

AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO REPETIDO COM O COMPOSTO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BEZOFURANO NO TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA EM CAMUNDONGOS SWISS MACHOS

LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER¹; DIANER NORNBERG STRELOW²;
ESTELA HARTWIG RIBEIRO²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH²; CÉSAR
AUGUSTO BRÜNING²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – Laboratório de Bioquímica e
Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – leticiadevantier@hotmail.com;
dianer_strelow@hotmail.com; estelaheufpel@gmail.com; taisteixeira.r@gmail.com;
cabruning@yahoo.com.br; cbortolato@gmail.com.

1. INTRODUÇÃO

Uma das doenças neuropsiquiátricas mais complexas e debilitantes da atualidade é a depressão, que pode ser caracterizada por diversos sintomas físicos e psicológicos. Clinicamente, a depressão pode ser determinada por sintomas como humor deprimido, perda de interesse, anedonia, irritabilidade, alterações do apetite e sono a até mesmo tendências suicidas. No entanto, os fatores predeterminantes e os mecanismos inerentes a esta doença ainda não foram totalmente compreendidos (MARATHE et al., 2018; DAODEE et al., 2019).

Apesar de ainda não haver algo concreto sobre a sua fisiopatologia, estudos sugerem que existe uma conexão entre fatores sociais, biológicos e psicológicos, evidenciando que uma série de fatores conjuntos podem levar ao surgimento desta desordem (ABREU et al., 2018). Além disso, alterações envolvendo os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos também parecem estar envolvidos assim como anormalidades no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e aumento de inflamação (DEAN e KESHAVAN, 2017). Diante das dificuldades e limitações relacionadas aos medicamentos antidepressivos até então utilizados, como dificuldades de adesão ao tratamento, atraso na resposta terapêutica e surgimento de efeitos adversos quando administrados a longo prazo, se faz necessário o estudo de novos compostos a fim de superar estas limitações.

As pesquisas de compostos à base de selênio vêm crescendo ao longo dos anos e fortes candidatos têm sido descobertos para o tratamento da depressão, pois apresentam efeitos do tipo antidepressivo, antioxidante e neuroprotetor em roedores (BAMPI et al., 2020; GALL et al., 2020; MARTINI et al., 2018). Nosso grupo de pesquisa demonstrou que o composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1) possui ação do tipo antidepressiva quando administrado de forma aguda em camundongos. Entretanto, o efeito da administração repetida de baixas doses deste composto ainda não é conhecido.

Portanto, o presente trabalho teve por objetivo avaliar se o tratamento repetido com o composto SeBZF1 (figura 1) em camundongos Swiss machos exibe um efeito do tipo antidepressivo no teste de suspensão pela cauda (TSC).

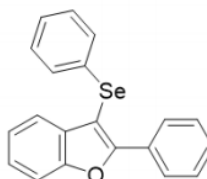


Figura 1: Estrutura química do composto SeBZF1.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos pesando entre 25-35 gramas obtidos de uma colônia de reprodução local (Biotério Central da UFPEL). Estes animais foram mantidos em uma sala com temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) em ciclo de 12 horas claro/escuro com livre acesso à água e comida. O experimento foi aprovado pelo COCEPE sob o código 8784 e pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEAA/UFPEL 4897-2017).

2.2 Composto

O composto SeBZF1 foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina. O mesmo foi dissolvido em óleo de canola e administrado a um volume fixo de 10 ml/kg.

2.3 Protocolo experimental

Com a finalidade de ampliar os estudos sobre a ação do tipo antidepressiva do SeBZF1, um tratamento oral repetido em camundongos Swiss machos foi realizado. Estes animais foram divididos em 4 grupos experimentais ($n=8-9$ camundongos/grupo) e no período de 7 dias consecutivos receberam a administração de SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg, via intragástrica, i.g), bupropiona (10 mg/kg, i.g, um controle positivo) ou veículo (óleo de canola, i.g). Passadas 24 horas após a última administração, os camundongos foram submetidos ao TSC para a avaliação do comportamento do tipo-antidepressivo, no qual durante 6 minutos foram contabilizados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade (STERU et al., 1985). Imediatamente antes ao TSC, o teste de campo aberto (TCA) foi realizado, o qual avaliou durante 4 minutos se haveria algum comprometimento do sistema locomotor dos animais através da observação do número de cruzamentos e da habilidade exploratória (n° de levantamentos sobre as patas posteriores) (WALSH e CUMMINS, 1976).

