

Bárbara Antqueviezc Pinto

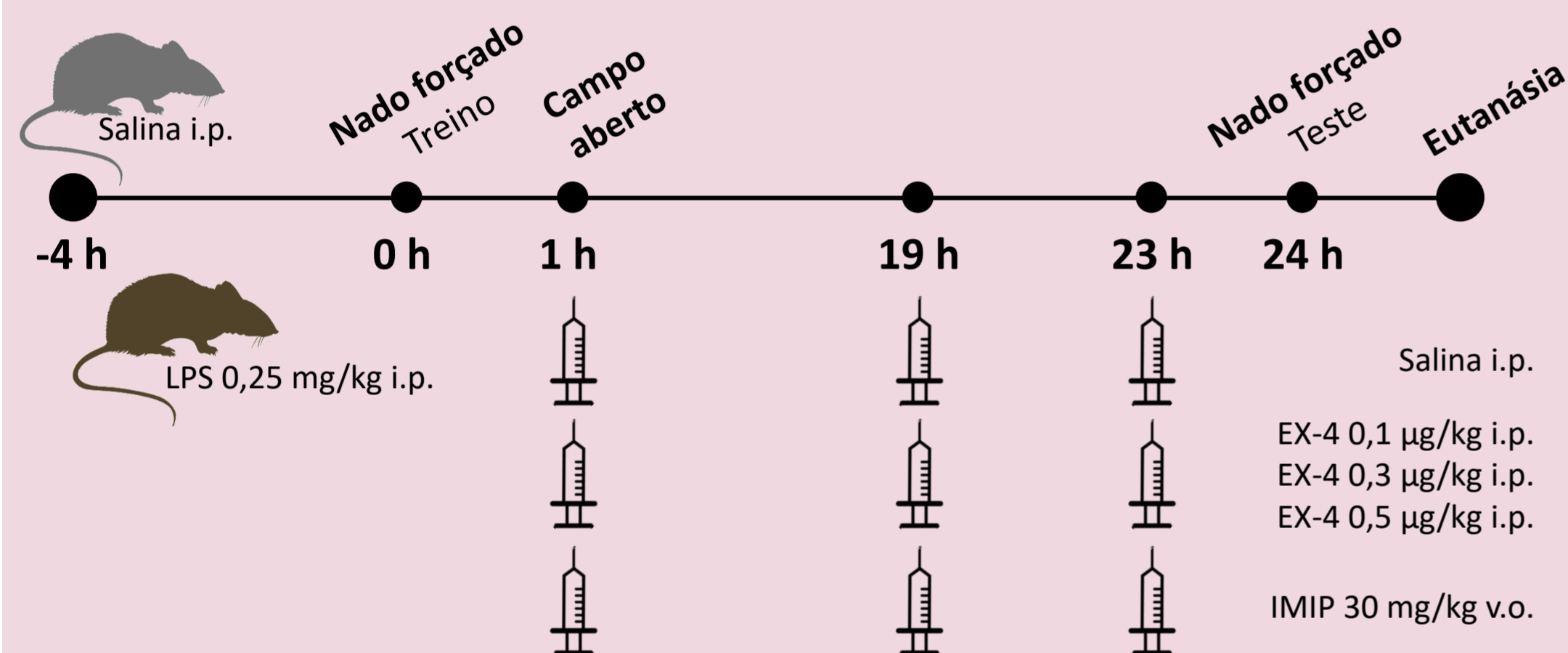
Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brasil
Graduação em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução

Evidências tem mostrado uma forte relação entre a ativação do sistema imune e a fisiopatologia da depressão maior. Uma vez que os antidepressivos não são eficazes a todos os pacientes, é necessário buscar novas estratégias terapêuticas capazes de complementar o tratamento e melhorar as taxas de resposta. Dessa forma, avaliamos o efeito da exendina-4 (EX-4), um agonista do receptor de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1r), em um modelo agudo de neuroinflamação induzido por lipopolissacarídeo (LPS).

