

A ADMINISTRAÇÃO DE DOSES SUBEFETIVAS DE 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO E BUPROPIONA PRODUZ EFEITOS DO TIPO-ANTIDEPRESSIVOS NO TSC EM CAMUNDONGOS MACHOS

EDIANDRA TISSOT CASTRO¹; DIANER NORNBURG STRELOW²; LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

^{1,2,3}*Universidade Federal de Pelotas – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia molecular (LABIONEM) – ediandra.tissot@hotmail.com¹; strelowdianer@gmail.com²; leticiadevantier@hotmail.com²; taisteixeira.r@gmail.com²; cabruning@yahoo.com.br²; cbortolatto@gmail.com³*

1. INTRODUÇÃO

A depressão vem se tornando uma das doenças neuropsiquiátricas mais complexas da atualidade. Caracteriza-se por diversos sintomas como humor deprimido, perda do interesse, anedonia, irritabilidade, alterações do sono e apetite e, em casos mais graves, há o aparecimento de tendências suicidas. Os fatores predeterminantes e mecanismos relacionados a esta doença ainda não são completamente compreendidos (MARATHE et al., 2018; DEODEE et al., 2019). Tem-se que o sistema monoaminérgico possui papéis importantes na fisiopatologia e no tratamento da depressão. A dessensibilização dos receptores auto e heterorreceptores inibitórios resulta na maior atividade monoaminérgica, coincidindo com o surgimento de uma resposta terapêutica revertendo o efeito depressivo (ELHWUEGI, 2004).

A farmacoterapia para o tratamento da depressão tem apresentado muitas limitações, como resposta lenta ao tratamento, ineficácia em pacientes a longo prazo e alguns efeitos adversos (HILLHOUSE et al., 2015). A síntese e a utilização dos compostos à base de selênio (Se) está cada vez mais frequente, devido a suas propriedades farmacológicas e potencial biológico. O nosso grupo de pesquisa (LABIONEM) tem investigado os possíveis benefícios do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), o qual apresentou atividade antioxidante *in vitro* e efeito do tipo antidepressivo em camundongos, mediado pelo sistema serotoninérgico (GALL et al., 2020). Sendo assim, os objetivos deste estudo foram investigar a possível contribuição dos sistemas dopaminérgico e/ou noradrenérgico mediante a coadministração de doses subefetivas do composto SeBZF1 e da bupropiona (um antidepressivo inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina, IRDN) em camundongos Swiss machos, e avaliar o potencial de toxicidade do composto SeBZF1 através de um tratamento repetido.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando entre 25-35 gramas obtidos do Biotério Central na UFPel. Estes animais foram aclimatados à temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, em ciclo de 12 h claro/12h escuro com acesso livre à comida e água. O experimento foi aprovado pelo COCEPE sob o código 10413 e pelo Comitê de Ética em Experimentação animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPel 14064-2019).

2.2 Composto

O composto SeBZF1 (figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina, e foi diluído em óleo de canola.

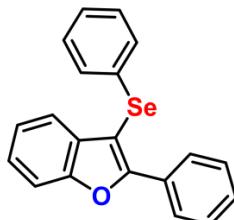


Figura 1. Estrutura química do composto SeBZF1.

2.3 Procedimentos experimentais

2.3.1 Investigaçāo da possivel contribuiçāo dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico mediante coadministração de doses subefetivas de SeBZF1 e bupropiona em camundongos machos

Os camundongos foram pré-tratados com bupropiona na dose subefetiva de 3 mg/kg ou veículo (DMSO 3%) por via oral, um antidepressivo IRDN. Após 15 minutos receberam o composto SeBZF1 na dose subefetiva de 1 mg/kg, ou veículo (óleo de canola). Decorridos 30 minutos do tratamento, foram submetidos ao teste de suspensão pela cauda (TSC), para a avaliação do comportamento do tipo antidepressivo, onde, ao longo de 6 minutos, foram contabilizados a latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade. Antes de serem submetidos ao TSC, os animais passaram pelo teste de campo aberto (TCA), no qual foram contabilizados o número de cruzamentos entre os quadrantes e de levantamentos sobre as patas posteriores (habilidade exploratória) durante 4 minutos para a exclusão de possível comprometimento do sistema locomotor (STERU et al, 1985; WALSH e CUMMINS, 1976).

