



Avaliação farmacológica de um análogo a um antagonista do receptor N-Metil-D-Aspartato.

Vagner Leonan Silva Sá¹, Gabriel de Jesus Santos¹, Isabela da Fonseca Fraga¹, Janderson Moreira da Silva¹, Maurício Gonçalves Santos¹, Danyo Maia Lima²

¹Departamento de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

²Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (UESB).

vagnerleonan10@gmail.com

Palavras-chave: Excitatory Amino Acid Antagonists. Ketamine. Receptors, N-Methyl-D-Aspartate.

INTRODUÇÃO

A cetamina é um antagonista de receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) que apresenta efeitos antidepressivos em infusões intravenosas em doses subanestésicas. Apesar disso, a cetamina apresenta baixa disponibilidade por via oral e estreito índice terapêutico, gerando efeitos adversos como dissociação, comprometimento cognitivo, sedação e ataxia, o que limita a aceitação do fármaco no tratamento da depressão. A caracterização pré-clínica através dos estudos *in vitro* e *in vivo* do GM-1020 (((R)-2-(4-fluorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona) pode indicar uma nova terapia que apresenta biodisponibilidade quando administrado por via oral e ausência de efeitos motores indesejados.

OBJETIVOS

- Realizar a caracterização farmacológica do antagonista GM-1020 em comparação com a cetamina;
- Estudar uma nova possibilidade de fármaco para o tratamento de sintomas depressivos.

METODOLOGIA

Artigos dos últimos 5 anos encontrados no Pubmed
N = 216

Seleção
N = 16

Inclusão
N = 9

Critérios de inclusão
Publicações sobre o tema;
Publicações disponíveis para leitura completa;
Publicações no idioma inglês e português.

Critérios de exclusão
Publicações fora do tema;
Publicações indisponíveis para leitura completa;
Publicações fora do idioma.

RESULTADOS

- O GM-1020 tem a propriedade de se ligar ao sítio MK-801 do canal iônico do NMDA e inibir o canal através do bloqueio do estado de hiperpolarização;
- O GM 10-20 também não induziu preferência de local condicionado (CPP) quando administrado em camundongos, apresentando, desse modo, um baixo risco para potencial de abuso;
- A substância apresentou boa disponibilidade oral, além de não produzir ataxia na dose de 1 a 3,2 mg/kg;
- Os efeitos antidepressivos do GM 10-20 foram observados, em que a substância conseguiu reverter efeitos como estresse, ansiedade e memória.

CONCLUSÃO

O GM 10-20 apresenta potencial pré-clínico de atenuar as deficiências da cetamina, como biodisponibilidade oral e janela terapêutica estreita, além de apresentar efeitos antidepressivos. No entanto, ainda há poucos estudos disponíveis na literatura, necessitando, desse modo, de mais estudos sobre os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da substância.

REFERÊNCIAS

- McIntyre, Roger S., *et al.* "Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation." *American Journal of Psychiatry*, vol. 178, no. 5, 17 Mar. 2021, p. appi.ajp.2020.2.
- Hess, Evan M., *et al.* "Mechanisms of Ketamine and Its Metabolites as Antidepressants." *Biochemical Pharmacology*, vol. 197, Mar. 2022, p. 114892.
- Corrigan, Alexandrine, and Gisèle Pickering. "Ketamine and Depression: A Narrative Review." *Drug Design, Development and Therapy*, vol. Volume 13, Aug. 2019, pp. 3051–3067.
- Klein, Adam K., *et al.* "GM-1020: A Novel, Orally Bioavailable NMDA Receptor Antagonist with Rapid and Robust Antidepressant-like Effects at Well-Tolerated Doses in Rodents." *Neuropsychopharmacology*, 4 Jan. 2024, <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01783-1>. Accessed 21 Apr. 2024.