

**Título: Estudo da relação entre o efeito antidepressivo e anti-inflamatório da cetamina**

**Autor(es)** BRENDA GOMES NOGUEIRA; BRUNA CALDAS CAMPOS; CECÍLIA COELHO XAVIER; EDUARDO MULATO DO VALE; GLAUCE SOCORRO DE BARROS VIANA

**E-mail para contato:** gbviana@live.com

**IES:** ESTÁCIO FMJ

**Palavra(s) Chave(s):** Cetamina, depressão, inflamação, citocinas pró-inflamastórias, GSK-3

#### **RESUMO**

A cetamina (CET), antagonista do receptor NMDA é utilizada como anestésico geral. Evidências clínicas e experimentais mostraram que a droga apresenta um rápido e intenso efeito antidepressivo, ao contrário do tratamento convencional, onde o efeito só se manifesta após algumas semanas. Dados recentes apontam que a depressão está associada com o aumento de processos neuroinflamatórios e assim os objetivos foram estudar os efeitos da CET em modelo para avaliação de atividade antidepressiva, associar o efeito antidepressivo com a atividade anti-inflamatória da droga e esclarecer os mecanismos de ação envolvidos. Foram utilizados camundongos Swiss, machos (30 g, 8-15 animais/grupo) assim distribuídos: controle (administrado com água destilada) ou tratados com CET (2, 5 e 10 mg/kg, i.p.), Lítio (LI, 5 e 10 mg/kg, i.p.) e a associação CET 2+LI 5 (justificada por evidências mostrando interações entre depressão, neuroinflamação e a enzima GSK-3, inibida tanto por CET quanto por LI). Quando necessário, foram utilizadas drogas de referência (imipramina, IMI, 30 mg/kg) ou morfina (MOR, 5 mg/kg). Após 30 min, os animais foram submetidos aos testes do nado forçado, da formalina e do edema de pata induzido por carragenina e, em seguida, foram sacrificados por deslocamento cervical. Após o sacrifício, foram retiradas fatias das patas, que foram devidamente processadas para estudos histológicos (HE) e imunohistoquímicos (TNF- $\alpha$ ). Os dados foram analisados por One-way ANOVA e Newman-Keuls como teste post hoc e considerados significativos para  $p < 0.05$  (Aprovado na CEUA, no. 2015.1-004). Mostramos que a CET reduziu em 54 e 67% o tempo de imobilidade no teste do nado forçado, enquanto a IMI reduziu este parâmetro, indicativo de atividade antidepressiva, em 58%. Além disso, enquanto nenhum efeito foi observado com CET 2 ou LI 5 isoladamente, a associação destas drogas apresentou efeito antidepressivo (34% de redução no tempo de imobilidade em relação ao grupo controle). No teste da formalina, a droga inibiu em 18 e 38% o tempo de lambadura da pata na 1ª. fase (neurogênica) nas doses de 5 e 10 mg/kg, respectivamente, enquanto a inibição foi em torno de 74% com a morfina (5 mg/kg). Por outro lado, efeitos mais intensos foram demonstrados na 2ª. fase (inflamatória) onde inibições de 70 e 82% foram observadas após administração de 5 e 10 mg/kg de cetamina e de 77% após morfina, respectivamente. Efeitos sinérgicos foram verificados na associação CET 2+LI 10 na 2ª. fase do teste da formalina com reduções em torno de 54% com relação ao controle, porém sem redução nos grupos CET 2 ou LI 10. A cetamina foi também eficaz no edema de pata induzido por carragenina onde foram observadas reduções do volume do edema de 32 e 37% na 3ª h com as doses de 5 e 10 mg/kg. Os estudos histológico (HE) e imunohistoquímico para TNF- $\alpha$  na pata após o teste mostraram que a CET reduz edema e infiltrados de PMNs e imunoreatividade para TNF- $\alpha$  sugerindo efeito anti-inflamatório. Mostramos que a CET além de propriedade antidepressiva em baixas doses, apresenta também efeito anti-inflamatório e um elo comum é provavemte a inibição da atividade da enzima GSK-3 e redução de citocinas pró-inflamatórias como o