

EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO FRENTE À ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE DEXAMETASONA EM CAMUNDONGOS FÊMEAS

DIANER NORNBERG STRELOW¹; LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER²; MARIANA PARRON PAIM²; LARISSA SANDER MAGALHÃES²; JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴

^{1,2,4} Universidade Federal de Pelotas - Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM)- strelowdianer@gmail.com; leticiadevantier@hotmail.com; maa_paim@hotmail.com; larissa-sama@hotmail.com; cbortolato@gmail.com

³ Universidade Federal de Santa Catarina - Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) - zeneto.qmc@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma desordem mental grave e altamente recorrente que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. A complexidade da depressão origina-se na variedade de mecanismos neurológicos, genéticos e neuroendócrinos envolvidos na gênese da doença, os quais a caracterizam como uma doença multifatorial (SAVEANU et al., 2012).

Diversas evidências sugerem que os sintomas depressivos estão relacionados a altas doses de glicocorticoides sintéticos, como a dexametasona, agonista dos receptores de glicocorticoides (CARLE & ABGRALL-BARBRY, 2016). A dexametasona é um fármaco amplamente prescrito devido as suas importantes propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. Além disso, achados em modelos animais mostraram que esse fármaco induz um comportamento do tipo depressivo em camundongos (SKUPIO et al., 2015).

Considerando as limitações dos tratamentos disponíveis e a alta prevalência de depressão, é importante o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. Nesse sentido, estudos têm demonstrado a eficácia de compostos orgânicos de selênio em modelos pré-clínicos de depressão. Nosso grupo de pesquisa tem investigado o composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), o qual apresentou atividade antioxidante *in vitro* e efeito do tipo antidepressivo em camundongos (GALL et al., 2020). Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o potencial farmacológico do SeBZF1 frente à administração aguda de dexametasona em camundongos fêmeas.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, pesando entre 25-35 g, mantidos em condições de temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), em um ciclo de 12h claro/12h escuro e com livre acesso à água e comida. Todos os experimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEAA/UFPEL 23110.011074/2020-81).

2.2 Drogas

O composto SeBZF1 (Fig. 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio da Universidade Federal de Santa Catarina, dissolvido em óleo de canola e administrado intragastricamente (i.g.). A dexametasona foi dissolvida em salina (0,9%) e administrada pela via subcutânea (s.c.). Todas as substâncias foram administradas em um volume fixo de 10 mL/kg.

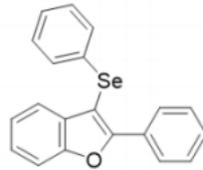


Figura 1. Estrutura química do composto SeBZF1

2.3 Delineamento experimental

Inicialmente foi realizada uma curva dose-resposta de dexametasona (n= 9 animais/grupo) a fim de selecionar uma dose capaz de induzir o comportamento do tipo depressivo em camundongos *Swiss* fêmeas. Para isso, os animais receberam uma única administração de dexametasona (0,07 - 0,5 mg/kg, s.c.) ou veículo (salina). Após 4h, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto (TCA), teste de suspensão pela cauda (TSC) e teste de borrifagem de sacarose (TBS).

O TCA é utilizado para avaliar a atividade locomotora (número de cruzamentos entre os quadrantes) e exploratória (número de levantamentos sobre as patas posteriores) durante 5 minutos (WALSH e CUMMINS, 1976). No TSC, os camundongos foram individualmente suspensos pela cauda durante 6 minutos em um aparato de madeira isolado visualmente do experimentador, sendo avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade (STERU et al., 1985). Já o TBS consiste em borrifar uma solução de sacarose a 10% no dorso do animal, sendo avaliada a latência e o tempo total de autolimpeza, parâmetros relacionados ao autocuidado (TAKSANDE et al., 2013).

A seguir, foi investigado o potencial efeito do composto SeBZF1 em reverter o comportamento do tipo depressivo causado pela administração aguda de dexametasona (n = 9-10 animais/grupo). Neste conjunto de experimentos, os animais receberam o pré-tratamento de dexametasona (0,25 mg/kg, s.c.) ou seu veículo (salina). Após 3h30min foi realizado o tratamento com o composto SeBZF1 (5 ou 50 mg/kg, i.g.) ou veículo (óleo de canola). Fluoxetina (20 mg/kg, i.g.) foi utilizada como um controle positivo. Os testes comportamentais, TCA, TSC e TBS, foram realizados 30 min após o segundo tratamento.