2.3.2 Avaliação da toxicidade do tratamento repetido com SeBZF1 em camundongos machos

Durante 7 dias consecutivos os animais foram tratados com SeBZF1 nas doses de 1 ou 5 mg/kg em um volume fixo de 10 ml/kg por via oral, e óleo de canola (controle via oral). Após 24 horas da última administração, os camundongos foram submetidos ao teste de campo aberto (TCA) por 4 min. Ao final dos testes, os camundongos foram anestesiados e o sangue foi coletado através de punção cardíaca. O plasma foi obtido por centrifugação e utilizado para a dosagem da atividade da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT), os quais são biomarcadores de função hepática, bem como os níveis de ureia (marcador de função renal).

2.3.3 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do software GraphPad Prism versão 8.2.0. As comparações entre os grupos experimentais foram realizadas por análise de variância (ANOVA) de uma via ou por ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey. Os resultados estão expressos como a média \pm erro padrão da

média (E.P.M.). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Efeito sinérgico da coadministração de doses subefetivas de SeBZF1 e bupropiona em camundongos machos

A ANOVA de duas vias indicou interação entre os tratamentos SeBZF1 e bupropiona tanto para o tempo total de imobilidade [$F_{(1,36)}=14,29$, $p=0,0006$] quanto para a latência para a imobilidade [$F_{(1,36)}=17,11$, $p=0,0002$] (fig. 2). No teste *post hoc*, não foram observados efeitos significativos sobre os parâmetros comportamentais no TSC quando o composto SeBZF1 (1 mg/kg) ou a bupropiona (3 mg/kg) foram administrados isoladamente. Entretanto, a sua coadministração resultou em um efeito do tipo antidepressivo, percebido por um aumento na latência para o primeiro episódio de imobilidade ($p < 0,0001$) (fig. 2A) e uma diminuição do tempo total de imobilidade ($p < 0,0001$) dos animais (fig. 2B). Não se observou alterações na atividade locomotora [$F_{(1,36)}=1,195$, $p=0,2816$] e exploratória [$F_{(1,36)}=2,325$, $p=0,1360$] como apresentado nas figuras 2C e 2D.