Metodologia

Foram utilizados 84 ratos Wistar machos ($\pm 200g$) divididos em: Sal+Sal (salina), LPS+Sal, LPS+EX-4 0,1, LPS+EX-4 0,3, LPS+EX-4 0,5 e LPS+IMIP (imipramina). Durante 24h, os animais foram submetidos a diferentes tratamentos e testes comportamentais.



Ao final do experimento, os animais foram eutanasiados por decapitação. O sangue troncular foi coletado e o encéfalo retirado para dissecação do hipocampo. Foram realizadas as dosagens séricas e/ou teciduais de TBARS, BDNF e IL-6.

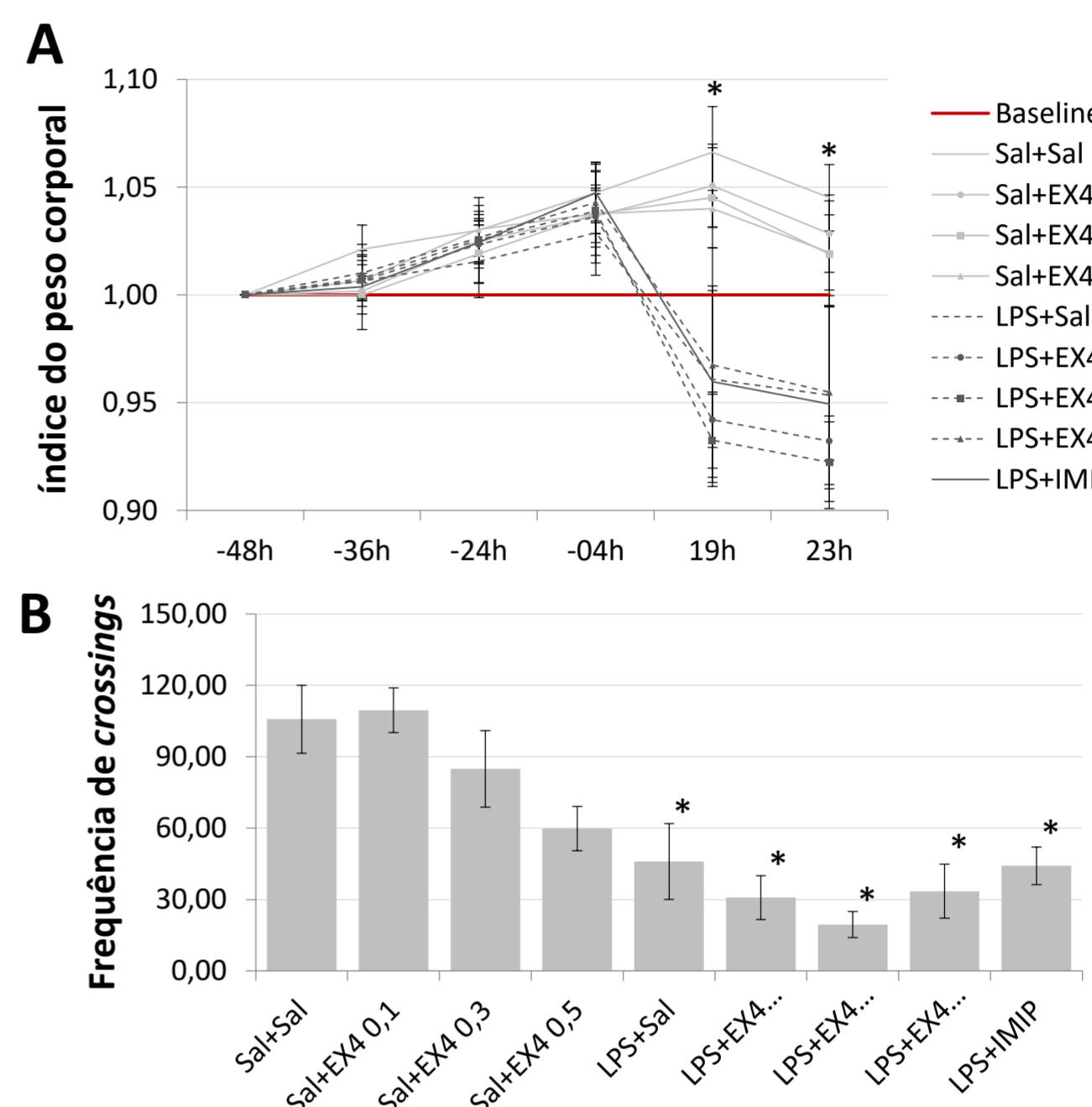
Resultados

A manifestação de *sickness behavior* foi observada pela redução significativa do peso corporal (Figura 1A) associada a menores frequências de *crossings* (Figura 1B) nos animais que receberam LPS, independente do tratamento, em comparação ao grupo Sal+Sal. Em relação ao nado forçado modificado, o grupo LPS+EX-4 0,3 foi o único que apresentou o maior escore de imobilidade, porém este não foi significativo.

Conclusão

Os resultados deste experimento mostraram reprodutibilidade dos sintomas tipo-depressivos nos animais submetidos à administração de LPS. Porém, em relação às diferentes doses de EX-4, não foi observada melhora significativa do desempenho no campo aberto e no nado forçado modificado, bem como nos parâmetros de estresse oxidativo, neurotróficos e de inflamação.

Apoio financeiro Este projeto contou com auxílio de bolsas de IC e doutorado da CAPES e CNPq e FIPE-HCPA (projeto nº 15-0002).



A dosagem sérica de TBARS dos grupos salina tratados com as diferentes doses de EX-4 indicou um valor significativamente menor que dos outros grupos, mas sem diferença no hipocampo (Tabela 1). A inflamação periférica foi detectada pelos níveis séricos elevados de IL-6 nos animais que receberam LPS e indetectáveis em quase todos animais salinas. Em nível central, a mesma citocina não apresentou diferença entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Dosagens séricas e/ou teciduais de TBARS, BDNF e IL-6.

