

AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DE UMA BENZAMIDA SELENOPROPARGÍLICA EM CAMUNDONGOS.

EVELYN MIANES BESCKOW¹; CLEISSON SCHOSSLER GARCIA¹, ÉVERTON BERWANGER BALBOM²; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – evy591@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

²Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), Universidade Federal da Fronteira Sul.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica e generalizada que pode afetar o humor e a saúde física (Cui, 2015), e é caracterizada por deficiências na cognição, regulação emocional, memória, função motora e motivação. Este distúrbio pode causar incapacidade grave (Dean e Keshavan, 2017), gerando além de prejuízos sociais, prejuízos econômicos, os quais foram estimados em mais de R\$ 2 trilhões no mundo todo em 2010 e esse custo deve mais do que dobrar nos próximos 20 anos (Annan 2014). Os aspectos fisiopatológicos da depressão não são completamente compreendidos e a hipótese mais aceita é a teoria monoaminérgica, a qual relaciona a deficiência dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina com a patogênese da depressão (Coppen, 1967).

Já estão presentes no mercado, desde a década de 50, fármacos que buscam aumentar os níveis destes neurotransmissores (Heninger *et al.*, 1996), porém estes medicamentos ainda demonstram inúmeras limitações, como lento início de ação e muitos efeitos colaterais (Paez-Pereda, 2005), o que demonstra a importância da busca por tratamentos mais efetivos para a depressão.

Compostos orgânicos de selênio têm apresentado diversas propriedades farmacológicas (Nogueira *et al.*, 2004). Dentre estes compostos, destaca-se a benzamida *N*-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS), a qual apresentou efeito do tipo antidepressivo em testes pré-clínicos em camundongos. Além disso, já foi demonstrado que há uma relação entre este efeito da BS e o sistema serotoninérgico, dado que, a BS perdeu sua ação do tipo antidepressiva quando houve uma depleção de serotonina induzida pela administração de *p*-clorofenilalanina (*p*-CPA) em camundongos.

Neste sentido, o trabalho teve como objetivo avaliar o envolvimento dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ no efeito do tipo antidepressivo da BS em camundongos, visto que estudos têm demonstrado a relação de alguns destes receptores com o efeito do tipo antidepressivo de diferentes compostos orgânicos de selênio em ensaios comportamentais pré-clínicos (Savegnago *et al.*, 2008; Gay *et al.*, 2010).

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

A BS (figura 1), foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – *Campus* Cerro Largo, e foi diluído em óleo de canola para administração intragástrica, no volume de 10 mL/kg. Os antagonistas WAY100635, quetanserina e ondansetrona foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St

Louis, Missouri, USA), diluídos em solução salina 0,9% e administrados por via intraperitoneal (i.p.) no volume de 10 mL/kg.

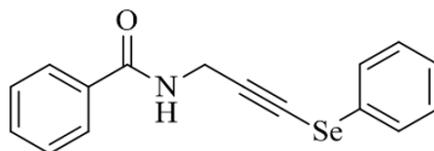


Figura 1. Estrutura química da benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS)

2.2 Animais

Os testes foram realizados em camundongos adultos machos (25-30g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPEL (CEEA 4903-2017). Os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas, sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro. A dieta foi constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca *ad libitum*.

2.3 Procedimentos experimentais

Para investigar o envolvimento dos subtipos de receptores de 5-HT no efeito do tipo antidepressivo da BS, os animais foram pré-tratados com ondansetrona (1 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor 5-HT₃), quetanserina (1 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor 5-HT_{2A/2C}) ou WAY100635 (0,1 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor 5-HT_{1A}), e após 15 min receberam a BS (10 mg/kg, i.g.) ou veículo e foram submetidos ao teste de suspensão da cauda (TSC) 30 min após o tratamento. A fim de descartar qualquer potencial efeito sedativo, os animais tratados com BS e antagonistas de 5-HT foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA) 4 min antes do TSC. O TSC foi realizado conforme Steru *et al.* (1985), sendo avaliados os parâmetros tempo de imobilidade e latência para o primeiro episódio de imobilidade dos animais. O TCA foi realizado conforme Walsh e Cummins (1976), onde foi avaliado o número de cruzamentos nos quadrantes e o número de elevações dos camundongos.

2.4. Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O grupo de animais submetidos ao tratamento com a BS (10 mg/kg) mais WAY100635 (0,1 mg/kg), um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A} (**Fig. 2A** e **2B**), demonstrou um aumento significativo no tempo de imobilidade dos animais [$F_{(1,26)} = 4,367$, $p = 0,047$], bem como uma redução na latência para imobilidade [$F_{(1,26)} = 8,973$, $p = 0,006$] quando comparados ao grupo de animais que recebeu BS mais salina. Estes resultados demonstram que o efeito do tipo antidepressivo da BS está relacionado com o receptor 5-HT_{1A}. O tratamento dos animais com a

BS mais os antagonistas quetanserina (Fig. 2C e 2D) ou ondansetrona (Fig. 2E e 2F) também bloqueou a ação da BS, demonstrando um aumento na imobilidade dos animais, $[F_{(1,34)} = 12,35, p = 0,0013]$ e $[F_{(1,36)} = 9,215, p = 0,0044]$ respectivamente, e uma redução da latência para imobilidade, $[F_{(1,35)} = 23,13, p < 0,001]$ e $[F_{(1,38)} = 5,752, p = 0,0215]$, respectivamente, em relação ao grupo que recebeu BS e salina.

