

ESTUDO DO EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DE N-ACETILCISTEÍNA EM MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR INTERFERON-ALFA EM CAMUNDONGOS

Vanessa Saldanha¹, Luciane Costa-Campos^{1,2}, Elaine Elisabetsky^{1,2}

1. Laboratório de Etnofarmacologia, ICBS, UFRGS; 2. Programa de Pós-graduação em Neurociência, ICBS, UFRGS;

Introdução

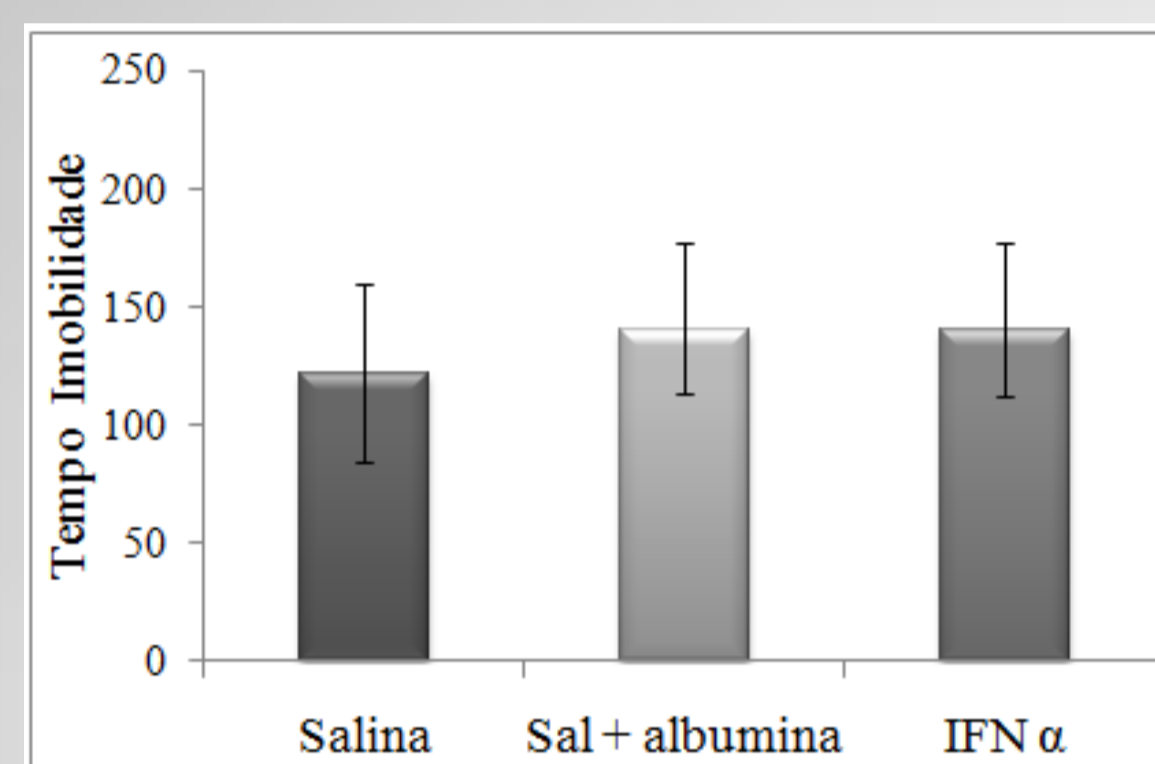
Interferon α (IFN- α) tem sido utilizado com sucesso em pacientes com alguns tipos de câncer ou doenças virais crônicas como hepatite C. Um dos efeitos adversos dessa terapia é a indução de depressão em cerca de metade dos pacientes, que parece estar relacionado com alterações no sistema serotoninérgico e glutamatérgico. A N-acetilcisteína (NAC) tem sido indicada como adjuvante na terapia com IFN- α por contribuir com a depuração viral. No entanto, evidências clínicas sugerem que NAC também tem ação no sistema nervoso central, incluindo efeito antidepressivo.

Objetivo

Avaliar a atividade tipo-antidepressiva do NAC num modelo animal de comportamento correlato de depressão induzida por IFN- α .

