



## AÇÃO DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO EM CAMUNDONGOS ENVOLVE A MODULAÇÃO DA VIA NITRÉRGICA

TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH<sup>1</sup>; DIANER NORNBURG STRELOW<sup>2</sup>, LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER<sup>2</sup>, JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO<sup>3</sup>, CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>2</sup>, CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – [taisteixeira.r@gmail.com](mailto:taisteixeira.r@gmail.com), [dianer\\_strelow@hotmail.com](mailto:dianer_strelow@hotmail.com), [leticiadevantier@hotmail.com](mailto:leticiadevantier@hotmail.com), [cabruning@yahoo.com.br](mailto:cabruning@yahoo.com.br), [cbortolatto@gmail.com](mailto:cbortolatto@gmail.com).

<sup>3</sup>Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LABSELEN) da Universidade Federal de Santa Catarina - [zeneto.qmc@gmail.com](mailto:zeneto.qmc@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença multifatorial e heterogênea, sendo considerada uma das mais incapacitantes patologias em todo o mundo (CHAND e ARIF, 2020). O TDM é reconhecido como uma prioridade global acerca da pandemia COVID-19, causada pelo Sars-Cov-2, devido a alterações psicológicas associadas ao isolamento e a incerteza em torno dos indivíduos (USTUN, 2021).

Embora existam muitas pesquisas relacionadas e avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos nesta doença, a fisiopatologia da depressão ainda não é bem definida, mas evidências indicam uma interação complexa entre a disponibilidade de neurotransmissores e seus efeitos a jusante no organismo. O tratamento para a depressão, apesar de levar a melhorias clínicas ao paciente, apresenta limitações significativas (BAINS e ABDIJADID, 2021; TROUBAT, *et al.*, 2021).

O impacto do excesso de óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*) sobre à saúde tem sido estudado, e o aumento de seus níveis no cérebro parece estar associado a patologias, dentre as quais está a depressão. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* relacionam a ação antidepressiva de compostos a uma regulação sobre o sistema nitrérgico, mediada pela inibição da via do óxido nítrico (JOCA, *et al.*, 2018).

Considerando o exposto, e que distúrbios neurológicos apresentam um impacto significativo aos indivíduos, ressalta-se a importância da busca por novos alvos terapêuticos. Nesse contexto, o composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1) (Figura 1) tem apresentado propriedade do tipo antidepressiva em testes preditivos em camundongos, e tem sido também reportadas a sua ação antioxidante e capacidade de modular as vias serotoninérgica (GALL, *et al.*, 2020) e dopaminérgica (RECH, *et al.*, 2021).

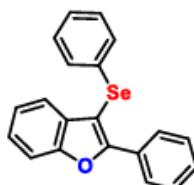


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi investigar se o SeBZF1 apresenta seu efeito do tipo antidepressivo através da modulação do sistema nitrérgico.



## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Substâncias químicas

O SeBZF1 foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina, como descrito pelo método de Gay *et al.* (2010). As demais substâncias foram adquiridas através da Sigma-Aldrich. Todos os compostos foram administrados em um volume fixo de 10 ml/kg.

### 2.2 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 35 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (14064-2019). Foram utilizados de 8 a 10 animais por grupo.

### 2.3 Protocolo experimental

Os camundongos foram pré-tratados com L-arginina (L-ARG, um precursor de NO, 750 mg/kg, via intraperitoneal, i.p.) ou veículo (solução salina 0,9%); 7-nitronidazol (7-NI, um inibidor da enzima NOS neuronal – nNOS, do inglês *neuronal nitric oxide synthase*, 25 mg/kg, i.p.) ou veículo (solução salina 0,9% + 2% dimetilsulfóxido + 1% tween 20). Após 15 minutos os animais receberam SeBZF1 1 mg/kg (dose subefetiva, via intragástrica, i.g.), SeBZF1 50 mg/kg (dose efetiva, i.g.) ou veículo (óleo de canola). Depois de 30 minutos os animais foram submetidos ao teste da suspensão pela cauda (TSC), onde foram avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade, durante o período de 6 minutos (STERU *et al.*, 1985). Imediatamente antes do TSC, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA) para a avaliação da locomoção espontânea (número de cruzamentos) e atividade exploratória dos animais (número de levantamentos sobre as patas posteriores), durante o tempo de 4 minutos de teste (WALSH e CUMMINS, 1976).

