



## Avaliação da função mitocondrial em células de micróglia BV-2 tratadas com diferentes classes de fármacos antidepressivos

Dep-like

PROBIC/FAPERGS

Laura Ferrazzi Finger, Marina Rigotti, Fernando Joel Scariot, Sérgio Echeverrigaray, Mirian Salvador



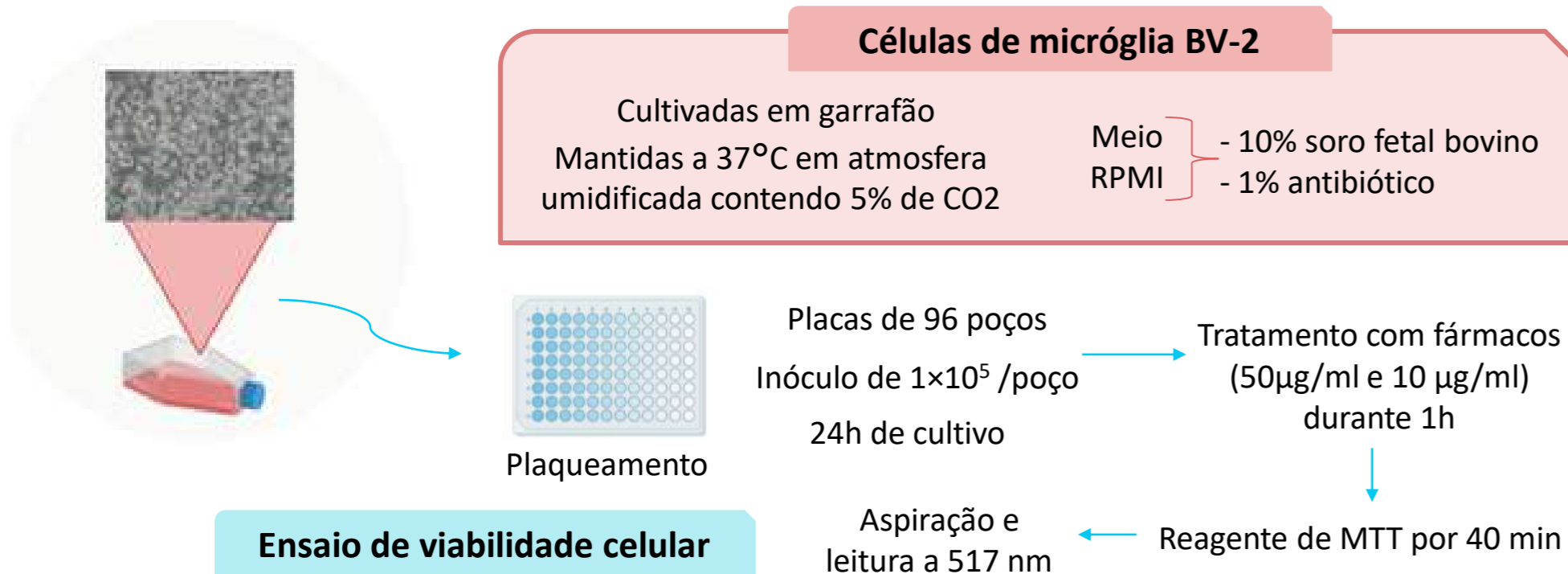
### INTRODUÇÃO / OBJETIVO

A depressão é um transtorno neuropsiquiátrico que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e seu tratamento conta, atualmente, com fármacos antidepressivos de diferentes classes como a principal ferramenta. Já existem evidências que indicam a influência direta desses medicamentos na função mitocondrial, no entanto, o mecanismo dessa ação ainda é controverso e pouco avaliado.

