

AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DA VIA SEROTONINÉRGICA NA AÇÃO TIPO ANSIOLÍTICA DE 7- CLORO - 4 -(FENILSELANIL)QUINOLINA EM CAMUNDONGOS

ANGÉLICA S. REIS¹; RENATA L. DE OLIVEIRA²; ROBERTA KRUGER³;
DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – *ge_schiavon@hotmail.com* ²Universidade Federal de Pelotas – *renataleivas15@hotmail.com* ³Universidade Federal de Pelotas – *robertinhakruger@hotmail.com* ⁴Universidade Federal de Pelotas – *diego.alves@ufpel.edu.br* ⁵Universidade Federal de Pelotas – *cristiane_luchese@yahoo.com.br* (coorientadora) ⁶Universidade Federal de Pelotas – *ethelwilhelm@yahoo.com.br* (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma emoção básica que resulta como uma resposta adaptativa ao estresse ou situações estressantes, facilitando a sobrevivência a riscos potenciais (LANG et al., 1998). Essa desordem é caracterizada por desequilíbrio de humor e emoções, bem como, por anormalidades das estruturas cerebrais. Embora seja uma resposta emocional básica, a ansiedade pode agravar-se e tornar-se inapropriada, tanto em tempo quanto em grau, tornando-se um sentimento perturbador para o indivíduo, e assim constituir um transtorno de ansiedade.

Atualmente, a farmacoterapia disponível para tratar as desordens decorrentes da ansiedade tem como base o uso de fármacos ansiolíticos, entretanto, estes apresentam efeitos adversos relevantes que limitam à prescrição. Visto que o eixo hipotálamo hipófise adrenal (HHA) desempenha funções relevantes no desenvolvimento e na expressão de numerosos comportamentos, suas disfunções podem estar relacionadas a fisiopatologia da ansiedade (CASTRÉN et al., 2007). Entretanto, sabendo que os mecanismos biológicos envolvidos nesta patologia não estão totalmente elucidados, muitos esforços têm sido dedicados neste sentido e na busca por terapias alternativas.

A versatilidade das quinolinas e seus derivados tem atraído a atenção na busca e no desenvolvimento de novos fármacos (CHUNG et al., 2015; MANTOVANI et al., 2014; MARELLA et al., 2013). Paralelamente, destacam-se os compostos orgânicos de selênio, os quais possuem síntese simples e atividades farmacológicas relevantes (NOGUEIRA e ROCHA, 2011).

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo das propriedades farmacológicas do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), entre as quais destacam-se antioxidante, antinociceptiva e ansiolítica (PINZ et al., 2016; REIS et al., 2017; SILVA et al., 2017). O 4-PSQ é uma promissora molécula que apresenta em sua estrutura o núcleo quinolínic e um substituinte fenilselanil. Recentemente, REIS e colaboradores (2017), demonstram o efeito ansiolítico do 4-PSQ, bem como o possível envolvimento do sistema glutamatérgico nesta ação.

Diante disso, e considerando (i) que a ansiedade é uma desordem de saúde que atualmente acomete uma grande parcela da sociedade; (ii) que há a necessidade da descoberta de terapias alternativas para o tratamento da ansiedade; (iii) e, os promissores resultados demonstrados pelo 4-PSQ frente a modelos preditivos de ansiedade em roedores; o presente trabalho teve como objetivo avaliar o envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito ansiolítico demonstrado pelo composto 4-PSQ em camundongos.

2. METODOLOGIA

O 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (DUARTE et al., 2017).

No desenvolvimento deste estudo foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss (20-25 g). Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pelo comitê de ética e bem estar animal da UFPEL (nº CEEA 4224-2015).

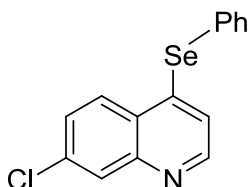


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina

O estudo prévio realizado demonstrou o efeito tipo-ansiolítico do composto 4-PSQ por meio do teste comportamental do labirinto em cruz elevada (REIS et al., 2017). O labirinto em cruz elevada é um modelo amplamente utilizado para avaliar o efeito ansiolítico de novas moléculas em roedores (QUINES et al., 2015; SOCALA e WLÁZ, 2016). Esse teste consiste de um aparelho com o formato de cruz com dois braços abertos e outros dois fechados, os quais ficam elevados a uma altura de 50 cm do chão.

