

AValiação DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NA Ação DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO 3-((4- METOXIFENIL)SELANIL)-2-BENZOFURANO EM CAMUNDONGOS SWISS MACHOS

EDIANDRA TISSOT CASTRO¹; DANIELA DE BITTENCOURT MAIA²; MARIANA
PARRON PAIM²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²; CRISTIANI FOLHARINI
BORTOLATTO³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas - Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular
(LABIONEM) – ¹ediandra.tissot@hotmail.com; ²danielabittencourtmaia@gmail.com;
²maa_paim@hotmail.com; ²cabruning@yahoo.com.br; ³cbortolatto@gmail.com.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é considerada um transtorno mental complexo, multifatorial heterogêneo e incapacitante que provoca oscilações de humor, como humor deprimido, anedonia, irritabilidade, alterações no sono e até tendências suicidas (VILAS BOAS *et al.*, 2019; DAODEE *et al.*, 2019). No entanto, a fisiopatologia desta doença ainda não foi totalmente compreendida. Dentre os mecanismos biológicos investigados está o sistema monoaminérgico, que compreende a ação das monoaminas serotonina, noradrenalina e dopamina (BELUJON, 2017).

Estima-se que há resistência ao tratamento por parte de cerca de um terço dos pacientes, e isso pode estar relacionado ao longo período para o início do efeito antidepressivo e a baixa capacidade de adesão dos pacientes ao tratamento (LI DUAN *et al.*, 2020; TROUBAT, *et al.*, 2021). Portanto, se faz necessário o estudo de novos compostos, sendo o sistema serotoninérgico um potencial alvo na pesquisa por novos fármacos antidepressivos.

Os compostos orgânicos contendo selênio vem sendo cada vez mais empregados em pesquisas científicas. O elemento selênio esta presente em diversos alimentos que consumimos frequentemente. Também têm sido investigadas as suas potenciais propriedades como antidepressivos, quimioterápicos e no tratamento de infecções virais respiratórias, dentre outras. Aliado ao elemento selênio, os compostos derivados dos benzofuranos demonstram possuir propriedades biológicas como, por exemplo, neuroproteção e propriedades antimicrobianas (Gall *et al.*, 2020; Chowdhury *et al.*, 2021; El-Khouly, Henen, El-Sayed, Shabaan, & El-Messery, 2021).

Tendo isso em vista, a experimentação animal apresenta-se como uma importante ferramenta para a investigação de novas drogas com possíveis ações terapêuticas. O nosso grupo de pesquisa tem investigado, através de estudos pré-clínicos, alguns compostos híbridos contendo o núcleo benzofurano e o átomo de selênio (da Silva Teixeira Rech *et al.*, 2021; Gall *et al.*, 2020). Experimentos recentes demonstraram que o composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF3) possui ação do tipo antidepressiva (dados não publicados). Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito do tipo

antidepressivo do composto SeBZF3 por meio do teste da suspensão pela cauda (TSC) em camundongos Swiss machos.

2. METODOLOGIA

Neste experimento foram utilizados camundongos Swiss machos pesando entre 25-35 g, obtidos do biotério central da universidade. Este experimento foi aprovado pelo Comitê de ética em experimentação animal da universidade (Nº 14283-2021), juntamente com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Os camundongos foram separados em diferentes grupos ($n=7-9$ camundongos/grupo), previamente pesados e identificados. O composto SeBZF3 foi sintetizado no LabSelen da UFSC. Para investigar o possível envolvimento do sistema serotoninérgico na ação do tipo antidepressiva aguda do SeBZF3 no TSC, foram empregados o WAY100635 (um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_{1A}; 0,1 mg/kg; via subcutânea), a cetanserina (um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_{2A/2C}; 1 mg/kg, via intraperitoneal), a ondansetrona (um antagonista seletivo dos receptores 5-HT₃; 1 mg/kg, via intraperitoneal) ou salina. Após 15 min do pré-tratamento com os antagonistas serotoninérgicos, os animais receberam SeBZF3 (50 mg/kg; via intragástrica) ou o seu veículo (óleo de canola). Decorridos 30 min da administração do composto os animais foram submetidos ao TSC. Quatro min antes do TSC, os camundongos tiveram sua atividade locomotora e exploratória avaliadas pelo teste do campo aberto (TCA).