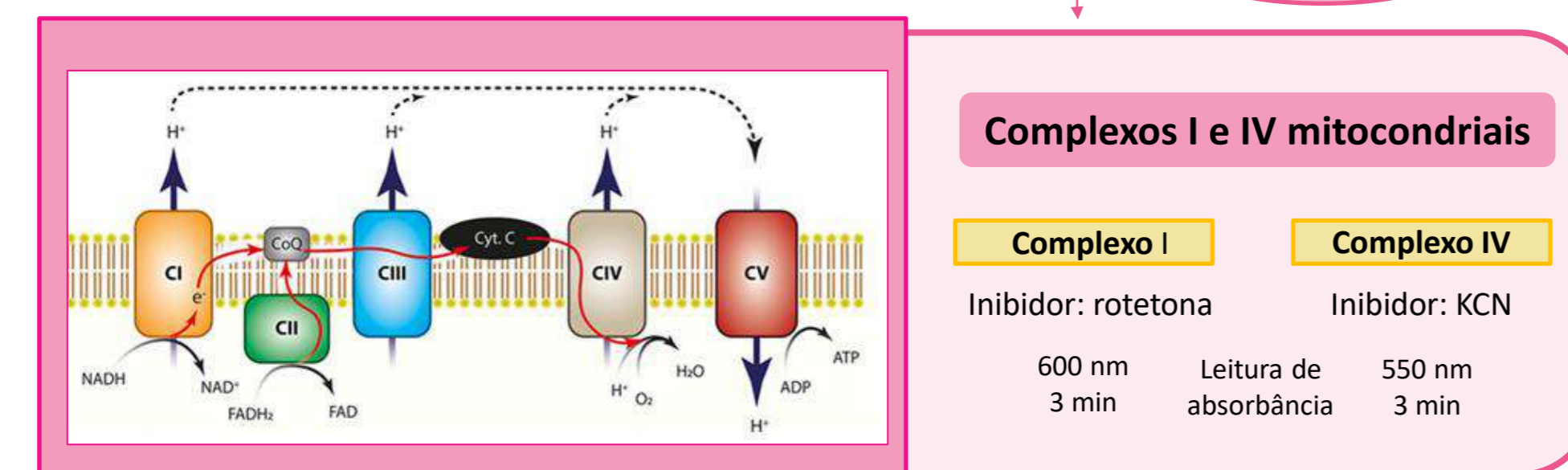
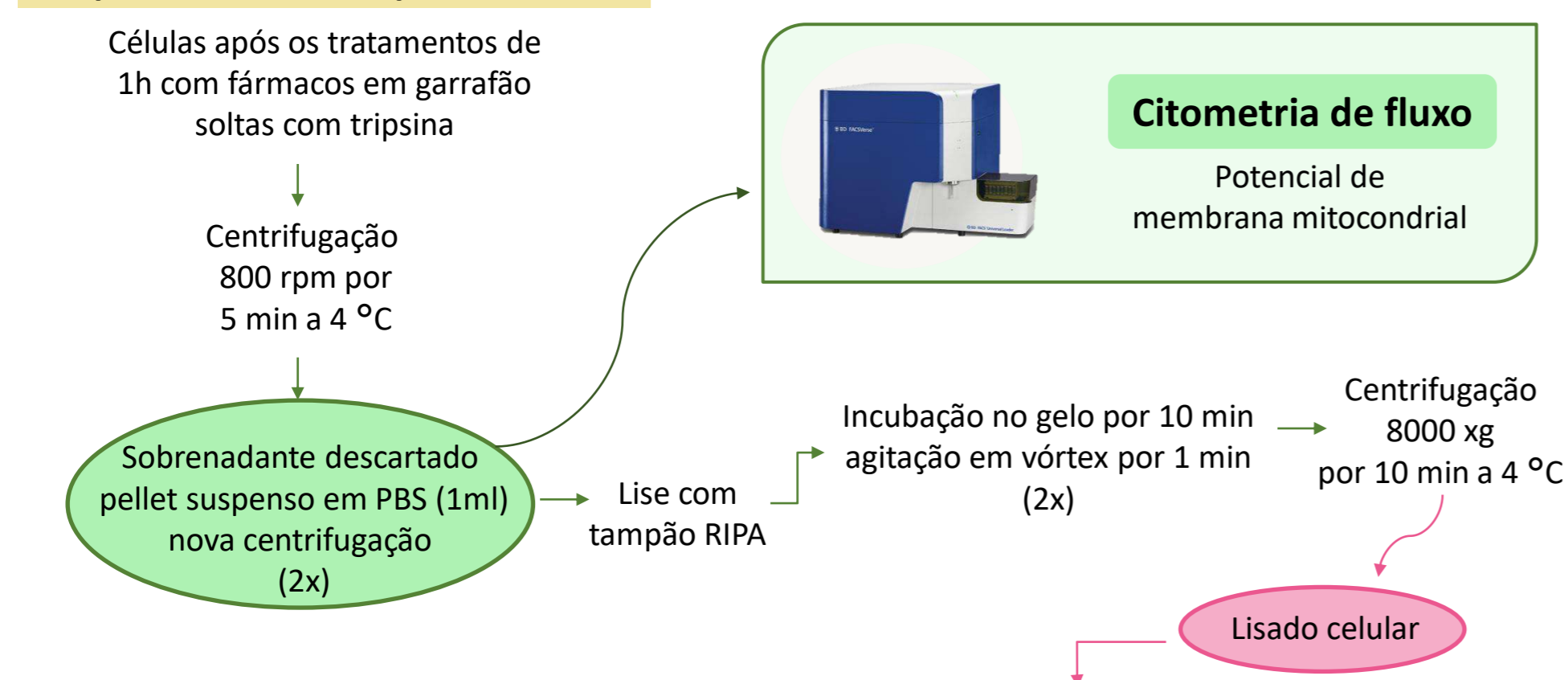
Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito de fármacos antidepressivos de diferentes classes sobre a atividade mitocondrial de células gliais BV-2 tratadas com Bupropiona, Imipramina, Paroxetina, Trazodona e Venlafaxina.

