Avaliação do efeito tipo-antidepressivo de N-Acetilcisteína no modelo de estresse crônico imprevisível em camundongos

Noetzold, G.[1,*], Michels, M.S.[1], Benvenutti, R.[1], Garcia, C.R.L.[1,2], Elisabetsky, E.[1,2]
[1] Laboratório de Etnofarmacologia, ICBS - UFRGS
[2] PPG Neurociências, ICBS - UFRGS
*guilhermenoetzold@gmail.com

INTRODUÇÃO

A depressão maior (DM) é uma doença de alta prevalência mundial, com sintomas seriamente debilitantes. Ainda que vários novos fármacos tenham sido desenvolvidos, estima-se que 30-50% dos pacientes sejam refratários aos tratamentos, justificando a importância da pesquisa e desenvolvimento em busca de drogas inovadoras. Estudos vem demonstrado que a n-acetil-cisteína (NAC), usada como mucolítico e em casos de intoxicação por paracetamol, apresenta ação antidepressiva em provas clínicas (depressão bipolar) e testes pré-clínicos (como nado forçado e suspenção pela cauda). Foi sugerido que o mecanismo de ação seja a modulação do sistema glutamatérgico (através do trocador cistina-glutamato em astrócitos). No entanto, não existem estudos com NAC em modelos animais com reconhecido valor de construto, face e predição.

OBJETIVO

Investigar a ação antidepressiva da NAC em camundongos no modelo de estresse crônico moderado imprevisível (UCMS), em seus aspectos comportamentais e correlatos bioquímicos.

MÉTODOS

Após duas semanas de adaptação, camundongos machos BALB/C foram isolados (um animal/caixa) e submetidos a diversos tipos de estressores de forma aleatória durante seis semanas, em ciclo de luz invertido. Um grupo não estressado foi mantido em sala separada, também em ciclo invertido (4-6 animais/caixa). Após duas semanas de UCMS os animais foram divididos nos grupos experimentais: salina, imipramina 20 mg/kg, NAC 10 e 25 mg/kg (n=10-12). Semanalmente foi feita a pesagem corporal e a análise do estado do pelo (scores 0-7); ao final do UCMS foram coletadas amostras de sangue para dosagens de glicemia e corticosterona. Dados do estado do pelo e peso foram analisados por ANOVA de medidas repetidas/ SNK; glicemia foi analisada por ANOVA/SNK.

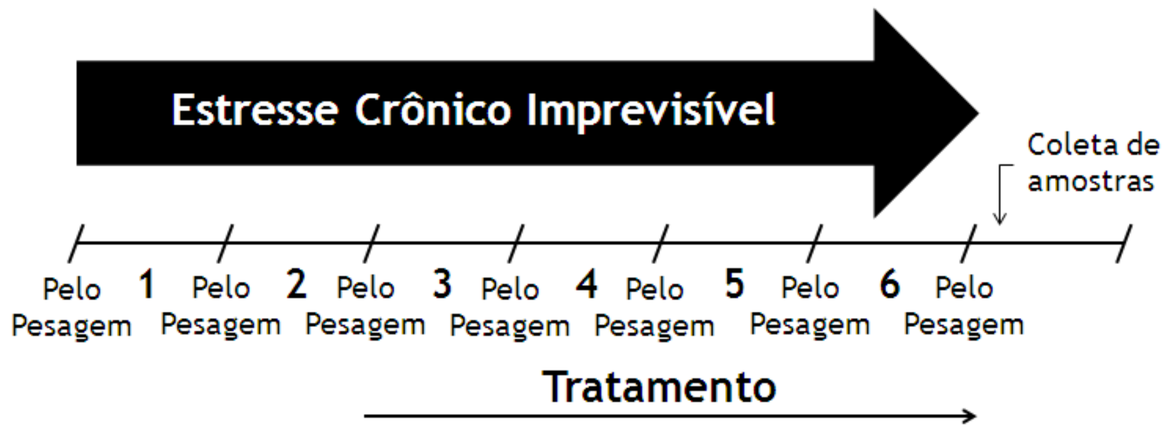

Figura 1: Design do experimento.

Figura 2: Diferença na pelagem do grupo controle não-estressado (esquerda) e grupos estressados (direita).

