

ENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS DOPAMINÉRGICO E NORADRENÉRGICO NA AÇÃO DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO 2-FENIL-3- (FENILSELENIL)BENZOFURANO EM CAMUNDONGOS

TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH¹; AMÁLIA GONÇALVES ALVES²;
DIANER NORNBERG STRELOW²; JÉSSICA IARA GALL²;
CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

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

1. INTRODUÇÃO

Diferentemente das oscilações de humor que ocorrem cotidianamente, os indivíduos depressivos sofrem grande prejuízo em seu funcionamento global (GOLD, 2015). Menos da metade das pessoas afetadas no mundo pela depressão recebe algum tratamento eficaz, seja pela falta de profissionais capacitados, recursos financeiros do paciente ou dificuldade de adesão ao tratamento (OMS, 2018).

A fisiopatologia da depressão ainda não está totalmente compreendida, e dentre os diversos mecanismos biológicos investigados está o monoaminérgico, que compreende a ação das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina). Estudos realizados em humanos e em modelos animais comprovam o envolvimento do sistema dopaminérgico nesta doença, estando o fenótipo dos indivíduos depressivos relacionado com as funções exercidas por este sistema, como a transformação da percepção da recompensa, incentivo a estímulos emocionais, excitação motivacional e anedonia (BELUJON, 2017). O sistema noradrenérgico está envolvido na regulação do humor, motivação e prazer. A diminuição do neurotransmissor na fenda sináptica e desregulação do funcionamento de seu sistema estão relacionados com a depressão, podendo retornar à homeostase com o uso moléculas que promovam inibição de sua recaptação, ocasionando atividade antidepressiva (MINEUR, 2018).

Nosso grupo de pesquisa tem estudado o envolvimento do sistema serotoninérgico na ação do tipo antidepressivo do composto 2-fenil-3-(fenilselenil)benzofurano, (BZF1) (Figura 1), e resultados ainda não publicados apontam seu envolvimento nesta via. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi a investigação do envolvimento das vias dopaminérgica e noradrenérgica na ação do tipo antidepressiva do composto BZF1, através do emprego do teste da suspensão pela calda (TSC).

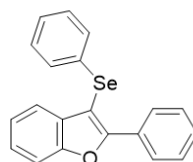


Figura 1: Estrutura química do composto BZF1

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos machos Swiss, 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). A síntese do composto 2-fenil-3-

(fenilselanil)benzofurano (BZF1) foi realizada no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) – UFPel. O composto foi diluído em óleo de canola e administrado em um volume fixo de 10 ml/kg.

No TSC os animais foram submetidos individualmente à suspensão pela calda em um aparato de madeira isolado visualmente do experimentador durante 6 minutos. Foram avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade dos animais expostos a esta situação inescapável (STERU et al., 1985).

Para avaliar o envolvimento do sistema dopaminérgico na ação antidepressiva do BZF1, os animais foram tratados com sulpirida (50 mg/kg, intraperitoneal, i.p.), um antagonista seletivo do receptor D2 ou solução salina (0,9 %, i.p.). Para a avaliação do sistema noradrenérgico os animais foram tratados com prazosina (0,01 mg/kg, i.p.), um antagonista seletivo do receptor adrenérgico alfa 1, ou ioimbina (1 mg/kg, i.p.), um antagonista seletivo do receptor adrenérgico alfa 2, ou solução salina (0,9 %, i.p.). Após quinze minutos, os animais receberam o BZF1 (50 mg/kg, por via oral, v.o.), ou óleo de canola, e após 30 minutos, foram submetidos ao TSC. Imediatamente antes do TSC, foi realizado o teste do campo aberto (TCA) para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos animais, a fim de descartar resultados falso-positivos no teste anteriormente citado (WALSH e CUMMINS, 1976). Os antagonistas foram adquiridos pela Sigma-Aldrich.

Realizou-se a análise estatística através do software GraphPad Prism 7.04. A distribuição dos dados foi avaliada com o teste D'Agostino-Pearson Omnibus. Utilizou-se ANOVA de duas vias seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, para comparações entre os grupos experimentais. Valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Via dopaminérgica

A análise de duas vias revelou a interação entre os tratamentos BZF1 e sulpirida para o tempo de imobilidade [$F_{(1,31)}=16,14$, $p=0,003$] e para a latência para o primeiro episódio de imobilidade [$F_{(1,31)}= 29,58$, $p=0,0001$] no TST. Conforme demonstrado na Figura 3, a administração de BZF1 causou uma redução do tempo total de imobilidade (Fig 3A) e um aumento do tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (Fig 4B), evidenciando sua ação do tipo antidepressiva. Em contrapartida, o pré-tratamento com o antagonista do receptor D2, bloqueou os efeitos anti-imobilidade do BZF1 no TST ($p < 0,001$).

