

EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO E TIPO-ANSIOLITICO DE UMA SELENILIMIDAZOPIRIDINA NO ESTRESSE AGUDO DE RESTRIÇÃO

MICAELA DOMINGUES¹; ANGELA MARIA CASARIL¹; DARLING LOURENÇO¹; SUELLY BAMPÍ¹; BEATRIZ VIEIRA²; LUCIELLI SAVEGNAGO¹

¹Universidade Federal de Pelotas – Grupo de pesquisa em Neurobiotecnologia - Micaela_domingues@hotmail.com; angelacasaril@gmail.com; darlinglourenco@gmail.com; suely_rbampi@hotmail.com; luciellisavegnago@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – Laboratório de síntese orgânica e limpa – beatrizviera@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos de selênio tem se apresentado como interessantes candidatos para o tratamento da depressão maior e suas comorbidades. O selênio é um elemento traço esencial, e a redução na sua ingestão está associada com inúmeras patologias, tais como, depressão, ansiedade e câncer (NOGUEIRA et al., 2012; CASARIL et al., 2017). De modo similar, moléculas da classe imidazopiridinas também apresentam efeitos farmacológicos bastante interessante, como propriedades antioxidantes, anti-viral, ansiolítica e anti-inflamatória (DYMINSKA, 2015). Considerando-se essas características, o desenvolvimento de uma molécula híbrida formada pela combinação de selênio e imidazopiridinas pode ser uma alternativa relevante para construção de fármacos mais eficientes para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a depressão e ansiedade.

A depressão maior é uma desordem neuropsiquiátrica e multifatorial, que acomete em torno de 350 milhões de pessoas em todo mundo (RÉUS, 2016). Embora pouco elucidada, acredita-se que o estresse diário seja um dos principais fatores que corrobora com o estabelecimento da doença (DARCET, 2014). Nesse sentido, com a finalidade de mimetizar isso, o estresse agudo de restrição é um modelo vem sendo bastante utilizado para a indução do comportamento tipo depressivo e ansiogênico em roedores. Nesse modelo os animais são colocados em uma situação de estresse inevitável que induz alterações comportamentais e neuroquímicos similares aqueles encontrados em pacientes com depressão e ansiedade (DARCET, 2014).

Dessa forma, considerando-se a necessidade de busca de fármacos mais eficazes para o tratamento da depressão e ansiedade, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito tipo-antidepressivo e ansiolítico do 3-((4-metoxifenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (MSeFIPi) no modelo animal de depressão induzido pelo estresse agudo de restrição.

2. METODOLOGIA

2.1. Compostos

O MSeFIPi (Figura 1), foi sintetizada no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, LASOL (UFPel) e diluída em óleo de canola.

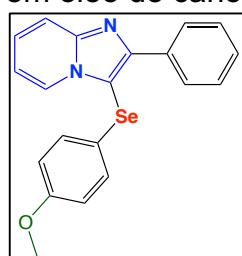


Figura 1. Estrutura do (A) MSeFIPi

2.2. Animais

Os experimentos foram conduzidos em camundongos Swiss machos, pesando entre 25-30g. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPel nº 1870-2017).

2.3. Avaliação da atividade tipo-antidepressiva e ansiogênica no estresse agudo de restrição

O estresse de restrição é um método validado como indutor do comportamento tipo depressivo em roedores (PELLOW et al., 1985). Além disso, esse método indutor promove alterações neuroquímicas similares aquelas encontradas em pacientes com depressão e ansiedade. Esse método consiste em promover o estresse nos animais colocando-os em uma condição de restrição. Os animais são introduzidos em um tubo falcon de 50 mL fenestrado, para circulação de ar, por um período de 4 horas. Em seguida são removidos e mantidos sob condições ambientais padrão ($22\pm1^{\circ}\text{C}$) com livre acesso a água por 40 minutos seguido para readaptação dos movimentos.

Os camundongos foram aleatoriamente divididos em oito grupos experimentais ($n=6$ animais/grupo) para análises comportamentais (Figura 2):

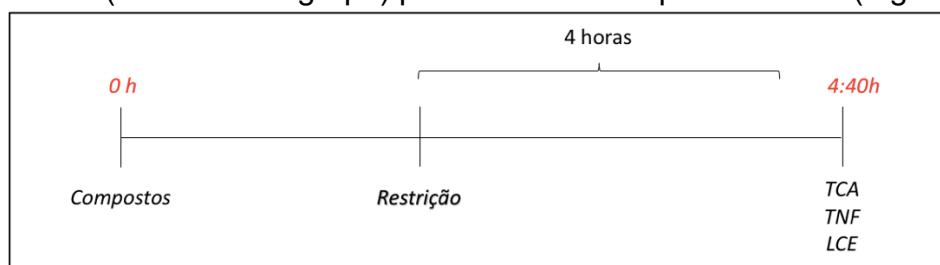


Figura 2. Esquema do protocolo experimental utilizado no estudo. MSeFIPi, 3-((4-metoxifenil)selenil)-2-fenilimidazol[1,2-a]piridina; TCA, teste do campo aberto, TNF, teste do nado forçado e LCE, labirinto em cruz elevado.

