

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DE UMA SELENOINDOLIZINA EM CAMUNDONGOS: ANÁLISES COMPORTAMENTAIS NO TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA

CLEISSON SCHOSSLER GARCIA¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; CAMILA SIMÕES PIRES¹; FILIPE PENTEADO²; ÉDER JOÃO LENARDÃO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

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

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, Universidade Federal de Pelotas.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica, heterogênea e multifatorial, caracterizada pela perda de interesse em atividades cotidianas, perturbações do sono, humor deprimido e déficit de concentração (BESCKOW et al., 2020), prejudicando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os dados da Organização Mundial da Saúde (2017) demonstraram que 300 milhões de pessoas são afetadas pela depressão. A mesma organização ainda estima esta doença como a maior causa de incapacitação para o trabalho até 2030, resultando em uma perda significativa no meio econômico e social. Além disso, desde o início da pandemia pelo novo coronavírus, iniciaram-se medidas drásticas a fim de prezar pela saúde da população, incluindo tele serviço, ensino remoto emergencial, encerramento de serviços não essenciais e isolamento social, este último estando atrelado a um aumento de pacientes com sintomas depressivos (SCHMITT, 2021).

Os antidepressivos disponíveis no mercado atualmente não são eficazes na maioria dos pacientes acometidos pela depressão. Além disso, os antidepressivos disponíveis apresentam algumas limitações, destacando-se o início de ação lento e diversos efeitos colaterais (HILLHOUSE; PORTER, 2015). O selênio é um elemento químico vital às funções fisiológicas, atuando como cofator de determinadas enzimas, como a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase. Além disso, a ingestão excessiva ou insuficiente de selênio pode resultar em diversos problemas de saúde, incluindo o aumento da probabilidade de morte por COVID-19 (MOGHADDAM et al., 2020).

Compostos orgânicos contendo selênio em sua estrutura têm sido alvo de estudos devido às suas atividades farmacológicas, sendo descritos como antioxidantes (BRUNING et al., 2015a), neuroprotetores (BRUNING et al., 2015b) e antidepressivos (GARCIA et al., 2021). Ademais, compostos que contenham o núcleo indolizínico têm demonstrado atividades anticâncer (BOOT et al. 2014), antimicrobiana (DAWOOD; ABBAS, 2020) e anti-inflamatória (SHRIVASTAVA et al. 2017). Assim, é interessante investigar um composto indolizínico contendo selênio, como uma peça chave para o desenvolvimento de novos fármacos que possam dar suporte no tratamento da depressão. Nesse sentido, o 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel) (Fig. 1), um composto orgânico de selênio, demonstrou previamente atividade antioxidante em testes *in vitro* frente à peroxidação lipídica (ZUGE et al., 2020), e as análises comportamentais são essenciais para verificar um possível efeito do tipo antidepressivo do composto. Desta forma, o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito do tipo antidepressivo da MeSel em camundongos submetidos ao Teste de Suspensão pela Cauda (TSC).

2. METODOLOGIA

A síntese da MeSel foi realizada no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). O composto foi diluído em óleo de canola e administrado nos camundongos nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg, via intragástrica (i.g.). Os animais foram obtidos no Biotério Central da UFPEL e foram utilizados de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-estar Animal (CEEA 16057-2021). Foram utilizados camundongos Swiss machos adultos (25-30g), aclimatados previamente a uma temperatura de 22 ± 2 °C, fotoperíodo 12h claro/12h escuro, com acesso à água e ração comercial *ad libitum*.

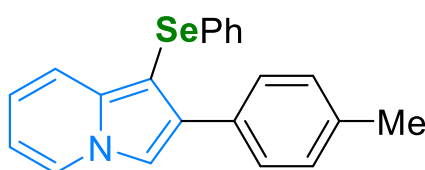


Figura 1. Estrutura química plana da 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina

Além dos grupos de animais que receberam as respectivas doses da MeSel, um outro grupo de camundongos foi administrado com fluoxetina (10 mg/kg, via intraperitoneal (i.p.)), um antidepressivo conhecido no mercado, que garantiu a validação dos testes comportamentais, servindo como controle positivo. Um quarto grupo de animais foi analisado como grupo controle negativo, sendo tratado apenas com óleo de canola. Foi determinado o tempo de 30 minutos entre a administração da droga e o TSC, desta forma, 26 minutos após as administrações em seus respectivos grupos, os animais foram submetidos ao Teste de Campo Aberto (TCA) e, posteriormente, ao TSC.

O TCA consiste em uma arena com 9 quadrantes, onde foram observados o número de cruzamentos entre os quadrantes e o número de levantamentos, característico de um comportamento exploratório. O objetivo do teste é descartar qualquer possibilidade de alteração na locomoção espontânea dos animais. Os camundongos são submetidos ao respectivo teste por 4 minutos, após, são direcionados imediatamente ao TSC. O TSC consiste em colocar os animais de forma suspensa pela cauda, em um aparato a 50cm do chão, durante 6 minutos. São contabilizados o tempo total de imobilidade e o tempo de latência, sendo esta caracterizada como o primeiro episódio de imobilidade dos animais.

As análises estatísticas dos dados foram realizadas através do software GraphPad Prism 8.01, utilizando-se a análise de variância ANOVA de duas vias e test-*t*, quando apropriado, seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de D'agostino e Pearson e valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise realizada mostrou uma diminuição significativa do tempo total de imobilidade em todas as doses testadas (Fig. 2A), quando comparada com o grupo controle. Contudo, apenas a dose de 50 mg/kg demonstrou um aumento significativo para o primeiro episódio de imobilidade, quando comparado com o grupo controle, conforme explicitado na figura 2B. A fluoxetina foi efetiva em ambos os parâmetros analisados (Fig. 2A e 2B).

