

AÇÃO DO TIPO-ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO NO TESTE DO NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

JÉSSICA IARA GALL¹; AMÁLIA GONÇALVES ALVES²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH³; LUIZ ROBERTO CARRARO JUNIOR⁴; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁵; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁶

^{1,2,3,4,5,6}Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – je.gall@hotmail.com; amaliaalvs@gmail.com; taisteixeira.r@gmail.com; luizrobertocarraro@hotmail.com; cabruning@yahoo.com.br; cbortolatto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e debilitantes, sendo resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. É caracterizada por prejuízos sobre a cognição, memória, regulação das emoções, motivação, dentre outros (DEAN e KESHAVAN, 2017). O uso dos antidepressivos disponíveis atualmente é limitado em razão de fatores como resposta lenta, ineficácia em alguns pacientes e inúmeros efeitos colaterais (HUANG et al., 2017).

Modelos animais, tais como roedores, são ferramentas importantes para investigar a etiologia da depressão e novas terapias (ABELAIRA et al., 2013). Protocolos usualmente empregados para avaliar o comportamento do tipo depressivo em animais baseiam-se na observação de que estes, quando submetidos a estímulos estressantes, apresentam uma reação inicial direcionada à fuga, seguida de uma postura imóvel. Antidepressivos clinicamente eficazes aumentam o tempo dispensado ao comportamento de fuga. Contudo, podem ser observados resultados falso-positivos pela administração de compostos que alteram a atividade locomotora; por isso, testes avaliando este parâmetro se fazem necessários (SLATTERY e CRYAN, 2014).

Novos alvos terapêuticos para a depressão têm sido avaliados, sendo os compostos orgânicos de selênio uma classe promissora no tratamento deste transtorno. O selênio é um elemento essencial ao organismo especialmente devido a seus efeitos na defesa antioxidante cerebral, apresentando ainda papel neuromodulador (WANG et al., 2018). Por outro lado, os benzofuranos têm sido experimentalmente testados como alternativas terapêuticas em modelos de doenças do sistema nervoso central (RIZZO et al. 2008).

Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ação do tipo antidepressiva de uma molécula híbrida contendo os núcleos benzofurano e organosselênio no teste do nado forçado (TNF) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Composto

O composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (BZF1; Fig. 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) e os testes comportamentais foram realizados no Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), ambos na UFPel. O composto foi diluído em óleo de canola e administrado por via oral (v.o.). A fluoxetina (controle positivo) foi administrada por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 20 mg/kg.

2.2 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos adultos, pesando entre 25-35g. O projeto foi cadastrado no COCEPE sob o código 8784 e aprovado pelo

Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPel 4897-2017). Foram utilizados de 8-9 camundongos/grupo.

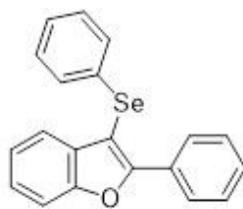


Figura 1. Estrutura do BZF1.

2.3 Modelos experimentais utilizados

2.3.1 Curva de dose: O composto foi administrado aos camundongos nas doses de 5, 25, 50 e 100 mg/kg por v.o. Após 30 min os animais foram submetidos ao TNF.

2.3.2 Curva de tempo: O composto foi administrado aos camundongos em uma dose fixa efetiva (50 mg/kg, v.o.) e avaliado após diferentes períodos de tempo (15 minutos, 30 minutos e 60 min) no TNF.

2.3.3 Teste do nado forçado (TNF): Os camundongos foram colocados individualmente em um cilindro (15 cm de diâmetro x 25 cm de altura) contendo 40 cm de água a 25°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) durante 6 minutos. Foram observados o tempo total de imobilidade (s) e a latência para o primeiro episódio de imobilidade (s) (PORSOLT et al., 1977).

2.3.4 Teste do campo aberto (TCA): Imediatamente antes do TNF, todos os animais foram testados no TCA para avaliação da atividade locomotora e exploratória dos animais. Os animais foram individualmente colocados no centro de uma caixa (45x45x30cm) dividida em nove quadrantes iguais, e observados durante 4 minutos quanto ao número de cruzamentos nos quadrantes ou “crossings” e ao número de levantamentos sobre as patas posteriores ou “rearings” (WALSH e CUMMINS, 1976).

2.4 Análise estatística

A distribuição dos dados (normalidade) foi avaliada segundo o teste de D'Agostino-Pearson Omnibus. Para dados paramétricos, as comparações entre os grupos foram realizadas através da análise de variância ANOVA de uma via seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls (BZF1) ou pelo teste T não pareado (fluoxetina). Para dados não paramétricos, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism 7.04.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do TCA para a curva de dose estão demonstrados na Fig. 2. Como pode ser observado, a administração de BZF1 (5-100 mg/kg) aos camundongos não afetou a atividade locomotora (Fig. 2A) ($F_{(4, 37)} = 0,4187$, $p=0,7941$) e exploratória (Fig 2B) ($F_{(4, 37)} = 1,451$, $p=0,2368$). Embora compostos com atividade psicoestimulante possam resultar em falso-positivo no TNF, aqui esta possibilidade foi descartada, pois os grupos experimentais que apresentaram uma redução no tempo de imobilidade no TNF, não demonstraram alterações significativas na atividade locomotora e exploratória no TCA, validando assim o resultado apresentado. Ainda, o controle positivo fluoxetina causou uma redução no número de levantamentos (Fig. 2B) ($p=0,0197$).