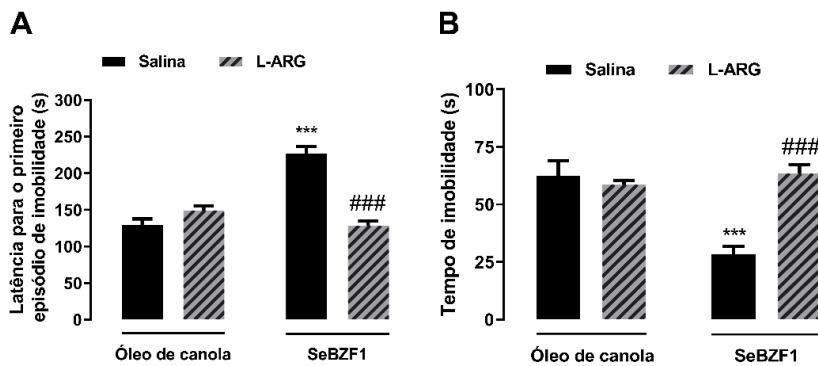
### 2.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism versão 8.2.0, sendo realizado o teste de D'Agostino Pearson Omnibus para testar a normalidade dos resultados. Dados que não apresentaram uma distribuição normal foram normalizados e todos foram padronizados no Excel. Os dados obtidos foram analisados por variância (ANOVA) de duas vias, seguido do teste *post hoc* de Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando  $p<0,05$  e expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

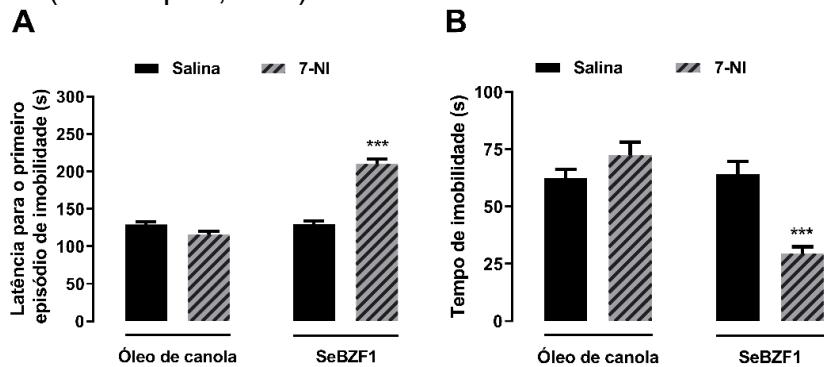
A pré-administração de L-ARG (750 mg/kg, i.p.) influenciou os efeitos anti-imobilidade do SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC (Fig. 2). ANOVA de duas vias revelou efeito de interação L-ARG x SeBZF1 no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade [ $F_{(1, 28)}=54,34$ ,  $p<0,0001$ ] (Fig. 2A) e também no tempo total de imobilidade [ $F_{(1, 28)}=19,85$ ,  $p=0,0001$ ] (Fig. 2B). Como esperado, o composto apresentou efeito do tipo antidepressivo em sua dose efetiva (50 mg/kg), através da redução do tempo total de imobilidade e aumento do tempo de latência (ambos com  $p<0,0001$ ). O teste *post hoc* de Tukey, demonstrou que o

aumento do tempo de latência e a redução do tempo de imobilidade total provocado pelo SeBZF1 foram bloqueados pela L-ARG (ambos  $p<0,0001$ ).



**Figura 2.** Efeitos do pré-tratamento com L-arginina (750 mg/kg, i.p., precursor de NO) e de SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC. (2A) Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade; (2B) Tempo total de imobilidade. Valores expressos como média  $\pm$  E.P.M. ( $n=8$  animais/grupo), analisados pelo teste ANOVA de duas vias seguido por Tukey. \*\*\* $p<0,001$  quando comparado ao grupo controle (salina + óleo de canola) e ### $p<0,001$  quando comparado ao grupo SeBZF1 (salina + composto).

