

## EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA $\alpha$ -FENILSELENO ACETOFENONA EM MODELO DE DOR CRÔNICA EM CAMUNDONGOS

FERNANDA SEVERO SABEDRA SOUSA<sup>1</sup>; PALOMA TABORDA BIRMAN<sup>1</sup>; RENATA AZEVEDO BALAGUEZ<sup>2</sup>; DIEGO ALVES<sup>2</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRUNING<sup>1</sup>; LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas, Grupo de pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN) – [nandinha\\_sousa4@hotmail.com](mailto:nandinha_sousa4@hotmail.com); [paloma\\_birmann@hotmail.com](mailto:paloma_birmann@hotmail.com); [cabruning@yahoo.com.br](mailto:cabruning@yahoo.com.br); [luciellisavegnago@yahoo.com.br](mailto:luciellisavegnago@yahoo.com.br)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas; Laboratório de síntese orgânica limpa (LASOL) – [renata.balaguez@gmail.com](mailto:renata.balaguez@gmail.com); [diego.alves@ufpel.edu.br](mailto:diego.alves@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma desordem neuropsiquiátrica que afeta 20% da população, apresentando elevada taxa de morbidade e mortalidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 350 milhões de pessoas sofrem de depressão em todo o mundo (OMS, 2013). Paralelamente, a dor é um fenômeno multidimensional que pode ser evidenciada como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão potencial ou real dos tecidos (SCHOLZ e WOOLF, 2010). Estima-se que mais de 50% dos pacientes que sofrem de dor crônica também expressam sintomas clinicamente diagnosticáveis de depressão (TRACEY E MANTYH, 2007).

No entanto, a dor crônica associada como a depressão, não é uma doença única. Indivíduos que sofrem de ambas as condições são menos propensos a aderir a tratamentos e possuem uma maior probabilidade de recidivas após a terapia, além disso, apresentam uma incapacidade prolongada e têm uma qualidade de vida mais baixa em comparação com aquelas pessoas que possuem apenas dor ou depressão crônica (WANG et al., 2015). Tendo em vista a constante necessidade pela busca de novos fármacos antidepressivos e analgésicos o interesse por compostos orgânicos de selênio (COS) tem aumentado gradativamente, visto que tais compostos apresentam aspectos farmacológicos promissores (NOGUEIRA et al., 2004; CHAGAS et al., 2017).

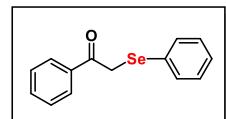
Dentre os COS destaca-se os compostos da classe arilselênil-acetofenonas os quais possuem atividades biológicas interessantes. Estudos têm demonstrado que  $\alpha$ - (fenilseleno) acetofenona (PSAP) (Figura 1) apresenta efeito antinociceptivo e parece que o sistema dopaminérgico e noradrenérgico estão envolvidos nesta ação (SOUSA et al., 2017). Somando-se a isso, o PSAP exibe uma atividade mimética a enzima glutationa peroxidase, além de ter a capacidade de inibir tumor induzido pela regulação promotora da comunicação intercelular entre as células epiteliais do fígado, através da junção GAP (junção comunicante). Segundo GERZSON et al., (2012), esta molécula apresenta atividade antioxidante e protege da peroxidação lipídica.

Baseado no que foi exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a ação antidepressiva e anti-alodínico do PSAP em modelos de camundongos com dor neuropática.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Drogas

O PSAP (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas. O composto foi utilizado a doses de 1-50 mg/Kg e foi administrado pela via intragástrica (i.g.) 30 min antes dos ensaios comportamentais. Para este estudo foi utilizado o fármaco padrão Imipramina (IMI, 10 mg/Kg, i.g.)



**Figura 1.** Estrutura química da α-fenilseleno acetofenona (PSAP).

## 2.2 Animais

Para o desenvolvimento deste estudo, foram utilizados camundongos Swiss albinos machos, pesando entre 25 e 30g, provenientes do Biotério Central, localizado na Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFPEL (CEEA 6408-2016) e todas as medidas necessárias foram tomadas para minimizar ao máximo o sofrimento animal.

## 2.3 Procedimento cirúrgico

A Contrição parcial do nervo ciático (PNSL) foi realizada com base em NARITA et al., 2005. Os animais receberam uma anestesia com ketamina e xilazina (150 e 10 mg/Kg, respectivamente) pela via intraperitoneal (i.p.). Assim, o nervo ciático direito foi exposto após a incisão da pele e a separação do músculo. Após quatro semanas da PNSL, os camundongos foram separados em grupos da seguinte forma: (1) Sham + óleo de canola; (2) Sham + PSAP 1 mg/Kg; (3) Sham + PSAP 10 mg/Kg; (4) Sham + PSAP 50 mg/Kg; (5) Sham + IMI 50 mg/Kg; (6) PNSL + óleo de canola; (7) PNSL + PSAP 1 mg/Kg; (8) PNSL + PSAP 10 mg/Kg; (9) PNSL + PSAP 50 mg/Kg; (10) PNSL + IMI 50 mg/Kg. Logo após 30 min do tratamento, os animais foram submetidos aos testes comportamentais.