A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism versão 8.2.0. Foi realizado o teste de normalidade D'Agostino Pearson Omnibus. Os dados obtidos foram analisados através de análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguido pelo teste *post hoc* de Tukey. Todos resultados foram expressos em média \pm erro padrão da média (E.P.M). Valores de $p<0,05$ foram considerados significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da análise de dados da Anova de duas vias observou-se que houve uma interação significativa entre o composto e a cetanserina, quando avaliados o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade [$F(1,28)=11,51$; $p=0,0021$] e o tempo de total de imobilidade [$F(1,28)=24,24$; $p<0,0001$] no TSC (Fig. 1).

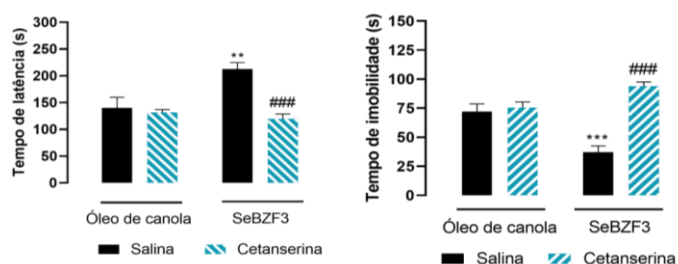


Figura 1. Tempo para o primeiro episódio de latência (s) e tempo total de imobilidade (s) para os animais do grupo tratado com SeBZF3 e cetanserina no TSC. Resultados expressos em média \pm E.P.M. ($n=7-9$ camundongos/grupo), através de ANOVA de duas

vias seguido do teste *post hoc* de Tukey $**p<0,01$ e $***p<0,001$ quando comparado ao grupo controle, e $###p<0,001$ quando comparado ao grupo SeBZF3.

Os animais que receberam ondansetrona e o composto SeBZF3 apresentaram interação significativa no TSC. A Anova de duas vias revelou que os animais apresentaram diminuição no tempo para o primeiro episódio de latência [$F(1,31)=7,468$; $p=0,0103$] e também aumento no tempo total de imobilidade [$F(1,31)=4,187$; $p=0,0493$] (Fig. 2).

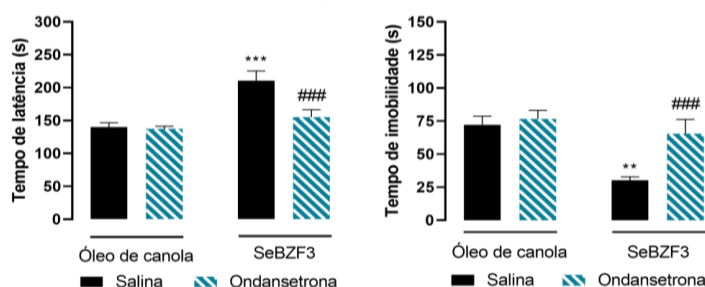


Figura 2. Tempo para o primeiro episódio de latência (s) e tempo total de imobilidade (s) para os animais do grupo tratados com SeBZF3 e ondansetrona no TSC. Valores expressos em média \pm E.P.M. ($n= 7-9$ camundongos/grupo), analisados pela ANOVA de duas vias seguido do teste *post hoc* de Tukey $**p<0,01$ e $***p<0,001$ quando comparado ao grupo controle, e $###p<0,001$ quando comparado ao grupo SeBZF3.

Os animais do grupo que receberam WAY100635 e SeBZF3 também apresentaram interação significativa no TSC, apresentaram diminuição do tempo para o primeiro episódio de latência [$F(1,27)=21,61$; $p<0,0001$], e um aumento no tempo de imobilidade total [$F(1,27)=6,982$; $p=0,0135$] (Fig. 4).

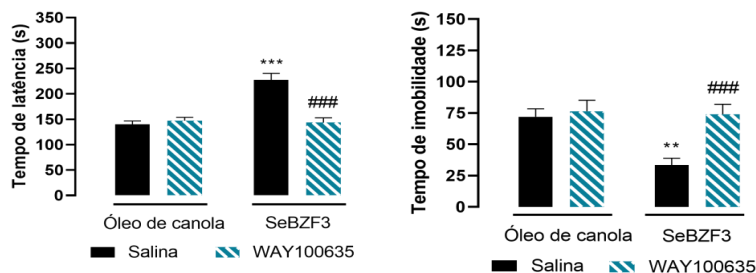


Figura 3. Tempo para o primeiro episódio de latência (s) e tempo de imobilidade (s) dos animais tratados com SeBZF3 e WAY100635 no TSC. Valores expressos em média \pm E.P.M. ($n= 7-9$ camundongos/grupo), analisados pela ANOVA de duas vias seguido do teste *post hoc* de Tukey $**p<0,01$ e $***p<0,001$ quando comparado ao grupo controle, e $###p<0,001$ quando comparado ao grupo SeBZF3.

