



SELENOINDOLIZINAS COMO UMA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA: INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA 2-(4-CLOROFENIL)-1-(FENILSELANIL)INDOLIZINA EM CAMUNDONGOS

**GUSTAVO D'AVILA NUNES¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; CAMILA SIMÕES PIRES¹; KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR¹; ÉDER JOÃO LENARDÃO²;
CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹**

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

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), Universidade Federal de Pelotas.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é compreendida como um transtorno mental crônico, multifatorial e heterogêneo, caracterizado por ocasionar sintomas afetivos, alterações psicomotoras e *déficits* cognitivos nos pacientes acometidos (GALL *et al.*, 2020; BESCKOW *et al.*, 2020). Embora a sua fisiopatologia não tenha sido totalmente elucidada, sabe-se que a teoria monoaminérgica é a mais aceita para explicar o aparecimento do transtorno depressivo maior (TDM). Basicamente, a hipótese relaciona a manifestação dos sintomas específicos do distúrbio, com a deficiência de monoaminas, como a serotonina, norepinefrina e dopamina no Sistema Nervoso Central (COPPEN, 1967).

Segundo os dados disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 322 milhões de pessoas são afetadas pela depressão no mundo (WHO, 2017). Ademais, diante da conjuntura decorrente das limitações impostas pela Covid-19, desde 2020 algumas medidas têm sido incentivadas, como o distanciamento social e a quarentena. Com isso, alguns estudos já sugerem que o período pandêmico potencializou ou aumentou o surgimento de sintomas característicos do TDM em indivíduos, levando em consideração todas as modificações ocasionadas no cotidiano (WATHELET *et al.*, 2020; SHI *et al.*, 2020). No entanto, atualmente os fármacos antidepressivos disponíveis para o tratamento da patologia possuem eficácia consideravelmente baixa, além de provocarem efeitos colaterais indesejáveis nos pacientes, dificultando a adesão à terapia.

Portanto, a fim de suprir as demandas e dificuldades citadas, surge a necessidade da pesquisa por alternativas farmacológicas para o tratamento da depressão. Nesse sentido, estudos evidenciam que compostos orgânicos contendo selênio já apresentaram atividades do tipo antidepressiva, antioxidante e neuroprotetora (NOGUEIRA *et al.*, 2004). Além disso, moléculas com o núcleo indolizina em sua estrutura demonstraram propriedades biológicas consideradas relevantes, como ação antioxidante e inibição de enzimas específicas (SINGH E MMATLI, 2011).

Sendo assim, todas as informações mencionadas previamente impulsionam a investigação do potencial farmacológico da 2-(4-clorofenil)-1-(fenilselanil)indolizina (ClSel). Com isso, o trabalho teve o objetivo de verificar o efeito do tipo antidepressivo do ClSel em camundongos submetidos ao teste de suspensão pela cauda (TSC).

2. METODOLOGIA



2.1. Droga

A CISel (Fig. 1), foi sintetizada pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Para realizar a administração intragástrica nos animais, a droga foi a solubilizada em óleo de canola nas doses de 1, 10 e 50 mg/kg.

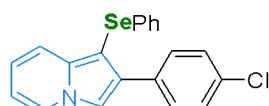


Figura 1. Estrutura da 2-(4-clorofenil)-1-(fenilselanil)indolizina (CISel).

2.2. Animais

Com o intuito de conduzir a execução de testes comportamentais, fez-se necessário o uso de camundongos Swiss adultos (25 – 30g), provenientes do Biotério Central da UFPel. Sendo assim, os animais foram mantidos em caixas sob condições padrões de temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), em um ciclo de 12h claro / 12h escuro, com acesso livre à água e comida. Os procedimentos experimentais implementados foram aplicados de acordo com as normas determinadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEA 16057-2021).

2.3. Design Experimental

Inicialmente, os animais foram divididos em 5 grupos distintos. Os camundongos do grupo controle receberam a administração de óleo de canola, enquanto nos outros 3 grupos foi efetuado o tratamento utilizando as doses de 1, 10 e 50 mg/kg de CISel, respectivamente. As administrações foram feitas através da via intragástrica. Além disso, os animais restantes foram tratados com 20 mg/kg de fluoxetina pela via intraperitoneal (i.p.), levando em consideração que pertenciam ao grupo controle positivo. Após 30 minutos dos tratamentos, os camundongos foram submetidos ao TSC, sendo que 4 minutos antes, foi realizado o teste do campo aberto (TCA).

2.4. Testes Comportamentais

2.4.1. Teste do campo aberto (TCA): Foi efetuado para verificar se a administração das drogas ocasionou modificações na atividade locomotora dos animais. Para isso, os mesmos foram colocados individualmente em uma caixa de madeira (30 cm x 40 cm x 40 cm) com seu fundo dividido em quadrantes iguais. Os camundongos foram observados durante 4 minutos, possibilitando contabilizar o número de cruzamentos pelos quadrantes, assim como o número de elevações (WALSH E CUMMINS, 1976).

2.4.2. Teste da suspensão pela cauda (TSC): Propiciou a investigação do efeito do tipo antidepressivo do CISel nos camundongos. Basicamente, após a execução do TCA, cada animal foi suspenso através da cauda em um aparato, a 50 cm do chão. Durante 6 minutos, os animais foram observados, registrando a latência para o primeiro episódio de imobilidade, assim como o tempo total de imobilidade, conforme descrito previamente por STERU *et al.* (1985).

