ADMINISTRAÇÃO REPETIDA DE DEXAMETASONA INDUZ UM FENÓTIPO DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS SWISS

Luiza Souza Marques [1]

Suélen Osório Heck [2]

Vanessa Angonesi Zborowski [3]

Cristina Wayne Nogueira [4]

Resumo:

A depressão é uma doença de crescente importância na saúde pública e social, além disso frequentemente apresenta comorbidade de ansiedade, compartilhando processos etiológicos comuns e está associada a terapia crônica com glicocorticóides (CGs). A literatura científica relata um modelo de depressão e ansiedade induzido por CGs em camundongos C57BL6; no entanto, em um estudo piloto observamos que a reprodução do protocoloco levou a morte de 48% dos camundongos Swiss na metade do tempo de tratamento com dexametasona (DEX), um agonista glicocorticóide sintético, usado no estudo de referência. Portanto, o objetivo desse estudo foi demonstrar um modelo de ansiedade induzida por DEX em camundongos Swiss adultos machos. Os camundongos Swiss machos receberam DEX na dose de 2 mg/kg ou solução salina (SAL) 10 ml/kg, pela via intraperitoneal (i.p.) durante 21 dias. Após a última administração de DEX, os camundongos realizaram os testes comportamentais (n=8), o labirinto em cruz elevado (LCE) e a caixa do claro-escuro (TCE), para avaliar o comportamento do tipo ansiogênico dos animais (CEUA #7003210715/2016). As comparações estatísticas entre os grupos experimentais foram realizadas por um teste t de Student não pareado. Um valor de p

Palavras-chave: Dexametasona, Ansiedade, Depressão, Glicorticóides

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

ADMINISTRAÇÃO REPETIDA DE DEXAMETASONA INDUZ UM FENÓTIPO DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS SWISS

[1] Aluno de graduação. luizasmarques27@gmail.com. Autor principal

[2] Aluno de Pós-Graduação. suosorioheck@gmail.com. Co-autor

[3] Aluno de Pós-Graduação. vanessaangonesi@gmail.com. Co-autor

[4] Docente. criswn@ufsm.br. Orientador

ADMINISTRAÇÃO REPETIDA DE DEXAMETASONA INDUZ UM FENÓTIPO DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS SWISS

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença de crescente importância na saúde pública e social, caracterizada por sintomas como anedonia, humor negativo e culpa (ANTHES, 2014). Além disso frequentemente a depressão presenta comorbidade de ansiedade, compartilhando processos etiológicos comuns (GARBER *et al*, 2016).

Evidências sugerem que a ansiedade e os sintomas depressivos estão associados a terapia crônica com glucocorticóides (GCs) (BROWN, 1998). Os GCs são amplamente utilizados para o tratamento de muitas doenças devido às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-alérgicas e imunossupressoras. (YILMAZ *et al*, 2015). Além de varios locais de ação periférica, o cérebro é um dos principais alvos dos GCs, pela sua característica lipofilica eles atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e ligam-se a receptores intracelulares de mineralocorticóides e glicocorticóides em neurônios e celulas gliais.(MCEWN *et at*, 1968).

A literatura científica relata um modelo de depressão e ansiedade induzido por CGs em camundongos C57BL6 (SKUPIO *et al*, 2015); no entanto, em um estudo piloto, observamsos que a reprodução deste protocolo de administração em camundongos Swiss levou a morte 48% dos animais induzidos com dexametasona (DEX), utlizando-se o mesmo tempo de tratamento proposto por Skupio Tertil 2015. Portanto, o objetivo desse estudo foi demonstrar um modelo de ansiedade induzida por DEX em camundongos Swiss adultos machos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (número do registro: 7003210715/2016). Os camundongos Swiss machos receberam DEX na dose de 2 mg/kg ou solução salina (SAL) 10 ml/kg, pela via intraperitoneal (i.p.) durante 21 dias às 18:00hs.

