

EFEITO ANTIDEPRESSIVO DO α -FENILSELENO ACETOFENONA NO MODELO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR RESERPINA EM CAMUNDONGOS

**PALOMA TABORDA BIRMANN¹; FERNANDA SEVERO SABEDRA SOUSA¹;
RENATA BALAGUEZ²; DIEGO ALVES²; CÉSAR AUGUSTO BRUNING¹;
LUCIELLI SAVEGNAGO¹**

¹ Universidade Federal de Pelotas; Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia-
paloma_birman@gmail.com; fernandasevero@gmail.com; caBruning@yahoo.com.br;
lucellisavegnago@yahoo.com.com

² Universidade Federal de Pelotas; Laboratório de Síntese Orgânica Limpa-
renata.balaguez@gmail.com; diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma desordem neuropsiquiátrica complexa, heterogênea e considerada a quarta maior causa de incapacidade em todo o mundo. A sua patogênese está associada com diversos sistemas que contribuem com o desencadeamento da doença, porém esses mecanismos ainda não estão bem elucidados. Desta maneira, foram postuladas algumas teorias para compreender melhor a possível causa da doença. Dentre essas, pode-se citar a teoria monoaminérgica, a teoria do estresse oxidativo e a teoria da neuroinflamação (SLYEPCHENKO et al., 2016). Vale destacar, que a grande maioria dos antidepressivos disponíveis atuam modulando o sistema monoaminérgico, o que torna esta teoria uma das mais bem aceitas. Porém os tratamentos para a depressão não são completamente eficientes e são acompanhados por inúmeros efeitos adversos (WANG et al., 2016).

Tendo isso em vista, nos últimos anos houve uma crescente busca de novas moléculas que apresentam atividade antidepressiva (CONNER, 2015). Nesse contexto, os compostos orgânicos de selênio (Se) se destacam, uma vez que essas moléculas demonstram uma ampla gama de propriedades descritas na literatura (PADILHA et al., 2016; CASARIL et al., 2017). Como exemplo podemos citar o composto α -fenilselênio acetofenona (PSAP), alvo deste estudo, apresentou em estudos anteriores atividades biológicas promissoras como antioxidante, antinociceptiva e antidepressiva (GERZSON et al., 2012; SOUSA et al., 2017).

As interessantes propriedades biológicas já descritas do PSAP nos impulsionou a seguir investigando seus efeitos farmacológicos. Desta maneira, o objetivo desta pesquisa foi analisar os efeitos do tratamento do PSAP em camundongos tipo-depressivos induzidos por reserpina.

2. METODOLOGIA

2.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos Swiss 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).

2.2 DROGAS

O PSAP (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), da UFPel. A reserpina foi obtida através da Sigma-Aldrich e a imipramina (IMI) foi obtida em farmácia comercial (Novartis) .

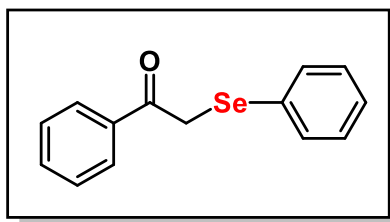


Figura 1. Estrutura química da α -fenilseleno acetofenona (PSAP).

2.3 ENSAIOS COMPORTAMENTAIS

2.3.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

O comportamento tipo-depressivo foi induzido através da administração de reserpina (0,5 mg/kg uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos, pela via intraperitoneal [i.p.]), após estas administrações os animais foram tratados por dois dias com o PSAP (10 mg/Kg, pela via intragástrica [i.g.]), IMI (10 mg/Kg, i.g.) e seus respectivos veículos. No quinto dia, os animais foram avaliados no teste do campo aberto (TCA) e depois submetidos ao teste do nado forçado modificado (TNFm). Com um grupo diferente de animais, foi avaliada a atividade da enzima monoamina oxidase (MAO) em córtex cerebral e hipocampo de camundongos.

2.3.2 TESTE DO NADO FORÇADO MODIFICADO (TMFm)

Os camundongos foram individualmente colocados um recipiente cilíndrico (18 cm de diâmetro e 50 cm de altura), contendo água a 25 ± 1 °C. No teste, o tempo de escalada, nado e imobilidade foi cronometrado durante 6 minutos (DETKE et al., 1995).

