

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

TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH¹; DIANER NORNBERG STRELOW², LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER², JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO³, CÉSAR AUGUSTO BRÜNING², CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴

^{1,2,4}Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – taisteixeira.r@gmail.com, dianer_strelow@hotmail.com, leticiaedevantier@hotmail.com, cabruning@yahoo.com.br, cbortolatto@gmail.com.

³Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LABSELEN) da Universidade Federal de Santa Catarina - 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 melhoras 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 a 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).

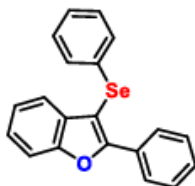


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1.

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 (UFPeI), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPeI (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 $p < 0,0001$).

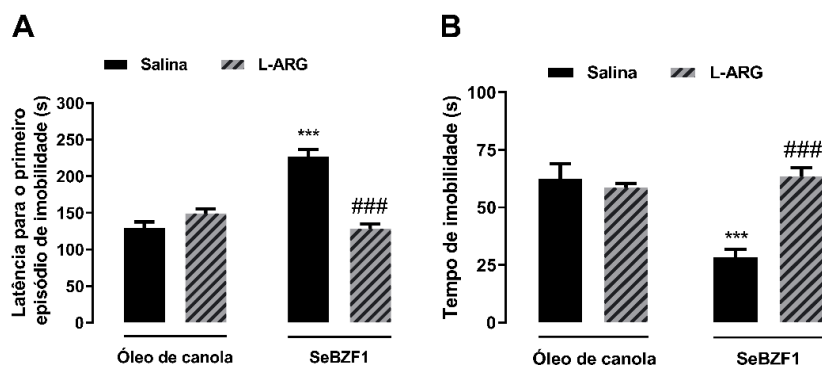


Figura 2. Efeitos do pré-tratamento com L-arginina (750 mg/kg, i.p., precursor de NO) e de SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC. **(2A)** Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade; **(2B)** Tempo total de imobilidade. Valores expressos como média \pm E.P.M. ($n=8$ 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 $p < 0,0001$).

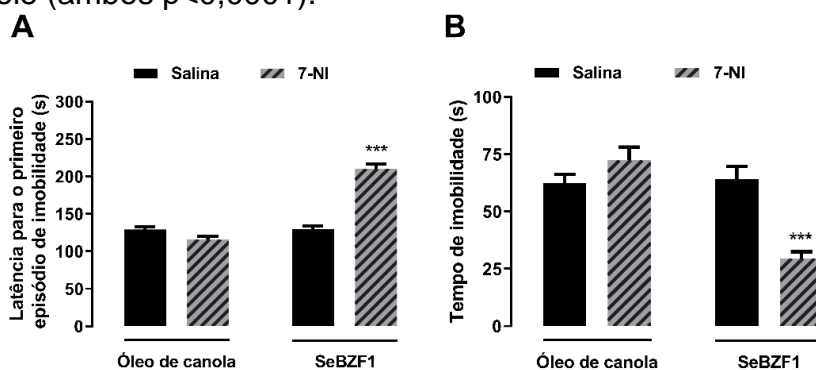


Figura 3. Efeitos da coadministração de doses subefetivas de 7-NI (25 mg/kg, i.p., um antagonista da nNOS) e SeBZF1 (1 mg/kg, i.g.) em camundongos submetidos ao TSC. **(3A)** Tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade; **(3B)** Tempo total de imobilidade. Valores expressos como média \pm 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.