AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DO ÁCIDO FERÚLICO EM RATOS

Evany Cristine dos Santos e Silva (BIC/Fundação Araucária/UEPG), 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: depressão, ansiedade, ácido ferúlico

Resumo

A depressão é caracterizada muitas vezes apenas por anedonia e humor deprimido. A ansiedade é uma emoção semelhante ao medo. Há poucos relatos na literatura sobre os efeitos do ácido ferúlico. Isto justifica a execução de testes em modelos animais para melhor caracterizar tais efeitos. Foram utilizados 55 ratos Wistar machos pesando de 250-300g, o AF foi administrado em concentrações crescentes, formando uma curva dose-resposta. Os testes comportamentais realizados foram de campo aberto para avaliação da capacidade motora, a natação forçada para avaliação da atividade tipo antidepressiva e o labirinto em cruz elevado para avaliação do comportamento ansiolítico. Os resultados obtidos no teste do labirinto em cruz elevado, observou-se que a dose de 100 mg/kg foi suficiente para aumentar o tempo de permanência nos braços abertos de forma significativa, indicando efeito ansiolítico. No teste do campo aberto que na dose de 25mg/kg o animal explorou mais o ambiente. No teste da natação forçada, as doses acima de 50mg/kg de AF indicou o efeito antidepressivo do AF. Portanto, o ácido ferúlico apresenta efeitos ansiolítico e antidepressivo de forma dose – dependente em ratos.

Introdução

A depressão é caracterizada muitas vezes apenas por anedonia (perda de interesse ou prazer em atividades normais) e humor deprimido (COLLA, 2012). Para Freitas (2012), sintomas depressivos incluem ainda alterações somáticas e cognitivas. A ansiedade é uma emoção semelhante ao medo. Porém, a fonte do perigo na ansiedade é incerta ou desconhecida pelo indivíduo. Ela é considerada patológica quando interfere na capacidade de concentração e no desempenho de tarefas intelectuais, prejudicando ou impossibilitando as tarefas cotidianas do indivíduo. Ela manifesta-se em diversos planos, sendo o mais importante o afetivo (GRAEFF, 1998).

Tanto no caso da ansiedade quanto a depressão, há a necessidade do desenvolvimento de novos antidepressivos e ansiolíticos que atendam melhor os quesitos de efetividade e segurança (BORSONI, 2012).

Estudos demonstram que o ácido ferúlico (AF) exerceu um efeito tipo antidepressivo em camundongos, sugerindo a participação do sistema serotoninérgico neste efeito (ZENI et al., 2012; ZHANG et al., 2011). Contudo, não há trabalhos na literatura que demonstrem o efeito ansiolítico do AF em ratos, assim

como não há uma descrição de uma curva-dose resposta do efeito antidepressivo. Isto justifica a execução de testes em modelos animais para melhor caracterizar tais efeitos.

Materiais e Métodos

Animais: Foram utilizados 55 ratos Wistar machos pesando de 250-300g. Os animais serão provenientes do biotério da UEPG. Esse projeto foi aprovado pela CEUA com protocolo número 046/2015.

Administração de ácido ferúlico (AF): O AF foi administrado em concentrações crescentes, formando uma curva dose-resposta. Além do grupo controle (salina), os animais foram tratados com 25, 50, 75 e 100 mg/kg de AF. Cada grupo teve um n=11 animais, o que resultou em 55. A administração do AF foi feita por meio de gavagem, realizada com 15 minutos de antecedência aos testes.

Testes Comportamentais

Campo Aberto: Para avaliação da capacidade motora, sendo que consiste em uma caixa quadrada com piso dividido em 25 quadrados menores. Os ratos foram colocados no centro da caixa onde exploraram livremente durante 5 minutos. Este teste avalia dois parâmetros: ambulação e rearing. A caixa foi higienizada com solução de etanol 5% em água para que o odor deixado pelo animal não interferisse no teste do animal seguinte. Os testes foram gravados para possibilitar análises posteriores.

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, animais foram colocados novamente no mesmo cilindro e o tempo de imobilidade, escalada e natação foi cronometrada durante 5 minutos. Uma redução significativa no tempo de imobilidade é observada após a administração aguda de drogas com potencial antidepressivo (BETTIO, 2012.)

Labirinto em cruz elevado: O teste permite avaliar um comportamento de ansiedade dos animais (PÊGO ET al., 2008). O labirinto em cruz é formado por dois braços fechados formando uma plataforma comum, elevada a 50 cm do chão. Durante o teste, o animal foi colocado no ponto central da plataforma, virado para o braço aberto, permitindo que explorasse livremente o local durante 5 minutos. O teste avalia os seguintes parâmetros: número de entradas nos braços abertos, nos fechados e no centro e a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos, nos fechados e na interseção deles. Depois de cada teste, a plataforma foi higienizada com solução de etanol 5% para que os odores deixados não influenciassem nos testes posteriores. Os testes foram gravados para que posteriormente fossem analisados (WALL; MESSIER, 2001).

Análise estatística: os resultados foram avaliados por ANOVA de uma via. As diferenças significantes ($p \leq 0,05$) foram analisadas pelo teste pos-hoc de Newman Keuls.

