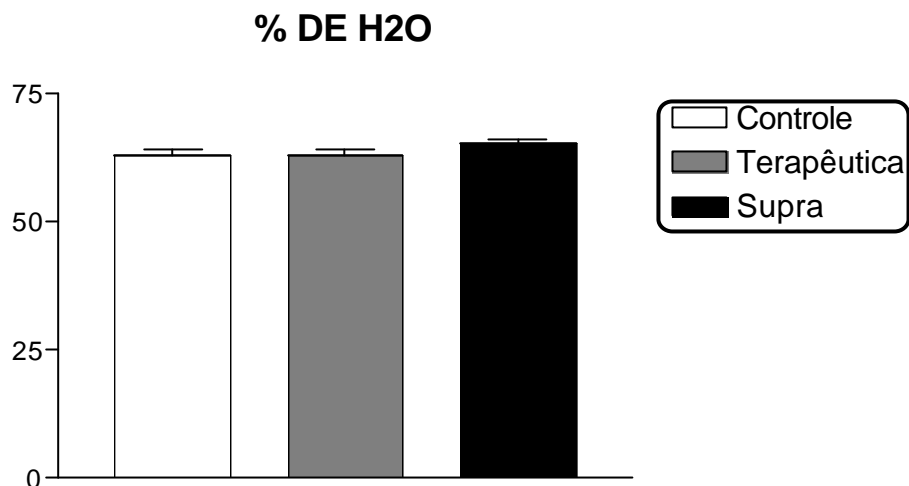


Figura 12 – Valores médios do Percentual de Água obtida em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm D.P., $n = 36$.

A Figura 13 exibe a média da quantidade de gordura do peso total (gramas) onde podemos observar que não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada os grupos experimentais. Controle ($50,8 \pm 15,7$) *versus* Terapêutico ($51,42 \pm 10,2$) e Supra ($35,4 \pm 11,7$).

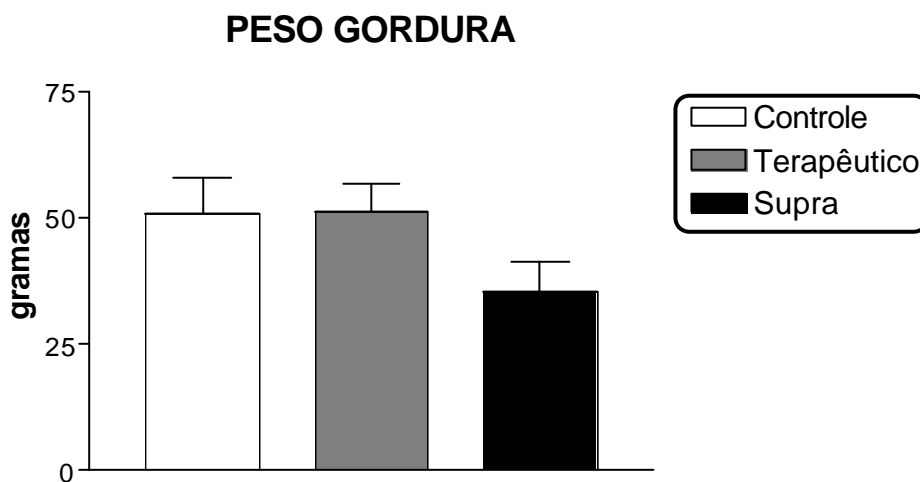


Figura 13 – Valores médios \pm DP da quantidade de gordura em relação à Massa Corporal Total obtida em ratos ($n = 36$) após a administração de Fosfatidilcolina nos diferentes grupos experimentais.

Tabela 05 – Valores médios \pm DP da massa magra, peso desidratado, % de água e peso de gordura obtida em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais.

N=5	Massa magra	S/ H2O	% H2O	Gordura
Controle	351,4 \pm 25,2	252,2 \pm 20,6	62,7 \pm 3,3	50,9 \pm 15,8
Terapêutica	366,9 \pm 10,3	261,8 \pm 8,1	62,9 \pm 2,0	51,5 \pm 10,3
Supra	371,2 \pm 9,0	265,0 \pm 5,5	65,3 \pm 2,0	35,4 \pm 11,7

Figura 14 exibe a correlação entre a massa corporal total e o peso da gordura relacionado com intervalo de confiança e o coeficiente r^2 .