Os resultados apresentados na Fig. 3 representam os efeitos da coadministração de 7-NI (25 mg/kg, i.p.) e SeBZF1 (1 mg/kg) em doses subefetivas no TSC. A ANOVA de duas vias revelou a interação entre os tratamentos SeBZF1 e 7-NI quando o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade [ $F_{(1, 31)}=104,81$ ;  $p<0,0001$ ] (Fig. 3A) e também o tempo total de imobilidade [ $F_{(1, 31)}=21,73$ ;  $p<0,0001$ ] (Fig. 3B) forma avaliados. Os resultados do teste *post hoc* de Tukey demonstraram que a interação 7-NI x SeBZF1 causou o aumento para o tempo de latência bem como diminuiu o tempo total de imobilidade em relação ao grupo controle (ambos  $p<0,0001$ ).



**Figura 3.** Efeitos da coadministração de doses subefetivas de 7-NI (25 mg/kg, i.p., um antagonista da nNOS) e SeBZF1 (1 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC. (3A) Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade; (3B) Tempo total de imobilidade. Valores expressos como média  $\pm$  E.P.M. ( $n=8-10$  animais/grupo), analisados pelo teste ANOVA de duas vias seguido por Tukey. \*\*\* $p<0,001$  quando comparado ao grupo controle (óleo de canola + salina).

A Tabela 1 apresenta os resultados referente ao TCA. Os tratamentos não tiveram efeitos significativos na locomoção dos camundongos em nenhum dos parâmetros avaliados.



**Tabela 1.** Efeito dos diferentes tratamentos no TCA em camundongos.

Tratamento	Grupos	Nº de cruzamentos	Nº de levantamentos sobre as patas posteriores
L-ARG x SeBZF1	Controle	68,25 ± 4,53	24,57 ± 3,24
	L-ARG 750 mg/kg	75,63 ± 5,76	31,88 ± 2,88
	SeBZF1 50 mg/kg	73,88 ± 7,07	22,75 ± 3,62
	L-ARG + SeBZF1	77,75 ± 8,24	29,71 ± 5,21
7-NI x SeBZF1	Controle	70,13 ± 5,30	26,38 ± 4,45
	7-NI 0,001 mg/kg	73,25 ± 7,18	23,63 ± 5,56
	SeBZF1 1 mg/kg	66,60 ± 6,48	29,10 ± 3,42
	7-NI + SeBZF1	69,44 ± 6,74	25,11 ± 3,76

Teste ANOVA de duas vias.

#### 4. CONCLUSÕES

O pré-tratamento dos camundongos com L-ARG, precursora de óxido nítrico, foi capaz de bloquear o efeito do tipo antidepressivo do composto SeBZF1 no TSC. Além disso, o 7-NI, um inibidor da enzima nNOS, administrado em dose subefetiva com o composto, foi capaz de promover um efeito sinérgico no TSC. Com base nesses resultados, podemos inferir que o SeBZF1 produz seu efeito do tipo antidepressivo através da modulação da via nitrérgica.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAINS, N.; ABDIJADID, S. Major Depressive Disorder. **StatPearls**, 2021.
- CHAND, S.P.; ARIF, H. Depression. **StatPearls**, Treasure Island, 2020.
- GALL, J.I.; GONCALVES, A. A.; CARRARO JUNIOR, L.R., *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress in Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry**, Pelotas, v. 102, n. 1, 2020.
- JOCA, S. R. L.; SARTIM, A. G.; A. RONCALHO, L., *et al.* 2019. 'Nitric oxide signalling and antidepressant action revisited', **Cell and Tissue Research**, v. 377, n. 1, p.45-58, 2018.
- RECH, T. S. T.; ALVES, A. G.; STRELOW, D. N., *et al.* 2-Phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran elicits acute antidepressant-like action in male Swiss mice mediated by modulation of the dopaminergic system and reveals therapeutic efficacy in both sexes. **Psychopharmacology**, Pelotas, 2021.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B. *et al.* The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, Strasbourg, v. 85, n.3, p.367–370, 1985.
- TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S., *et al.* Neuroinflammation and depression: A review. **The Europe Journal of Neuroscience**. Tours, v.53, n.1, p.151-171, 2021.
- USTUN G. Determining depression and related factors in a society affected by COVID-19 pandemic. **International Journal of Social Psychiatry**, Amasya, v.67, n.1, p.54-63, 2021.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, Brisbane, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.