Efeito de um antagonista serotoninérgico sobre os efeitos antidepressivos e ansiolíticos do ácido ferúlico.

Bruna Pobb (PIBIC/Fundação Araucária/UEPG), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Biologia Geral.

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, NEUROPSICOFARMACOLOGIA

Palavras-chave: Depressão, ansiedade, pizotifen, ácido ferúlico.

Resumo

Este trabalho foi realizado com objetivo de avaliar se o efeito antidepressivo do ácido ferúlico (AF) depende da sua ligação com um receptor serotoninérgico. Para isso, foi testado se o antagonista serotoninérgico pizotifen seria capaz de bloquear tais efeitos em ratos. Escolhemos para a realização do experimento o teste de natação forçada, que avalia o parâmetro de atividade antidepressiva. Os resultados foram inconclusivos, uma vez que o AF não teve efeito antidepressivo, não reproduzindo resultados anteriores. Com isso, não foi possível concluir se o efeito do AF é via receptor serotoninérgico.

Introdução

A depressão é uma doença crônica, considerada um dos transtornos de humor mais comuns na atualidade afetando cerca de 17% da população mundial (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013; FREITAS, 2012). Além do grande número de indivíduos acometidos com estes transtornos apenas 35% dos pacientes são diagnosticados e tratados adequadamente (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005) e que 30 a 50% dentre os pacientes não se recuperam totalmente (ROZENTHAL, LAKS, ENGELHARDT, 2004). Nos quadros depressivos podem se caracterizar quadros de humor deprimido ou falta de motivação, perda de interesse e prazer (anedonia), redução da capacidade de concentração ou tomada de decisão, perda ou ganho excessivo de peso, fadiga e perda de energia, agitação ou retardo psicomotor, sentimento de inutilidade ou culpa e/ou ideação suicida (CARDOSO, 2011).
Embora ainda não totalmente elucidada, a fisiopatologia da depressão envolve a disfunção de diversos sistemas de neurotransmissão, incluindo sistema monoaminérgico, serotoninérgico e recentemente vem se investigando a ação de sistemas glutamatérgicos, opioide, GABAérgico e a via L-arginina-óxido nítrico (NO) (BETTIO, 2012). Para o tratamento destas patologias, os fármacos mais utilizados são os inibidores seletivos da recaptação de setotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de setoronina-noraepinefrina (IRSNs), ale, dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) (HARDMAN, 2012).

O ácido ferúlico - ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico- (AF) é um composto fenólico presente em folhas e sementes de diversas plantas (MACHADO, FREITAS, 2013). Embora exista pouca literatura relacionada à atividade farmacológica do AF no sistema nervoso central, este composto já é conhecido por exibir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, fato este que pode estar aliado ao seu potencial de doenças neurodegenerativas. Além disso, estudos recentes demonstram que ele apresenta atividade antidepressiva em camundongos e ratos, indicando ainda a participação do sistema serotoninérgico neste efeito (ZENI ET AL, 2012). Uma vez que a estimulação dos receptores NMDA e o resultante influxo de Ca^{2+} no neurônio ativa a enzima óxido nítricosintase (NOS) e, consequentemente a via L-arginina-óxido nítrico (NO) (BETTIO, 2012), o AF apresenta atividade antidepressiva em camundongos em testes comportamentais que mimetizam estado de desespero, sugerindo que seu efeito seja primariamente sobre a modulação do sistema serotoninérgico (ZENI ET al., 2012, ZHANG ET al.,2011a).
Para esclarecer estes mecanismos fisiopatológicos citados anteriormente, bem como a possível atividade biológica de novos compostos como o AF, faz-se necessário o uso de testes comportamentais de depressão, com objetivo de farmacologicamente desvendar o mecanismo de ação das drogas em teste (MATTHEWS et al, 2005).

Materiais e Métodos

1 Animais

Foram utilizados 32 ratos Wistar machos pesando de 250-300g. Os animais foram provenientes do biotério da UEPG. Esse projeto foi aprovado pela CEUA com protocolo número 046/2015.