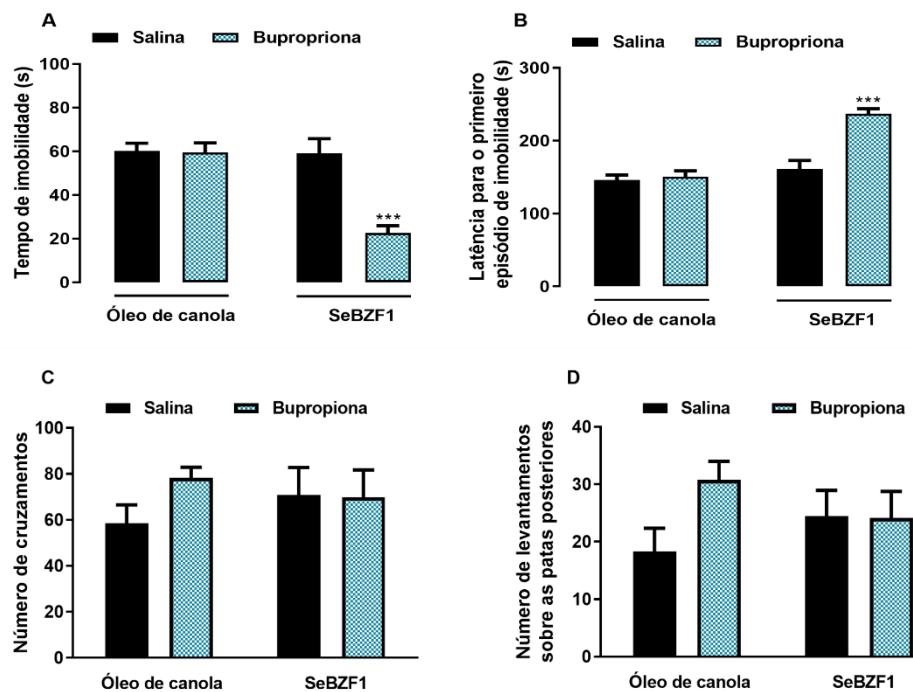


Figura 2. Efeito do tratamento combinado de doses subefetivas do composto SeBZF1 (1 mg/kg) e da bupropiona (3 mg/kg) no TSC (fig. A e B) e no TCA (fig. C e D). Os resultados estão expressos como média \pm E.P.M. Two-way ANOVA/Tukey, $n= 8$ camundongos/grupo.

3.2. Tratamento repetido com SeBZF1 não causa danos hepáticos e renais

A administração repetida de SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg) em camundongos Swiss machos durante 7 dias não causou sinais de toxicidade conforme revelam os parâmetros analisados (figura 3). A análise estatística não revelou diferença significativa entre os grupos SeBZF1 e controle para a atividade dos biomarcadores AST ($p=0,9368$), ALT ($p=0,5144$) e o nível da ureia plasmática ($p=0,2164$).

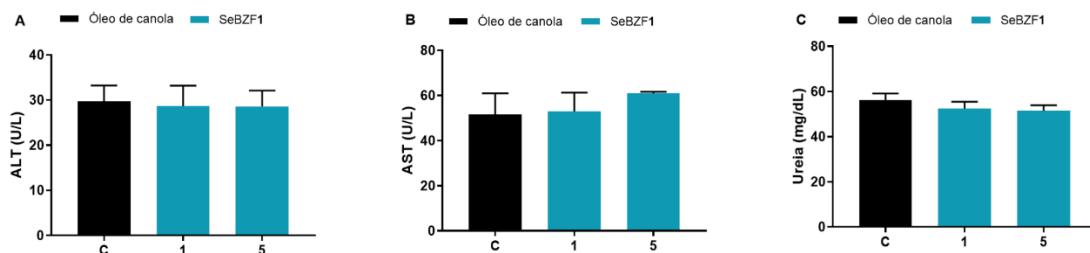


Figura 3. Parâmetros plasmáticos para a avaliação de toxicidade hepática e renal em camundongos Swiss machos expostos à administração repetida de SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg). Os resultados estão apresentados como média \pm E.P.M. One-Way ANOVA, n= 8 animais/grupo.

4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que o composto SeBZF1 e a bupropiona apresentaram uma ação sinérgica no TSC em camundongos machos, sugerindo que o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 possa ser mediado pela via dopaminérgica e/ou noradrenérgica. Além disso, o tratamento repetido com o SeBZF1 não causou sinais de toxicidade hepática e renal. Estes dados corroboram com os achados farmacológicos prévios para este composto e sugerem sua relativa segurança.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DEODEE. S. et al., Effects of the Ethanol Extract of *Dipterocarpus alatus* Leaf on the Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Depression in ICR Mice and Its Possible Mechanism of Action. **Molecules**, v. 24, p. 1-15, 2019.

ELHWUEGI, Abdalla Salem. Central monoamines and their role in major depression. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry** vol. 28, n. 3, 435-51, 2004.

GALL, J. I et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3 (phenylselanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 102, p. 109956, 2020.

HILLHOUSE, T. M.; J. H. PORTER. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 1-21, 2015.

MARATHE, S. V. et al., Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. **Journal of Experimental Neuroscience**, Switzerland, v. 12, p. 1-7, 2018.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, 85: 367-70, 1985.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, 83: 482-504, 1976.