### MATERIAL E MÉTODOS

#### Cultivo celular e ensaio de viabilidade celular



#### Preparo da amostra para os testes

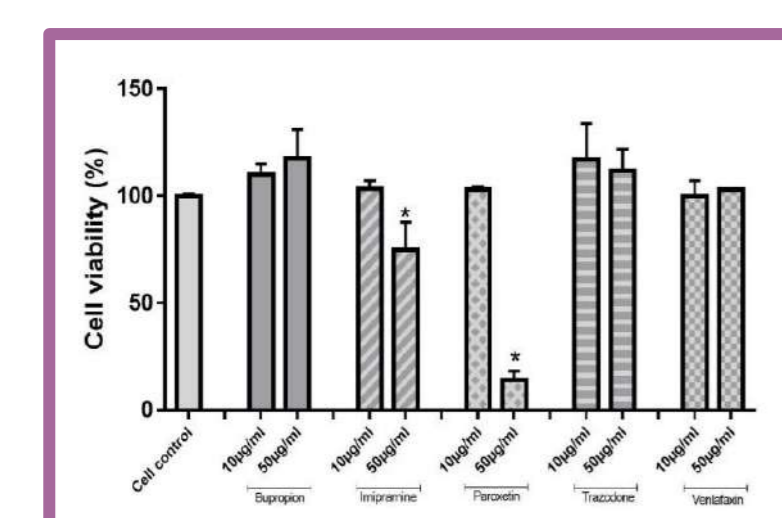


#### Análise estatística

SPSS, versão 21.0 para Windows (Illinois, EUA) e os testes de Kolmogorov-Smirnov, post hoc de Tukey e Kruskal-Wallis. A significância estatística foi avaliada usando a ANOVA;

Resultados considerados significativos quando  $p \leq 0,05$ .

### RESULTADOS



Os fármacos Imipramina e Paroxetina demonstraram diminuição na viabilidade celular na concentração de 50 µg/ml. Então, a concentração escolhida para os tratamentos foi de 50 µg/ml pra Bupropiona, Trazodona e Venlafaxina, e 10 µg/ml para Imipramina e Paroxetina.

Figura 1. Efeito de drogas antidepressivas na viabilidade de células BV-2 tratadas com Bupropiona, Imipramina, Paroxetina, Venlafaxina e Trazodona por 1 hora.

