

EFEITOS DO COMPOSTO MTDZ SOBRE BIOMARCADORES DE ESTRESSE EM CAMUNDONGOS FÊMEAS TRATADOS COM DEXAMETASONA

MELIZA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA¹; KARLINE DA COSTA RODRIGUES²;
ALÉXIA CONTI³; BEATRIZ FUZINATO DOS SANTOS⁴; NELSOL LUIS DE
CAMPOS DOMINGUES⁵ CRISTIANE LUCHESE⁶;

¹Universidade Federal De Pelotas (UFPel) – melizacoliveira@hotmail.com; ²Universidade Federal De Pelotas (UFPel) – line.karline@hotmail.com; ³Universidade Federal De Pelotas (UFPel) – line.karline@hotmail.com; ⁴Universidade Federal Da Grande Dourados – beatriz_biafuzinato@hotmail.com; ⁵Universidade Federal Da Grande Dourados – nelsondomingues@ufgd.edu.br; ⁶Universidade Federal De Pelotas (UFPel) – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora);

1. INTRODUÇÃO

De acordo com estudos epidemiológicos, a depressão maior (DM) é um transtorno mental amplamente prevalente que afeta significativamente mais mulheres do que homens. Estima-se que a prevalência de DM seja aproximadamente duas a três vezes maior em mulheres, com aproximadamente 20% destas sendo diagnosticadas com a doença em algum momento de suas vidas, enquanto a taxa em homens é de aproximadamente 10% (Kuehner, 2017). Um número crescente de estudos tem demonstrado uma relação entre depressão maior (DM) e alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Pariante, 2009). Pesquisas clínicas sugerem que pacientes com depressão apresentam hiperatividade do eixo HPA, alterações no ritmo circadiano do cortisol e níveis elevados de hormônios no sangue (Pariante, 2009; Skupio et al., 2015).

Além disso, a administração crônica de dexametasona em modelos animais induz sintomas comportamentais típicos de depressão, como anedonia e desesperança, além de alterações neuroendócrinas que mimetizam os efeitos do estresse crônico em humanos, além de ser uma ferramenta útil na avaliação de potenciais terapias (O'Connor; Gartland; O'Connor, 2020; Vilela; Juruena, 2014). A administração crônica de dexametasona pode induzir um estado de hiperatividade do eixo HPA, semelhante ao observado em pacientes com transtornos depressivos, tornando-se uma ferramenta valiosa em modelos experimentais que buscam simular os efeitos do estresse crônico na saúde mental (Skupio et al., 2015).

Assim, este modelo experimental é crucial para a compreensão dos mecanismos subjacentes à depressão e para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para a condição. Dentro desta situação, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado na procura de uma abordagem inovadora, visando tratar a depressão, que apresente resultados que garantam segurança e qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa patologia. Nesse contexto, o composto ((4-metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (MTDZ) tem se destacado, demonstrando a capacidade de inibir a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) *in vitro* no córtex cerebral de camundongos, além de exibir efeitos antinociceptivos, anti-amnésicos e antidepressivos (Da Costa Rodrigues et al., 2022; Da Motta et al., 2022, 2023). Desta forma, o objetivo do presente estudo está em investigar a capacidade do MTDZ em atenuar os efeitos fisiológicos e endócrinos induzidos pela dexametasona por meio da análise do peso corporal, do peso das glândulas adrenais e dos níveis de corticosterona plasmática em camundongos.

2. METODOLOGIA

O fosfato de dexametasona sódica 4 mg/mL e a fluoxetina 10 mg/mL (ambos obtidos de um fornecedor comercial padrão) foram diluídos em solução salina (0,9%) até a dose-alvo para administração por via intraperitoneal (i.p.). O MTDZ (Figura 1) foi dissolvido em óleo de canola e administrado por via intragástrica (i.g.) com o auxílio de uma sonda de gavagem. A administração dos fármacos foi realizada a um volume constante de 10 mL/kg de peso corporal (Fernandes et al., 2018). Para realização deste estudo foram utilizados camundongos fêmeas adultas das linhagem Swiss (25-35g). O experimento foi conduzido de acordo com normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal na Universidade Federal de Pelotas (CONCEA nº 8970-2021).

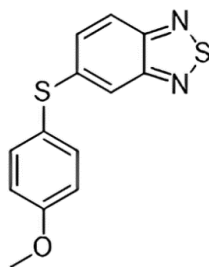


Figura 1. Estrutura química do 5-((4 metoxifenil)tio)benzo[c][1,2,5]tiodiazol(MTDZ).