2.3.3 ATIVIDADE DA ENZIMA MONOAMINA OXIDASE (MAO)

A atividade das duas isoformas desta enzima, MAO-A ou MAO-T, foram determinadas em amostras do córtex cerebral e do hipocampo dos camundongos, segundo SOTO-OTERO e MÉNDEZ-ÁLVAREZ, (2001).

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados por Análise de Variância ANOVA de uma via seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, através do software GraphPad Prism 5.0. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão e considerados significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.2 EFEITOS DO PSAP NA DEPRESSÃO INDUZIDA POR RESERPINA

Os resultados obtidos no TNFm demonstraram que ambos os tratamentos não alteraram o tempo de escalada (Figura 2A). O tratamento com a reserpina causou um aumento no tempo de imobilidade e uma diminuição no tempo de nado e de latência nos camundongos quando comparados com o grupo controle. Enquanto isso a administração intragástrica de PSAP e IMI nos animais foi capaz de reestabelecer estas alterações (Figura 2B, 2C e 2D).

De acordo com resultados acima mencionados, pode-se indicar um possível envolvimento do sistema serotoninérgico na atividade antidepressiva do PSAP. Uma vez que os inibidores da recaptação de setoronina (SSRIs) diminuem a imobilidade e aumentam o tempo de nado, mas não modificam o tempo de escalada (SLATTERY et al., 2012).

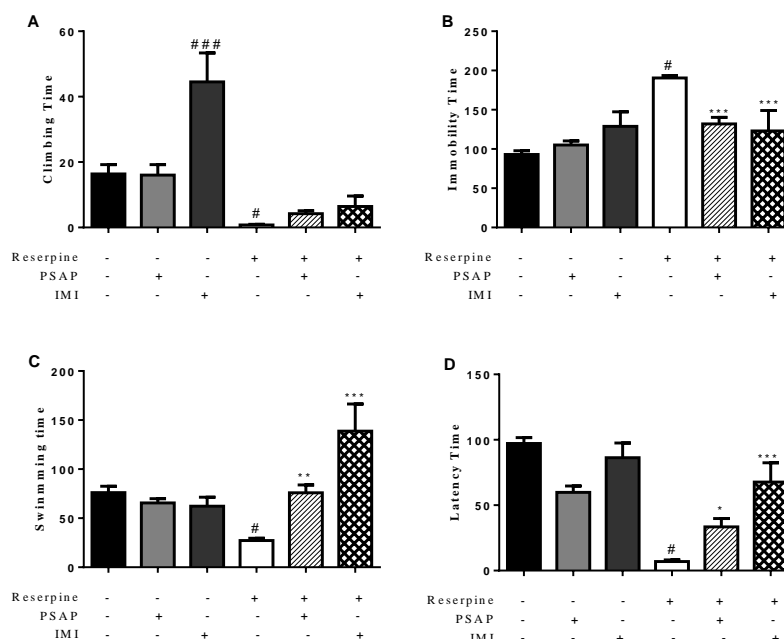


Figura 2. Efeito do PSAP (10 mg/Kg, i.g.) no teste do nado forçado modificado em camundongos tratados com reserpina. (A) Tempo de escalada; (B) Tempo de imobilidade; (C) Tempo de nado; (D) Tempo de latência. A análise estatística foi avaliada por ANOVA de uma via seguido do teste *post-hoc* de Newman-Keuls. (#) $p < 0,05$ (###) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo controle. (*) $p < 0,05$ (**) $p < 0,01$ (***) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo tratado com reserpina. Abreviações: PSAP: α -(fenilseleno) acetofenona; IMI: Imipramina.

3.3 EFEITOS DO PSAP EM PARÂMETROS NEUROQUÍMICOS

Pode-se observar na figura 3 que o grupo de animais que receberam reserpina tiveram um aumento na atividade da enzima MAO-A e MAO-T, tanto no córtex cerebral quanto no hipocampo. Sendo assim, o tratamento com PSAP teve a capacidade de reduzir a atividade de MAO-A e MAO-T no córtex e no hipocampo. No entanto, a IMI apenas teve a capacidade de reduzir a atividade de MAO-T no hipocampo.