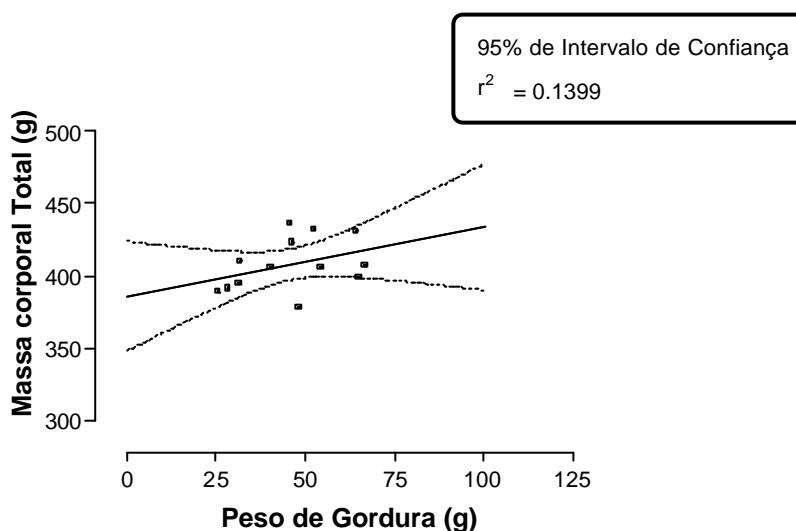


Figura 14 – Intervalo de Confiança e Coeficiente da quantidade da Massa Total Corporal em relação ao Peso de Gordura em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. $n = 36$.

A Figura 15 exibe a correlação entre a massa corporal total e o peso da massa magra relacionado com intervalo de confiança e o coeficiente r^2 .

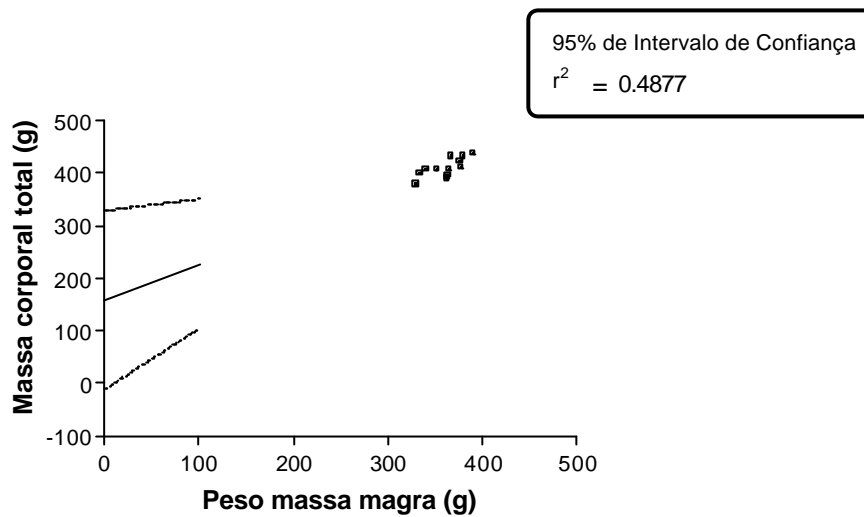


Figura 15 – Intervalo de Confiança e Coeficiente da quantidade da Massa Total Corporal em relação ao Peso da Massa Magra em ratos após a administração de Fosfatidilcolina para os diferentes grupos experimentais. $n = 36$.

5. Discussão

Diversos estudos tem sido realizados em relação ao fármaco Fosfatidilcolina. Estes trabalhos abordam tanto pesquisas relacionadas a hepatotoxicidade bem como estudos envolvendo o metabolismo de lipólise. Nos estudos relativos a hepatotoxicidade demonstrou-se uma melhora da integridade das células hepáticas (LIEBER *et al.*, 1994; LIEBER *et al.*, 1996), no que tange ao processo de toxicidade devido ao uso excessivo de álcool e de outras substâncias tóxicas. Já na área do metabolismo Bialeck (1997) e Zeman *et al.*(1995) avaliaram a ação deste composto no tratamento de doenças cardiovasculares, uma vez que este fármaco atua no processo de lipólise de gordura, promovendo uma alteração dos níveis de colesterol, fator relevante na prevenção de doenças cardiovasculares.