2.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do *software* GraphPad Prism (versão 8.2.0.). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste D'Agostino-Pearson Omnibus. As comparações entre os grupos foram realizadas através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A curva dose-resposta de dexametasona revelou que as doses de 0,07, 0,25 e 0,5 mg/kg foram capazes de promover o comportamento do tipo depressivo em camundongos fêmeas no TBS, através do aumento da latência para autolimpeza (Fig. 2A) [$F_{(3,32)} = 8,759$, $p=0,0002$] e da redução do tempo total de autolimpeza (Fig. 2B) [$F_{(3,32)} = 6,786$, $p=0,0011$]. Da mesma forma, foi observado o comportamento do tipo depressivo no TSC, através da redução da latência para imobilidade (Fig. 2C) [$F_{(3,32)} = 6,882$, $p=0,0010$] e do aumento do tempo total de imobilidade (Fig. 2D) [$F_{(3,32)} = 4,517$, $p=0,0094$]. Além disso, a análise estatística dos dados revelou que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao nº de cruzamentos [$F_{(3,32)} = 0,2009$, $p=0,8950$] e nº de levantamentos sobre as patas posteriores [$F_{(3,32)} = 1,069$, $p=0,3762$] no TCA (dados não mostrados).

Assim, observou-se que todas as doses testadas foram capazes de induzir o comportamento do tipo depressivo em camundongos *Swiss* fêmeas, podendo ser utilizadas para o modelo pré-clínico de depressão. Com base nos resultados, foi selecionada a dose de 0,25 mg/kg para os experimentos subsequentes, visto que foi a única dose a apresentar uma diferença significativa de $p < 0,01$ quando comparada ao grupo controle nos diferentes parâmetros avaliados.

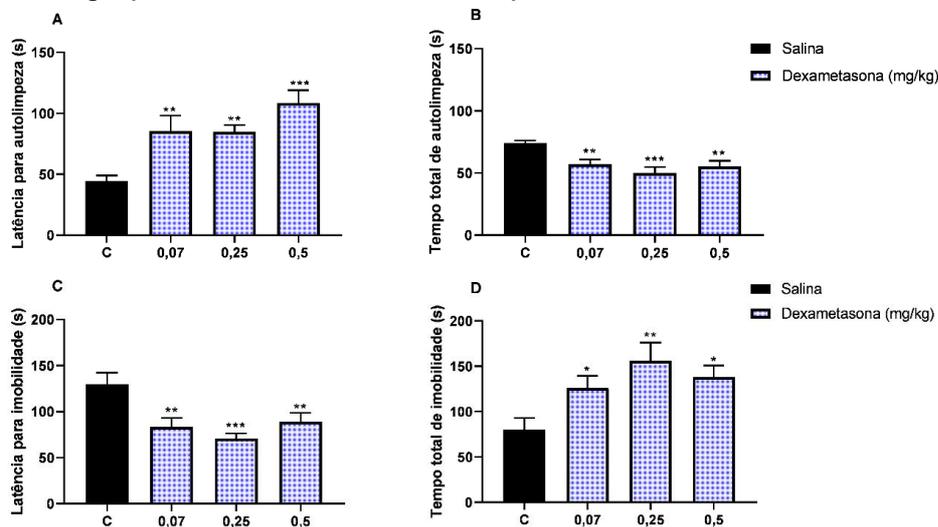


Figura 2. Curva dose-resposta de dexametasona (0,07 a 0,5 mg/kg, s.c.) no TBS e no TSC em camundongos fêmeas. (2A) Latência para autolimpeza e (2B) tempo total de autolimpeza no TBS; (2C) latência para imobilidade e (2D) tempo total de imobilidade no TSC. Valores expressos como média ± E.P.M. (n=9 animais/grupo). *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001 comparado ao grupo controle (C). ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls.

O efeito do tipo antidepressivo do composto SeBZF1 (5 e 50 mg/kg) frente à administração aguda de dexametasona pode ser observado na Figura 3. A análise ANOVA de uma via revelou um efeito significativo nos parâmetros de latência para autolimpeza (Fig. 3A) [$F_{(6,58)} = 5,637$, $p=0,0001$] e tempo total de autolimpeza (Fig. 3B) [$F_{(6,58)} = 5,692$, $p=0,0001$]. Em relação ao TSC, a análise estatística demonstrou um efeito significativo na latência para imobilidade (Fig. 3C) [$F_{(6,58)} = 6,622$, $P<0,0001$] e no tempo total de imobilidade (Fig. 3D) [$F_{(6,58)} = 12,35$, $p<0,0001$]. Ademais, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao nº de cruzamentos [$F_{(6,58)} = 1,243$, $p=0,2979$] e nº de levantamentos sobre as patas posteriores [$F_{(6,58)} = 0,2279$, $p=0,9660$] no TCA (dados não mostrados).

