

AVALIAÇÃO DO EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO COMPOSTO 3-((4-METOXIFENIL)SELANIL)-2-FENILBENZOFURANO NO TESTE DO NADO FORÇADO EM CAMUNDONGOS

LUCIANE DA SILVA GONÇALVES¹; GABRIELA RUSCH²; EDIANDRA TISSOT CASTRO³; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH³; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴

^{1,2,3,4} Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) - nanalsgoncalves1978@gmail.com; gabrielarusch21@gmail.com; tissotediandra@gmail.com; taisteixeira.r@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br; cbortolatto@gmail.com

^{1,3,4} Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBio) - nanalsgoncalves1978@gmail.com; tissotediandra@gmail.com; taisteixeira.r@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br; cbortolatto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença comum na atualidade, considerada uma causa preocupante de morbidade e mortalidade no Brasil (SANTOS et al., 2021), que afeta cerca de 350 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo caracterizada por sintomas que trazem prejuízos na qualidade de vida (BAINS & ABDIJADID, 2020). Como medida protetiva o uso de antidepressivos se faz necessário. Contudo, alguns pacientes não respondem satisfatoriamente ao tratamento devido aos efeitos colaterais, apresentando resposta variável ou mesmo resistência aos tratamentos (HILLHOUSE & PORTER, 2015), o que torna esta doença um grande desafio na área médica (KESSLER, et al., 2003; BELUJON, et al., 2017). O estudo destes mecanismos e o processo de desenvolvimento de novas terapias usualmente baseiam-se na utilização de modelos pré-clínicos utilizando-se animais nas investigações acerca da depressão humana, uma vez que as mudanças comportamentais e estruturais encontradas nos animais assemelham-se às encontradas nos humanos (SEEWOO et al., 2020).

Compostos orgânicos de selênio têm se mostrado promissores em modelos animais de depressão, tendo demonstrado atividades antioxidantes e neuromodulatórias (BESCKOW et al., 2020; SAMPAIO et al., 2020; GALL et al., 2020). Nosso grupo de pesquisa tem investigado uma série de compostos 3-selanil benzofuranos (SeBZF), dentre eles o 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF3). Tendo em vista que o 2-fenil-3- (fenilselanil) benzofurano (SeBZF1) já demonstrou sua atividade antioxidante *in vitro* bem como sua ação do tipo antidepressiva em camundongos mediada pela via serotoninérgica (GALL et al., 2020), o presente trabalho objetivou avaliar o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF3 por meio de uma curva dose-resposta, observando-se os resultados no Teste do Nado Forçado (TNF) e possíveis alterações na locomoção através de análise do Teste do Campo Aberto (TCA).

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos machos Swiss, pesando entre 25 e 35 gramas. Os animais foram mantidos em condições de temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), em um ciclo de 12-h claro/12-h escuro e com livre acesso à água e comida. Os procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEa/UFPeL 14283-2021).

2.2 Drogas

O composto SeBZF3 (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina. Sua dissolução foi realizada em óleo de canola e a administração foi feita através da via intragástrica (i.g.) em um volume fixo de 10 ml/kg.

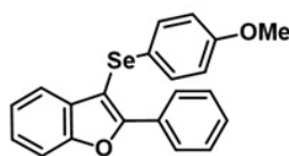


Figura 1. Estrutura química do SeBZF3

2.3 Design experimental

Foi realizada uma curva dose-resposta do SeBZF3 (Fig. 2A) afim de determinar a dose a partir do qual o composto exerce de forma significativa sua ação tipo-antidepressiva no TNF ($n = 7-8$ camundongos/grupo). Para isso, os animais receberam a administração das doses 1, 5, 25, 50 mg/kg, i.g de SeBZF3 ou seu veículo (óleo de canola). A fluoxetina (20 mg/kg i.p.) foi usada como um controle positivo para assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos neste teste (Gall et al., 2020). Vinte e seis minutos depois, os camundongos foram testados no TCA (4 min) e, subsequentemente, no TNF (6 min).

