

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA *N*-(3-(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)SELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA) NO TESTE DE NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

CAMILA SIMÕES PIRES¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²
NARRYMAN PINTO ZUGE²; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI²
BORTOLATTO; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³

^{1,3}Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – simoespirescamila@gmail.com; marciajr_15@hotmail.com;

narrymanzuga@gmail.com; cbortolato@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br,

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

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição clínica que afeta drasticamente a qualidade de vida dos seus portadores e estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com este distúrbio no mundo todo. A depressão pode causar um grande sofrimento à pessoa afetada e levar a disfunção em suas atividades cotidianas. Ela pode ser de intensidade moderada ou grave e de longa duração tornando-se uma condição crítica de saúde e em alguns casos podendo levar a pessoa ao suicídio (OPAS, 2021). As causas de depressão podem ser diferentes para cada indivíduo. Alguns pesquisadores sugeriram que a depressão é exclusivamente de base genética enquanto outros sugeriram que é devido a uma contribuição conjunta de fatores genéticos e ambientais, como principais estressores da vida (Gohar et al., 2012). Os tratamentos disponíveis para este distúrbio não apresentam a eficácia desejada e ainda provocam diversos efeitos colaterais.

Os aspectos etiológicos da depressão ainda não são bem estabelecidos e a hipótese mais aceita para compreensão deste distúrbio é a teoria monoaminérgica, onde a deficiência dos neurotransmissores norepinefrina, dopamina e serotonina estariam intimamente ligadas à patogênese da depressão (Coppen, 1967). Os medicamentos que inibem a recaptação de monoaminas ou inibem a monoaminoxidase (MAO), permitindo que as monoaminas permaneçam em maior quantidade e por um tempo maior na fenda sináptica, promovem ações diretas no controle das emoções, e por isso são utilizados no tratamento da depressão (Feijó; Bertolucci; Reis, 2011). No entanto, todos os antidepressivos atualmente disponíveis no mercado apresentam inúmeras limitações, como lento início de ação e muitos efeitos colaterais (Páez-Pereda, 2005) demonstrando assim a importância pela busca por tratamentos que sejam mais efetivos para a depressão.

Considerando estes aspectos, os compostos orgânicos sintéticos de selênio têm demonstrado diversas propriedades farmacológicas (Nogueira et al., 2004; Nogueira e Rocha, 2011) e alguns desses compostos têm apresentado efeito antidepressivo (Savegnago et al., 2007; 2008; Brüning et al., 2010; 2011; 2015). Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito do tipo antidepressivo do composto benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (BSCF₃) no teste do nado forçado (TNF) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Composto

A síntese do composto BSCF₃ (Figura 1) ocorreu no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) no *Campus* Cerro Largo, localizado no Rio Grande do Sul. Inicialmente, o composto BSCF₃ foi solubilizado em óleo de canola para administração intragástrica nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg e como controle positivo, utilizou-se a fluoxetina de forma intraperitoneal na dose de 20mg/kg.

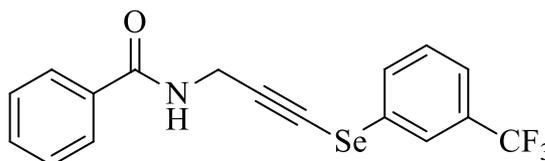


Figura 1. Estrutura química da benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (BSCF₃).

2.2 Animais

Os testes realizados utilizaram camundongos machos adultos (2 meses) da linhagem *Mus musculus*, espécie *Swiss* com peso entre 25 e 35 gramas provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos sob temperatura de 22 ± 2°C e em um ciclo de 12h claro/12h escuro. Além disso, os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas e tiveram dieta *ad libitum* composta por ração comercial e água fresca. Os experimentos foram realizados de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEAA 28792-2020).

2.3 Teste comportamental

2.3.1 Teste do nado forçado (TNF)

Neste teste o animal é exposto diretamente ao estresse sem que haja nenhuma possibilidade de fuga (BERTON, 2021). Os animais são colocados em um recipiente de formato cilíndrico de 29 cm de altura contendo uma quantidade de água a temperatura de 25°C por 6 minutos. Os animais ao serem colocados no cilindro com água tentam escapar dessa situação desfavorável optando então, pela natação ou flutuação e quanto mais tempo os animais ficam imóveis flutuando, maior é o comportamento do tipo depressivo. Foi feita uma curva dose-resposta para avaliar a atividade do tipo antidepressiva do composto BSCF₃ e os animais foram tratados pela via intragástrica em diferentes doses (1, 10 e 50 mg/kg).