2.4 Análise estatística

Os resultados foram avaliados através do software GraphPad Prism versão 8.2.0 e os dados paramétricos foram realizados através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os métodos não paramétricos foram analisados através do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste *post hoc* Dunn's. Para avaliação de normalidade, o teste D'Agostino Pearson foi aplicado. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E. P. M) e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise estatística dos dados demonstrou que o tratamento com o composto SeBZF1 foi capaz de influenciar os comportamentos observados no

TSC. Conforme revelado pela ANOVA de uma via [$F_{(3, 32)} = 5,667$; $p = 0,0031$] seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, o tratamento com SeBZF1 reduziu significativamente o tempo total de imobilidade dos camundongos no TSC (Fig. 2A) quando administrado nas doses de 1 ($p < 0,05$) ou 5 mg/kg ($p < 0,01$). O teste de Kruskal-Wallis ($H = 22,31$; $p < 0,001$) seguido pelo teste *post hoc* de Dunn's demonstrou que o SeBZF1, apenas na dose de 5 mg/kg ($p < 0,039$), foi capaz de aumentar de forma considerável o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade no TSC (Fig. 2B).

Além disso, a bupropiona, um antidepressivo inibidor da recaptação de noradrenalina-dopamina (NADAR et al., 2018), reduziu o tempo de imobilidade ($p < 0,001$) e aumentou o tempo de latência ($p < 0,0001$) (Fig. 2A e B), validando desta forma os resultados acerca do efeito tipo antidepressivo do composto.

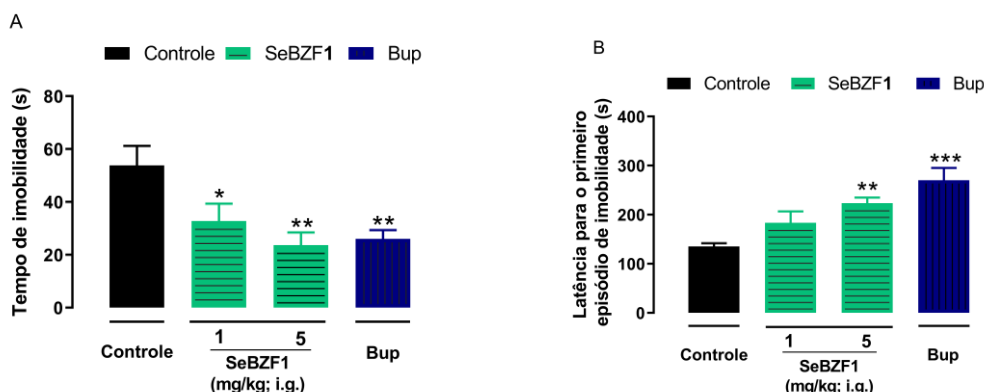


Figura 2: Efeitos do tratamento repetido com SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg, i.g) ou bupropiona (10 mg/kg, i.g., um controle positivo) no TSC. (A) Tempo total de imobilidade e (B) latência para o primeiro episódio de imobilidade. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ E. P. M ($n = 8-9$ camundongos/grupo). Análise ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls para dados paramétricos (A) e teste Kruskal-Wallis/Dunn's para não paramétricos (B). * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ e *** $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo controle.