O protocolo experimental foi conduzido em camundongos fêmeas, que foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos experimentais (n=6 por grupo): Controle, Dexametasona (Dexa), MTDZ, Dexa+MTDZ e Fluoxetina+Dexa. A indução do modelo depressivo foi realizada por meio de administração intraperitoneal diária de Dexa (4 mg/mL) durante 21 dias. O tratamento com MTDZ (10 mg/mL, por gavagem) teve início 30 minutos após a administração de Dexa, sendo mantido até o 27º dia do protocolo. Ao longo de todo o experimento, os animais foram pesados semanalmente para monitoramento do peso corporal. Entre os dias 22 e 27, os animais foram submetidos a uma bateria de testes comportamentais, entre eles o teste de nado forçado (Porsolt; Bertin; Jalfre, 1977) que foi utilizado para avaliar comportamentos do tipo-depressivo dos animais. Os animais foram colocados individualmente em cilindros com água (25 ± 1 °C) por 6 minutos, registrando-se o tempo de imobilidade. No 28º dia, os animais foram eutanasiados por inalação de isoflurano. As glândulas adrenais foram retiradas e pesadas para análise do impacto sobre o eixo HPA. O sangue foi centrifugado (900 xg, 10 min) para obtenção do plasma, que foi utilizado para a determinação de corticosterona.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o protocolo experimental, os animais foram pesados semanalmente para monitorar os efeitos catabólicos da dexametasona. Observou-se que a DEXA reduziu significativamente o peso corporal, possivelmente em função da supressão do apetite e das alterações metabólicas associadas ao estresse crônico, enquanto o tratamento com MTDZ promoveu recuperação parcial desse parâmetro, aproximando os valores ao grupo controle. Além disso, foi avaliado o peso das glândulas adrenais, parâmetro essencial por refletir a integridade do eixo HPA e a resposta ao estresse. A administração de DEXA reduziu significativamente o peso glandular, provavelmente pela inibição da secreção de ACTH, e o MTDZ atenuou esse efeito, promovendo aumento significativo do peso das adrenais [(A)Two-way + Tukey test; $F(4,20)=27.16$, $p<0,0001$; (B) One-Way + Tukey Test; $F(4,25) =8.528$, $p=0,0002$].

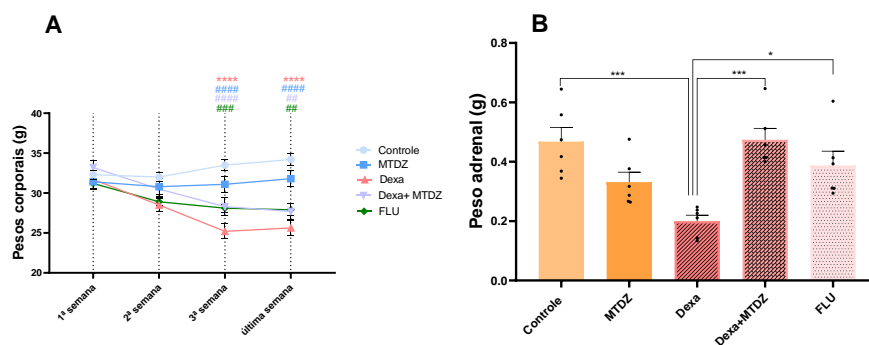


Figura 2. Impacto do efeito do tratamento 4-PSQ (7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina) e dexametasona no (A) peso corporal e no (B) peso da estrutura adrenal de camundongos. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.) de 6-8 animais por grupo. (****) denota $p < 0,0001$, (***) denota $p < 0,001$ e (*) denota $p < 0,05$ em comparação com o grupo induzido (análise de variância bidirecional/teste de Tukey).

No 27º dia de protocolo experimental, foi realizado o teste de nado forçado, e notou-se que a administração DEXA aumentou significativamente o tempo de imobilidade em relação ao grupo controle, indicando comportamento do tipo-depressivo. O tratamento isolado com MTDZ não diferiu do controle, mas reduziu a imobilidade quando associado à DEXA, sugerindo efeito protetor/reversor frente à indução do estado depressivo. O grupo tratado com fluoxetina (FLU), utilizado como controle positivo, também apresentou tempo reduzido de imobilidade, confirmando a validade do modelo experimental [One-Way+Tukey test; $F(4,25)=12,21$; $p < 0,0001$].