### RESULTADOS

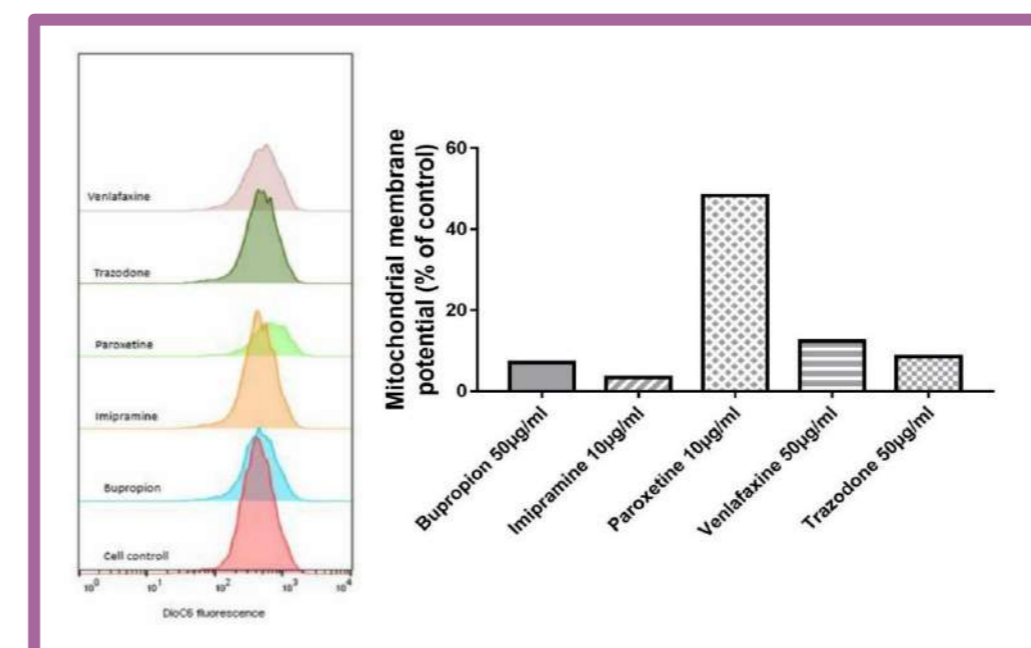


Figura 2. Potencial de membrana mitocondrial de células BV-2 tratadas com Bupropiona (50 µg/mL), Imipramina (10 µg/mL), Paroxetina (10 µg/mL), Venlafaxina (50 µg/mL) e Trazodona (50 µg/mL) por 1 hora.

Todos os fármacos aumentaram o potencial de membrana mitocondrial, com valores entre 5 e 10% para Bupropiona, Imipramina, Trazodona e Venlafaxina e 50% para Paroxetina.

A atividade dos complexos I (CI) e IV (CIV) foi significativamente reduzida em relação ao controle diante dos tratamentos com Imipramina (CI= 28% ± 15,6 e CIV= 39,5% ± 24,7), Paroxetina (CI= 30,5% ± 3,5 e CIV= 78% ± 1,4), Trazodona (CI= 28,5% ± 21,9 e CIV= 18% ± 15,6) e Venlafaxina (CI= 32,5% ± 6,4 e CIV= 10% ± 2,8). O tratamento com Bupropiona não alterou a atividade mitocondrial.