2.5. Análise Estatística

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de D'Agostino & Pearson para avaliar a normalidade dos dados. A fim de comparar os grupos, foi realizada ANOVA de uma via, seguida pelo teste t. Os dados foram expressos através de média ± erro padrão (S.E.M.) e valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A realização dos procedimentos experimentais mencionados viabilizou a obtenção dos resultados expressos a seguir. Inicialmente, a execução do TCA possibilitou verificar que os animais tratados com CISel e fluoxetina não apresentaram alterações locomotoras consideradas significativas, conforme indicado pela Fig. 2.

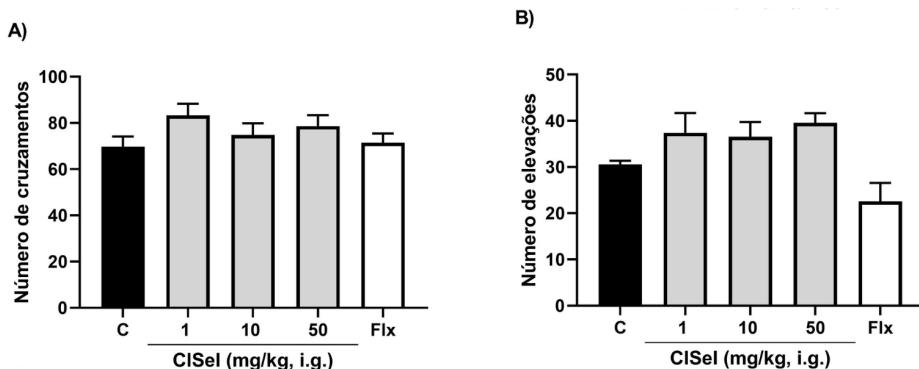


Figura 2. Curvas de dose da CISel (1, 10 e 50 mg/kg) no teste do campo aberto. N = 8 - 9 animais por grupo. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média.

Com relação à atividade do tipo antidepressiva, a Fig. 3A indica que, comparado ao grupo controle, o composto estudado foi capaz de reduzir o tempo total de imobilidade em todas as doses testadas. Entretanto, a latência para o primeiro episódio de imobilidade foi aumentada somente pela dose de 1 mg/kg (Fig. 3B). Sendo assim, o CISel apresentou efeitos do tipo antidepressivo nos animais tratados, levando em consideração que os testes possibilitaram observar modificações comportamentais associadas à fuga das situações adversas impostas.

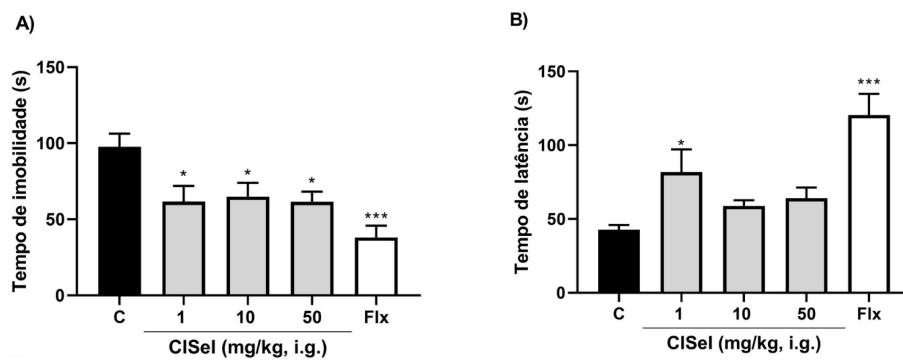


Figura 3. Curvas de dose da CISel (1, 10 e 50 mg/kg) no teste de suspensão pela cauda. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média. N = 8 - 9 animais por grupo. (*) p<0,05 e (*** p<0,001 quando comparado ao grupo controle).

Nesse sentido, os resultados demonstrados através do TSC corroboram com as propriedades biológicas relacionadas a outros compostos orgânicos contendo selênio, como a atividade do tipo antidepressiva que já foi sugerida em outros estudos (NOGUEIRA *et al.*, 2004; BESCKOW *et al.*, 2020). Além disso, o



efeito da CISel possibilitou auxiliar a fortalecer o potencial farmacológico de drogas com a presença do núcleo indolizina em sua estrutura.

4. CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos, verificou-se que a 2-(4-clorofenil)-1-(fenilselanil)indolizina (CISel) apresentou efeito do tipo antidepressivo sem ocasionar prejuízo locomotor nos animais. Embora os dados sejam promissores, há necessidade da realização de mais estudos e procedimentos experimentais para que a eficácia do CISel no tratamento da depressão seja comprovada, assim como seu mecanismo de ação seja elucidado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESCKOW, E. M. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology** (Berl), Alemanha, v. 237, n. 10, p. 3149-3159, 2020.
- COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237–1264, 1967.
- GALL, J. I. *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, v. 102, n. 109956, 2020.
- MILLAN, M. J. The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. **European Journal of Pharmacology**, Paris, v. 500, p. 371–384, 2004.
- NOGUEIRA, C. W., ZENI, G., ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, 104, 6255-6285, 2004.
- SHI, L. *et al.* Prevalence of and Risk Factors Associated With Mental Health Symptoms Among the General Population in China During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. **Jama Network Open**, v. 3, n. 7, 2020.
- SINGH, G. S.; MMATLI, E. E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5237–5257, 2011.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367–370, 1985.
- WALSH, R.N.; CUMMINS R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.
- WATHELET, M. *et al.* Factors Associated With Mental Health Disorders Among University Students in France Confined During the COVID-19 Pandemic. **Jama Network Open**, v. 3, n. 10, 2020.
- World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Acessado em 19 jul. 2021. Online. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>