Baseado nas evidencias de que a fosfatidilcolina exerça uma ação direta na integridade e funcionamento das membranas celulares, principalmente no transporte transmembrana, através do aumento da solubilidade do colesterol, seguido do advento da mesoterapia adotou-se a administração localizada de diversos fármacos no tratamento de condições gerais, médicas, veterinárias e cosméticas. Esta experiência possibilitou o emprego de injeções de fosfatidilcolina para blocos de gordura infraorbitais e outras correções localizadas da mesma. Estes tratamentos são anunciados como Lipodissolve, Lipoterapia, Lipolyse, Injeção Magra, Fosfolipon e injeções de Lipolight (ROTUNDA; KOLODNEY, 2006; MOY, 2004; HEXSEL *et al.*, 2003; RITTES, 2003).

Desta forma verificou-se a ação deste fármaco na alteração da composição corporal e possíveis alterações bioquímicas das enzimas hepáticas após a administração de duas diferentes doses subcutâneas (Terapêutica e supradose) em ratos machos Wistar (LIEBER *et al.*, 1994; LIEBER *et al.*, 1996). Para isto adotou-se alimentação e água livre, a fim de não promover qualquer influência na diminuição do peso corporal, já que foi comprovado por Guedes e Guedes (1998), que a redução da alimentação (ingesta calórica), influência diretamente na diminuição do peso corporal e por consequência altera o acúmulo de gordura.

Com relação à forma de administração da fosfatidilcolina, adotou-se a aplicação local subcutânea. Foi selecionada a região de maior depósito de gordura (região do

abdômen inferior), sendo dividida em duas partes a fim de se evitar a aplicação do fármaco na mesma região (ZUNG, 1994).

Foram coletados os dados da massa corporal dos animais semanalmente (peso corporal) e as aplicações foram executadas pelo mesmo avaliador, sempre no período da tarde com os animais devidamente alimentados.

Em relação às modificações na composição corporal, foi encontrada uma diminuição significativa do peso corporal semanal dos animais ao compararmos a primeira semana de administração em relação a quarta e quinta semana do grupo supra dose. Essa diminuição ocorreu devido a uma redução de 3% a menos do peso total de gordura corporal dos animais que receberam a supra dose, confirmado pela análise do exame de carcaça animal (peso corporal total subtraído do peso da água, víceras e massa muscular). Esse resultado encontrado é confirmado pelo estudo de Takahashi e colaboradores (1982), que afirma que o uso da fosfatidilcolina aumenta a permeabilidade da membrana celular, e assim aumentando o mecanismo de retirada de gordura da célula pelo sistema linfático. Em relação ao grupo controle observou-se que a administração de fosfatidilcolina não promoveu uma diminuição estatisticamente significativa nos diferentes períodos experimentais.

A fim de se verificar a existência de uma possível correlação entre a massa corporal total (g) e o peso de gordura (g), realizou-se o cálculo do coeficiente de Pearson e a análise de regressão linear, onde se observou um valor para Pearson de 0,36, com $p = 0,208$, portanto não houve uma correlação positiva entre as variáveis analisadas. Deste modo pode-se deduzir que não ocorreu uma correlação direta entre o aumento da massa corporal total em relação à quantidade de gordura. Já ao avaliarmos a correlação existente entre a massa corporal total e a massa magra, podemos observar um valor correspondente para o coeficiente de Pearson de 0,69, com $p = 0,0079$, apresentando uma correlação positiva significativa entre as variáveis. Deste modo sugere-se que a diminuição da massa corporal total pode ser decorrente da perda de gordura. Isso explicaria a correlação direta entre o aumento da massa corporal total com a massa magra quando comparado ao grupo que não recebeu a administração de supradose.