Neste protocolo, originalmente descrito por Porsolt et al. (1977), cada animal foi colocado num container cilíndrico aberto (10 cm de diâmetro e 25 cm de altura), contendo 19 cm de água a $\pm 25^\circ\text{C}$.

O tempo de imobilidade total (seg) e latência para o primeiro episódio de imobilidade (seg) foram observados durante um período de 6 min. A imobilidade foi considerada quando os camundongos permaneceram flutuando na água sem lutar ou fazendo somente movimentos suficientes para deixar a cabeça sobre a superfície. Esta imobilidade física é pensada ser uma indicação de comportamento de desespero, enquanto a redução no tempo de imobilidade prediz o efeito do tipo antidepressivo.

2.4 Análise estatística

Os resultados foram avaliados através do software GraphPad Prism versão 8.2.0 e os dados paramétricos foram realizados através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Dunnett. Para avaliação de normalidade, o teste D'Agostino Pearson foi aplicado. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E. P. M) e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Examinando a curva dose-resposta SeBZF3 no TNF (Fig. 2), o teste ANOVA de uma via revelou significantes efeitos de tratamentos para o primeiro episódio de latência para imobilidade [$F_{(4,34)}=19.31$, $p<0.0001$] (Fig. 2B) e o tempo total de imobilidade [$F_{(4,34)}=8.000$, $p=0.0001$] (Fig. 2C). O teste *post hoc* de Dunnett indicou que a dose de 50 mg/kg de SeBZF3 significativamente aumentou a latência para o primeiro episódio de imobilidade ($p<0.0001$) e diminuiu o tempo que os animais permaneceram imóveis ($p=0.0092$), um resultado também observado para o grupo fluoxetina ($p<0.0001$ e $p=0.0002$, respectivamente). Nenhuma mudança significativa foi observada na locomoção dos grupos experimentais no TCA (Tabela 1).