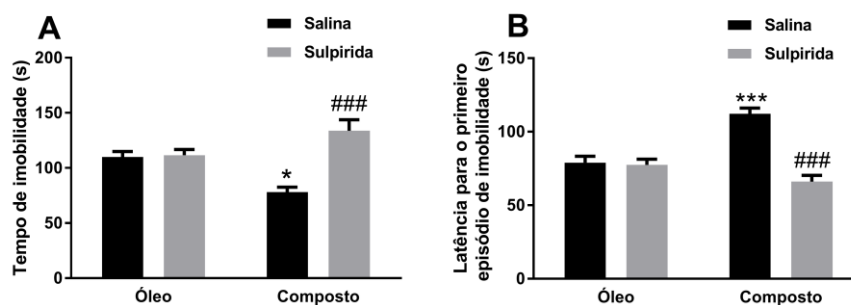


Figura 3. Efeitos do tratamento com sulpirida (50 mg/kg, i.p., um antagonista seletivo do receptor D2) na ação do tipo antidepressiva do BZF1 (50 mg/kg, v.o.) em camundongos submetidos ao TSC. Valores expressos como média \pm E.P.M (n= 8-10). (3A) mostra o tempo total de imobilidade, (3B) representa o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade. (*) $p < 0,05$ quando comparado

com o grupo controle. (#) $p < 0,001$ quando comparado com o grupo BZF1. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Newman–Keuls.

3.2. Via noradrenérgica

A análise ANOVA de duas vias revelou um efeito principal do tratamento com BZF1 para a duração total de imobilidade [$F_{(1,28)}=15,53$, $p=0,0005$] e para a latência para a imobilidade [$F_{(1,28)}=19,86$, $p=0,0001$]. Como demonstrado pela Figura 4, o pré-tratamento dos animais com prazosina foi incapaz de prevenir os efeitos anti-imobilidade do BZF1 no TST.

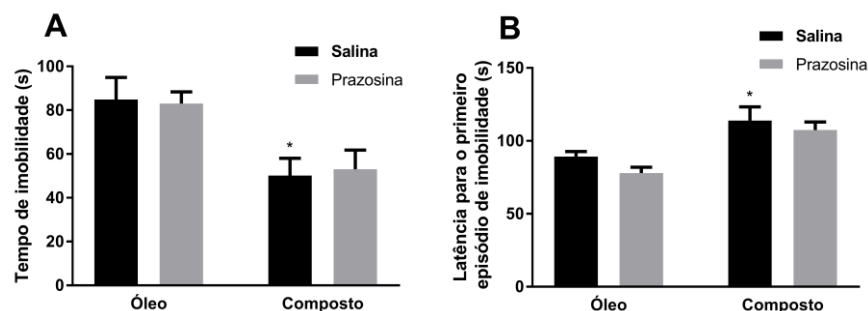


Figura 4. Efeitos do tratamento com prazosina (0,01 mg/kg, i.p., um antagonista seletivo do receptor adrenérgico alfa 1), na ação do tipo antidepressiva do BZF1 (50 mg/kg, v.o.) em camundongos submetidos ao TSC. Valores expressos como média \pm E.P.M ($n= 8-10$ /grupo). (4A) mostra o tempo total de imobilidade, (4B) representa o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade, (*) $p < 0,05$ quando comparado com o grupo controle. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Newman–Keuls.

Ao analisar estatisticamente o experimento no qual a ioimbina foi empregada como um antagonista, a ANOVA de duas vias revelou interação entre os tratamentos BZF1 e ioimbina para o tempo de imobilidade [$F_{(1,35)} = 4,832$, $p=0,0346$]. Além disso, efeitos principais dos tratamentos BZF1 [$F_{(1,35)} = 4,631$, $p=0,0384$] e ioimbina [$F_{(1,35)} = 16,16$, $p=0,0003$] foram encontrados para a latência de imobilidade. Conforme demonstrado na Figura 5, o pré-tratamento com a ioimbina não causou um bloqueio significativo dos efeitos anti-imobilidade do BZF no TST em camundongos ($p > 0,05$).