As alterações hepáticas associadas ao uso dos fármacos abrangem um aspecto que inclui desde alterações bioquímicas e estruturais adaptativas, até a lesão hepática

decorrente da administração de elevadas concentrações plasmáticas. Existem até o momento pelo menos 1007 fármacos conhecidos que podem causar algum tipo hepatotoxicidade. Estas substâncias podem produzir lesão hepática através de, pelo menos, quatro tipos gerais de mecanismos, que incluem: Alteração direta da integridade funcional hepática; Presença de metabólito com potencial capacidade de alterar a função do hepatócito; Ligação do metabólito da droga a proteínas hepáticas, produzindo determinantes antigênicos; capacidade de desencadear uma resposta sistêmica de hipersensibilidade que pode envolver o fígado.

Considerando que os sinusóides hepáticos não possuem membrana basal e os endotélios apresentam vasta porosidade, as aminotransferases são liberadas dos hepatócitos para o sangue rapidamente. Estas disposições anatômicas do fígado é provavelmente o motivo mais importante pelo qual, durante o dano hepatocelular, observa-se uma alteração precoce da concentração enzimática no plasma das aminotransferases, sinalizando o dano agudo causado pela administração de agentes tóxicos (GAYOTO, ALVES; 2001; MOTTA, 2003). Ao analisarmos o comportamento destas transaminases em relação à administração do Lipostabil, observou-se que não houve alterações significativas para a AST e ALT.

Outra pesquisa bioquímica está relacionada à elevação sérica da fosfatase alcalina, estando esta elevação relacionada com a síntese de novas enzimas; fator que ocorre entre 24 a 48 horas após a instalação de um quadro de lesão.(MATTOS, DANTAS, 2003). Desta forma o aumento da fosfatase alcalina pode evidenciar também o aumento de síntese enzimática nos hepatócitos, na tentativa de restabelecer a homeostasia.

De acordo com Mattos e Dantas (2003), a enzima gama-glutamilttransferase (GGT), que também está relacionada ao dano hepático, têm seus níveis elevados em resposta à indução de medicamentos ou toxinas. Analisando os valores encontrados em relação a esta enzima, podemos deduzir que não houve alterações significantes no sistema hepatobiliar (MOTTA, 2003).

A magnitude da excreção de diferentes substâncias na urina representa o resultado de três processos nefróticos: (1) filtração glomerular, (2) reabsorção tubular, e (3) secreção tubular. Assim, produtos finais do metabolismo têm de ser removidos do corpo para garantir a continuação do metabolismo protéico normal. As concentrações

destes compostos, especialmente da creatinina, podem estar elevadas, fornecendo um meio importante de avaliar a função renal. A creatinina é impermeável á membrana tubular e quase nenhuma creatinina é reabsorvida, de modo que toda a creatinina filtrada pelos capilares glomerulares é excretada na urina.(BRZÓSKA *et al.*, 2003). Considerando que os valores obtidos em relação a Creatinina não apresentaram alterações significativas, pode-se concluir que as doses administradas de Lipostabil não promoveram alterações no funcionamento do sistema renal (MOTTA, 2002).

Analisando o colesterol total e as frações, podemos observar que não foram encontradas alterações significativas em relação a HDL, LDL e VLDL.

É importante ressaltar que se faz necessário à histologia das células hepáticas para confirmar todos os dados coletados e apresentadas, para concluirmos com segurança todas as respostas obtidas.

Também é importante destacar o papel da atividade física, como instrumento e meio pelo qual conseguimos alterar a composição corporal e assim modificarmos os valores enzimáticos, não se fazendo necessário o uso de fármacos.(GUEDES,1998)

6. Conclusão

Conclui-se mediante os resultados apresentados que a administração subcutânea de fosfatidilcolina, na dose de 2 mg/Kg, no período de cinco semanas em aplicações semanais não produziu uma redução significativa da quantidade de gordura total. Ainda conclui-se que a administração subcutânea nas doses de 1mg e 2 mg por Kg corporal durante cinco semanas com aplicações semanais não produziu efeitos hepatotóxicos durante o tempo de administração estudado. Desta forma conclui-se que a redução de três pontos percentuais na massa gorda total torna-se irrelevante quando comparada aos resultados obtidos a partir de programas de condicionamento físico, bem como mudanças no estilo de vida.

