



AVALIAÇÃO DO EFEITO DA BRADICININA NA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL NO TESTE DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA.

Vanessa Scalco da Gama (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Elisabeth Aparecida Audi (Orientadora), e-mail:

vanessa.sgama@gmail.com;elisabethaudi8@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

Ciências biológicas II - Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: ansiedade, bradicinina, transtorno do pânico

Resumo

O transtorno de pânico (TP) é caracterizado por episódios repetidos e repentinos de ataques de pânico, cujo tratamento de primeira escolha consiste no uso dos antidepressivos inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS), apesar de suas limitações. Dessa forma, existe grande interesse em estudar novos sistemas de neurotransmissores e receptores envolvidos na fisiopatologia do TP. Considerando que os peptídeos opióides endógenos são encontrados em áreas cerebrais do sistema límbico e estão envolvidos na etiologia e no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão, o objetivo deste estudo foi realizar uma curva dose resposta do efeito tipo panicolítico da bradicinina (BK) microinjetada na substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPd) de ratos submetidos ao teste da estimulação elétrica (TEE) da SCPd nas doses de 1, 2 e 4 nmol. O TEE consiste na determinação dos Δ limiares de fuga (μ A), que correspondem à variação dos limiares de fuga (μ A), após e antes da administração da BK. As doses de 2 e 4 nmol produziram efeito tipo panicolítico no TEE (doses efetivas), enquanto esse efeito não foi observado na dose de 1 nmol (dose inefetiva) quando comparados ao grupo controle. Dessa forma, concluímos que a bradicinina parece estar envolvida na fisiopatologia do pânico, entretanto é necessário investigar quais são os mecanismos envolvidos nessa participação.



**FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA**

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



Introdução

O TP é caracterizado por episódios repetidos e repentinos de ataques de pânico (AP) e pode ser acompanhado de ansiedade antecipatória e/ou agorafobia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Os ISRS são considerados drogas de primeira escolha para o TP (BALDWIN, 2005). A via serotoninérgica que inerva a SCPd relaciona-se a respostas defensivas e a perigo proximal, como fuga e luta. Desse modo, pacientes com TP apresentam deficiência nessa via, e conseqüentemente desenvolvem os ataques de pânico (SPIACCI ; COIMBRA; ZANGROSSI, 2012). Apesar de eficazes, os ISRS apresentam limitações como o efeito terapêutico que é observado apenas após duas a três semanas de uso, e uma proporção alta de pacientes com TP relata aumento nos níveis de ansiedade no início do tratamento (ZOHAR; WESTENBERG, 2000). Sendo assim, há grande interesse em estudar novas estratégias terapêuticas, identificando outros sistemas de neurotransmissores e receptores que possam estar relacionados à etiologia e para o tratamento do distúrbio do pânico com base no uso de drogas capazes de facilitar a sinalização mediada por opioides endógenos e 5-HT na SCPd.

A BK é um peptídeo que está distribuído em diversos tecidos periféricos e no sistema nervoso central, incluindo a SCPd. O objetivo deste estudo foi verificar se a BK produz efeito tipo panicolítico quando microinjetada na SCPd de ratos submetidos ao TEE.

Materiais e métodos

Foram utilizados ratos Wistar machos com 55 dias, submetidos à cirurgia estereotáxica e implantação de quimitrodos para realização do TEE na SCPd, por meio do qual foi possível determinar o limiar basal de fuga (antes do tratamento), e 10 minutos após a administração de BK intra-SCPd determinou-se novamente o limiar de fuga (após o tratamento). As doses de BK utilizadas foram de 1, 2 e 4 nmol. O grupo controle foi tratado com solução fisiológica a 0,9% (salina), e as amostras formadas de 8 a 10 animais por grupo. Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética em experimentação em animais da UEM (Parecer 1121010415/CEUA).





Resultados e Discussão

Ao realizar a curva dose-efeito da BK microinjetada na SCPd, foi possível obter os limiares de fuga (μA), que correspondem a diferença entre a intensidade da corrente elétrica capaz de produzir comportamento de fuga, antes e após a administração da droga (Δ). Os resultados analisados estatisticamente pela análise de variância (ANOVA) de uma via mostraram efeito significativo nos tratamentos ($F(3,28):35,83$; $p < 0,01$). O teste *post hoc* de Duncan mostrou diferença significativa nos grupos tratados com BK 2 e 4 nmol ($p < 0,01$) comparados ao grupo controle (salina). A dose de BK 1 nmol não apresentou efeito tipo panicolítico quando comparado ao controle (salina). Portanto, a dose de 1 nmol foi inefetiva, e as doses de 2 e 4 nmol foram efetivas para o efeito tipo panicolítico no TEE, conforme ilustrado na figura 1 a seguir.



Figura 1 - Efeito tipo panicolítico promovido pela microinjeção intra-SCPd da Bradicinina no teste de estimulação elétrica. Os limiares de fuga (μA) foram obtidos pela diferença entre limiares antes e após a administração da droga. Os dados foram expressos em médias \pm EPM. ** $p < 0,01$ comparado ao grupo controle. Os números mostrados nas barras correspondem ao número de animais por grupo.





Conclusões

Concluimos que a BK microinjetada na SCPd promove efeito tipo panicolítico em ratos submetidos ao TEE e portanto, parece estar envolvida na fisiopatologia do TP. Entretanto é necessário investigar quais são os mecanismos envolvidos nessa participação.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo financiamento da bolsa. À prof. Dra. Elisabeth Audi e aos pós graduandos Caio Cesar Sestile, Jhonatan Christian Maraschin e Gislaine Fiaes por compartilharem conhecimento e me proporcionarem crescimento pessoal e profissional.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Source:DSM-5**. 5. Ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013. p.992.

BALDWIN, D. S.; ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; BANDELOW, B.; BOND, A.; DAVIDSON, J. R. T.; DEN BOER, J. A.; FINEBERG, N. A.; KNAPP, M.; SCOTT, J.; WITTCHEN, H.-U. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 19, n. 6, p. 567–96, 2005.

SPIACCI, A.; COIMBRA, N. C.; ZANGROSSI, H. Differential involvement of dorsal raphe subnuclei in the regulation of anxiety- and panic-related defensive behaviors. **Neuroscience**, v. 227, p. 350–60, 2012.

ZOHAR, J.; WESTENBERG, H. G. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. **Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, v. 403, p. 39–49, 2000.





**FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA**



Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior