



AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DE UMA SELENOINDOZILINA NO TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA E NO TESTE DE NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

GUSTAVO D'AVILA NUNES¹; CLEISSON SCHOSSLER GARCIA¹; FILIPE PENTEADO²; ÉDER JOÃO LENARDÃO²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – gustavodnunes@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), Universidade Federal de Pelotas.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) caracteriza-se por ser uma doença mental considerada multifatorial, heterogênea e crônica, que propicia o aparecimento de sintomas como humor deprimido, perturbações do sono, ausência de interesse na execução de atividades diárias, dificuldades de concentração e alterações psicomotoras (BESCKOW *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2020). A fisiopatologia do TDM ainda não é totalmente elucidada, entretanto, a hipótese mais reconhecida refere-se à teoria monoaminérgica, que associa a deficiência de monoaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina) aos sintomas ocasionados pela doença (COPPEN, 1967; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstraram que mais de 264 milhões de pessoas são afetadas pela depressão no mundo (WHO). Sendo assim, a doença é um problema de saúde pública mundial, tendo em vista que, atualmente, sabe-se que os antidepressivos implementados para terapia farmacológica do TDM ainda apresentam uma variada quantidade de efeitos colaterais e eficácia reduzida, que resulta em complicações para adesão dos pacientes ao tratamento (MILLAN, 2004).

Considerando essas informações, sabe-se que novas alternativas terapêuticas para o transtorno depressivo maior devem ser investigados, a fim de promover melhorias na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Dessa forma, alguns estudos indicam que compostos contendo o núcleo indolizina apresentam atividades biológicas significativas, com ação antioxidante e que promovem a inibição de determinadas enzimas (SINGH E MMATLI, 2011). Além disso, efeitos do tipo antidepressivo, antinociceptivo, antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor já foram relacionados a compostos orgânicos contendo selênio (NOGUEIRA *et al.*, 2004; BESCKOW *et al.*, 2020).

Com isso, todas propriedades citadas viabilizam a verificação da ação farmacológica da 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel), um composto orgânico de selênio contendo o núcleo indolizina. Sendo assim, o estudo visa avaliar o efeito do tipo antidepressivo do composto em camundongos submetidos ao teste de suspensão pela cauda (TSC) e ao teste do nado forçado (TNF).

2. METODOLOGIA

2.1. Droga

A droga utilizada nos testes comportamentais, Sel (Fig. 1), foi previamente sintetizada no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Para possibilitar a administração intragástrica do

composto em animais, a Sel foi diluída em óleo de canola nas doses de 10, 50 e 100 mg/kg.

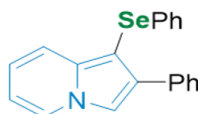


Figura 1 – Estrutura da 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel).

2.2. Animais

Para execução dos testes comportamentais, foram utilizados camundongos Swiss adultos (25 – 30g), oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os grupos foram mantidos em caixas, sob uma temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, em um ciclo de 12h claro / 12h escuro, com água e comida disponíveis. Todos os procedimentos experimentais adotados foram conduzidos em conformidade com as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEEAA12231-2019).

2.3. Delineamento experimental

A obtenção da curva dose-resposta foi viabilizada a partir da divisão inicial dos animais. Sendo assim, o grupo referente ao controle positivo recebeu o tratamento apenas com fluoxetina (10 mg/kg – via intraperitoneal), para garantir a validação dos testes comportamentais. Em seguida, a Sel foi administrada nos outros 3 grupos, através da via intragástrica, nas concentrações de 10, 50 e 100 mg/kg. Os camundongos restantes foram tratados apenas com óleo de canola (grupo controle). Após 26 minutos da execução das respectivas administrações, foi efetuado o teste do campo aberto (TCA), seguido pelo TSC ou TNF.

2.4. Testes comportamentais

2.4.1. Teste do campo aberto (TCA): Foi executado com o intuito de descartar a possibilidade da ocorrência de alterações locomotoras promovidas pela administração da Sel. Dessa forma, os camundongos foram colocados separadamente em uma caixa dividida em 9 quadrantes. Durante 4 minutos, foram contabilizados o número de cruzamentos pelos quadrantes, bem como o número de elevações de cada animal, conforme previamente descrito por WALSH; CUMMINS (1976).

2.4.2. Teste da suspensão pela cauda (TSC): Para facilitar a avaliação do efeito antidepressivo das distintas doses administradas nos animais, foi realizado o TSC. Sendo assim, imediatamente após o TCA, os animais foram suspensos através da cauda, em um aparato a 50 cm do chão, durante 6 minutos. Com isso, registrou-se o tempo total de imobilidade e a latência para o primeiro episódio de imobilidade de cada camundongo (STERU *et al.*, 1985).

2.4.3. Teste do nado forçado (TNF): O TNF também possui a finalidade de determinar o efeito do tipo antidepressivo da Sel nos animais, bem como obter outra curva dose-resposta referente à atividade farmacológica da droga. Ademais, o teste foi feito 30 minutos após o tratamento inicial, logo após a realização do TCA. Individualmente, os animais foram colocados em um recipiente cilíndrico aberto contendo água e, assim como no TSC, foi observado o comportamento relacionado à fuga, registrando o tempo total de imobilidade e a latência para o primeiro episódio de imobilidade (PORSOLT *et al.*, 1977).

2.5. Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada através do teste de D'agostino e os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão. Além disso, utilizou-se ANOVA de duas vias para efetuar as comparações entre os grupos, seguido pelo teste-t. Sendo assim, o valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Fig. 2A refere-se à latência para o primeiro episódio de imobilidade dos animais no TSC, que foi significativamente aumentada com a administração da Sel na dose de 50 mg/kg, quando comparado com o grupo controle. Além disso, o tratamento com a droga reduziu consideravelmente o tempo total de imobilidade dos animais em todas as doses testadas, conforme demonstrado na Fig. 2B.