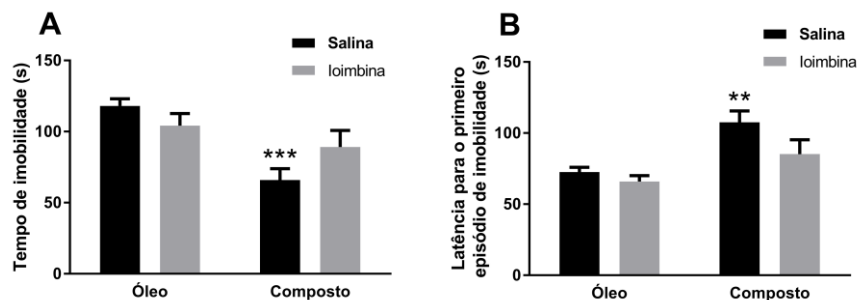


Figura 5. Efeitos do tratamento com ioimbina (1 mg/kg, i.p., antagonista seletivo do receptor adrenérgico alfa 2), na ação do tipo antidepressiva do BZF1 (50 mg / kg, v.o.) em camundongos submetidos ao TST. Valores estão expressos como média \pm E.P.M ($n= 8-10$ /grupo). (5A) mostra o tempo total de imobilidade, (5B) representa o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (*) $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle. ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Newman–Keuls.

O tratamento com o BZF1, com os diferentes antagonistas ou com a interação (BZF1 + antagonista) não alterou o comportamento exploratório

(número de elevações) e a atividade locomotora (número de cruzamentos) dos animais no TCA (Figura 6).

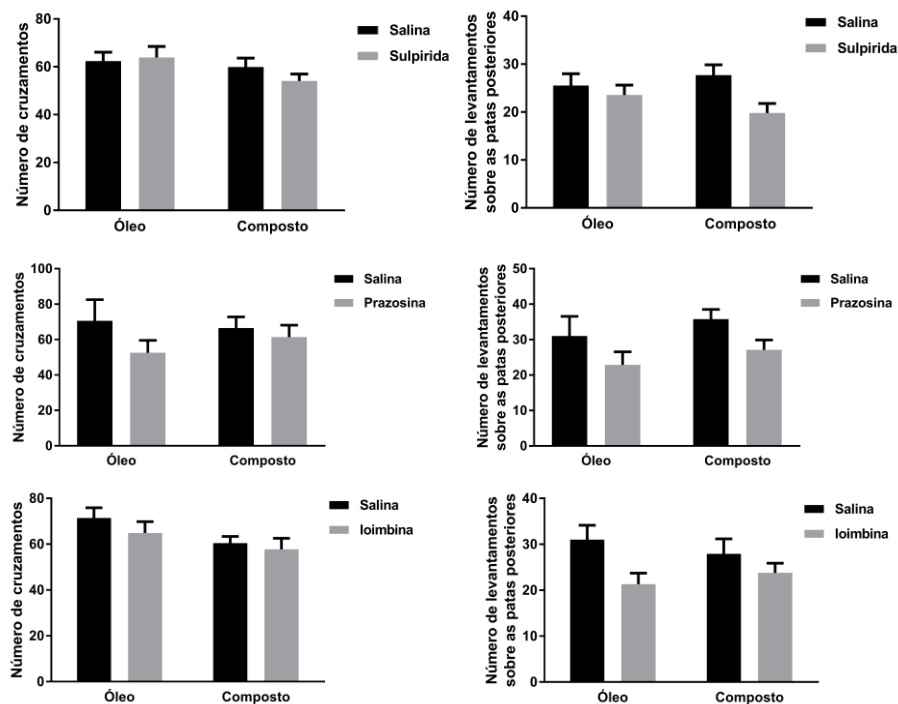


Figura 6. Efeito dos diferentes tratamentos no TCA.

4. CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos, pode-se inferir que o sistema dopaminérgico possa estar envolvido no mecanismo pelo qual o BZF1 causa sua ação do tipo antidepressiva no TST em camundongos. Além disso, sugere-se a partir do uso desta ferramenta farmacológica que a via noradrenérgica (via receptores alfa 1 e 2) não esteja envolvida com os efeitos anti-imobilidade do BZF1. Porém, são necessários testes complementares para elucidação da possível interação deste composto por ambas vias estudadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELUJON, P., & GRACE, A. A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Poitiers, v. 20, n.12, p. 1036–1046, 2017.
- GOLD, P. W., MACHADO-VIEIRA, R.; PAVLATOU, M. G. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. **Neural plasticity**, Maryland, v. 2015, p. 1-11, 2015.
- MINEUR, Y. S., CAHUZAC, E. L., MOSE, T. N., BENTHAM, M. P., PLANTENGA, M. E., THOMPSON, D. C., & PICCIOTTO, M. R. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. **Neuropsychopharmacology**, New Haven, v. 43, n. 10, 2018.
- STERU, L., CHERMAT, R., THIERRY, B., & SIMON, P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, Strasbourg, v. 85, n.3, p.367–370, 1985.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, Brisbane, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.