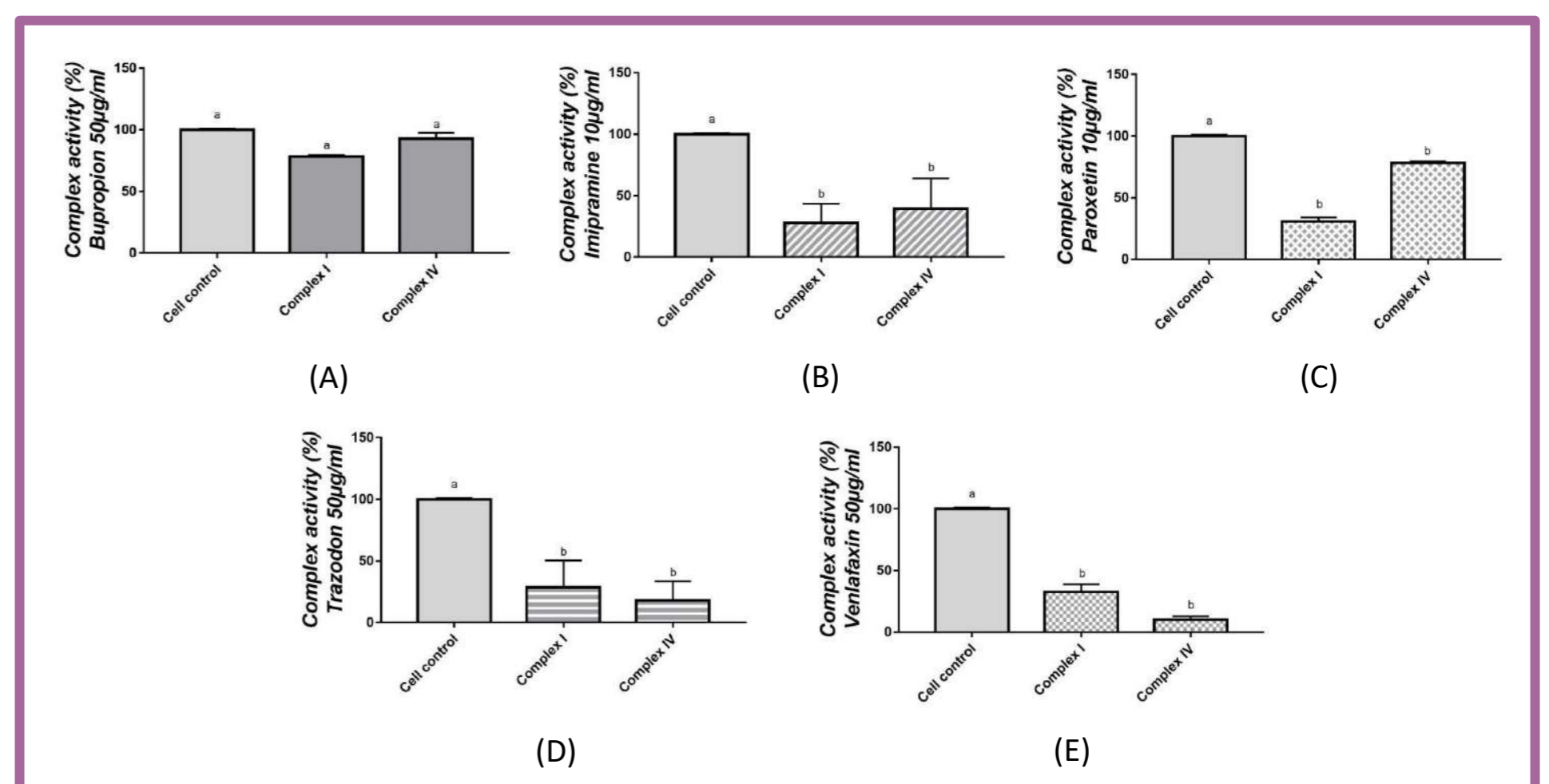


Figura 3. Atividade dos complexos mitocondriais I e IV de células BV-2 tratadas com (A) Bupropiona (50 µg/mL), (B) Imipramina (10 µg/mL), (C) Paroxetina (10 µg/mL), (D) Trazodona (50 µg/mL) e (E) Venlafaxina (50 µg/mL) por 1 hora.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados sugerem que, nas doses e modelo escolhido, os fármacos Imipramina, Paroxetina, Trazodona e Venlafaxina, podem levar a uma disfunção mitocondrial, reduzindo a atividade dos complexos I e IV e elevando o potencial de membrana mitocondrial. Compreender os efeitos causados pelos fármacos antidepressivos é importante a fim de entender efeitos adversos, principalmente, em tratamentos prolongados.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88. doi: 10.2147/PPA.S29716. Epub 2012 May 1. PMID: 22654508; PMCID: PMC3363299.
- Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J Immunol Methods*. 1986 May 22;89(2):271-7. doi: 10.1016/0022-1759(86)90368-6. PMID: 3486233.
- Emmerzaal TL, Nijkamp G, Veldic M, Rahman S, Andreazza AC, Morava E, Rodenburg RJ, Kozic T. Effect of neuropsychiatric medications on mitochondrial function: For better or for worse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:555-571. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.001. Epub 2021 May 15. PMID: 34000348.
- Frozza, C. O. da S., Santos, D. A., Rufatto, L. C., Minetto, L., Scariot, F. J., Echeverrigaray, S., Pich, C. T., Moura, S., Padilha, F. F., Borsuk, S., Savegnago, L., Collares, T., Seixas, F. K., Dellagostin, O., Roesch-Ely, M., & Henriques, J. A. P. (2017). Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 91, 951-963.
- Glombik K, Budziszewska B, Basta-Kaim A. Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. *Mitochondrion*, Volume 58, 2021, Pages 169-178, ISSN 1567-7249.
- Spinazzi M, Casarin A, Persegato V, Salvati L, Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. *Nat Protoc*. 2012 May 31;7(6):1235-46. doi: 10.1038/nprot.2012.058. PMID: 22653162.
- World Health Organization, Depression - A Global Public Health Concern. < [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/who\\_paper\\_depression\\_wfmh\\_2012.pdf](https://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf)>. Acesso em: 09.11.2020.