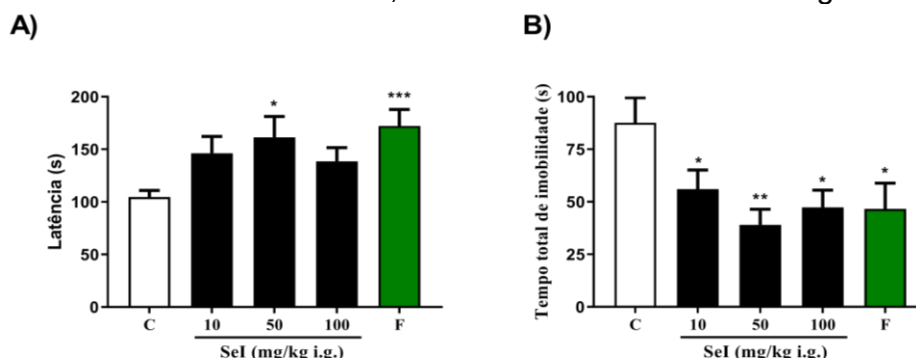


Figura 2 - Curvas de dose da Sel (10, 50 e 100 mg/kg) no teste de suspensão pela cauda. Os resultados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

Os resultados obtidos com a execução do TNF, indicaram que a Sel não induziu um aumento na latência para o primeiro episódio de imobilidade dos animais (Fig. 3A), mas propiciou uma diminuição no tempo total de imobilidade em todas as doses testadas, quando comparado ao grupo controle (Fig. 3B). Sendo assim, a Sel também apresentou efeito do tipo antidepressivo no TNF, porém é possível observar que o TSC demonstrou possuir maior sensibilidade em relação ao TNF.

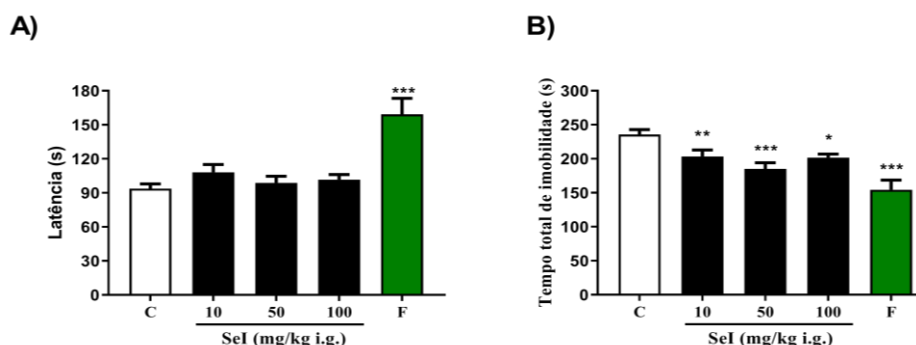


Figura 3 - Curvas de dose da Sel (10, 50 e 100 mg/kg) no teste de nado forçado. Os resultados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

Os dados experimentais obtidos permitem avaliar que as doses testadas promoveram o efeito do tipo antidepressivo nos animais submetidos ao TSC e ao TNF, tendo em vista que foram observadas mudanças relacionadas ao



comportamento associado à fuga de situações adversas, corroborando com os estudos que indicam o potencial farmacológico de indozilinas e compostos orgânicos contendo selênio. Ademais, a Sel não apresentou alterações locomotoras significativas nos camundongos durante o TCA (dados não mostrados).

4. CONCLUSÕES

A implementação dos procedimentos experimentais específicos possibilitou analisar a ação farmacológica da selenoindolizina utilizada, indicando o seu potencial efeito do tipo antidepressivo em animais. Entretanto, ainda é necessário investigar de forma efetiva as propriedades biológicas da Sel, de modo a assegurar sua incapacidade de causar efeitos tóxicos consideráveis, bem como elucidar o seu respectivo mecanismo de ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESCKOW, E. M.; NONEMACHER, N. T.; GARCIA, C. S.; DA SILVA ESPINDOLA, C. N. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology (Berl)**, Alemanha, 2020.
- COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237–1264, 1967.
- MILLAN, M. J. The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. **European Journal of Pharmacology**, Paris, v. 500, p. 371–384, 2004.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, 104, 6255-6285, 2004.
- OLIVEIRA, R. L.; VOSS, G. T.; PALTIAN, J. J.; PINZ, M. P.; TORRES, M.; MOREIRA, M. P.; DILELIO, M. C.; SILVEIRA, C. C.; WILHELM, E. A.; LUCHESE, C. Contribution of serotonergic and nitrergic pathways, as well as monoamine oxidase-a and Na⁺, K⁺-ATPase enzymes in antidepressant-like action of ((4-tert-butylcyclohexylidene) methyl) (4-methoxystyryl) sulfide (BMMS). **Metabolic brain disease**, v. 34, n. 5, p. 1313-1324, 2019.
- PORSOLT, R.D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.** v. 299, p. 327–336, 1977.
- SINGH, G. S.; MMATLI, E. E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5237–5257, 2011.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367–370, 1985.
- SU, C.-H.; CHUANG, H.-C.; HONG, C.-J. Physical exercise prevents mice from L-Kynurenine-induced depression-like behavior. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 48, n. 101894, 2020.
- WALSH, R.N.; CUMMINS R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.
- World Health Organization (WHO). Depression. Acessado em 22 set. 2020. Online. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1