

SELENINDOL – UMA ABORDAGEM PROMISSORA NA REVERSÃO DO COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO E TIPO-ANSIÓGENICO EM CAMUNDONGOS

DARLING DE ANDRADE LOURENÇO¹; ANGELA MARIA CASARIL¹; MICAELA DOMINGUES¹; BEATRIZ VIEIRA²; EDER JOÃO LENARDÃO²; LUCIELLI SAVENAGO³

¹Universidade Federal de Pelotas, Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – darlinglourengo@gmail.com; angela.casaril@gmail.com; micaela_domingues@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – biamvieira14@hotmail.com; elenardao@uol.com.br

³Universidade Federal de Pelotas, Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – luciellisavegnago@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é o mais comum dentre as doenças neuropsiquiátricas, e, quando presente junto com a ansiedade, resulta em uma piora no quadro clínico dos pacientes, elevando as taxas de suicídio (BELZER E SCHNEIER, 2004). Aproximadamente 72,1% dos pacientes com TDM apresentam pelo menos outra desordem mental e, dentre essas, 59,2% apresentaram ansiedade (KESSLER et al., 2003).

Embora a patofisiologia do TDM não esteja completamente esclarecida, acredita-se que a neuroinflamação e o estresse oxidativo estão envolvidos e, deste modo, a administração periférica de lipopolissacarídeo (LPS) é um protocolo de indução bem estabelecido (DANTZER et al., 2011).

Apesar da incidência, o TDM possui tratamento ineficiente e 30% dos indivíduos acometidos não respondem aos medicamentos (TRIVEDI et al., 2006). Além disso, pacientes depressivo apresentam uma redução nos níveis cerebrais de selênio (Se) (MAES, 2011). Diante disso, compostos orgânicos de Se vêm recebendo atenção devido sua ampla gama de atividades farmacológicas. Recentemente, o Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia demonstrou que o composto 3-(4-clorofenilselenil)-1-metil-1*H*-indol (CFSeMI) apresenta efeito antioxidante *in vitro* (Vieira et al., 2017) e efeito protetor contra o comportamento tipo-depressivo induzido por LPS, modulando a neuroinflamação e o estresse oxidativo (CASARIL et al., 2017). Esse resultado promissor impulsiona novas investigações a cerca dar investigando a capacidade biológica do presente composto.

Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do CFSeMI na reversão dos comportamentos tipo-depressivo e tipo-ansiogênico induzidos por LPS em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

O CFSeMI (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), diluído em óleo de canola para a administração via intragástrica (i.g.) nas doses de 1, 10 e 50 mg/Kg. O LPS de *Escherichia coli* sorotipo O127:B8 foi adquirido da Sigma-Aldrich e diluído em salina para administração via intraperitoneal (i.p.) na dose de 0,83 mg/ Kg.

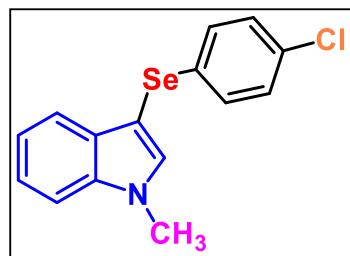


Figura 1. Estrutura química do CFSeMI.

2.2 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos (25-30 g), com livre acesso a comida e água, ciclo claro/escuro de 12h e temperatura de 22 ± 1 °C. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPEL 7034-2015).

2.3 Protocolo experimental

Os animais foram divididos em 8 grupos experimentais (Tabela 1) e o esquema do protocolo experimental seguido se encontra na Figura 2. Após 24h da administração do LPS os animais foram submetidos aos testes comportamentais.

Tabela 1. Grupos experimentais e tratamentos

| GRUPOS | TRATAMENTOS |
|------------|---|
| Grupo I | Salina (i.p.) + óleo de canola (i.g.) |
| Grupo II | Salina (i.p.) + CFSeMI 1 mg/ Kg (i.g.) |
| Grupo III | Salina (i.p.) + CFSeMI 10 mg/ Kg (i.g.) |
| Grupo IV | Salina (i.p.) + CFSeMI 50 mg/ Kg (i.g.) |
| Grupo V | LPS (i.p.) + óleo de canola (i.g.) |
| Grupo VI | LPS (i.p.) + CFSeMI 1 mg/ Kg (i.g.) |
| Grupo VII | LPS (i.p.) + CFSeMI 10 mg/ Kg (i.g.) |
| Grupo VIII | LPS (i.p.) + CFSeMI 50 mg/ Kg (i.g.) |