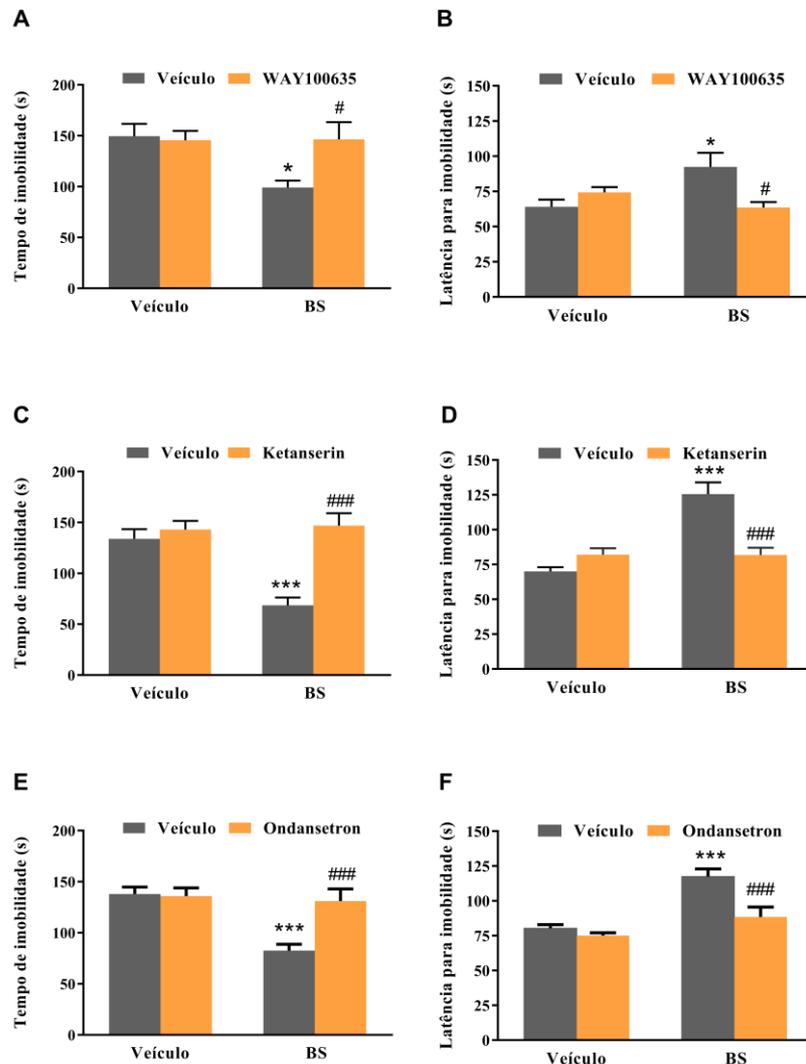


Figura 2 – Efeito do pré-tratamento com WAY 100635 (0,1 mg/kg, ip) (A: tempo de imobilidade; B: latência para imobilidade), quetanserin (1 mg/kg, ip) (C: tempo de imobilidade; D: latência para imobilidade) e ondansetrona (1 mg/kg, ip) (E: tempo de imobilidade; F: latência para imobilidade) 15 minutos antes da administração da BS (10 mg/kg, ig.). N = 7 - 12 animais por grupo. *** P < 0,001 quando comparado ao controle tratado com veículo; ###P < 0,001 quando em comparação com o grupo pré-tratado com a BS.

Através disso, podemos concluir que os receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ também estão envolvidos no efeito do tipo antidepressivo da BS. Não foi verificada nenhuma alteração locomotora dos animais após os tratamentos com os antagonistas e/ou a BS, embora houve uma diminuição no número de levantamentos nos animais tratados com quetanserin mais BS $[F_{(1,34)} = 5,712, p < 0,0225]$ (dados não mostrados).

4. CONCLUSÕES

De acordo com os dados já citados, sugere-se que o efeito do tipo antidepressivo da BS é mediado através de uma interação com o sistema serotoninérgico, mais especificamente com os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃. Estes resultados pré-clínicos nos mantêm otimistas na busca de novos fármacos efetivos para o tratamento da depressão. As próximas etapas do trabalho serão avaliar a toxicidade da BS em testes posteriores com camundongos fêmeas, e verificar se há um envolvimento do sistema noradrenérgico e dopaminérgico na ação do tipo antidepressiva da BS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNAN, K. **The Global Crisis of Depression**. Kofi Annan Foundation, 20 mar. 2014. Acessado em 20 jun. 2019. Online. Disponível em: <http://kofiannanfoundation.org/newsroom/speeches/2014/11/global-crisis-depression>.
- COPPEN, A. The biochemistry of affective disorders. **Br J Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237-64, 1967.
- CUI, R. Editorial: A Systematic Review of Depression. **Curr Neuropharmacol**, v. 13, n. 4, p. 480, 2015.
- DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian J Psychiatr**, v. 27, p. 101-111, 2017.
- GAY, B. M.; PRIGOL, M.; STEIN, A. L.; NOGUEIRA, C. W. Antidepressant-like pharmacological profile of 3-(4-fluorophenylselenenyl)-2,5-diphenylselenophene: Involvement of serotonergic system. **Neuropharmacology**, v. 59, n. 3, p. 172-9, 2010.
- HENINGER, G. R.; DELGADO, P. L.; CHARNEY, D. S. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. **Pharmacopsychiatry**, v. 29, n. 1, p. 2-11, 1996.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, v. 104, n. 12, p. 6255-85, 2004.
- PAEZ-PEREDA, M. New drug targets in the signaling pathways activated by antidepressants. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 29, n. 6, p. 1010-6, 2005.
- SAVEGNAGO, L.; JESSE, C. R.; PINTO, L. G.; ROCHA, J. B.; BARANCELLI, D. A.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Diphenyl diselenide exerts antidepressant-like and anxiolytic-like effects in mice: involvement of L-arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway in its antidepressant-like action. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 88, n. 4, p. 418-26, 2008.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol Bull**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.