O teste *post hoc* de Tukey aplicado sempre após a Anova de duas vias demonstrou que cada um dos pré-tratamentos com antagonistas bloqueou o efeito do composto SeBZF3 no TSC [cetancerina: tempo total de imobilidade $p=0,0004$ e tempo para o primeiro episódio de latência $p=0,0013$; ondansetrona: tempo total de imobilidade $p=0,0026$ e o tempo para o primeiro episódio de latência $p<0,0001$; WAY100635 tempo total de imobilidade $p=0,0021$ e primeiro episódio de latência $p<0,0001$].

Os resultados do TCA demonstraram que o composto SeBZF3 e sua interação com os antagonistas serotoninérgicos não afetaram a atividade locomotora e exploratória dos animais (Tabela 1).

Tabela 1. Atividade locomotora e exploratória dos camundongos tratados com SeBZF3 e os antagonistas serotoninérgicos no TCA.

Tratamento	Grupos	Número de cruzamentos	Número de levantamentos
WAY100635	Controle	69.14 ± 6.24	27.14 ± 5.36
	WAY100635	77.57 ± 6.13	41.00 ± 3.57
	SeBZF3 50 mg/kg	67.78 ± 3.01	31.11 ± 2.63
	WAY100635 + SeBZF3	76.00 ± 6.78	39.75 ± 2.41
Cetanserina	Controle	79.88 ± 5.28	27.00 ± 3.55
	Cetanserina	54.29 ± 6.60*	17.50 ± 3.92
	SeBZF3 50 mg/kg	67.50 ± 3.74	33.00 ± 2.44
	Cetanserina + SeBZF3	65.57 ± 8.64	35.43 ± 6.39
Ondansetrona	Controle	94.44 ± 5.85	41.22 ± 4.32
	Ondansetrona	80.22 ± 4.67	35.00 ± 2.85
	SeBZF3 50 mg/kg	94.25 ± 7.63	41.38 ± 3.76
	Ondansetrona + SeBZF3	76.00 ± 5.58	37.22 ± 4.37

Os resultados estão expressos em média ± E.P.M. de n= 7-9 camundongos/grupo. A análise dos dados estatísticos foi feita por ANOVA de duas vias. *p< 0,05 foi considerado significativo, os grupos foram comparados entre si por meio do teste de múltiplas comparações de Tukey.

4. CONCLUSÕES

Diante o exposto conclui-se que o composto SeBZF3 pode possuir envolvimento com o sistema serotoninérgico (5-HT) na qual o composto pode exercer ação do tipo antidepressiva em camundongos Swiss machos no TSC. Supõem-se ainda que a modulação ocorra através do antagonismo dos receptores serotoninérgicos, porém ainda são necessários alguns estudos que complementem e possibilitem uma melhor elucidação desta possível interação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELUJON, P., & GRACE, A. A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Poitiers, v. 20, n.12, p. 1036–1046, 2017.
- DA SILVA TEIXEIRA RECH, T. 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 (Berl)*. doi:10.1007/s00213-021-05921-9. 2021.
- DEODEE, S. et al., Effects of the Ethanol Extract of Dipterocarpus alatus Leaf on the Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Depression in ICR Mice and Its Possible Mechanism of Action. **Molecules**, v. 24, p. 1-15, 2019.
- DUAN, L. et al. Research on the Development of Theme Trends and Changes of Knowledge Structures of Drug Therapy Studies on Major Depressive Disorder Since the 21(st) Century: A Bibliometric Analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v.11, p. 647, 2019.
- GALL, J. I; et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progr. Neuro-psychopharmacol. Biological Psychiatry**, 102: 109956, 2020.
- TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S. et al. Neuroinflammation and depression: A review. **The Europe Journal of Neuroscience**. v.53, n.1, p.151-171, 2021.
- VILAS BOAS, G.R. et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology**, v. 851, p. 99- 121, 2019.