## 2.3 Testes comportamentais

### 2.3.1 Teste do nado forçado (TNF)

Os animais foram submetidos ao TNF o qual foi realizado de acordo com o método de PORSOLO, 1977. Cada animal é colocado individualmente em um cilindro de polipropileno (45cm de altura x 35cm de diâmetro) contendo 40 cm de água a aproximadamente 26°C. O total de tempo que o animal permanece sem nadar durante 6 minutos é observado (em segundos) e anotado como tempo de imobilidade. Esse tempo de imobilidade reflete o estado depressivo do animal, e a redução desse parâmetro indica um efeito antidepressivo dos compostos.

### 2.3.2 Teste dos filamentos de Von-Frey (VHF)

A alodinia mecânica foi avaliada utilizando-se monofilamentos de Von Frey (filamento de 1,0 g), sendo as medidas realizadas no último dia, 30 min após o tratamento. Os animais serão colocados individualmente em uma câmara de observação feita em acrílico (9x7x11 cm) sem fundo e coberta com tampa, posicionada sobre a plataforma. O filamento será aplicado na pata posterior direita. A resposta de retirada da pata será considerada quando o animal removia totalmente a pata da tela de apoio. O teste consiste na aplicação do filamento, com a duração de 1 s, por 10 vezes consecutivas (BORTALANZA et al., 2005).

### 2.3.3 Teste do campo aberto (TCA)

Para investigar se a administração do PSAP causa alteração locomotora nos animais, o ensaio do campo aberto será realizado. Os animais foram colocados no quadrante central da caixa de teste e será contado o número de quadrantes que o animal percorrer, cruzando com as 4 patas, durante 5 minutos (WALSH e CUMMINS, 1976).

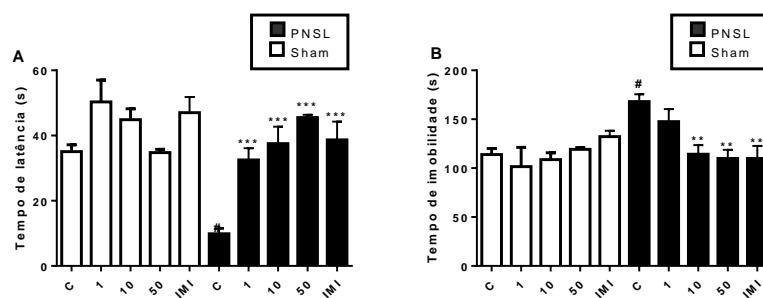
## 2.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M.), avaliada por ANOVA de uma via e, se apropriado, seguido pelo teste post hoc de Newman-Keuls. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. Todos os resultados

foram avaliados utilizando o "software GraphPad" (GraphPad Software, San Diego, CA).

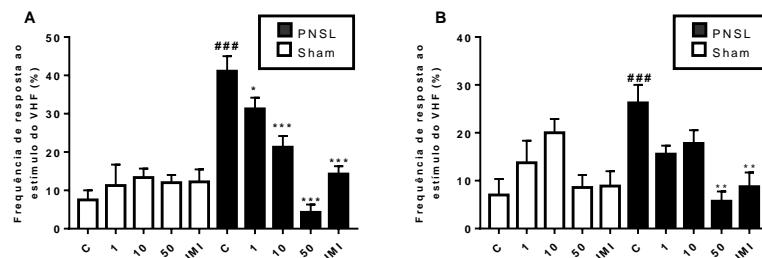
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 2A pode-se observar que os camundongos que tiveram a PNSL ficaram imóveis no período de latência no TNF, quando comparados com o grupo Sham. Por outro lado, os animais que foram tratados com PSAP (1 - 50 mg/Kg, i.g.) ou IMI (50 mg/Kg, i.g.), aumentaram o tempo de latência no TNF quando comparados com o grupo PNSL. Os resultados mostrados na figura 2B mostram que houve um aumento no tempo de imobilidade nos camundongos que tiveram a constrição do nervo, comparando com o grupo sham. Por outro lado, o PSAP (10-50 mg/Kg) teve a capacidade de reduzir o tempo de imobilidade quando comparados com os animais PSNL, o mesmo foi observado nos animais que receberam o controle positivo IMI (50 mg/Kg).



**Figura 2.** Efeitos do PSAP (1 - 10 mg/Kg, i.g.) no teste do nado forçado em camundongos. (A) Tempo Latência; (B) Tempo de imobilidade. Cada coluna representa a média ± S.E.M. de 6-8 animais por grupo. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls. # p < 0,05 em comparação com o grupo Sham, \*\* p < 0,01 e \*\*\* p < 0,001 em comparação com o grupo PNSL.