- Grupo 1: pré-tratamento com veículo (óleo de canola, v.o).
- Grupo 2: pré-tratamento com MSeFIPi (1 mg/Kg, v.o)
- Grupo 3: pré-tratamento com MSeFIPi (10 mg/Kg, v.o).
- Grupo 4: pré-tratamento com MSeFIPi (50 mg/Kg, v.o).
- Grupo 5: pré-tratamento com veículo (óleo de canola, v.o) + Estresse.
- Grupo 6: pré-tratamento com MSeFIPi (1 mg/Kg, v.o) + Estresse.
- Grupo 7: pré-tratamento com MSeFIPi (10 mg/Kg, v.o) + Estresse.
- Grupo 8: pré-tratamento com MSeFIPi (50 mg/Kg, v.o) + Estresse.

Na sequência, 30 minutos após a administração do composto os animais foram colocados em restrição por 4 horas. Em seguida os animais foram retirados da contenção e 40 minutos após foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA), teste do nado forçado (TNF) e labirinto em cruz elevada (LCE).

2.3.1. Teste do campo aberto (TCA)

Esse teste é usado para confirmar que o efeito antidepressivo utilizado não ocorre devido a uma estimulação geral da atividade motora. Os camundongos foram individualmente colocados no centro de uma caixa (30 x 30 x 15 cm) dividida em doze quadrantes, e observados por 6 min para reportar sua atividade locomotora e exploratória (WALSH E CUMMINS 1976).

2.3.2. Teste do nado forçado (TNF)

Nesse teste cada camundongo foi colocado individualmente em um cilindro de polipropileno (45 cm de altura x 35 cm de diâmetro) contendo 25 cm de água a aproximadamente 25°C . O total de tempo que o animal permanece sem nadar durante 6 minutos é observado (em segundos) e anotado como tempo de imobilidade, que reflete o estado depressivo do animal (PORSLT et al., 1977).

2.3.3. Labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevada foi descrito como um método para ter acesso ao comportamento tipo-ansiolítico (PELLOW et. al., 1985). O aparato consiste em um labirinto elevado com quatro braços (dois abertos e dois fechados). O comportamento tipo ansiolítico é determinado pelo tempo de permanência dos animais nos braços abertos e número de entradas nesses braços. Assim animais ansiosos tendem a permanecerem em ambientes fechados evitando os braços abertos.

2.4. Análises estatística

Os resultados foram analisados por Análise de Variância ANOVA de uma via seguido pelo teste *post hoc* de Student-Newman-Keuls, através do software GraphPad Prism 7.0. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão e considerados significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Avaliação da atividade tipo-antidepressiva

De acordo com a Figura 3, o MSeFIPi (1, 10 e 50 mg/Kg) previneu o aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado frente ao estresse de restrição, indicando o efeito tipo-antidepressivo do composto. Vale ressaltar, que o composto não apresenta efeito sozinho, o que garante a segurança do mesmo, uma vez que só age em condição de doença, induzido pelo estresse de restrição. O MSeFIPi não causa alterações nos padrões psicolocomotores dos animais (dados não mostrados).

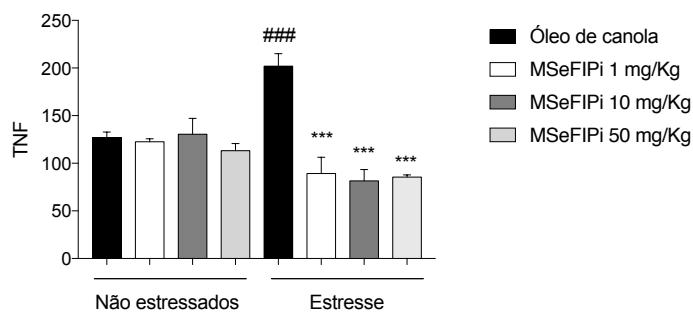


Figura 3. Atividade do MSeFIPi (1, 10 e 50 mg/Kg, v.o.) no teste do nado forçado. Os valores foram expressos como média ± desvio padrão. (###) $P < 0,001$ em comparação com o grupo controle não estressado; (***) $P < 0,001$ em comparação com grupo controle estressado.