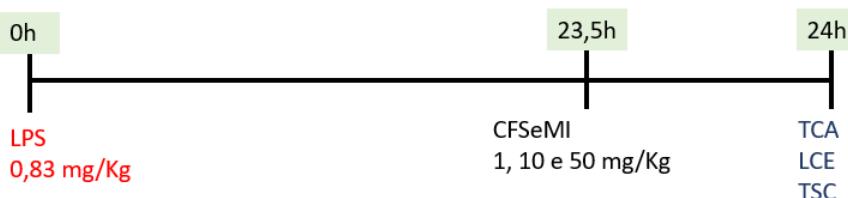


Figura 2. Protocolo experimental seguido no estudo.

2.4 Testes Comportamentais

2.4.1. Teste do Campo Aberto (TCA)

O TCA é o teste utilizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos animais, afim de descartar efeitos psicoestimulantes que os compostos possam causar. Para tanto, os animais são colocados em uma caixa com 9 quadrantes iguais e o número de quadrantes cruzados com as quatro patas e o número de elevações são observados por 5 minutos (WALSH E CUMMINS, 1976).

2.4.2 Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O LCE é responsável por avaliar o comportamento tipo-ansiolítico dos animais através do número de entradas e o tempo gasto nos braços abertos durante 5 minutos. O animal se encontra em um estado mais ansioso quanto maior for o número de entradas e o tempo gasto nos braços abertos, uma vez que naturalmente, eles possuem aversão a locais abertos (PELLOW et al., 1985).

2.4.3 Teste de Suspensão da Cauda (TSC)

O TSC é um teste amplamente utilizado para avaliar o comportamento tipo-depressivo. Para tanto, os animais são pendurados pela cauda, a aproximadamente 1 cm de sua extremidade final, em uma superfície a 20 cm do chão e o tempo de imobilidade do animal é observado durante 4 minutos. Um maior tempo de imobilidade é diretamente proporcional a um estado tipo-depressivo (STERU et al., 1985).

2.5 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram feitas através de ANOVA de uma via seguidas pelo teste de *post hoc* de Tukey e representadas por média ± desvio padrão. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os resultados foram analisados através do software *GraphPad Prism*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que o CFSeMI, em todas as doses testadas, é capaz de reverter tanto o comportamento tipo-depressivo (Figura 3), quanto o comportamento tipo-ansiolítico (Figura 4) induzidos pela administração de LPS. O CFSeMI não afeta as atividades lomotoras e exploratórias do animal, confirmadas pelos resultados do TCA (dados não mostrados). Adicionalmente, quando o composto é administrado sem a indução por LPS, não se observou nenhum efeito comportamental. Nesse sentido, sugere-se que o composto apresenta efeito tipo-antidepressivo e tipo-ansiolítico no modelo animal de indução por LPS. De acordo com dados da literatura (CASARIL et al., 2017), acredita-se que esses efeitos sejam mediados pela modulação de diferentes vias que são ativadas pelo LPS.

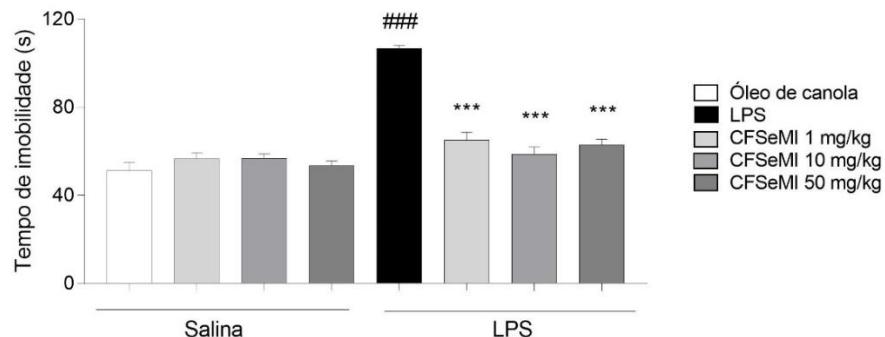


Figura 3. Efeito do CFSeMI (1, 10 e 50 mg/Kg) administrado em camundongos desafiados com LPS no TSC. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão. As análises foram feitas por ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Tukey. (*** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo LPS; (####) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle.