Após a última administração de DEX, os camundongos realizaram os testes comportamentais (n=8), o labirinto em cruz elevado (LCE) e a caixa do claro-escuro (TCE), para avaliar o comportamento do tipo ansiogênico dos animais. No teste LCE, os animais foram colocados individualmente no centro do labirinto, e foi cronometrado o tempo de permanência dos animais em cada braço do labirinto (abertos e fechados), e o numero de quedas da cabeça (movimento descendente da cabeça do animal em direção ao chão a partir dos braços abertos) durante o tempo de 5 minutos. No TCE, os animais foram colocados individualmente na caixa com livre acesso aos dois compartimentos, o tempo gasto no compartimento escuro e claro (todas as quatro patas) foram registrados por 5 minutos.

As comparações estatísticas entre os grupos experimentais foram realizadas por um teste t de Student não pareado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os camundongos tratados com DEX mostraram um comportamento com fenótipo do tipo ansioso. Este comportamento foi demonstrado por uma diminuição significativa no tempo gasto nos braços abertos ($p < 0,05$) e no número de quedas da cabeça ($p < 0,05$), assim

como um aumento no tempo gasto nos braços fechados ($p < 0,001$) quando comparados com os tratados com SAL no teste do LCE (Fig. 1).

Esses resultados encontrados no teste LCE corroboraram com os achados no teste TCE, onde os animais tratados com DEX mostraram uma redução significativa no tempo gasto no compartimento claro ($p < 0,05$), mas um aumento no tempo gasto no compartimento escuro ($p < 0,05$), quando comparado com os animais tratados com SAL (Fig. 2).

Figura 1- Efeito da DEX no tempo gasto nos braços abertos (**A**), tempo gasto nos braços fechados (**B**) e número de quedas da cabeça (**C**) no LCE. # $p < 0.05$ ### $p < 0.001$.