3.2. Avaliação da atividade tipo-ansiolítica

De acordo com a Figura 4, o MSeFIPi (1, 10 e 50 mg/Kg) previneu significantemente o aumento do tempo nos braços fechados no teste da cruz elevada frente ao estresse de restrição, indicando o efeito tipo-ansiolítico da molécula. O estresse diário é um dos principais fatores que levam ao estabelecimento da depressão maior. Nesse estudo utilizamos o estresse de restrição agudo como indutor do comportamento tipo-depressivo e ansiogênico, visto que esse modelo mimetiza o estresse diário e físico (PELLOW et al., 1985). O estresse de restrição agudo conduz a hiperativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal que contribui com alterações patológicas dos padrões basais nos sistemas monoaminérgico, oxidativo e neuroinflamatório (Réus et. al., 2016). Dado o envolvimento dessas alterações com a depressão, acredita-se que o composto possui efeito do tipo-antidepressivo e tipo-ansiolítico por modular esses

sistemas. Entretanto mais estudos são necessários para compreensão dos mecanismos de ação dessa molécula.

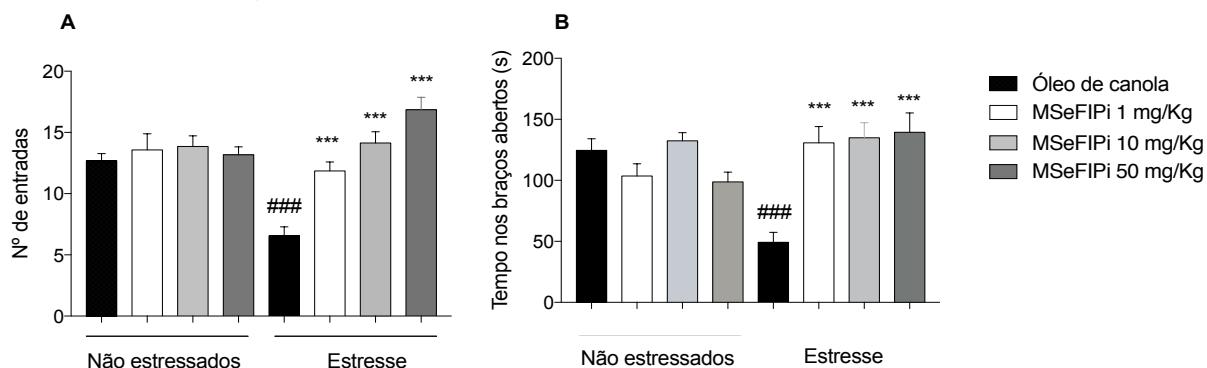


Figura 4. Atividade do MSeFIPi (1, 10 e 50mg/kg, v.o.) no teste do labirinto elevada (A) número de entradas (B) tempo nos braços abertos. Os valores foram expressos como média ± desvio padrão. (###) P < 0.001 em comparação com o grupo controle não estressado; (***) P<0.001 em comparação com grupo controle estressado.

4. CONCLUSÕES

O efeito tipo-antidepressivo e tipo ansiolítico do MSeFIPi o torna um alvo interessante para o tratamento da DM e de comorbidades da doença como a ansiedade. O MSeFIPi apresentou efeito protetor frente ao comportamento tipo-depressivo e ansiogênico induzido pelo estresse de restrição agudo em camundongos. Acredita-se que os efeitos do composto se dão pela modulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, visto que essa é a principal via ativada pela condição de estresse agudo. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASARIL, M. A., DOMINGUES, M., FRONZA, G. A., VIEIRA, B., BEGININI, K., LENARDÃO, E., SEIXAS, K., F., COLLARES, V., T., NOGUEIRA, W., C., 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. Psychopharmacol.*, *in press*, 1-11, 2017.
- DARCET, F. Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Front Behav Neurosci.* v. 8, p.136 (2014).
- DYMIŃSKA, L. Imidazopyridines as a source of biological activity and their pharmacological potentials—Infrared and Raman spectroscopic evidence of their content in pharmaceuticals and plant materials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.23, p.6087-6099, 2015.
- NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Arch. Toxicol.*, v.85, p.1313-1359, 2012.
- PELOW, S., CHOPIN, P., FILE, S.E., BRILEY, M. Validation of open:closed armentries in na elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods*, v.14, n.3, p.149 - 167, 1985
- RÉUS, G.Z.; TITUS, S.; Neurochemical correlation between major depressive disorder and neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, v.158, p. 121 - 129, 2016.
- WALSH, R., CUMMINS, R. The open-field test: a critical review. *Psychol. Bull.*, v. 83, p.482 - 504, 1976.