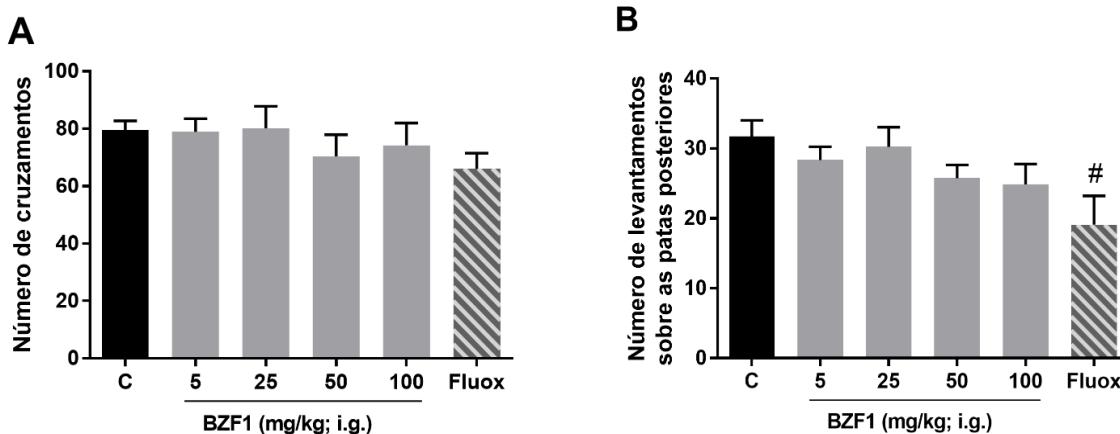


Figura 2. Efeitos do BZF1 (5-100 mg/kg; v.o.; tempo fixo de 30 min) no TCA em camundongos. Cada coluna representa a média \pm S.E.M. de 8-9 animais/grupo.
$p<0,05$ em comparação ao grupo controle.

Os resultados do TNF para a curva de dose estão demonstrados na Fig. 3. Foi evidenciado que o BZF1 ocasionou uma diminuição no tempo total de imobilidade (fig. 3A) ($F_{(4,37)}=9,064$, $p<0,0001$) e aumentou a latência para o primeiro episódio de imobilidade (fig. 3B) ($F_{(4,37)}=9,359$, $p<0,0001$) nas doses de 50 e 100 mg/kg, o que indica uma ação do tipo antidepressiva. A fluoxetina, como esperado, também causou redução no tempo de imobilidade ($p=0,0001$) e aumento da latência para a imobilidade ($p=0,0001$). A partir disso, buscou-se determinar o intervalo de duração da ação do tipo-antidepressiva do BZF1 no TNF.

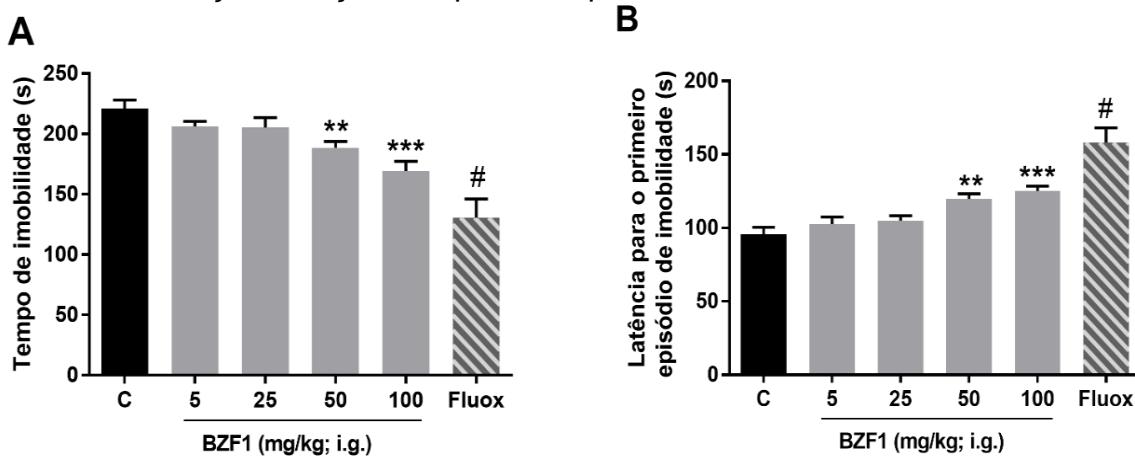


Figura 3. Efeitos do BZF1 (5-100 mg/kg; v.o.; tempo fixo de 30 min) no TNF em camundongos. Cada coluna representa a média \pm S.E.M. de 8-9 animais/grupo.