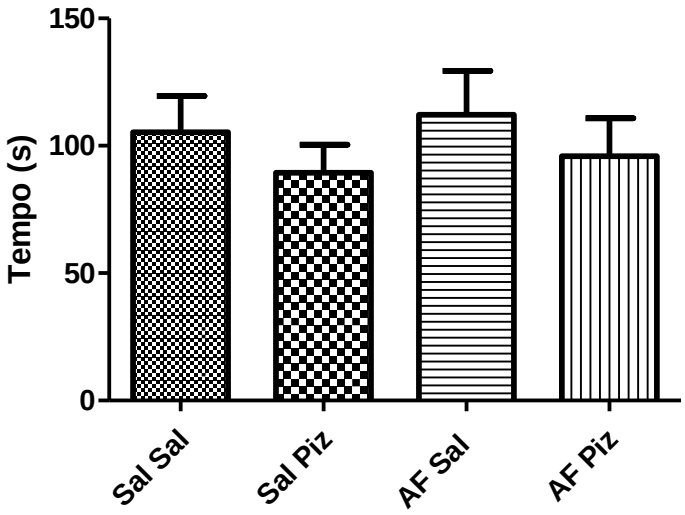
2 Testes Comportamentais

2.1. Natação Forçada: O teste utilizado para avaliação da atividade tipo antidepressiva do AF foi o Teste de natação forçada, o qual avalia o comportamento dos animais em uma situação onde não há possibilidade de escape. Um dia antes do teste, os animais foram submetidos individualmente a um treino de 15 minutos no cilindro do teste (cilindro de PVC de 20 cm de diâmetro e 50 cm de altura contendo 30 cm de altura de água, à temperatura de 25°C ± 1°C). No dia seguinte, os animais foram colocados novamente no mesmo cilindro e o tempo de imobilidade, escalada e natação foi cronometrada durante 5 minutos (BETTIO, 2012).
Os testes foram realizados com quatro diferentes grupos de oito animais cada. Os grupos foram divididos em salina-salina, salina-PIZOTIFEN (um antagonista serotoninergico), AF–salina, AF–PIZOTIFEN, sendo que a dose de AF no experimento de natação forçada foi utilizado a dose de 50 mg/kg. A dose de PIZOTIFEN foi de 0,2 mg/kg, administrada de forma intraperitoneal. Ambas as drogas ou a salina foram administradas 15 minutos antes dos testes.
Análise estatística: os resultados foram avaliados por ANOVA de duas vias, considerando os fatores AF e a PIZOTIFEN como variáveis independentes. As diferenças significantes ($p \leq 0,05$) foram analisadas pelo teste pos-hoc de Newman Keuls.

Resultados e Discussão (Arial 12, Negrito, alinhado à esquerda)

Não houve diferença entre os tempos de imobilidade, natação ou escalada entre os grupos testados com ácido ferúlico e/ou pizotifen (gráficos 1 a 3). Com isso, não foi possível estabelecer se existiu uma influência do sistema serotoninérgico no mecanismo de ação do AF como antidepressivo, uma vez que o AF não foi antidepressivo neste estudo. A ausência de efeito antidepressivo do AF não reproduz outros resultados do grupo (não publicados), nos quais o tempo de imobilidade médio dos animais reduziu significativamente com doses a partir de 50 mg/kg. Este resultado pode ter ocorrido devido as condições do laboratório, ou degradação do princípio ativo devido à más condições de armazenamento. Desta forma, não foram realizados os testes de efeito ansiolítico antes programados, e um novo lote de AF será adquirido para que se repitam esses ensaios.

Gráfico 1 – Análise do Tempo de Imobilidade no TNF



Legenda: Influência do ácido ferúlico na presença ou ausência do antagonista serotoninérgico pizotifen no tempo de imobilidade dos ratos no teste da natação forçada. Sal: grupo controle (salina); AF: ácido ferúlico; Piz: pizotifen. As barras indicam o erro padrão em relação às médias. Não houve diferença significativa entre os grupos analisados. Fonte: A autora.

Gráfico 2 – Análise dos Tempos de Natação no TNF

Legenda: Influência do ácido ferúlico na presença ou ausência do antagonista serotoninérgico pizotifen no tempo de natação dos ratos no teste da natação forçada. Sal: grupo controle (salina); AF: ácido ferúlico; Piz: pizotifen. As barras indicam o erro padrão em relação às médias. Não houve diferença significativa entre os grupos analisados. Fonte: A autora.

Gráfico 3 – Análise dos Tempos de Escalada no TNF

Legenda: Influência do ácido ferúlico na presença ou ausência do antagonista serotoninérgico pizotifen no tempo de escalada dos ratos no teste da natação forçada. Sal: grupo controle (salina); AF: ácido ferúlico; Piz: pizotifen. As barras indicam o erro padrão em relação às médias. Não houve diferença significativa entre os grupos analisados. Fonte: A autora.

Conclusões

Não foi possível concluir se o efeito do AF é via receptor serotoninérgico, devendo este teste ser repetido em condições mais apropriadas.

Agradecimentos

Agradeço aos professores que sempre estiveram dispostos ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, em especial ao professor Marcelo Machado Ferro. Agradeço também a todos os alunos de mestrado e iniciação científica que contribuíram no meu trabalho. Agradeço a Universidade Estadual de Ponta Grossa por ter me dado a chance e todas as ferramentas necessárias para a realização desse trabalho.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders** - DSM-5. 5ª ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

BETTIO, L. E. B. **Envolvimento dos receptores NMDA e da via L-arginina-óxido nítrico-GMPc no efeito tipo- antidepressivo da Guanosina.**Tese de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2012.

CARDOSO, L. R. D. **Behavioral psychotherapy in the treatment of depression.** Rev. Psicol. Argum, Curitiba, vol. 29, nº 67, pág. 479-489, out/dez 2011.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. McGraw Hill, 12ª ed., seção II, cap 15, pág 398 – 408, 2012.

MACHADO, K. C. M.; FREITAS. R. M. **Ácido ferúlico e sistema nervoso central: uma prospecção tecnológica**. Rev. Geintec, São Cristóvão/SE, vol. 3, nº. 2, pág. 221-226, 2013.

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. **Aspectos neuropsicológicos da depressão.** Rev. Psiquiatr., RS, vol. 26, pág. 204-212, mai./ago. 2004.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F.N. **Depressão e comorbidades clínicas**. Rev. Psiq. Clín., São Paulo, vol. 32, nº3, 2005.