AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DO ÁCIDO FERÚLICO EM RATOS LESADOS NA VIA NIGROESTRIATAL

Eduarda Mirela da Silva Montiel (Fundação Araucária), Marcelo Machado Ferro (Orientador), eduarda.montiel@gmail.com: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Curso de Medicina/ Departamento de Biologia.

Área 2.10.00.00-0 e Subárea 2.10.03.00-9 do CNPq

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Ansiedade, Depressão, Ácido ferúlico, 6-OHDA.

Resumo

Os medicamentos disponíveis atualmente para os sintomas não motores da doença de Parkinson (DP) não promovem a remissão de todos os sintomas e, são marcados por seus efeitos colaterais e por seu tempo de início de resposta muito longo. Propõe-se como alternativa medicamentosa, em estudo, o ácido ferúlico (AF). Este trabalho visa observar o efeito do AF em modelo animal de DP. Para isso foram utilizados 45 ratos machos da linhagem Wistar, como modelos da DP por indução com 6-OHDA. Os animais foram divididos em 4 grupos, sendo 2 falso-lesados e 2 lesados. Cada grupo dentre os já citados recebeu AF ou salina previamente aos testes comportamentais realizados. Os resultados se mostraram semelhantes a literatura quanto à lesão provocada, quando avaliado o comportamento ansioso do animal. Porém isso não foi aplicado ao comportamento depressivo esperado. O AF se mostrou parcialmente ansiolítico.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) apresenta sintomas motores e não motores como depressão e ansiedade (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009).
Para o tratamento da depressão na DP, os fármacos mais utilizados hoje são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), além dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) (HARDMAN, 2012). Porém estes não promovem a remissão de todos os sintomas e, são marcados por seus efeitos colaterais e por seu tempo de início de resposta muito longo (ZENI et al, 2012).
Assim, é cada vez mais crescente a busca por novas alternativas levando em conta tanto a eficácia quanto seus efeitos colaterais (MACHADO, FREITAS, 2013). Como uma alternativa em estudo está o ácido ferúlico, um composto fenólico, conhecido por exibir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, fato que pode estar aliado ao seu potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas (ZENI et al, 2012).
Sendo assim, o objetivo do projeto foi avaliar o efeito da administração aguda de ácido ferúlico sobre os comportamentos tipo depressivo e ansioso em um modelo animal de doença de Parkinson, por meio de lesão na via nigroestriatal com a infusão da neurotoxina 6-OHDA via cirurgia estereotáxica.

Materiais e Métodos

Foram utilizados 45 ratos Wistar machos, entre 250 e 350 g, oriundos do Biotério Central da UEPG, mantidos em ambientes adequados e divididos em 4 grupos experimentais: sendo 2 grupos falso-operados (SHAM) e 2 grupos de animais lesados com 6-OHDA. Um de cada grande grupo (SHAM e lesados) recebeu tratamento com solução salina 0,9% e os demais receberam o tratamento com o ácido ferúlico.
A 6-OHDA foi infundida bilateralmente, bem como a salina, na concentração de 1 µg. em cada hemisfério. Devido a óbitos, participaram do estudo apenas 37 animais.
Após 21 dias da realização da cirurgia, realizaram-se os testes de campo aberto e labirinto em cruz elevado. 15 minutos antes destes testes, os grupos SHAM-AF e Lesados-AF receberam 100mg/kg de ácido ferúlico, em dose única; e os demais receberam salina 0,9% ao invés do ácido ferúlico. O teste de natação forçada foi realizado 35 dias após a realização da cirurgia, com as mesmas condições acima descritas. Todos os testes foram filmados.
Os resultados da curva dose-resposta foram avaliados por ANOVA de duas vias, considerando a lesão com 6-OHDA e o AF como variáveis independentes. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$, e foram analisadas pelo teste pos-hoc de Duncan.

Resultados e Discussão

O teste de labirinto em cruz elevado avalia o comportamento tipo ansioso do animal por meio dos parâmetros de entradas nos braços abertos e fechados e o tempo de permanência do animal nesses espaços. Os dados deste trabalho mostraram que os animais lesados com 6-OHDA e que não receberam AF permaneceram menos tempo no braço aberto em relação aos não lesados ($p< 0,05$), como pode ser visto na Figura 1.

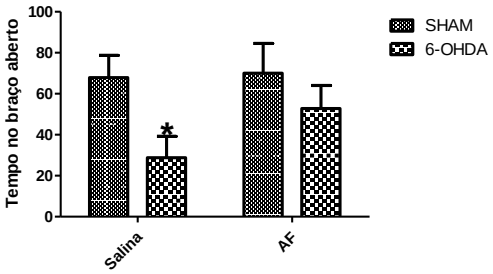


Figura 1. Tempo de permanência no braço aberto, a partir dos 4 grupos estudados.
*Mostra diferença estatísticamente significativa entre o grupo 6-OHDA-SAL e o grupo SHAM, pelo fator lesão.