Referências Bibliográficas

- AUGUSTO, J.C. Obesidade e exercício. **Âmbito medicina desportiva**, n.1, p. 31-36 .
- ALBERTS, B et al. **Molecular Biology of The Cell**. New York: Garland Publishing, 1989.
- BALL, C.; WESTHORPE, R. Local anaesthetics—procaine (Novocaine, Ethocaine). **Anaesth Intensive Care** v.32, p.303, 2004.
- BERTOLAMI, M.C. A conexão entre as lipoproteínas e aterosclerose. **Revista da sociedade de cardiologia do Estado de São Paulo, Dislipidemias e Aterosclerose**, v.10, n.6, p 694-699, 2000.
- BIALECKA, M, "The effect of bioflavonoids and lecithin on the course of experimental atherosclerosis in rabbits" **Ann Acad Med Stetin**, v.43, p. 41-56, 1997.
- BROOK, J. "Dietary soya lecithin decreases plasma triglyceride levels and inhibits collagen- and ADP-induced platelet aggregation" **Biochem Med Metab Biol**, v.35, n.1, p. 31-39, 1986 Feb.
- BRYANT, R. Controversial mesotherapy: could it be the next Botox? **Derm. Times** v.25, n.1, 2004.
- BRZOSKA, M. M et al B. Liver and kidney Function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol. **Alcohol and Alcoholism**.v.38, n.1, p2-10, 2003
- BUCHMAN, A.L.; DUBIN, M.; JENDEN, D. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. **Gastroenterology**, v.102, p.1363-1370, 1992.
- CEDDIA, R.B. Gordura corporal, exercício e emagrecimento. **Sprint**, p.10-20, 1998.
- CHUNG, S.Y.; MORIYAMA, T.; UEZU, E.; UEZU, K.; HIRATA, R; YOHENA, N; MASUDA, Y; KOKUBU, T.; YAMAMOTO, S. Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. **J Nutr.**, v.125, n.6, p.1484-1489, 2002.
- CLARK, M.R.; SHOHET, S.B.; GOTTFRIED, E.L. Hereditary hemolytic disease with increased red blood cell phosphatidylcholine and dehydration: one, two, or many disorders? **Am. J Hematol.**, v.42, n.1, p.25-30, 1993.
- ESSLINGER, F. Death cap mushroom poisoning: report of clinical experience. **Med Welt**, v.19, p.1057-1063, 1996.
- FOX, E.L., BOWERS, R.W. ; FOSS, M.L. **Bases fisiológicas da educação física e dos desportos**. 4 ed., Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991. p. 518.

FRIEDMAN LS, MARTIN P, MUNOZ SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: ZAKIM, D.; BOYER, T.D, eds. **Hepatology: A Textbook of Liver Disease**. Philadelphia:WB Saunders,1996. p.791-833.

FURUSHIRO M., et al., "Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine on impaired learning of passive avoidance in mice" **Jpn J Pharmacol**,; v.75, n.4, p. 447-450, 1997 Dec.

GAYOTTO , et al.**Doenças do Fígado e vias Biliares**. São Paulo:Editora Ateneu;2001

GUEDES,D.P. ; J.E.R.P.Aspectos associados à prática da atividade física.**In:Controle do peso corporal:composição corporal, atividade física e nutrição**.Londrina:Midiograf, 1998.

GUEDES,D.P.**Composição corporal: princípios, técnicas e aplicações**.2 ed., Londrina:APEF, 1994 .

GUYTON, C: HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.975 p.

HANTAK, I. BOCA, M. MICULECKY, M. Essential phospholipids in the treatment of chronic infection with the hepatitis B virus. **Vnitřni Lekarství** , v.36, p.1164-1171, 1993.

HENRY,R.J.**Clinical chemistry principles and techniques**.2 ed., Horgetown: Harperd Haw, 1974 .