Para avaliar o envolvimento do sistema serotoninérgico na ação ansiolítica do 4-PSQ, os animais foram tratados com WAY100635 (0,7 mg/kg, intraperitoneal, i.p.), um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}, ou cetanserina (0,3 mg/kg, i.p.), um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{2A/2C}, ou pindolol (1 mg/kg, i.p.), um antagonista não seletivo de receptores 5-HT_{1A/1B}, ou solução salina (0,9%, i.p.). Quinze minutos após os animais receberam o 4-PSQ (50 mg/kg, por via oral, v.o.) e após 30 min, foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevada. Logo, foi observado o número de entradas dos animais nos braços abertos e o tempo de permanência nos braços abertos, durante 5 minutos (PELLOW et al., 1985).

Adicionalmente, o teste do campo aberto foi realizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos animais, a fim de descartar resultados falso-positivos no teste anteriormente citado (WALSH e CUMMINS, 1976). A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keuls.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com o 4-PSQ na dose de 50 mg/Kg e/ou com os antagonistas não alterou o comportamento exploratório (número de elevações) e a capacidade locomotora (número de cruzamentos) dos animais no teste do campo aberto (dados não demonstrados).

Adicionalmente, os dados demonstram que o tratamento com composto aumentou tanto o percentual de tempo de permanência (Figura 2) quanto o percentual do número de entradas nos braços abertos (Figura 3). Nesse sentido, tais resultados corroboram com os previamente encontrados por Reis e colaboradores (2017), confirmando o potencial efeito tipo-ansiolítico do 4-PSQ na dose de 50 mg/kg em camundongos.

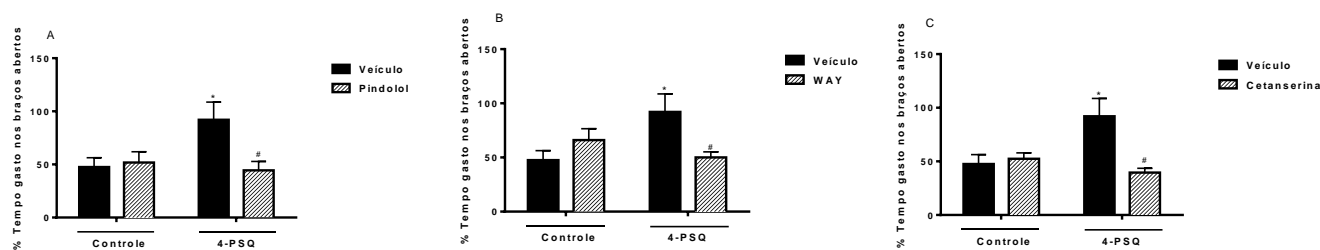


Figura 2. Efeito dos antagonistas serotoninérgicos (A) Pindolol (B) WAY (C) Cetanserina no percentual de tempo de permanência nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. (*) $p < 0,05$ quando comparado ao controle e (#) $p < 0,05$ quando comparado ao grupo 4-PSQ. (ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keuls).

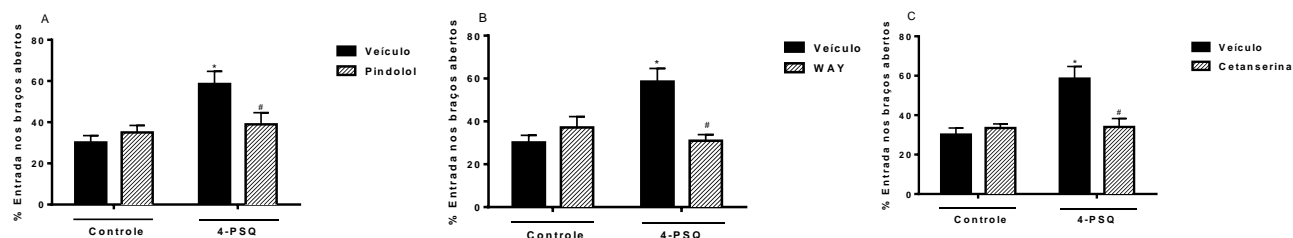


Figura 3. Efeito dos antagonistas serotoninérgicos (A) Pindolol (B) WAY (C) Cetanserina no percentual de entrada nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. (*) $p < 0,05$ quando comparado ao controle e (#) $p < 0,05$ quando comparado ao grupo 4-PSQ. (ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keuls).