Na Fig. 3 observa-se que os animais que sofreram a PNSL tiveram um aumento na frequência de retirada das patas ipsilateral e contralateral no teste de filamentos de Von Frey. Por outro lado, os animais tratados com PSAP (1 – 50 mg/Kg) tiveram a capacidade de reduzir esta frequência de retirada da pata ipsilateral (Fig. 3A). No entanto, a frequência de retirada da pata contralateral foi reduzida quando os animais foram tratados com a dose de 50 mg/Kg do composto (Fig. 3B). Os camundongos tratados com o fármaco padrão, IMI (50 mg/Kg), também reduziram a frequência da retirada das patas ipsilateral e contralateral respectivamente.



**Figura 3.** Frequência de retirada das patas através do estímulo mecânico de Von Frey. (A) Pata Ipsilateral; (B) contralateral. Cada coluna representa a média ± S.E.M. de 6-8 animais por grupo. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls. # p < 0,05 em comparação com o grupo Sham, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 e \*\*\* p < 0,001 em comparação com o grupo PNSL.

No TCA não houve alterações significativa na atividade locomotora entre os grupos avaliados, então os dados não serão demonstrados.

#### 4. CONCLUSÕES

Através dos resultados demonstrados é possível considerar que o PSAP e a IMI tiveram a capacidade de aumentar o tempo de latência e reduzir o tempo de imobilidade no TNF demonstrando seu efeito tipo-antidepressivo. Somando-se a isso, o PSAP teve a capacidade diminuir a frequência de retirada das patas ipsilateral e contralateral no VHF, mostrando assim, o seu efeito anti-alodínico. Além disso, também podemos verificar que o PSAP não causou alterações na atividade locomotora no TCA, descartando resultados falso-positivo nos ensaios comportamentais. Baseado no que foi exposto, o PSAP pode vir a ser uma promissora molécula para o tratamento da comorbidade entre dor e depressão.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BORTALANZA, L.B.; FERREIRA, J.; HESS, S.C.; DELLE MONACHE, F.; YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. Anti-allodynic action of the tormentic acid, a triterpene isolated from plant, against neuropathic and inflammatory persistent pain in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 453, p. 203 - 208, 2002.
- CHAGAS, P.M.; FULCO, B.C.W. ; SARI, M.H.M. ; ROEHRIS, J. A. ; NOGUEIRA, C. W. . Bis(phenylimidazoselenazolyl) diselenide elicits antinociceptive effect by modulating myeloperoxidase activity, NO<sub>x</sub> and NF<sub>κ</sub>B levels in the collagen-induced arthritis mouse model. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** , v. 69, p. 1022-1032, 2017.
- GERZSON, M.; VICTORIA, F.; RADATZ, C.; GOMES, M.; BOEIRA, S.; JACOB, R.; ALVES, D.; JESSE, C.; SAVEGNAGO L. In vitro antioxidant activity and in vivo antidepressant-like effect of α-(phenylselanyl) acetophenone in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.102, p.21-29, 2012.
- NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: pharmacology and toxicology. **Chemistry Review**, v.104, p. 6255 - 6286, 2004.
- NARITA, M.; USUI, A.; NIIKURA, K.; NOZAKI, H.; KHOTIB, J.; NAGUMO, Y.; YAJIMA, Y.; SUZUKI, T. Protease-activated receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury. **The Journal of Neuroscience**. V. 25, p. 10000 - 10009, 2005.
- PORSOLT, R.D.; LEPICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 2, p. 266-270, 1977.
- SCHOLZ, J.; WOOLF, C.J. Can we conquer pain? **Nature Neuroscience supplement**, v. 5, p. 1062 - 1067, 2010.
- SOUSA, F.S.S.; ANVERSA, R.G.; BIRMAN, P.T.; DE SOUZA, M.N.; BALAGUEZ, R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A.; SAVEGNAGO, L. Contribution of dopaminergic and noradrenergic systems in the antinociceptive effect of α - (phenylalanyl) acetophenone. **Pharmacological Reports**, v. 69, p. 871 - 877, 2017.
- TRACEY, I.; MANTYH, P. W. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. **Neuron**, v. 55, p. 377 - 391, 2007.
- WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. Open-Field Test-critical-review. **Psychological Bulletin**, v.83, p. 482-504, 1976.
- WANG, M.H.; LIN, R.F.; TSENG, H.C.; SOUNG, H.S.; CHANG, K.C.; TSAI, C.C. Epigallocatechin-3-gallate attenuates reserpine-induced orofacial dyskinesia and oxidative stress in rat striatum. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 75, p. 200 - 217, 2015.
- WHO Report by the secretariat. Global burden of mental disorders and the need for a 1690 comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country 1691 level. Executive board EB 130/9; (130th session, Provisional agenda item 6.2), 2013.