HEXSEL, D.; SERRA, M.; MAZZUCO, R.; DAL'FORNO, T.; ZECHMEISTER, D. Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. **J Drugs Dermatol**, v.2, p.511–518, 2003.

HIRAYAMA, C.; OKAMURA, M.; TANIKAWA, K. The clinical effect of polyene phosphatidylcholine in chronic hepatitis in a double-blind test. **Rinsho to kenkyu**, v.55, p.194-198, 1978.

HISANAGA, M.; UTSUMI, S.; MIYAMOTO, S; Abnormality of liver function in patients treated with antiepileptic drug and a trial of polyene phosphatidylcholine treatment for these patients. **Folia Psychiatr Neurol Japonica**. v.34, p.318-319, 1994.

HUANG, Y. LAU, C.W.; CHAN, F.L.; YAO, X.Q. Contribution of nitric oxide and K⁺channel activation to vasorelaxation of isolated rat aorta induced by procaine. [Eur J Pharmacol](#). v.367, n.2-3, p.231-237. 1999 Feb 19.

JENKINS, P.J.; PORTMANN, B.P.; EDDLESTON, A.L.W.F. Use of polyunsaturated phosphatidylcholine in HBsAg negative chronic active hepatitis: results of prospective double-blind controlled trial. **Liver**, v.2, p.77-81, 1982.

JEUKENDRUP,A.E. et al.Fat metabolism during exercise: a review-part 1 fatty acid mobilization and muscle metabolism.**International Journal of Sports Medicine** , v 19, p 231-244, 1998 .

KINOSHITA M., OIKAWA S., NAGASHIMA T. et al. **Age-related increases in plasma phosphatidylcholine hydroperoxide concentrations in control subjects and patients with hyperlipidemia.** Biodynamic Chemistry Laboratory, Tooku University Graduate School, Sendai, 2000.

KLEMM, J.; PABST, H.W. Untersuchungen über den Einfluss therapeutischer Teilkoerper-bestrahlungen auf die Leberfunktion und die Schutzwirkung essentieller Phospholipide. **Strahlentherapie**, v.123, p.438-450, 1964.

KNUECHEL, F. Double blind study in patients with alcohol-toxic fatty liver. **Med Welt**, v.30, p.411-416, 1994.

KNUIMAN, J.T.; BEYNEN, A.C.; KATAN, M.B. Lecithin intake and serum cholesterol. **Am J Clin Nutr.** v.49, n.2, p.266-268, 1989.

KOSINA, F.; BUDKA, K.; KOLOUCH, Z. Essential cholinephospholipids in the treatment of viral hepatitis. **Cas Lek Ces**, v.120, p.957-960, 1992.

KUNTZ, E.; NEUMANN-MANGOLD, P. Acute peroral trichloroethylene poisoning. **Med Welt**, v.16, p.2872-2874, 1964.

KUNTZ, H.D.; RAUSCH, V.; BAMMER, E. Hepatotoxicity of rifampicin and the effect thereon of "essential" choline phospholipids. **Med Welt**, v.29, 452-454, 1978.

LIEBER CS. alcohol and the liver:1994 update. **Gastroenterology** ;v.106, p.085-1105. 1994.

LIEBER, C.S. Alcohol and the liver:1994 update. **Gastroenterology**. v.106, p.1085-1105, 1994.

MARCONDES, M.C.C.G. et al. Perfil lipídico de camundongos alimentados com dieta potencialmente aterogênica submetidos ao treinamento físico aeróbico. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**. v 2, n1, p 60-68, 1997 .

MATTOS de, A.A.; DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia** . 2.ed. São Paulo: Fundação Byk, 2001

MARPAUNG, B.; TARIGAN, P.; ZEIN, L.H.; Tuberkulostatische Kombinations-therapie aus INH, RMP und EMB. **Therapiewoche**, v.38, p.734-740, 1988.

MEL'CHINSKAIA, E.N.; GROMNATSKII, N.I.; KIRICHENKO, L.L. Hypolipidemic effects of alisat and lipostabil in patients with diabetes mellitus. **Ter Arkh**, v.72, n.8, p.57-58, 2000.