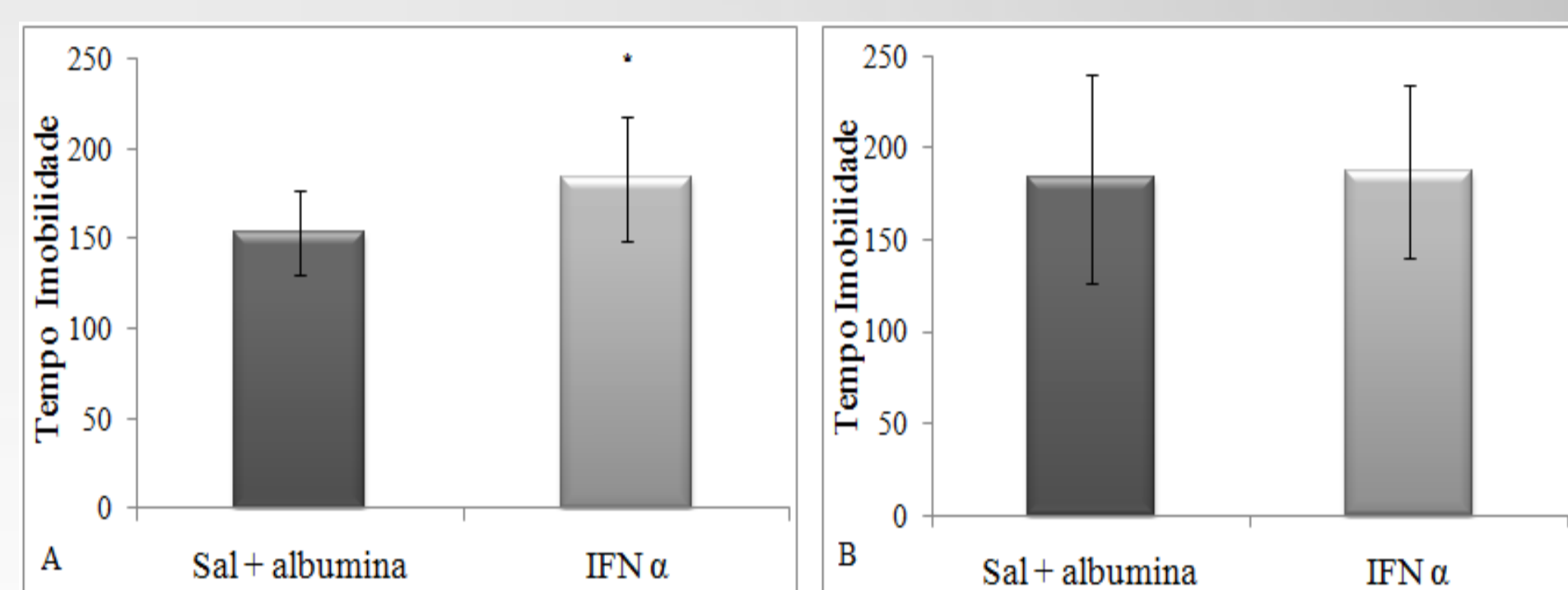
Resultados

Tratamento sub-crônico



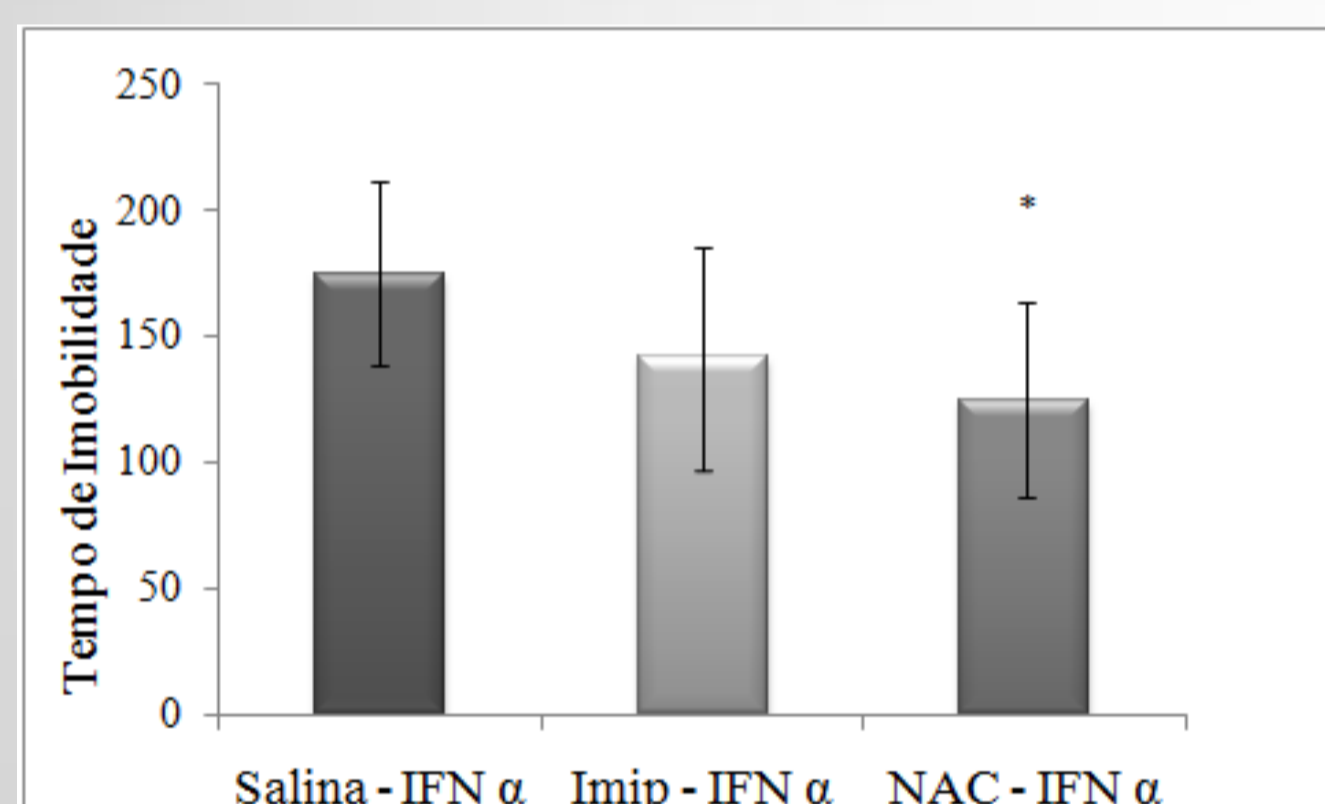
Efeito da administração crônica de IFN- α 1600U/g (i.p.) sobre o tempo de imobilidade no TST em camundongos Balb/c. ANOVA seguido de *post hoc* Duncan's.