Para descartar um possível comprometimento da atividade locomotora ou exploratória dos animais devido à administração das drogas foi realizado o TCA. Os dados avaliados por ANOVA unidirecional seguida pelo teste *post hoc* Newman-Keuls demonstraram que não houve nenhum comprometimento locomotor (Fig. 3A) ou exploratório (Fig. 3B) dos animais quando tratados com o composto, a bupropiona ou o veículo.

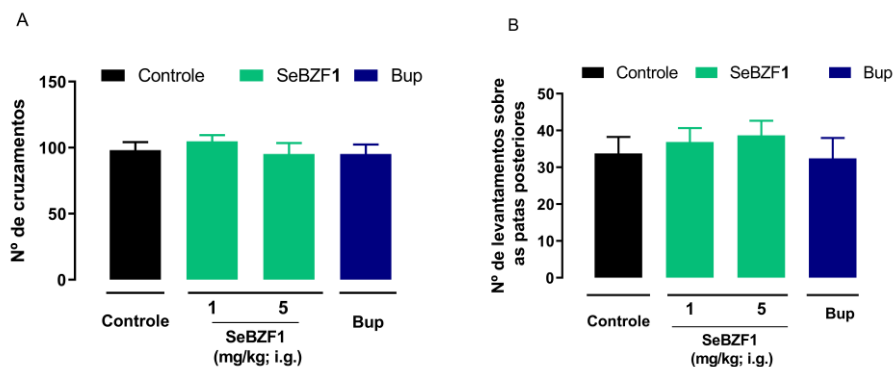


Figura 3: Efeito do tratamento com SeBZF1 (1 ou 5 mg/Kg, i.g) e bupropiona (10 mg/kg, i.g) no TCA. (A) número de cruzamentos e (B) número de levantamento sobre as patas posteriores. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ E. P. M ($n = 8-9$ camundongos/grupo).

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados, é possível inferir que o composto SeBZF1 apresentou um efeito do tipo antidepressivo em camundongos machos no TSC. Nossos resultados neste teste foram validados pelo uso da bupropiona (antidepressivo de referência), a qual demonstrou a eficácia terapêutica esperada. Além disso, os comportamentos locomotor e exploratório dos camundongos permaneceram inalterados. Contudo, ainda são necessários estudos para a elucidação dos mecanismos de ação pelos quais o SeBZF1 exerce tal ação farmacológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, T. M. et al., 'Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like effect of the lectin isolated from the red marine alga *Solieria filiformis* in mice'. **Int J Biol Macromol**, v. 111, p. 534-41, 2018.

BAMPI, S. R. et al., Depression-like behavior, hyperglycemia, oxidative stress, and neuroinflammation presented in diabetic mice are reversed by the administration of 1-methyl-3-(phenylselanyl)-1H-indole. **J Psychiatr Res**, v. 120, p. 91-102, 2020.

DEAN, J., KESHAVAN. M. 'The neurobiology of depression: An integrated view'. **Asian J Psychiatry**, v. 27, p.101-111, 2017.

DEODEE. S. et al., Effects of the Ethanol Extract of *Dipterocarpus alatus* Leaf on the Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Depression in ICR Mice and Its Possible Mechanism of Action. **Molecules**, v. 24, p. 1-15, 2019.

GALL, J. I et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3 (phenylselanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 102, p. 109956, 2020.

MARATHE, S. V. et al., Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. **Journal of Experimental Neuroscience**, Switzerland, v. 12, p. 1-7, 2018.

MARTINI, F. et al., A multifunctional compound ebselen reverses memory impairment, apoptosis and oxidative stress in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. **J. Psychiatr**, v. 109, p. 107–117, 2019.

NADAR, J. S., KALE, P. K., KADU, P. K., PRABHAVALKAR, K., DHANGAR, R. 'Potentiation of Antidepressant Effects of Agomelatine and Bupropion by Hesperidin in Mice'. **Neurol Res Int**, v. 2018, p. 9828639, 2018.

STERU, L., CHERMAT, R., THIERRY, B., & SIMON, P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, Strasbourg, v. 85, n.3, p.367–370, 1985.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, Brisbane, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.