RESULTADOS

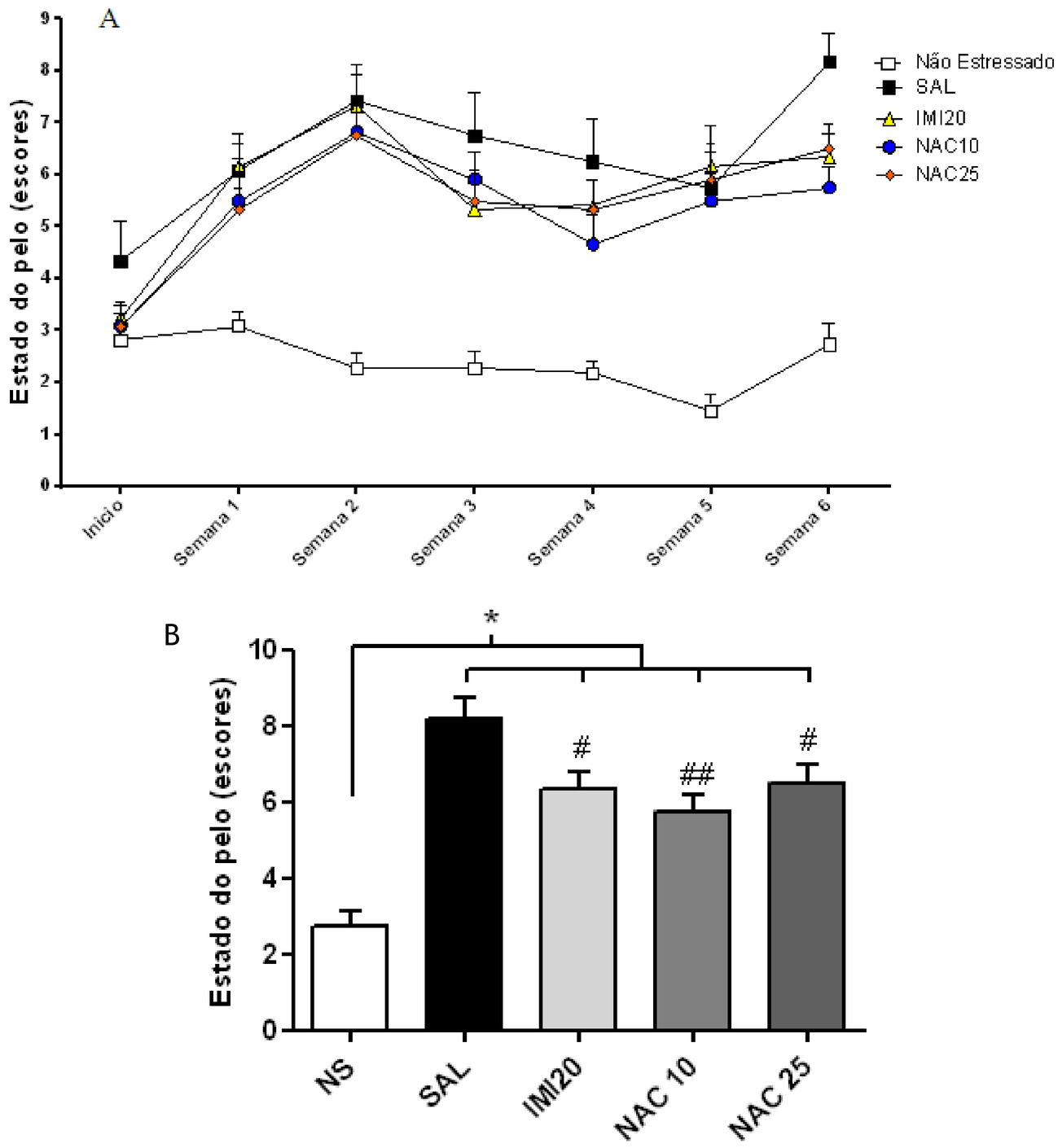

Figura 3: Estado do pelo durante (A) e ao final (B) de 6 semanas de UCMS. Dados em média±EPM. n=11-12. *p<0,05 x não estressado; **p<0,01 x não estressado; #p<0,05 x salina; ##p<0,01 x salina. ANOVA-rm/SNK.

DISCUSSÃO

Conforme esperado o UCMS causou deterioração do estado do pelo (Figura 3A). Há diferenças significativas quanto ao tempo ($F_{6,324}$=27,316; p<0,05) e o tratamento ($F_{4,54}$=12,575; p<0,05). Ao final do tratamento, NAC (ambas doses) e imipramina foram capazes de prevenir parcialmente a degradação do pelo induzida pelo UCMS (Figura 3B), sugerindo efeito tipo-antidepressivo da NAC comparável à imipramina. Não foram encontradas diferenças significativas quanto ao peso ou glicemia. Os resultados são compatíveis com o efeito tipo-antidepressivo da NAC visto em modelos animais com valor preditivo. Considerando o valor de construto do UCMS, o estudo reforça a hipótese de que NAC possa ser usada também na DM.

REFERÊNCIAS

1. Linck, V. M. et al. (2012). Behavioural Pharmacology, 23: 171-177.
2. Piato, A.L. et al. (2008). Journal of Ethnopharmacology. 118: 300-304.
3. Palazidou, E. (2012). British Medical Bulletin. 101: 127-145.
4. Detanico, B.C. (2009). European Journal of Pharmacology. 607: 121-125.
5. McEwen, B. S. (2007). Phisiological Reviews. 87: 873-904.

Apoio