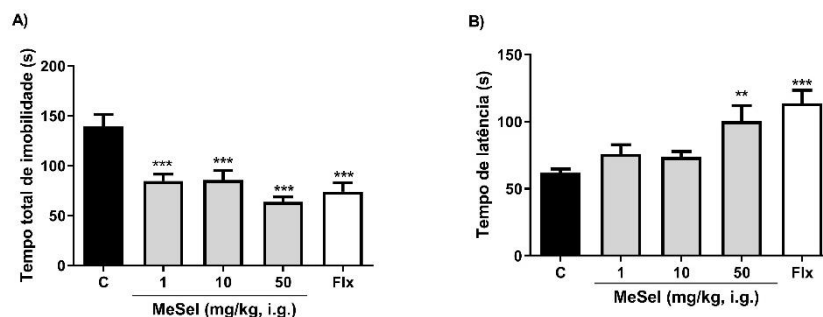


Figura 2. Curva de dose-resposta da MeSel (1, 10 e 50 mg/kg, i.g.) no teste de suspensão pela cauda. Tempo total de imobilidade (A) e Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (B). N= 8-9, por grupo. C, controle; Flx, fluoxetina. (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle. (ANOVA de duas vias e test- t – Newman-Keuls).

Desta forma, verificou-se que a MeSel foi capaz de reduzir de forma significativa o tempo total de imobilidade dos animais em todas as doses testadas. Contudo, apenas uma das doses complementou a análise dos parâmetros demonstrando aumento significativo no tempo total para o primeiro episódio de imobilidade: a dose de 50 mg/kg, uma vez que esta foi a única que provocou nos animais o comportamento associado à fuga de situações adversas em ambos os parâmetros, reforçando o efeito do tipo antidepressivo da MeSel na respectiva dose. Ademais, não houve diferença significativa no TCA (dados não mostrados), sugerindo não haver qualquer alteração locomotora nos animais.

4. CONCLUSÕES

A busca por compostos mais adequados para tratar desordens neurológicas e psiquiátricas é de grande importância. Mediante os resultados pré-clínicos obtidos neste trabalho, MeSel poderia ser utilizado como uma alternativa terapêutica frente à depressão. Contudo, se faz necessária uma investigação mais profunda acerca deste composto. Nesse sentido, dentre as perspectivas futuras do projeto estão elucidar o mecanismo de ação da MeSel, além da realização de testes de toxicidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artigos

BESCKOW, E. M.; NONEMACHER, N. T.; GARCIA, C. S.; DA SILVA ESPINDOLA, C. N. et al. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology** (Berl), Alemanha, 2020.

BOOT, A. et al. Anticancer activity of novel pyrido[2,3-b] indolizine derivatives: the relevance of phenolic substituents', **Anticancer Res**, 34, p. 1673-7, 2014.

BRUNING, C. A. et al. m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide, a multi-target selenium compound, prevented mechanical allodynia and depressive-like behavior in a mouse comorbid pain and depression model. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 63, p.35-46, 2015a.

BRUNING, C. A. et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α is attenuated by m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in mice. **J Psychiatr Res.** 66-67, p.75-83, 2015b.

CRYAN, J. F., MOMBÉREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice, **Neurosci Biobehav Rev**, 29: 571-625, 2005.

DAWOOD, K. M.; ABBAS, A. A. Inhibitory activities of indolizine derivatives: a patent Review, **Expert Opin Ther Pat**, 30, p. 695-714, 2020.

GARCIA, C. S. et al. Effect of m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide on the Pain–Depression Dyad Induced by Reserpine: Insights on Oxidative Stress, Apoptotic, and Glucocorticoid Receptor Modulation. **Molecular Neurobiology**, 1-12, 2021.

HILLHOUSE T.M.; PORTER J.H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Exp Clin Psychopharmacol** 23:1–21, 2015.

MOGHADDAM, A., R. A. et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19, **Nutrients**, 12, 2020.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants, **Arch Int Pharmacodyn Ther**, 229: 327-36, 1977.

SCHMITT, A. A. et al. Potential predictors of depressive symptoms during the initial stage of the COVID-19 outbreak among Brazilian adults, **Journal of Affective Disorders**, Volume 282, p. 1090-1095, ISSN 0165-0327, 2021.

SHRIVASTAVA, S. K. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of some novel indolizine derivatives as dual cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitor for anti-inflammatory activity, **Bioorg Med Chem**, 25: 4424-32, 2017.

VELASQUEZ, D., C. QUINES, R. PISTOIA, G. ZENI, AND C. W. NOGUEIRA. Selective inhibition of MAO-A activity results in an antidepressant-like action of 2-benzoyl 4-iodoselenophene in mice, **Physiol Behav**, 170: 100-05, 2017.

Resumo de evento

ZUGE, N. P.; GARCIA, C. S.; ESPÍNDOLA, C. N. S.; LENARDÃO, E. J.; BORTOLATTO, C. F.; BRÜNING, C. A. Análise do potencial antioxidante da molécula 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina e derivados substituídos na redução da peroxidação lipídica induzida por nitroprussiato de sódio. In: **6º SEMANA INTEGRADA UFPEL**, Pelotas, 2020.

Documentos eletrônicos

WHO. **Depression and other common mental disorders: Global health estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017.