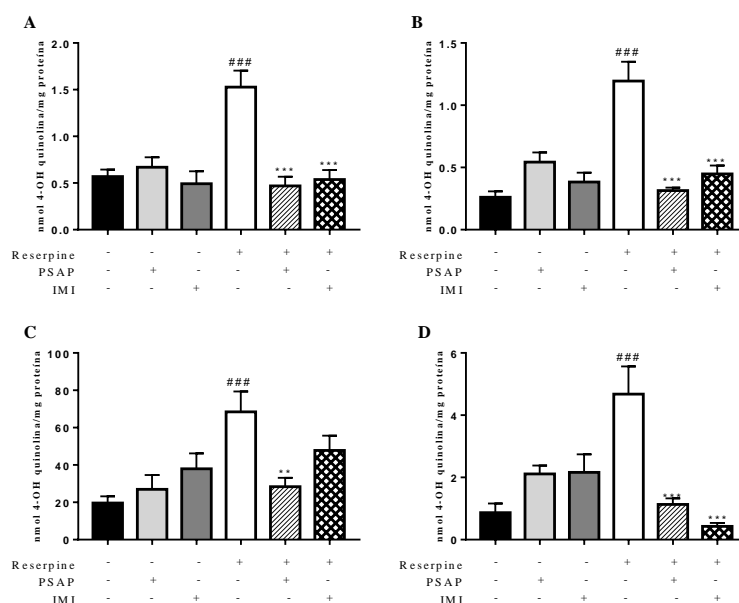


Figura 3. Efeito do PSAP (10 mg/Kg, i.g.) na atividade da enzima MAO-A em córtex cerebral (A) e hipocampo (B) e MAO-T no córtex cerebral (C) e hipocampo (D) de camundongos tratados com reserpina. A análise estatística foi avaliada por ANOVA de uma via seguido do teste *post-hoc* de Newman-Keuls. (###) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo controle. (**) $p < 0,01$ (***) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo tratado com reserpina. *Abreviações:* PSAP: α -(fenilseleno) acetofenona; IMI: Imipramina.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, o presente trabalho sugere que o tratamento com PSAP (10 mg/Kg, i.g.) confere proteção contra o comportamento tipo-depressivo induzido pela administração intraperitoneal de reserpina em camundongos. Sendo assim, pode-se sugerir que o PSAP pode ser uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da depressão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASARIL, A.M.; DOMINGUES, M.; FRONZA, M.; 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, **Journal of Psychopharmacology**, In Press, 2017
- CONNER, T. S.; RICHARDSON, A. C.; MILLE, J. C. Optimal Serum Selenium Concentrations Are Associated with Lower Depressive Symptoms and Negative Mood among Young Adults. **J. Nutr.**, v. 45 p. 59-65, 2015.
- DETKE M.J.; RICKELS, M.; LUCKI, I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants, **Psychopharmacology (Berl)**, v. 121, p. 66-72, 1995.
- ELHWUEGI, A. S. Central monoamines and their role in major depression. **Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 28, p. 435-451, 2004.
- GERZSON, M.F.B.; VICTORIA, F.N.; RADATZ, C.S.; GOMES, G.M.; BOEIRA, S.P.; JACOB, R.; ALVES, D.; JESSE, C.R.; SAVEGNAGO, L. In vitro antioxidant activity and in vivo antidepressant-like effect of α -(phenylselenyl) acetophenone in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.102, p. 21-29, 2012.
- PADILHA, G.; BIRMANN, P.T.; DOMINGUES, M.; KAUFMAN, T.S.; SAVEGNAGO, L.; SILVEIRA, C.C. Convenient Michael addition/ β -elimination approach to the synthesis of 4-benzyl- and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources. **Tetrahedron Letters**. v. 58, p. 985-990, 2017.
- SLATTERY, D.A.; CRYAN, J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents, **Nat. Protoc**, v. 7, p. 1009-1014, 2012.
- SOUZA, F.S.S.; ANVERSA, R.G.; BIRMANN, P.T.; 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.
- SLYEPCHENKO, A.; MAES, M.; KÖHLER, C. A.; ANDERSON G.; QUEVEDO, J.; ALVES, G. S.; BERK, M.; FERNANDES, B. S.; CARVALHO, A. F.T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: proposal of an integrative model. **Neurosci Biobehav Rev.**, v.64 p. 83-100, 2016.
- WANG, S.; HAN, C.; LEE, S.; JUN, T.; PATKAR, A. A.; PRAKASH, S. Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Update. **Chonnam Medical Journal**, v. 52 p.159-172, 2016.