POTENCIALIZAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DA FLUOXETINA COM O ÁCIDO FERÚLICO

Caroline Orejana Ghizzi Bentos (PROVIC), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Biologia Geral/Setor de Ciências Biológicas e da Saúde

Ciências Biológicas/ Farmacologia/ 2.10.03.00-9 - Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Fluoxetina, ácido ferúlico, antidepressivo, ansiedade.

Resumo

A descoberta de drogas antidepressivas trouxe grande avanço no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos. Para tratamento da depressão e ansiedade os fármacos mais usados são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Não há uma explicação completa e adequada do funcionamento dos antidepressivos, e assim servimo-nos de hipóteses para entender seu mecanismo de ação. Produtos naturais, como o ácido ferúlico (AF), têm auxiliado na compreensão das bases neuroquímicas de muitas doenças. A proposta desse trabalho foi a de que o AF pode atuar como adjuvante da fluoxetina no tratamento da depressão e da ansiedade, permitindo redução da dose do fármaco. Foram realizados três testes em ratos, o teste da natação forçada, teste do campo aberto e o teste do labirinto em cruz elevado. O AF não apresentou atividade antidepressiva esperada, bem como não foi possível verificar potencialização desta atividade pela fluoxetina. Foi observado efeito oposto ao esperado e acredita-se que o erro ocorreu devido às doses de fluoxetina administradas, sendo essas abaixo do necessário para que houvesse mudança significativa no comportamento dos animais.

Introdução

Nas últimas cinco décadas, a psicofarmacologia da depressão evoluiu muito. Com o surgimento de medicamentos antidepressivos, a depressão tornou-se um problema médico, sujeito a tratamento. Os fármacos mais utilizados são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina. Estas drogas podem também ser usadas no tratamento da ansiedade. Apesar dos avanços em pesquisas, não há uma explicação completa e adequada do funcionamento dos antidepressivos, e assim servimo-nos de hipóteses para entender seu mecanismo de ação. A investigação farmacológica de produtos naturais que apresentam atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) tem auxiliado a compreensão das bases neuroquímicas de muitas doenças (MACHADO, FREITAS, 2013).

Estudos recentes demonstraram que o ácido ferúlico (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).

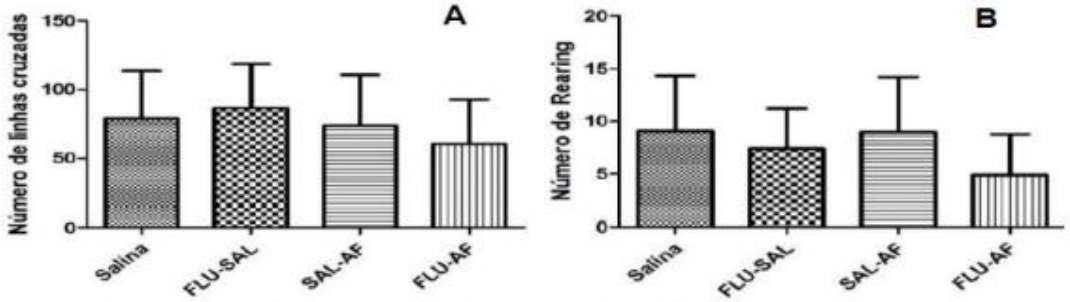
Embora exista pouca literatura relacionada à atividade farmacológica do AF no sistema nervoso central, o composto já é conhecido por exibir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Além disso, estudos recentes demonstram que ele apresenta atividade antidepressiva em camundongos e ratos, indicando ainda a participação do sistema serotoninérgico neste efeito (ZENI et al, 2012). Desta forma, a proposta desse trabalho foi a de que o AF poderia atuar como um adjuvante da fluoxetina no tratamento da depressão e da ansiedade, permitindo a redução da dose terapêutica da fluoxetina, o que reduziria a manifestação de seus efeitos adversos.

Materiais e Métodos

Neste trabalho foram utilizados 44 ratos Wistar machos, os quais foram separados de acordo com as administrações que receberam: salina-salina, salina-fluoxetina, ácido ferúlico-salina e ácido ferúlico-fluoxetina. A fluoxetina foi administrada via intraperitoneal na dose de 5mg/kg, a qual foi solubilizada em solução salina. O ácido ferúlico (AF) e a solução salina (grupo controle) foram administradas via oral através da técnica de gavagem, e seu volume foi calculado considerando o peso de cada animal, conforme o AF.
Foram realizados três testes, já consolidados para testes de drogas com potencial antidepressivo e ansiolítico, o teste da natação forçada, para avaliar comportamento tipo depressivo, teste do campo aberto e o teste do labirinto em cruz elevado, para comportamento tipo ansioso. O teste do campo aberto e labirinto em cruz foram os primeiros a serem executados e após 15 dias foi realizado o teste de natação forçada. No teste do campo aberto foi avaliado o número de linhas pintadas no piso que foram cruzadas pelas patas traseiras do animal, e também o número de vezes em que o animal se levantou, apoiando-se apenas nas patas traseiras (rearing).