2.3.2 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada através do teste de D'agostino & Pearson e os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M). Foi utilizado ANOVA de uma via a fim de comparar os grupos e após,

realizou-se o teste de post-hoc Newman-Keuls. Foi considerado significativo o valor de $p < 0.05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 2A e 2B é mostrado, respectivamente, o tempo de latência e o tempo total de imobilidade dos animais que foram tratados com o composto BSCF₃. Ao observar a figura 2A, verifica-se que o composto BSCF₃ na dose de 10 mg/kg e 50 mg/kg aumentou significativamente o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade no TNF ($F_{(4, 35)} = 9,781$, $p < 0,0001$) em comparação ao grupo controle. A figura 2B evidenciou que o tratamento com o composto BSCF₃ nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg reduziu o tempo de imobilidade dos animais ($F_{(4, 35)} = 15,19$, $P < 0,0001$) quando comparado ao grupo controle.

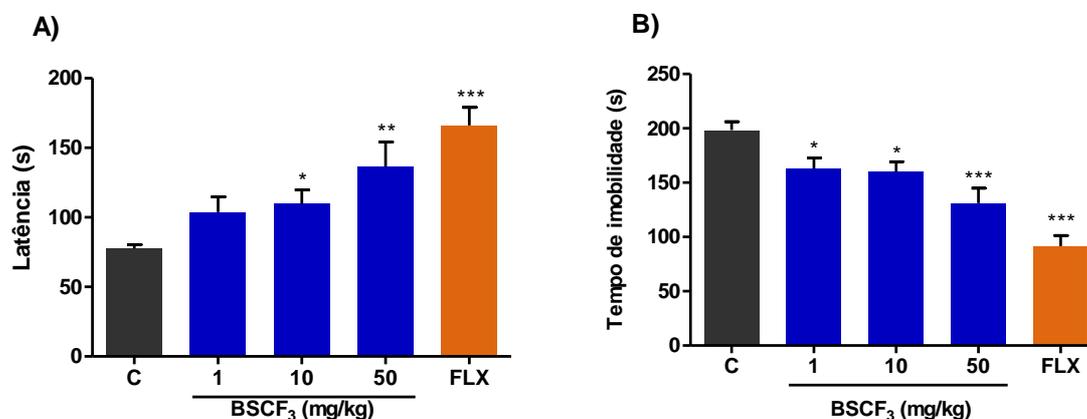


Figura 2 – Curvas de dose da BSCF₃ (1, 10 e 50 mg/kg) no teste de nado forçado. Os resultados são apresentados como média ± erro padrão da média. (*) $p < 0.05$ quando comparado ao grupo controle. (A) Latência e (B) Tempo de imobilidade, C = Controle e FLX= Fluoxetina.

A fluoxetina, que foi utilizada como controle positivo na dose de 20 mg/kg, gerou uma redução no tempo de imobilidade e causou um aumento no tempo de latência quando comparado ao grupo controle, levando assim, a validação dos resultados que mostraram um efeito do tipo antidepressivo do composto. Nenhuma alteração na atividade locomotora foi observada no TNF.

4. CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos no TNF, o composto BSCF₃ demonstrou efeito do tipo antidepressivo em camundongos em todas as doses testadas, entretanto, na 50 mg/kg o efeito foi mais significativo, sem que causasse alteração na atividade locomotora. Sabendo-se do histórico de fármacos que são atualmente prescritos e que estes possuem eficácia limitada além dos efeitos colaterais, torna-se de extrema importância e relevância a pesquisa por novas moléculas com potencial efeito antidepressivo. O trabalho terá como etapa posterior a investigação do mecanismo de ação da BSCF₃.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OPAS. **Folha informativa**. Organização Pan-Americana de Saúde. Acessado em 22 jul. 2021. Online. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>

GOHAR, B., WINTER, C. R., BENANDER, M., MANDELL, B., HOBGOOG, C., BREWSTER, K. Z. Treating depression with ECT: An objective review. **Open Journal of Depression**, v.1, n. 2, p. 9-14, 2012.

COPPEN, A. The biochemistry of affective disorders. **Br. J. Psychiatry**, v.113, n. 504, p. 1237-1264, 1967.

FEIJÓ, M. F.; BERTOLUCCI, M. C.; REIS C. Seretonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Ver. Assoc. Med. Bras.**, v. 57, n. 1, p. 74-77, 2011.

PAEZ-PEREDA, M. New drug targets in the signaling pathways activated by antidepressants. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 29, n. 6, p. 1010-6, 2005.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem. Ver.**, v. 104, n. 12, p. 6255-85, 2004.

NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v.85, p.1313-1359, 2011.

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, p. 129-138, 2007.

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.**, v. 88, n. 4, p. 418-26, 2008.

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-trifluoromethyldiphenyl diselenide in mice. **Behav. Pharmacol.**, 21, p. 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, p. 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, p. 35-46, 2015.