** $p<0,01$ em comparação ao grupo controle. *** $p<0,001$ em comparação ao grupo controle. # $p<0,0001$ em comparação ao grupo controle.

Os resultados do TCA para a curva de tempo revelaram que após diferentes tempos de pré-administração do composto (15, 30 e 60 minutos), este não ocasionou alterações sobre o número de cruzamentos ($F_{(3,31)}=0,6131$; $p=0,6116$) e número de levantamentos sobre as patas posteriores ($F_{(3,31)}=0,6131$; $p=0,6116$) (dados não mostrados), demonstrando que o BZF1 não afeta a atividade locomotora e exploratória dos camundongos quando administrado após diferentes períodos de tratamento.

Na fig. 4 estão demonstrados os resultados do TNF após diferentes intervalos de tratamento (curva de tempo) com o BZF1 (50 mg/kg). Neste teste, a efetividade do composto é observada apenas no tempo de 30 minutos de pré-administração,

onde o mesmo ocasionou uma redução do tempo de imobilidade (fig 4A) ($p=0,0097$). Em relação à latência para o primeiro episódio de imobilidade, não é verificada diferença significativa em relação ao grupo controle, porém, obteve-se um valor de p muito próximo do necessário para que os valores fossem estatisticamente diferentes ($p=0,0601$). É possível notar uma tendência do BZF1 em aumentar o tempo de latência para a imobilidade após os períodos de tratamento de 15 (aumento de 24%) e 30 minutos (aumento de 17%).

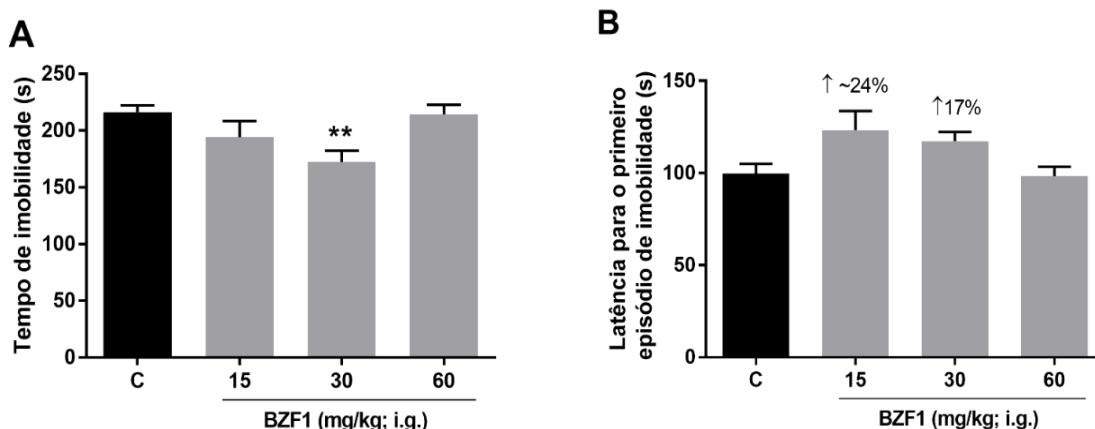


Figura 4. Efeitos do BZF1 (50 mg/kg) após os períodos de tratamento de 15, 30 e 60 minutos no TNF em camundongos. * $p<0,01$ em comparação ao grupo controle.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, verificou-se que o composto BZF1 apresentou ação do tipo antidepressiva no TNF em camundongos. Portanto, investigações adicionais sobre o potencial terapêutico do composto híbrido BZF1 em modelos de distúrbios psiquiátricos são de suma importância. Além disso, outros estudos são necessários para elucidar seus mecanismos de ação e avaliar o aparecimento de possível toxicidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELAIRA, H. M.; REUS, G. Z.; QUEVEDO, J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 2, p. 112-120, 2013.
- DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: an integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.
- HUANG, Y.; LANE, H.; LIN, C. New treatment strategies of depression: based on mechanisms related to neuroplasticity. **Neural Plasticity**, v. 2017, p. 1-11, 2017.
- PORSOLT, R. D., LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730-732, 1977.
- RIZZO, S., et al. Benzofuran-based hybrid compounds for the inhibition of cholinesterase activity, beta amyloid aggregation, and abeta neurotoxicity. **Journal of Medicinal Chemistry** p.2883- 2886, 2008.
- SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. The ups and downs of modelling mood disorders in rodents. **ILAR Journal**, v. 55, n. 2, p. 297-309, 2014.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.
- WANG, J.; UM, P.; DICKERMAN, B. A.; LIU, J. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 1-19, 2018.