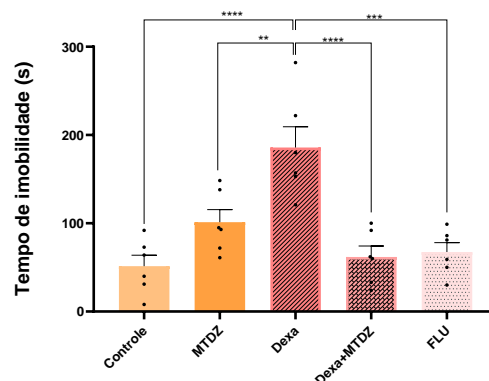


Figura 3. O efeito do tratamento 4-PSQ (7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina) e dexametasona no teste comportamental de nado forçado. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.) de 6 animais por grupo. (****) denota $p < 0,0001$, (***) denota $p < 0,001$, (**) denota $p < 0,01$ (*) denota $p < 0,05$ em comparação com o grupo induzido (análise de variância bidirecional/teste de Tukey).

Também foi avaliado os níveis de corticosterona plasmática, visto que A corticosterona é o principal glicocorticoide circulante em roedores, equivalente ao cortisol em humanos, e está diretamente associada à atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o qual desempenha um papel central na resposta ao estresse e na fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão. Desta forma, destaca-se, que a DEXA reduziu significativamente os níveis de corticosterona em relação aos grupos controle e MTDZ, confirmando sua ação supressora. Já o tratamento combinado com MTDZ reverteu essa supressão, elevando os níveis do hormônio, o que sugere um possível efeito restaurador do MTDZ sobre o eixo HPA. [One-Way+Tukey test; $F(4,25) = 7,921$; $p = 0,0003$].

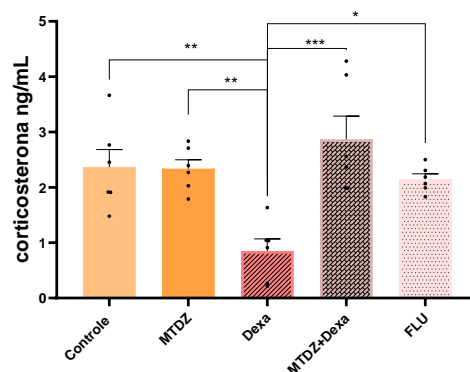


Figura 4. Efeito dos tratamentos no modelo induzido por dexametasona sobre os níveis de corticosterona plasmática. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) de 6 animais por grupo. (*) denota $p < 0,05$, (**) denota $p < 0,01$ e (***) denota $p < 0,001$ em comparação com o grupo induzido (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

A injeção de dexametasona promoveu alterações fisiológicas compatíveis com a disfunção do eixo HPA, incluindo redução do peso corporal, atrofia das glândulas adrenais e diminuição dos níveis de corticosterona. Notavelmente, o tratamento com MTDZ foi capaz de reverter esses efeitos, sugerindo uma ação moduladora sobre o eixo HPA e um potencial efeito protetor frente às alterações induzidas por glicocorticoides. Esses achados reforçam o papel do MTDZ como candidato promissor na investigação de novos tratamentos para distúrbios associados à disfunção endócrina e ao estresse. No entanto, estudos adicionais ainda são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos na ação do MTDZ.

REFERÊNCIAS

- DA COSTA RODRIGUES, Karline *et al.* A new arylsulfanyl-benzo-2,1,3-thiadiazoles derivative produces an anti-amnesic effect in mice by modulating acetylcholinesterase activity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 351, p. 109736, jan. 2022.
- DA MOTTA, Ketlyn P. *et al.* Target enzymes in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in Swiss mice: A new acetylcholinesterase inhibitor as therapeutic strategy. **Chemico-Biological Interactions**, v. 352, p. 109772, jan. 2022.
- DA MOTTA, Ketlyn P. *et al.* The Antinociceptive Responses of MTDZ to Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy and Acute Nociception in Mice: Behavioral, Pharmacological, and Biochemical Approaches. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, p. 1217, 29 ago. 2023.
- FERNANDES, Sara S. *et al.* Enhanced cholinergic tone during the stress induce a depressive-like state in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 347, p. 17–25, jul. 2018.
- KUEHNER, Christine. Why is depression more common among women than among men? **The Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 146–158, fev. 2017.
- O'CONNOR, Daryl B.; GARTLAND, Nicola; O'CONNOR, Rory C. Stress, cortisol and suicide risk. *In: International Review of Neurobiology*. [S.l.]: Elsevier, 2020. v. 152 p. 101–130.
- PARIANTE, Carmine M. Risk Factors for Development of Depression and Psychosis: Glucocorticoid Receptors and Pituitary Implications for Treatment with Antidepressant and Glucocorticoids. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1179, n. 1, p. 144–152, out. 2009.
- PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie**, v. 229, n. 2, p. 327–336, out. 1977.
- SKUPIO, U. *et al.* Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: Relevance to depression. **Neuroscience**, v. 286, p. 141–150, fev. 2015.
- VILELA, Lúcia Helena Moraes; JURUENA, Mario Francisco. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, n. 3, p. 232–241, set. 2014.