Resultados e Discussão

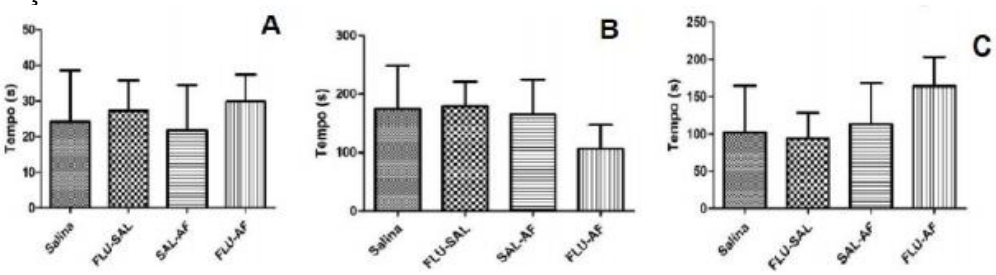
Embora a fluoxetina pareça ter aumentado ligeiramente a ambulação dos animais quando administrada com salina, não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos grupos analisados, segundo mostra o gráfico 1. O AF, assim como a fluoxetina, também não demonstrou o efeito esperado.
GRÁFICO 1 – Avaliação da fluoxetina x AF no Campo Aberto



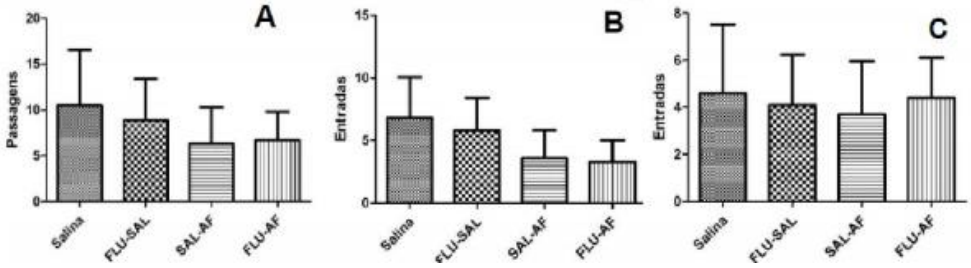
Legenda: A) Avaliação da Ambulação no teste de CA. B) Avaliação do número de rearing

No teste do labirinto em cruz elevado (LCE) foram avaliados o número de vezes em que o animal entrou nos braços fechados e nos braços abertos e o número de vezes em que o animal cruzou o centro do labirinto. Também foram avaliados os tempos de permanência do animal nos braços abertos, fechados e no centro. Na avaliação dos parâmetros do LCE também não foi encontrada diferença estatística que permita a avaliação do efeito da fluoxetina ou do AF neste modelo, como se observa no gráfico 2.

GRÁFICO 2 – Avaliação dos tempos de permanência no LCE após administração da fluoxetina x Ácido Ferúlico.



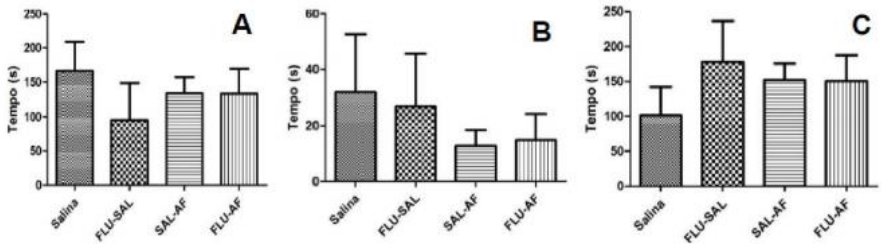
Legenda: A) Tempo de permanência no centro; B) nos braços fechados e C) nos braços abertos



Legenda: A) Número de passagens pelo centro do labirinto; B) número de entradas nos braços fechados e C) entradas nos braços abertos

No teste de natação forçada, na fase de treino, os animais permaneceram nos cilindros de natação, de onde não conseguem escapar, por 15 minutos, sendo então retirados, secos e alojados novamente em suas caixas, para que 24 horas depois, fossem submetidos ao teste, onde o tempo no cilindro foi de 5 minutos. Foram avaliados os tempos de Imobilidade, de Escalada e de Natação do animal. Uma redução significativa no tempo de imobilidade seria observada após a administração aguda de drogas com potencial antidepressivo, porém isso não foi observado neste teste, como pode ser observado no gráfico 3.

GRÁFICO 3 – Avaliação da Atividade após administração da Fluoxetina x AF no TNF



Legenda: A) tempo de natação; B) tempo de escalada e C) tempo de imobilidade

O AF também não apresentou atividade antidepressiva esperada, bem como não foi possível verificar potencialização desta atividade pela fluoxetina. Neste teste houve maior discrepância entre o comportamento dos animais do mesmo grupo, mesmo que as condições do teste fossem as mesmas, tanto na sessão treino quando no teste.

Conclusões

Procurou-se avaliar se o AF potencializa o efeito antidepressivo de um fármaco bem estabelecido na literatura, como a fluoxetina, porém foi observado efeito oposto e acredita-se que o erro ocorreu nas doses de fluoxetina administradas nos animais, que as doses foram abaixo do necessário para que houvesse mudança significativa no comportamento dos animais.

Agradecimentos

Agradeço o apoio da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e ao orientador pela solicitude.

Referências

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. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/96253/302703.pdf?sequence=1>. Acesso em: 08/06/2016.

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. Disponível em: <http://www.revistageintec.net/portal/index.php/revista/article/view/130/204>. Acesso em: 08/06/2016.

MORENO, R. A., MORENO, D. H., SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev. Bras. Psiquiatr. Vol.21 s.1 São Paulo May 1999.

PÊGO, J. M. et al. **Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear**. The European journal of neuroscience, v. 27, n. 6, p. 1503-16, 2008.

WALL, P. M.; MESSIER, C. **Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior**. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 25, n. 3, p. 275-286, mai. 2001.

ZENI, A.L.B. et al. **Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic system.** European Journal of Pharmacology, vol. 679, pág. 68-74, 2012.

ZHANG, Y. et al. **Neuroprotective effects of sodium ferulate and its antidepressant-like effect measured by acute and chronic experimental methods in animal models of depression.**Journal of Behavioral and Brain Science, vol. 1, nº2, 2011.