Tratamento agudo



A- Efeito da administração aguda de IFN α 2400U/g (s.c.) sobre o tempo de imobilidade no TST em camundongos Balb/c. $*=p<0,05$, Student. B- Efeito da administração aguda de IFN- α 2400U/g (s.c.) em camundongos da cepa CF1.

Efeito de NAC e imipramina



Efeito do NAC (25mg/kg, i.p.) e imipramina (i.p.) sobre o aumento no tempo de imobilidade induzido pelo IFN- α 2400U/g (s.c.). Os dados estão expressos em média e desvio padrão. $*=p<0,05$, ANOVA seguido de *post hoc* Duncan's.

Materiais e Métodos

Animais - Camundongos machos Balb/c e CF1, mantidos a 22°C, 12/12 h luz/escuro, comida e água "ad libitum". CEP-UFRGS nº 19981)

Teste de suspensão pela cauda (TSC)- Os animais são suspensos a 50 cm de altura pela porção distal da cauda; anota-se o tempo que o animal permanece imóvel durante 6 min.

Atividade locomotora - Realizada em caixas (Albarch) equipadas com fotocélulas que registraram o número de cruzamento (8 min; 3 de exploração e 5 de locomoção).

Tratamentos - Agudo: Balb/c (n=16) e CF1 (n=9) foram tratados com IFN- α 2400UI/Kg (s.c) ou veículo (salina 0,9% mais albumina) e 30 min após submetidos ao TST. Sub-crônico: Balb/c foram tratados diariamente por 5 dias com IFN- α 2400UI/Kg (i.p.) ou veículo, e o TST realizado 6h após a última administração. Grupos de animais receberam (ip) salina (n=8), imipramina 20 mg/kg (n=12) ou NAC 25mg/kg (n=13) 30 min antes de IFN- α 2400UI/Kg (s.c) ou veículo.

Estatística - Resultados em média \pm desvio padrão. A comparação entre os grupos foi feita por teste T Student ou ANOVA de uma via/ Duncan conforme apropriado. Usou-se o programa SPSS8.0.

Discussão

- ✓ Houve aumento no tempo de imobilidade em Balb/c com administração aguda de IFN- α 2400UI/kg
- ✓ NAC, mas não a imipramina, preveniu este aumento
- ✓ Não houve diferença significativa na atividade locomotora entre os tratamentos
- ✓ O modelo de suspensão pela cauda é consagrado por seu valor preditivo de atividade antidepressiva em humanos. Pode-se argumentar que neste caso, o modelo adquire ainda certo valor de construto, já que IFN- α induz depressão em pacientes, ainda que em pacientes submetidos à imunoterapia com IFN- α a depressão se desenvolva ao longo do tratamento crônico.
- ✓ A atividade antidepressiva de NAC, já constatada em provas clínicas, parece estar relacionada a sua ação no sistema glutamatérgico: NAC aumenta a concentração de glutamato no meio extracelular através do trocador cistina-glutamato; o aumento do glutamato extracelular diminui a liberação de glutamato vesicular, por ativação de receptores metabotrópicos glutamato-térgicos perisinápticos do grupo II
- ✓ NAC já vem sendo usado como adjuvante no tratamento de pacientes com hepatite, pois parece melhorar a condição infecciosa geral, diminuindo a lipoperoxidação, restaurando os níveis de glutathione e inibindo a expressão da óxido nítrico sintase induzida (iNOS)

Conclusão

Esses dados preliminares sugerem a atividade antidepressiva de NAC em modelo depressão induzida por IFN- α . Sendo NAC uma droga disponível, com ampla janela terapêutica, pouquíssimos efeitos adversos, e custo reduzido, a relevância de sua atividade antidepressiva em pacientes em tratamento com IFN- α deve ser considerada e melhor avaliada.