

EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA N-(3-(FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA NO TESTE DO NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

EVELYN MIANES BESCKOW¹; JÉSSICA IARA GALL¹; ÉVERTON BERWANGER BALBOM²; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas – evy591@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

²Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos, Universidade Federal da Fronteira Sul.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental frequente caracterizada por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, diminuição de energia, sentimento de culpa e fracasso, distúrbios de humor e apetite e dificuldade de concentração. Em todo o mundo, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com esse transtorno como mostram os dados da organização mundial da saúde (OMS) atualizados em 2018. Cerca de 800 mil pessoas atentam contra a própria vida todos os anos, grande parte desse número pode ser associado a depressão. Além disso, esta doença causa enormes prejuízos econômicos, os quais foram estimados em mais de R\$ 2 trilhões no mundo todo em 2010, e esse custo deve mais do que dobrar nos próximos 20 anos (Annan, 2014).

Os aspectos patofisiológicos da depressão não são completamente compreendidos e a hipótese mais aceita é a teoria monoaminérgica, na qual a deficiência dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina estaria intimamente associada à patogênese da depressão (Coppen, 1967). Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e noradrenalina (ISRN) são a principal categoria de antidepressivos prescritos. Dados mostram que em relação às drogas que possuem alguma efetividade clínica na depressão, todas elas apresentam inúmeras limitações, como lento início de ação e muitos efeitos colaterais (Páez-Pereda, 2005), o que demonstra a importância da busca por tratamentos mais efetivos para a depressão.

Considerando estes aspectos, compostos orgânicos de selênio sintéticos têm demonstrado diversas propriedades farmacológicas (Nogueira et al., 2004; Nogueira e Rocha, 2011). Interessantemente, alguns desses compostos têm apresentado efeito antidepressivo (Savegnago et al., 2007; 2008; Brüning et al., 2010; 2011; 2015). A benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS) é um novo composto orgânico de selênio recentemente sintetizado e o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do tipo antidepressivo do mesmo nos teste do nado forçado (TNF) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

A BS (figura 1), foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Cerro Largo, e foi diluído em óleo de canola para

administração intragástrica no volume de 10 mL/kg. Foi utilizado fluoxetina como controle positivo na dose de 20 mg/kg, intraperitoneal, em um volume de 10 mL/kg.

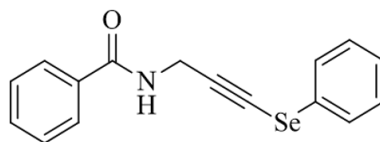


Figura 1. Estrutura química da benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS)

2.2 Animais

Os testes foram realizados em camundongos adultos machos (25-30g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEEAA 4903-2017). Os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas, sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro. A dieta foi constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca *ad libitum*.

2.3 Testes comportamentais

2.3.1 Teste do campo aberto: A fim de descartar qualquer efeito de um possível déficit locomotor causado pelos tratamentos no teste de comportamento depressivo, imediatamente antes do TNF os camundongos foram avaliados no teste do campo aberto (TCA), conforme Walsh e Cummins, 1976. Foram avaliados o número de cruzamentos nos quadrantes e o número de elevações.

2.3.2 Teste do nado forçado (TNF): Neste teste foram realizadas uma curva tempo-resposta e uma curva dose-resposta para avaliação da atividade do tipo antidepressiva da BS, conforme (Porsolt et al. 1977). Para a curva tempo-resposta, os animais foram tratados pela via intragástrica com 10 mg/kg da BS e após diferentes tempos (15 min, 30 min, 1h e 2h) o TCA e o TNF foram realizados. Para a curva dose-resposta, os animais foram tratados pela via intragástrica com diferentes doses da BS (1, 10 e 50 mg/kg) e após o melhor tempo obtido na curva tempo-resposta o teste do TCA e TNF (Porsolt et al. 1977) foi realizado.

2.3.3 Análise estatística: A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Comparação entre o grupo controle e a fluoxetina foi realizada pelo teste t. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 2, a BS, na dose de 10 mg/kg, aumentou significativamente a latência para o primeiro episódio de imobilidade no tempo de tratamento de 30 min (Fig. 2A). Além disso, a BS reduziu o tempo de imobilidade em todos os tempos de tratamento analisados, embora no tempo de 30 min houve uma maior redução (Fig. 2B). Nenhuma alteração na atividade locomotora dos animais foi observado no TCA (Fig. 2C e 2D). Considerando esses resultados, a BS apresentou um efeito do tipo antidepressivo no TNF e o tempo de 30 min foi escolhido para a realização da curva de dose.

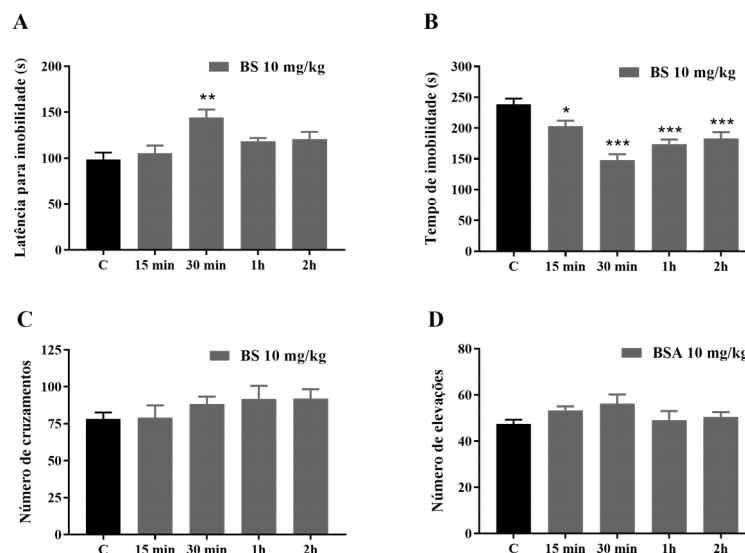


Figura 2 – Curva de tempo da BS no TNF (A: latência para imobilidade; B: tempo de imobilidade) e no TCA (C: número de cruzamentos; D: número de elevações). (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