Grupos	Dosagens séricas			Dosagens teciduais (hipocampo)	
	TBARS (μM)	BDNF (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	TBARS (μM)	IL-6 (pg/mg de proteínas)
Sal+Sal	12,96 (6,00-39,93)	19,41 \pm 7,11	9,13 \pm 0,00	50,28 \pm 3,49	391,09 \pm 182,45
Sal+EX4 0,1	4,76 (4,09-5,75)	15,82 \pm 2,27	-	51,43 \pm 3,12	-
Sal+EX4 0,3	4,25 (3,70-5,72)	14,64 \pm 4,43	-	53,09 \pm 5,94	-
Sal+EX4 0,5	5,13 (4,02-5,82)	15,54 \pm 2,80	111,77 \pm 103,43	53,21 \pm 3,94	-
LPS+Sal	13,80 (9,41-39,99)	13,80 \pm 3,42	192,89 \pm 98,77	51,00 \pm 4,68	479,05 \pm 74,58
LPS+EX4 0,1	8,91 (8,40-16,76)	14,74 \pm 3,81	184,18 \pm 119,09	51,59 \pm 5,39	424,01 \pm 124,29
LPS+EX4 0,3	8,61 (7,43-17,08)	14,39 \pm 2,36	294,71 \pm 220,01	53,09 \pm 10,40	372,58 \pm 65,94
LPS+EX4 0,5	8,49 (7,25-13,50)	12,86 \pm 3,33*	271,00 \pm 164,83	54,65 \pm 5,90	378,88 \pm 128,23
LPS+IMIP	14,90 (6,61-14,90)	13,48 \pm 2,69	374,97 \pm 285,04	48,12 \pm 6,34	331,26 \pm 136,14

Dados de TBARS sérico expressos em mediana (Q1-Q3), Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$.

Dados de BDNF sérico expressos em média \pm DP, ANOVA 1-via e pós-teste de Tukey, $*p < 0,05$ comparado ao Sal+Sal.

Dados de IL-6 sérica expressos em média \pm DP, ANOVA 1-via, $p = 0,245$. As concentrações séricas de animais Sal+Sal, Sal+EX-4 0,1, Sal+EX-4 0,3 e Sal+EX-4 0,5 não foram detectadas.

Dados de TBARS hipocampal expressos em média \pm DP, ANOVA 1-via, $p = 0,475$.

Dados de IL-6 hipocampal expressos em média \pm DP, ANOVA de 1-via, $p = 0,203$.