Resultados e Discussão

Para avaliação da curva dose – resposta foram administradas doses de 25, 50, 75 e 100mg/kg de ácido ferúlico e mais um grupo controle com solução salina, por via oral. Quinze minutos após a administração, os ratos foram submetidos aos testes comportamentais, para avaliar o efeito antidepressivo. Os resultados obtidos no teste do labirinto em cruz elevado (LCE), observou-se uma diminuição no tempo de permanência dos animais dentro do braço fechado, nas doses de 75 e 100 mg/kg. Por outro lado, apenas a dose de 100 mg/kg foi suficiente para aumentar o tempo de permanência nos braços abertos de forma significativa (gráfico 1), indicando efeito ansiolítico. Não houve diferença no número de entradas, de todas as concentrações, em relação aos controles. Isso indica que a ambulação dos animais não foi afetada.

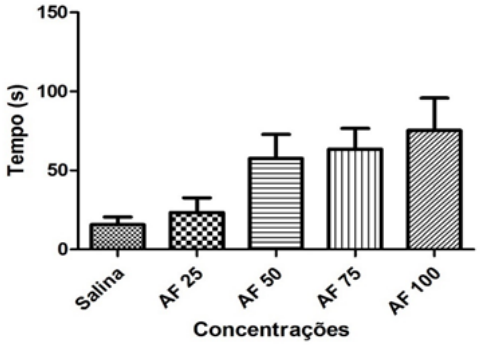


Gráfico 1– Tempo de permanência no Braço Aberto do LCE. O eixo horizontal apresenta os grupos analisados separados pelas concentrações de AF, sendo o grupo controle (Salina), grupo com dose de AF 25 mg/kg, AF 50 mg/kg, AF 75 mg/kg e AF 100mg/kg, respectivamente. O eixo vertical apresenta o número de entradas do animal no braço aberto do LCE, durante 300 segundos. As barras indicam o erro padrão em relação às médias O grupo AF 100 apresentou maior tempo de permanência em relação ao controle (diferença sinalizada pelo *). Fonte: A autora.

No teste do campo aberto (CA) foram que o número de vezes em que o animal se apoiou apenas nas patas traseiras (rearing) para explorar o ambiente foi maior no grupo de 25mg/kg em relação ao grupo salina.

No teste da natação forçada (TNF), as doses acima de 50mg/kg de ácido ferúlico causaram redução significativa do tempo de imobilidade comparado ao grupo controle (gráfico 2), indicando o efeito antidepressivo do ácido ferúlico nos ratos. Não houve diferença estatística das doses, com relação à escalada, mas todas as doses mostraram aumento do tempo de natação comparado ao grupo controle. Assim sendo, nos testes de natação forçada, os resultados obtidos no tempo de imobilidade e tempo de natação, as doses escolhidas apresentaram ação antidepressiva, neste modelo de estudo.

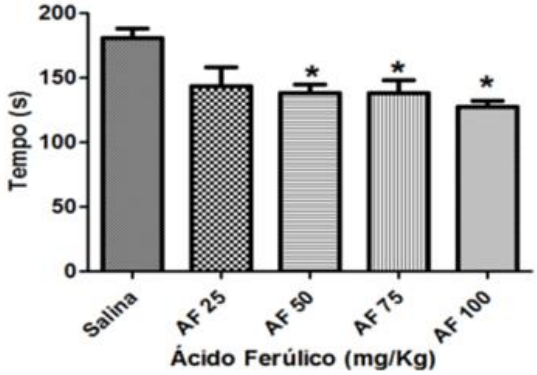


Gráfico 2 – Análise do Tempo de Imobilidade no TNF. O eixo horizontal apresenta os grupos analisados separados pelas concentrações de AF, sendo o grupo controle (Salina), grupo com dose de AF 25 mg/kg, AF 50 mg/kg, AF 75 mg/kg e AF 100mg/kg, respectivamente. O eixo vertical apresenta o tempo (em segundos) em que o animal permaneceu imóvel no TNF, durante 300 segundos. As barras indicam o padrão em relação às médias. As doses de 50, 75 e 100 mg/kg apresentaram redução dos tempos em relação ao grupo controle (indicado pelo *). Fonte: A autora.

Conclusões

Conclui – se que o ácido ferúlico apresenta efeitos ansiolítico e antidepressivo de forma dose – dependente em ratos, neste modelo de estudo.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Marcelo Machado Ferro pela oportunidade e confiança e ao Professor Edmar Miyoshi que juntos passaram todo conhecimento e experiência necessários para realização do projeto. Aos meus colegas do grupo de estudo de neurociências, pelas discussões sobre temas da área, incentivo e apoio. À Fundação Araucária pelo apoio financeiro dado durante a realização do projeto.

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.
BORSONI, F. Models for depression in drug screening and preclinical studies: Future directions. World Journal of Pharmacology, v.1, p.21-29. 2012.
COLLA, A. R. S. Efeito tipo-antidepressivo de espécies do gênero Eugenia L. e envolvimento dos sistemas monoaminérgicos na ação de Eugenia brasiliensis Lamarck no teste de suspensão pela cauda em camundongos. Tese de Mestrado em Neurociências - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.
FREITAS, A. E. Mecanismos envolvidos na ação antidepressiva de Tabebuia avellanedae. Tese de Mestrado em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.
GRAEFF, F.G., NETTO, C.F.; ZANGROSSI, H.The Elevated T maze as an animal model of anxiety. Rev. NeurosciBiobehav., vol 23, pág 237 – 246, 1998.
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 anxietylike 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 antidepressantlike effect measured by acute and chronic experimental methods in animal models of depression. Journal of Behavioral and Brain Science, vol. 1, nº2, 2011.