Na curva de dose, a BS aumentou significativamente o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade dos animais no TNF, a partir da dose de 10 mg/kg (Fig. 3A). A BS também reduziu significativamente o tempo de imobilidade dos animais no TNF, a partir da dose de 1 mg/kg (Fig. 3B), demonstrando efeito do tipo antidepressivo em baixas concentrações. O controle positivo fluoxetina, na dose de 20 mg/kg (i.p.), aumentou a latência para o primeiro episódio de imobilidade e reduziu o tempo total de imobilidade dos animais, confirmando seu efeito do tipo antidepressivo e validando o teste (Fig. 3A e B). A BS não causou alterações significativas na atividade locomotora dos animais, embora a fluoxetina tenha diminuído o número de elevações (Fig. 3A e 3B).

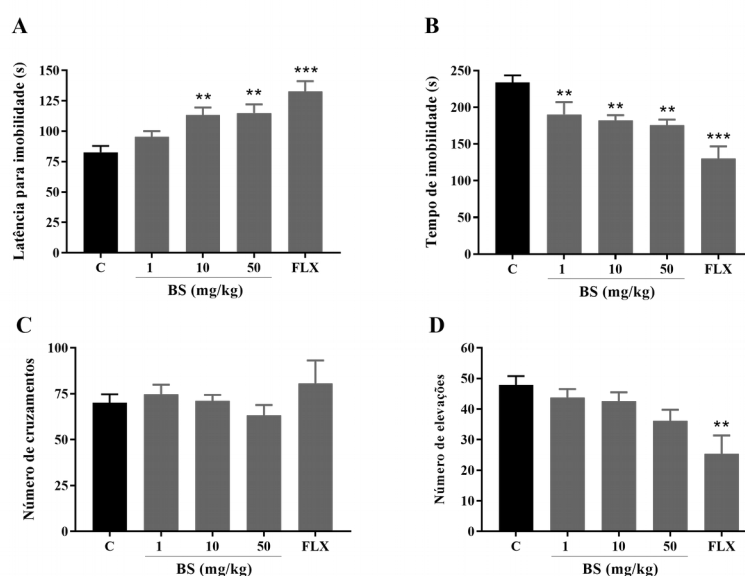


Figura 3 – Curva de dose da BS (1-50 mg/kg) no TNF (A: latência para imobilidade; B: tempo de imobilidade) e no TCA (C: número de cruzamentos; D:

número de elevações). (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos, a BS demonstra efeito do tipo antidepressivo em camundongos em baixas doses, sem causar alteração da atividade locomotora. Considerando que os fármacos atualmente prescritos para o tratamento da depressão ainda apresentam eficácia limitada e inúmeros efeitos colaterais, a identificação de novas moléculas com efeito potencial na depressão torna-se de fundamental importância. A próxima etapa do trabalho será avaliar o mecanismo de ação da BS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNAN, K., 2014. The Global Crisis of Depression. Disponível em <http://kofiannanfoundation.org/newsroom/speeches/2014/11/global-crisis-depression>.
- COPPEN, A., 1967. The biochemistry of affective disorders. **Br J Psychiatry** 113, 1237-1264.
- NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Arch Toxicol**, 85, 1313-1359, 2011.
- NOGUEIRA, C. W., ZENI, G., ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, 104, 6255-6285, 2004.
- SAVEGNAGO, L., JESSE, C. R., PINTO, L. G., ROCHA, J. B., BARANCELLI, D. A., NOGUEIRA, C. W., ZENI, G. Diphenyl diselenide exerts antidepressant-like and anxiolytic-like effects in mice: involvement of L-arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway in its antidepressant-like action. **Pharmacol Biochem Behav**, 88, 418-426, 2008.
- SAVEGNAGO, L., PINTO, L. G., JESSE, C. R., ALVES, D., ROCHA, J. B., NOGUEIRA, C. W., ZENI, G. Antinociceptive properties of diphenyl diselenide: evidences for the mechanism of action. **Eur J Pharmacol**, 555, 129-138, 2007.
- BRÜNING, C. A., PRIGOL, M., ROEHRS, J. A., ZENI, G., NOGUEIRA, C. W. Evidence for the involvement of mu-opioid and delta-opioid receptors in the antinociceptive effect caused by oral administration of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in mice. **Behav Pharmacol**, 21, 621-626, 2010.
- BRÜNING, C. A., SOUZA, A. C., GAI, B. M., ZENI, G., NOGUEIRA, C. W. Antidepressant-like effect of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in the mouse forced swimming test involves opioid and serotonergic systems. **Eur J Pharmacol**, 658, 145-149, 2011.
- BRÜNING, C. A., MARTINI, F., SOARES, S.M, SAMPAIO, T.B., GAI, B.M., DUARTE, M.M.F, NOGUEIRA, C. W. *m*-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide, a multi-target selenium compound, prevented mechanical allodynia and depressive-like behavior in a mouse comorbid pain and depression model. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 63, 35-46-2015.
- PORSOLT, R.D., BERTIN, A., JALFRE, M., 1977a. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.** 299, 327–336.