

Efeitos da combinação de celecoxibe e bupropiona no comportamento do tipo depressivo em camundongos com inflamação crônica induzida por CFA

Izaque de S. Maciel¹ (bolsista), Rodrigo B. M. da Silva¹, João B. Calixto⁵, Fernanda B. Morrone^{1,4} e Maria M. Campos^{2,3} (orientadora)

¹Faculdades de Farmácia, ²Odontologia e ³Instituto de Toxicologia, ⁴Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular PUCRS, Porto Alegre, RS; ⁵Depto. de Farmacologia, USFC, Florianópolis, SC.

Introdução

Diversos estudos têm demonstrando uma relação entre processos inflamatórios e o desenvolvimento de comportamento do tipo depressivo em modelos animais (Narita, Kaneko *et al.*, 2006; Dantzer, O'connor *et al.*, 2008; Viana, Maciel *et al.*, 2010). Nosso grupo de pesquisa demonstrou, recentemente, que inflamação crônica induzida pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA), gera um comportamento do tipo depressivo em camundongos, que é revertido por fármacos antidepressivos clássicos (Maciel I S, 2010). O presente trabalho avaliou os efeitos da combinação do antidepressivo atípico, bupropiona, com o inibidor seletivo da cicloxigenase-2 (COX-2), celecoxibe, no comportamento depressivo, após a indução de inflamação por CFA em camundongos.

Metodologia

Para realização deste trabalho, foram utilizados camundongos machos Swiss (N=8 por grupo; 25-30 g). Para indução da inflamação crônica, os animais receberam uma injeção intraplantar (i.pl.) de CFA (50 µl/pata) na pata direita traseira. Os animais controle receberam o mesmo volume de solução salina. Após duas semanas da administração de CFA, os camundongos foram submetidos aos seguintes testes: (i) avaliação do edema da pata em pletismômetro - o aumento de volume foi determinado como a diferença entre as patas direita e esquerda (ml); (ii) teste da suspensão da cauda - esse teste considera o tempo de imobilidade como índice de comportamento do tipo depressivo; os animais foram suspensos pela cauda, a uma altura de 90 cm, usando uma fita adesiva colocada a aproximadamente 1 cm da ponta da cauda; o período de avaliação do tempo de imobilidade foi de 6 min. Sete dias após a injeção

i.pl. de CFA, os animais foram tratados por via oral com bupropiona (30 mg/kg e 3 mg/kg) e/ou celecoxibe (30 mg/kg e 3 mg/kg), uma vez ao dia, por sete dias.

Resultados e Discussão

O tratamento com celecoxibe (30 mg/kg) e bupropiona (30 mg/kg), isoladamente, foi capaz de prevenir de forma significativa o comportamento do tipo depressivo, induzido pelo CFA ($62 \pm 5\%$ e $79 \pm 7\%$, respectivamente). Ademais, tanto o celecoxibe, quanto a bupropiona (30 mg/kg), foram capazes de inibir significativamente a formação de edema induzida pelo CFA ($33 \pm 4\%$ e $18 \pm 3\%$, respectivamente). Esses dados corroboram com resultados da literatura indicando que inibidores da COX-2 são capazes de melhorar os sintomas clínicos da depressão, assim como, o antidepressivo bupropiona possui uma atividade anti-inflamatória (Brustolim, Ribeiro-Dos-Santos *et al.*, 2006; Chen, Tzeng *et al.*, 2010). De forma interessante, a combinação de doses sub-terapêuticas de celecoxibe e bupropiona (3 mg/kg), reverteu significativamente o comportamento depressivo e o edema causados por CFA ($93 \pm 6\%$ e $23 \pm 6\%$, respectivamente). Estes resultados mostram, pela primeira vez, um possível efeito sinérgico entre os fármacos testados, com relação ao potencial anti-inflamatório e antidepressivo dos mesmos.

Conclusão

É possível sugerir que a combinação de fármacos anti-inflamatórios e antidepressivos pode representar uma estratégia interessante no tratamento dos estados depressivos (principalmente a associação entre celecoxibe e bupropiona), especialmente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e/ou refratários à terapia atual.

Referências

BRUSTOLIM, D. et al. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. **Int Immunopharmacol**, v. 6, n. 6, p. 903-7, Jun 2006.

CHEN, C. Y.; TZENG, N. S.; CHEN, Y. C. Maintenance therapy of celecoxib for major depression with mimicking neuropsychological dysfunction. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 647 e7-9, Nov-Dec 2010.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nat Rev Neurosci**, v. 9, n. 1, p. 46-56, Jan 2008.

MACIEL I S, SILVA, R B M, CALIXTO J B, MORRONE F B , CAMPOS M M. **Effects of anti-inflammatory and antidepressant strategies on depressive-like**

behavior in complete Freund's adjuvant (CFA)-treated mice. FESBE-2010: 18 p. 2010.

NARITA, M. et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 739-50, Apr 2006.

VIANA, A. F. et al. Kinin B1 receptors mediate depression-like behavior response in stressed mice treated with systemic E. coli lipopolysaccharide. **J Neuroinflammation**, v. 7, p. 98, 2010.