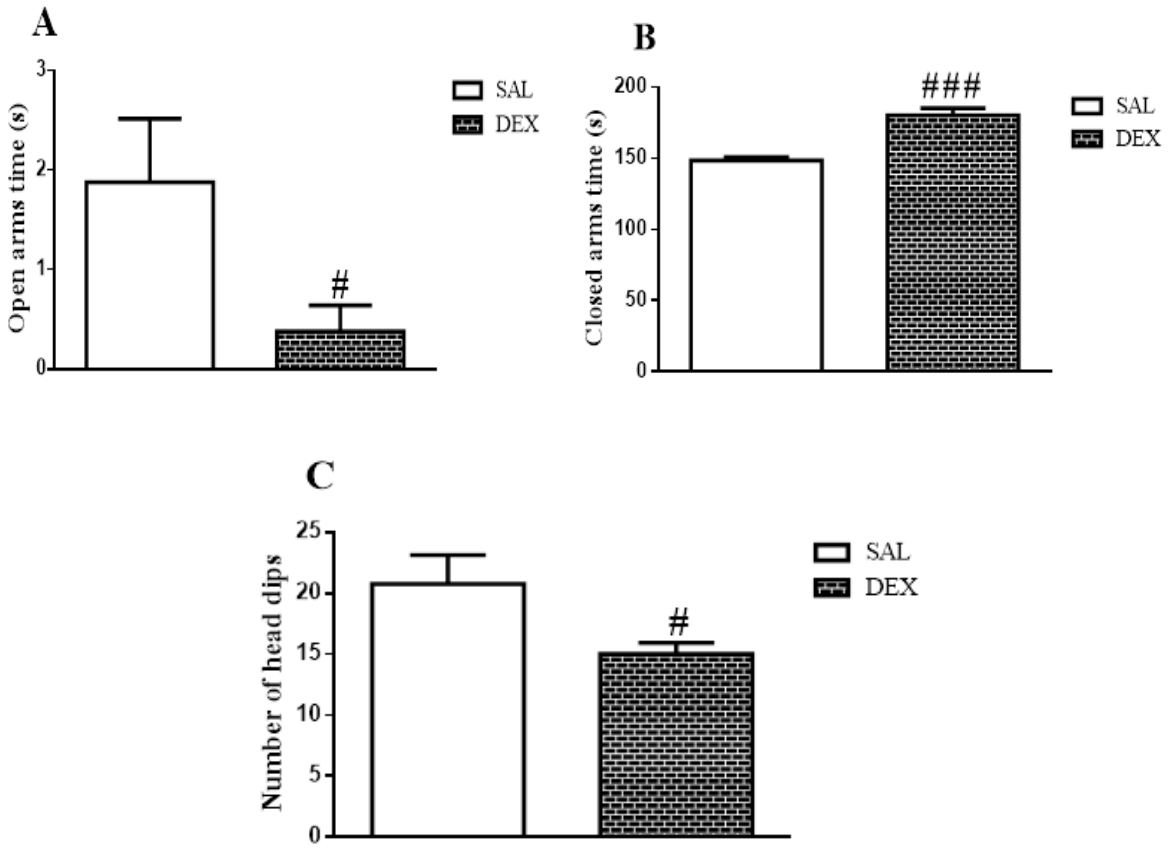
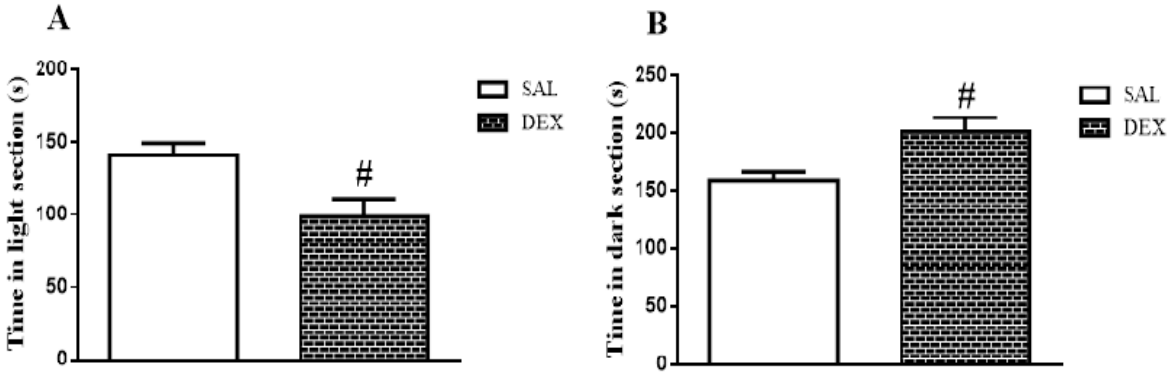


Figura 2 – Efeito da DEX no tempo gasto no compartimento claro (**A**), tempo gasto no compartimento escuro (**B**) no TCE. # p < 0.05 ### p < 0.001.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou um modelo de ansiedade induzido pela administração de dexametasona por 21 dias em camundongos Swiss machos adultos. Os dados aqui demonstrados reforçam a relação entre sintomas ansiogênicos e exposição a GCs.

REFERÊNCIAS

ANTHES, E. Depression: a change of mind. **Nature**, 515, 185–187, 2014.

BROWN, E. S. and T. SUPPES. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. **Harv Rev Psychiatry**, 5, 239-246, 1998.

GARBER, J., S. M. BRUNWASSER, A. A. ZERR, K. T. SCHUWARTZ, K. SOVA and V. R. WEERSING. Treatment and Prevention of Depression and Anxiety in Youth: Test of Cross-Over Effects. **Depress Anxiety**, 33, 939-959, 2016.

MCEWEN. B. S., J. M. WEISS and L. S. SCHWARTZ. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. **Nature**, 220, 911-912, 1968.

SKUPIO, U., M. TERTIL, M. SIKORA, S. GOLDA, A. WAWRZCZAK-BARGIELA and R. PRZEWLOCKI. Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression. **Neuroscience**, 286, 141-150, 2015.

YILMAZ, T., O. GEDIKLI and M. YILDIRIM. Evaluation of spatial memory and locomotor activity during hypercortisolism induced by the administration of dexamethasone in adult male rats. **Brain Res**, 1595, 43-50, 2015.