A análise *post hoc* de Newman-Keuls demonstrou que as doses de 5 e 50 mg/kg de SeBZF1 diminuíram de forma significativa a latência para autolimpeza ($p<0,01$ e $p<0,001$) e a latência para imobilidade ($p<0,05$ e $p<0,01$), bem como aumentaram de forma significativa o tempo total de autolimpeza ($p<0,01$ e $p<0,05$) e o tempo total de imobilidade ($p=0,0003$ e $p<0,0001$) em comparação ao grupo dexametasona e óleo de canola (controle). Dessa forma, é possível inferir que o SeBZF1 em ambas as doses testadas, além do controle positivo (fluoxetina), revertem o comportamento do tipo depressivo induzido por dexametasona. Em suma, os resultados corroboram com a hipótese de atividade farmacológica desse composto, demonstrada em estudos *per se*, sendo de fundamental importância a reversão de comportamentos fenotípicos de depressão para o desenvolvimento de novos fármacos.

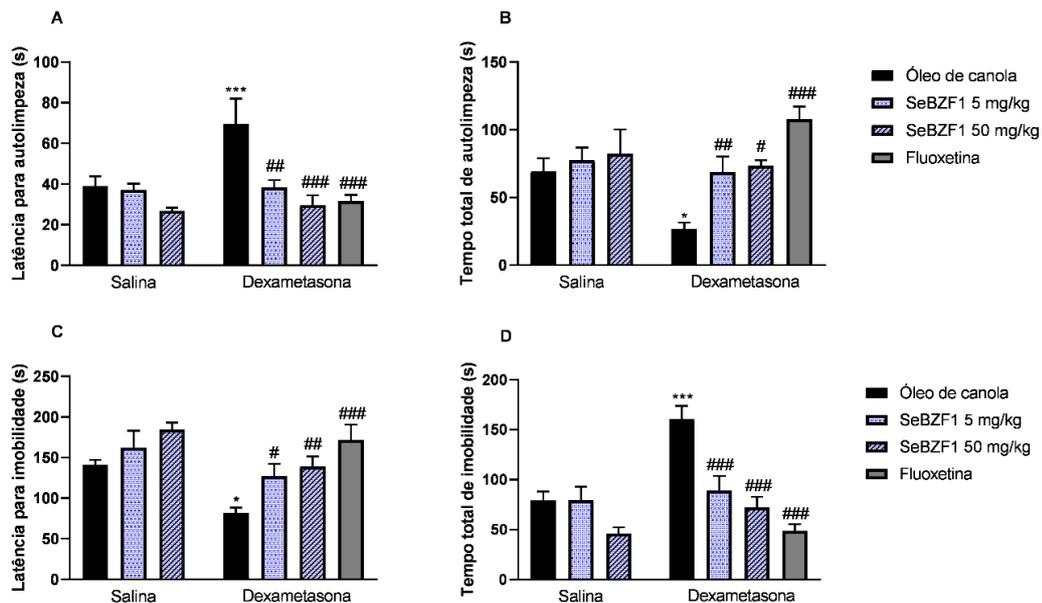


Figura 3. Efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 frente à administração aguda de dexametasona no TBS e no TSC. (3A) Latência para autolimpeza e (3B) tempo total de autolimpeza no TBS; (3C) latência para imobilidade e (3D) tempo total de imobilidade no TSC. Valores expressos como média \pm E.P.M. (n=9-10 animais/grupo). * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ comparado ao grupo salina e óleo; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ e ### $p < 0,001$ comparado ao grupo dexametasona e óleo. ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls.

4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que o SeBZF1 apresentou uma redução significativa do comportamento do tipo depressivo induzido pela administração aguda de dexametasona. Dessa forma, sugere-se que o composto exerça seu efeito em modelos animais de depressão, sendo esse um importante achado para os resultados pré-clínicos do SeBZF1. Como perspectivas futuras têm-se a investigação do composto em outros modelos, incluindo protocolos crônicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARLE, G., ABGRALL-BARBRY, G. [Corticotherapy and suicidal behavior: a case report]. **Encephale**, v. 42, n. 3, p. 272–276, 2016.
- GALL, J. I. et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 102, 2020.
- SAVEANU, R. V.; NEMEROFF, C. B. Etiology of depression: genetic and environmental factors. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 51-71, 2012.
- SKUPIO, U. et al. Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression. **Neuroscience**, v. 286, p. 141–150, 2015.
- STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 85, p. 367-70, 1985.
- TAKSANDE, B. G. et al. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress induced behavioral alteration in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 720, p. 115–120, 2013.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.