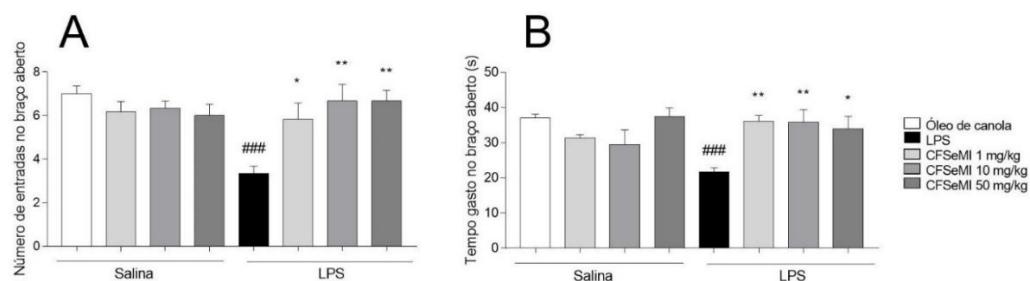


Figura 4. Efeito do CFSeMI (1, 10 e 50 mg/Kg) administrado em camundongos desafiados com LPS no LCE. (A) número de entradas no braço aberto; (B) tempo gasto no braço aberto. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão. As análises foram feitas por ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Tukey. (*) $p < 0,05$ e (**) $p < 0,01$ quando comparado ao grupo LPS; (###) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle.

4. CONCLUSÕES

No presente trabalho verificou-se que a administração de CFSeMI nas doses de 1, 10 e 50 mg/ Kg apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os animais que receberam o tratamento e aqueles que não receberam. Desse modo, o composto foi capaz de rever os comportamentos tipo-depressivo e tipo ansiogênico induzido por LPS. Diante dos resultados promissores, novos testes devem ser feitos para comprovar os efeitos tipo-antidepressivo e tipo-ansiolítico do composto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELZER, K., SCHNEIER, F.R. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment. **J Psychiatr Pract.**, v.10, p.296 – 306, 2004.
- CASARIL, A.M., DOMINGUES, M., FRONZA, M.G., VIEIRA, B., BEGNINI, K., LENARDÃO, E. J., SEIXAS, F. K., COLLARES, T., NOGUEIRA, C. W., SAVEGNAGO, L. Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice. **J. Psychoneuropharmacol.** Article in press.
- DANTZER, R., O'CONNOR, J., LAWSON, M., KELLEY, K. W. Inflammation associated depression: from serotonin to kynurenone. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, p.426 – 436, 2011.
- KESSLER R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., KORETZ, D., MERIKANGAS, K. R., RUSH, A. J., WALTERS, E. E., WANGS, P. S. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). **JAMA**, v.23, p.3095 – 3105, 2003.
- MAES, M., GALECKI, P., CHANG, Y., BERK, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in the illness. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 35, p. 676 – 692, 2011.
- PELOW, 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. **J. Neurosci. Methods**, v.14, n.3, p.149 – 167, 1985.
- STERU, L., CHERMAT, R., THIERRY, B., SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacol.**, v.85, n.3, p.360 – 370, 1985.
- TRIVEDI MH, RUSH AJ, WISNIEWSKI SR, NIERENBERG AA, WARDEN D, RITZ L, NORQUIST G, HOWLAND RH, LEBOWITZ B, MCGRATH PJ, SHORES-WILSON K, BIGGS MM, BALASUBRAMANI GK, FAVA M, STAR*D STUDY TEAM. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. **Am J Psychiatry**, v.163, p.28 – 40, 2006.
- WALSH, R., CUMMINS, R. The open-field test: a critical review. **Psychol. Bull.**, v. 83, p.482 – 504, 1976.
- VIEIRA, B., THUROW, S., COSTA, M., CASARIL, A., DOMINGUES, M., SCHUMACHER, R., PERIN, G., ALVES, D., SAVEGNAGO, L., LENARDÃO, E. Ultrasound-assisted synthesis and antioxidant activity of 3-selanyl-1 H-indole and 3-selanylimidazo[1,2-a] pyridine derivatives. **Asian J. Org. Chem.**, v. 00, p. 0-0, 2017.