Os animais lesados apresentaram um comportamento ansioso, pois permaneceram menos tempo nos braços abertos. Além disso, a Figura 1 evidencia que os grupos lesados e tratados com AF não se mostraram diferente do grupo controle. O que poderia evidenciar um efeito protetor do AF em relação à lesão.
Corroborando com esses dados, a seguinte figura mostra maior tempo de permanência nos braços fechados dos animais que foram lesados em relação aos não lesados; sendo o AF um possível fator de proteção, em relação ao grupo que foi lesado e somente recebeu salina ($p<0,05$).
Quando comparado com outros trabalhos do mesmo laboratório, ainda não publicados, estes resultados estão próximos ao esperado, tendo em vista que

trabalhos prévios já demonstraram a lesão ansiogênica causada pela infusão da neurotoxina 6-OHDA, enquanto que outros evidenciaram o efeito ansiolítico do AF em ratos da linhagem Wistar, com a utilização dos mesmos testes para avaliação desse comportamento.

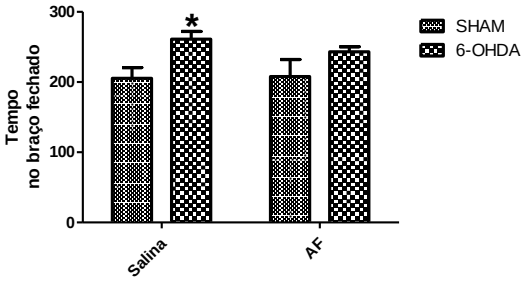


Figura 2. Tempo de permanência no braço fechado, a partir dos 4 grupos estudados.
*Mostra diferença estatísticamente significativa entre o grupo.

O teste de natação forçada avalia o comportamento tipo depressivo do animal por meio dos parâmetros de imobilidade, natação e o movimento de escalada. Neste projeto não foram encontradas diferenças estatísticamente significativas para nenhum dos parâmetros avaliados, entre os grupos; como está representado o parâmetro de imobilidade na figura abaixo.
Estes resultados não corroboram com os dados da literatura em que os modelos animais da DP, induzidos por 6-OHDA, apresentam comportamento depressivo, assim como também foi verificado em trabalhos prévios do mesmo laboratório (SANTIAGO, 2014; MACHADO, FREITAS, 2013).

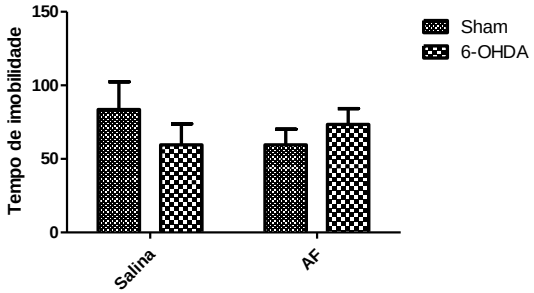


Figura 2. Tempo de imobilidade durante o teste de natação forçada.

Para avaliar o comprometimento motor dos animais, foi utilizado o teste de campo aberto, o qual consiste em uma arena quadrada dividida em quadrados menores e avalia a ambulação e a exploração do ambiente através da contagem do número de vezes que o animal ficava apoiado apenas nas patas traseiras (*rearing*).
Como pode ser verificado na Figura 4, não houve diferença estatística entre os grupos, evidenciando portanto que não houve comprometimento motor nos animais que pudesse ter influenciado os demais testes.

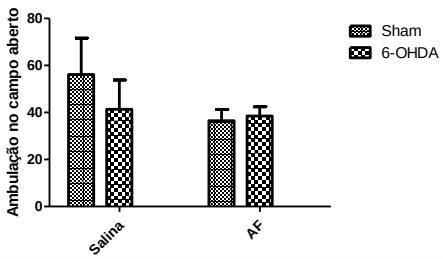


Figura 4. Ambulação dos animais no teste de campo aberto.

Os resultados obtidos neste trabalho são semelhantes aos encontrados na literatura (SANTIAGO, 2014; MACHADO, FREITAS, 2013; ZENI et al, 2012) em relação ao teste de labirinto em cruz e campo aberto que avaliam o comportamento ansioso e o comprometimento motor do animal, respectivamente. No entanto, diferentemente do esperado, o procedimento estereotáxico não parece ter causado comportamento depressivo nos animais, portanto não possibilitando a avaliação do efeito do AF nesse sentido.

Conclusões

A cirurgia estereotáxica e a infusão de 6-OHDA foram capazes de produzir uma lesão e provocar um comportamento ansioso dos animais. Porém não foi produzido um comportamento depressivo no animal.
Quanto ao comportamento ansioso, o AF apresentou um efeito ansiolítico parcial. Contudo sua ação não pôde ser verificada em relação ao comportamento depressivo.
Nesse sentido, são necessários mais trabalhos que considerem os prováveis desafios encontrados neste projeto, a fim de elucidar o mecanismo de ação do AF e consequentemente as vias da depressão e da ansiedade na DP.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado por meio do apoio de docentes e discentes do laboratório 22, bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Agradecimentos à Fundação Araucária.

Referências

CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 5, p. 464-474, 2009.
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. Disponível em: <http://www.revistageintec.net/portal/index.php/revista/article/view/130/204>. Acesso em: 08/03/2015.
SANTIAGO, R. M. et al. Induction of depressive-like behavior by intranigral 6-OHDA is directly correlated with deficits in striatal dopamine and hippocampal serotonin. **Behavioural Brain Research,** v. 259, p. 70-77, 2014.
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.