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que a administração dos antagonistas serotoninérgicos, avaliados neste trabalho, pindolol, WAY e cetanserina, bloquearam o efeito tipo ansiolítico do 4-PSQ. Os animais aos quais foi previamente administrado os antagonistas não tiveram o seu comportamento em relação ao tempo de permanência nos braços abertos (Figura 2) nem ao número de entradas nos braços abertos (Figura 3) alterado quando comparado ao controle.

Além disso, com base nesses dados pode-se sugerir o envolvimento do sistema serotoninérgico, através da modulação dos receptores 5-HT_{1A/1B} e 5-HT_{2A/2C}, no mecanismo pelo qual o 4-PSQ induz o efeito tipo ansiolítico em camundongos. De fato, já foi descrito que anomalias na via serotoninérgica estão implicadas na etiologia de distúrbios psiquiátricos e neurológicos (HOYER et al., 2002).

4. CONCLUSÕES

Diante disso, com base nos dados obtidos pode-se inferir que o sistema serotoninérgico pode estar envolvido no mecanismo pelo qual o 4-PSQ causa sua ação tipo ansiolítico em camundongos. No entanto, mais estudos são necessários para determinar o envolvimento de outras vias nesse efeito.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTRÉN, E., VÕIKAR, V., RANTAMÄKI, T. Role of neurotrophic factors in depression. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 7, p. 18-21, 2007.
- CHUNG, P.Y., BIAN, Z.X., PUN, H.Y., CHAN, D., CHAN, A.S., CHUI, C.H., TANG, J.C., LAM, K.H. Recent advances in research of natural and synthetic bioactive quinolines. **Future Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 947-967, 2015.
- DUARTE, L.F.B., BARBOSA, E.S., OLIVEIRA, R.L., PINZ, M.P., GODOI, B., SCHUMACHER, R.F., LUCHESE, C., WILHELM, E.A., ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselenenyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 3319-3322, 2017.
- HOYER, D., HANNON, J.P., MARTIN, GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 71, p. 533-54, 2002.
- LANG, P.J. BRADLEY, M.M., CUTHBERT, B.N. Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. **Biology Psychiatry**, v. 44, p. 1248-1263, 1998.
- MANTOVANI, A.C., PESARICO, A.P., SAMPAIO, T.B., NOGUEIRA, C.W., ZENI, G. Synthesis of pharmacologically active 1-amino-isoquinolines prepared via silver triflate-catalyzed cyclization of o-alkynylbenzaldoximes with isocyanates. **European Journal of Pharmacology**, v. 51, p. 196-203, 2014.
- MARELLA, A., TANWAR, O.P., SAHA, R., ALI, M.R., SRIVASTAVA, S., AKHTER, M., SHAQUIQUZZAMAN, M., ALAM, M.M. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p. 1-12, 2013.
- NOGUEIRA, C.W., ROCHA, J.B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 1313-1359, 2011.
- PELLOW, S., CHOPIN, P., FILE, S. E., & BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of neuroscience methods**, v. 14, n. 3, p. 149-167, 1985.
- PINZ, M., REIS, A.S., DUARTE, V., DA ROCHA, M.J., GOLDANI, B.S., ALVES, D., SAVEGNAGO, L., LUCHESE, C., WILHELM, E.A. 4-Phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 122-128, 2016.
- QUINES, C.B., DA ROCHA, J.T., SAMPAIO, T.B., PESARICO, A.P., NETO, J.S.S., ZENI, G., NOGUEIRA, C.W. Involvement of the serotonergic system in the anxiolytic like effect of 2-phenylethynyl butyltellurium in mice. **Behavior Brain Research**, v. 277, p. 221-227, 2015.
- REIS A.S., PINZ, M., DUARTE, L.F.B., ROEHRS, J. A., ALVES, D., LUCHESE, C., WILHELM, E.A. 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of Psychiatric Research**, v. 84, p. 191-199, 2017.
- SILVA, V.D., REIS, A.S., PINZ, M., DA FONSECA, C.A., DUARTE, L.F.B., ROEHRS, J.A., ALVES, D., LUCHESE, C., WILHELM, E.A., 2017. Further analysis of acute antinociceptive and anti-inflammatory actions of 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline in mice. **Fundamental Clinical Pharmacology** Doi: 10.1111/fcp.12295
- SOCALA, K., WLÁZ, P. Evaluation of the antidepressant- and anxiolytic-like activity of spinasterol, a plant derivative with TRPV1 antagonistic effects, in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 303, p. 19-25, 2016
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. The open-field test: A critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.