Figura 2

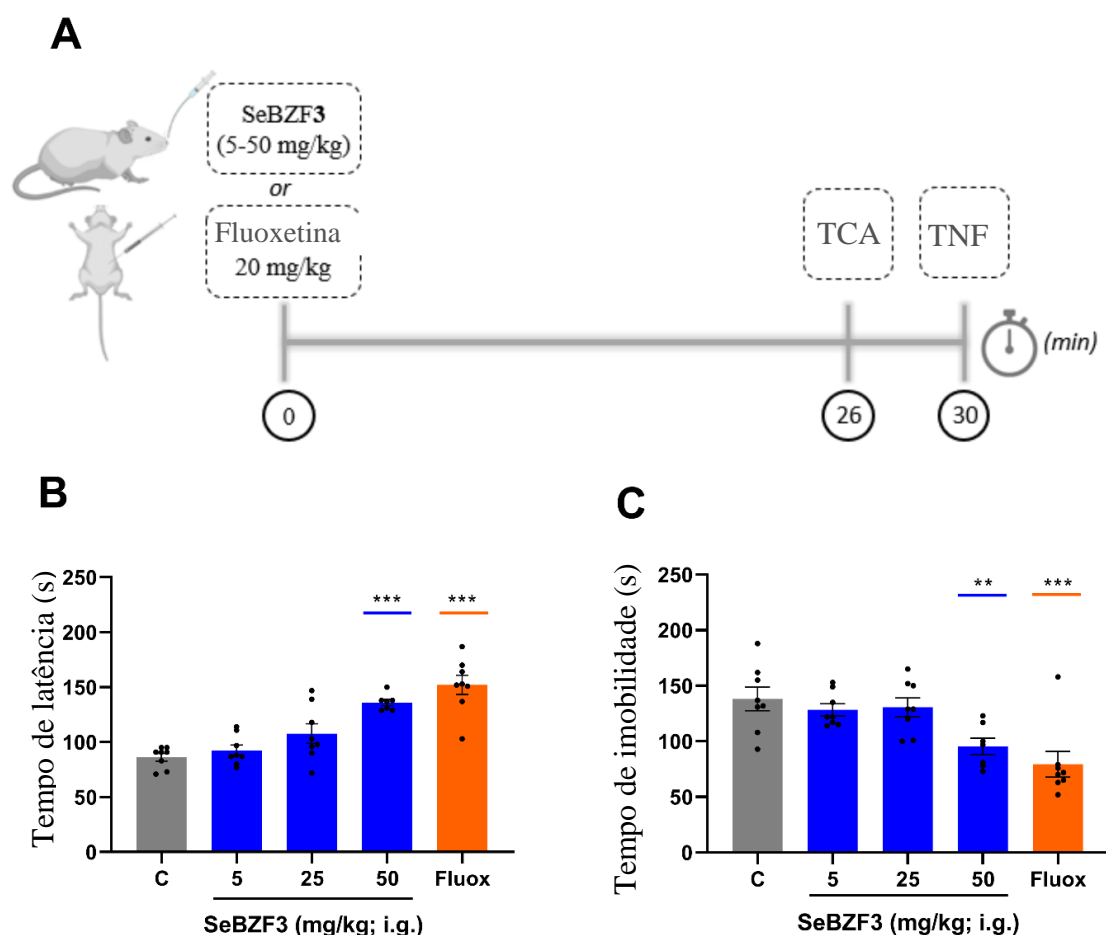


Tabela 1. Atividades locomotora e exploratória de camundongos tratados com SeBZF3 (5-50 mg/kg, i.g.) ou fluoxetina (20 mg/kg, i.p.) no TCA.

Tratamento	Grupos	Número de cruzamentos	Número de levantamentos
Óleo de canola SeBZF3	Controle	71.38 ± 6.88	35.50 ± 4.80
	5 mg/kg	78.38 ± 6.32	39.50 ± 4.30
	25 mg/kg	77.88 ± 7.33	44.00 ± 4.11
	50 mg/kg	65.50 ± 7.96	38.63 ± 3.74
Controle positivo	Fluoxetina	95.71 ± 8.78	47.29 ± 3.00

4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, pode-se concluir que o composto SeBFZ3 (50 mg/kg) apresentou um efeito do tipo antidepressivo em camundongos Swiss machos no teste do nado forçado. Este resultado foi validado pela eficácia terapêutica esperada da fluoxetina (antidepressivo de referência) bem como pela ausência de alterações locomotoras em animais expostos ao SeBZF3, refletida pelo teste do campo aberto. Contudo, ainda são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo pelo qual o SeBZF3 exerce sua função.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAINS, N.; S. ABDIJADID. Major Depressive Disorder. **StatPearls** (Treasure Island (FL), 2020).
- BELUJON, P.; GRACE, A. A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. **Int J Neuropsychopharmacol**, 20, n. 12, p. 1036-1046, 2017.
- BESCKOW, E. M. et al. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology (Berl)**. 237, 3149-3159, 2020.
- GALL, J. I. et al. 2020. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselenanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 102:109956, 2020.
- 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.
- KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R. et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. **JAMA**, 289, n. 23, p. 3095, 2003.
- PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730-732, 1977.
- SAMPAIO, T. B. et al. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behav Brain Res**, 386:112602, 2020.
- SANTOS, N. M. D. E.; AL. Prevalência de depressão em acadêmicos de saúde e fatores associados / Prevalence of depression in health academic and associated factors. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 7644–7657, 2021.
- SEEWOO, B. J.; HENNESSY, L. A.; FEINDEL, K. W.; ETHERINGTON, S. J. et al. Validation of Chronic Restraint Stress Model in Young Adult Rats for the Study of Depression Using Longitudinal Multimodal MR Imaging. **Eneuro**, 7, n. 4, p. ENEURO.0113-0120., 2020.