MOY L, S. Phosphatidylcholine injections. A study measuring decreased subcutaneous fat thickness. In: AMERICAN SOCIETY FOR DERMATOLOGIC SURGERY AND THE AMERICAN SOCIETY OF MOHS MOCROGRAPHIC SURGERY AND

CUTANEOUS ONCOLOGY COMBINED ANNUAL MEETING, San Diego, CA, September 30 to October 3, 2004.

MUETING, D.; DOHN, P.; REIKOWSKI, J. Effect of high doses of essential phospholipids administered intravenously and perorally on metabolism of albumin and fats and on enzymatic activity of chronically ill liver patients. **Verhandlungen der Deutsche Gessellschaft fur Innere Medizin**, v.17, p.1389-1392, 1972.

NOGUEIRA, D.M. et al. **Métodos de bioquímica clínica: técnica interpretação**. São Paulo: Pancasat Editora, 1990

PANOZ, M.Z et al. Activity of polyunsaturated phosphatidylcholine in HBsAg negative (autoimmune) chronic active hepatitis and in acute alcoholic hepatitis. In: GUNDERMANN K, SCHUMACHER R, eds. **50th Anniversary of Phospholipid Research (EPL) International Symposium**. Bingen/Rhein: 1990.

RABELO, *et al* Dislipidemias **Revista da sociedade de cardiologia do Estado de São Paulo, Dislipidemias e Aterosclerose**.v.8, n.5, p 908-911, 1998

RITTES, P.G. The use of phosphatidylcholine for correction of localized fat deposits. **Aesthet Plast Surg**, v.27, p.315-318, 2003.

ROTUNDA, A.M, KOLODNEY, M.S. Injeções de Mesoterapia e Fosfatidilcolina: Classificação história e recapitulação. **Cirurgia Demartológica. Edição 4**. v.32, p. 465, abr. 2006.

SCHULLER, P.A.; SAN MARTIN, F.G. Controlled study using multiply-unsaturated phosphatidylcholine in comparison with placebo in the case of alcoholic liver steatosis. **Med Welt**, v.72, p.517-521, 1985.

SIMONSSON, P.; NILSSON, A.; AKESSON, B. Postprandial effects of dietary phosphatidylcholine on plasma lipoproteins in man. **Am J Clin Nutr**, v.35, n.1, p.36-41, 1982.

SORRENTINO F, DIENE G, CORVAJA E, et al. Use of polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL) in association with vitamin B complex in liver therapy. **La Clinica Terapeutica** v.102, p.163-183.1982.

SPEAKMAN, J.R. **Body Composition Analysis of Animals**, Cambridge, University Press, p 127-161, 2002.

TAKAHASHI, Y. Effects of choline deficiency and phosphatidylcholine on fat absorption in rats. **J Nutr Sci Vitaminol**, v.28, n.2, 139-147, 1982.

TSYRKUNOV, V.M. Lipostabil in the treatment of viral hepatitis B in subjects who abuse alcohol. **Klin Med (Mosk)**, v.70, n.1, p.75-78, 1992.

VISCO, G. Polyunsaturated phosphatidylcholine associated with vitamin B complex in the treatment of acute viral hepatitis B. **La Clinica Terapeutica**, v.114, p.183-188, 1985.

VICTOR, S. Phosphatidylcholine works. **Skin Allergy News**, v.12, p.34, 2003.

WALLNOEFER, H.; HANUSCH, M. "Essential" phospholipids in the treatment of hepatic disease. **Med Monatsschrift**, v.27, p.131-136, 1973.

YANO, M.; KOGA, M.; SHIRAHAMA, S. Blind assessment of liver biopsy findings in chronic hepatitis: drug efficacy trial of polyene phosphatidylcholine. **Shindan to chiryo**, v.9, p.1783-1789, 1979.

ZEMAN, M.; ZAK, A.; STOLBA, P. The effect of polyene phosphatidylcholine administration on lipid metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinemia IIB. **Sb Lek**, v.96, n.1, 43-48 , 1995.

WATERLOW, J.C; MENDES, C.B. Composition of muscle in malnourished human infants. **Nature** v.180, p. 1361-1362, 1957.