

## ENVOLVIMENTO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA *N*-(3-((3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)SELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA)

CAMILA SIMÕES PIRES<sup>1</sup>; MARCIA JUCIELE DA ROCHA<sup>2</sup>; MARCELO HEINEMANN PRESA<sup>3</sup>; NARRYMAN PINTO ZUGE<sup>4</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>5</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – Universidade Federal de Pelotas – simoespirescamila@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – marciajr\_15@hotmail.com

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas – marcelopresa123@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com

<sup>5</sup> Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

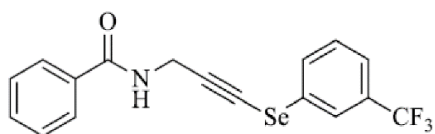
<sup>6</sup> Universidade Federal de Pelotas – cabruning@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental que se apresenta na forma de humor deprimido como sentimento de tristeza, choro e solidão, por exemplo, além de perda de prazer, sentimento de culpa, diminuição de energia, baixa autoestima, sono perturbado ou falta de apetite e concentração (HARALD e GORDON, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2020; RIGA *et al.*, 2020). Alguns pesquisadores sugeriram que a depressão é exclusivamente de base genética enquanto outros sugeriram que é devido a uma contribuição conjunta de fatores genéticos e ambientais, como principais estressores da vida (GOHAR *et al.*, 2012).

Das evidências neurobiológicas existentes que alteram o funcionamento cerebral, a mais aceita atualmente a respeito da etiologia da depressão é a teoria monoaminérgica. Esta teoria define que a via comum para o transtorno depressivo é alteração ou déficit dos neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC), como serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA). No entanto, todos os antidepressivos atualmente disponíveis no mercado apresentam inúmeras limitações, como lento início de ação e muitos efeitos colaterais (PÁEZ-PEREDA, 2005, AKIL *et al.*, 2018) demonstrando assim a importância pela busca por tratamentos que sejam mais efetivos para a depressão.

Interessantemente, ao adicionar selênio a uma benzamida, foram observadas propriedades antidepressivas. Muitos compostos que possuem benzamida em suas moléculas têm apresentado diversas propriedades como anticonvulsivante, analgésica e antidepressiva (BESCKOW *et al.*, 2020). Alguns compostos derivados de organosselênio e benzamida apresentaram propriedades farmacológicas via modulação do sistema serotoninérgico. Assim, este trabalho avaliou o envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito do tipo antidepressivo apresentado anteriormente pela benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (BSCF<sub>3</sub>) (Figura 1) em camundongos.



**Figura 1.** Estrutura química da benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica)

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Composto

A síntese do composto BSCF<sub>3</sub> (Figura 1) foi feita no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) no *Campus* Cerro Largo, localizado no Rio Grande do Sul. O composto BSCF<sub>3</sub> foi solubilizado em óleo de canola para administração intragástrica na dose de 50 mg/kg.

### 2.2 Depletor de serotonina e antagonistas do sistema serotoninérgico

Para avaliar os impactos da depleção de serotonina foi feito o pré-tratamento nos animais com o depletor de serotonina p-CPA, o qual é um inibidor seletivo da enzima triptofano hidroxilase, pelo período de 4 dias consecutivos, uma vez ao dia. Os antagonistas do sistema serotoninérgico utilizados neste trabalho foram o WAY100635, administrado subcutaneamente na dose de 0,1mg/kg e cetanserina na dose de 1mg/kg administrado pela via intraperitoneal.

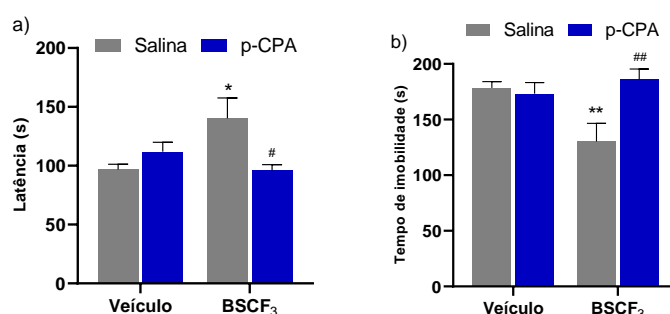
### 2.3 Animais e testes comportamentais

Nos testes realizados foram utilizados camundongos machos adultos (2 meses) da linhagem *Mus musculus*, espécie Swiss com peso entre 25 e 35 gramas provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os grupos de animais foram colocados em caixas separadas e tiveram dieta *ad libitum* composta por ração comercial e água fresca, sendo mantidos sob temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  e em um ciclo de 12h claro/12h escuro. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEAA 28792-2020). No Teste do Campo Aberto (TCA) os camundongos foram colocados individualmente em uma caixa com 9 quadrantes de mesmo tamanho e observados por 4 minutos, com finalidade de avaliar a ocorrência de um possível comprometimento na atividade locomotora dos animais. Durante esse período, foram contabilizados o número de cruzamentos entre os quadrantes e o número de elevações dos animais sobre as patas posteriores (WALSH e CUMMINS, 1976).

O Teste do Nado Forçado (TNF) avaliou o efeito antidepressivo do composto BSCF<sub>3</sub> na dose de 50 mg/kg em camundongos frente ao p-CPA e antagonistas do sistema serotoninérgico (WAY 100635 e cetanserina). Neste teste os animais são colocados em um recipiente de formato cilíndrico de 29 cm de altura contendo uma quantidade de água a temperatura de  $25^\circ\text{C}$  por 6 minutos. Os animais ao serem colocados no cilindro com água tentam escapar dessa situação desfavorável optando então, pela natação ou flutuação e quanto mais tempo os animais ficam imóveis flutuando, maior é o comportamento do tipo depressivo, sendo expostos ao estresse sem que haja nenhuma possibilidade de fuga (BERTON, 2021).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

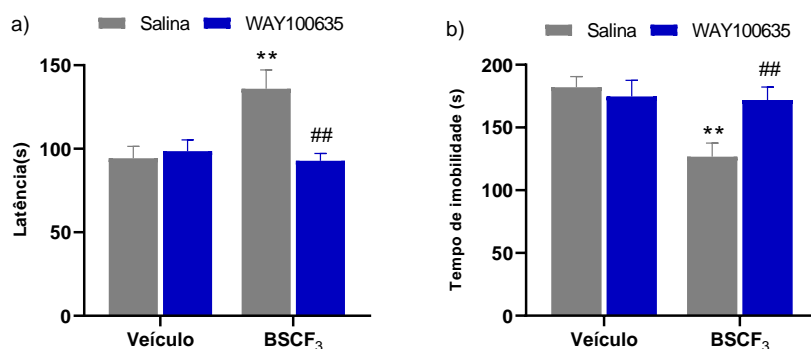
A análise estatística ANOVA de duas vias foi realizada para avaliar o efeito do pré-tratamento com p-CPA no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (Fig. 2a,  $F_{(1,38)}=9,191$ ,  $p=0,0044$ ) e no tempo total de imobilidade (Fig. 2b,  $F_{(1,38)}=7,985$ ,  $p=0,0075$ ) do animal no TNF, após tratamento com BSCF<sub>3</sub>. O p-CPA bloqueou o aumento no tempo de latência e a redução no tempo total de imobilidade induzidos pela BSCF<sub>3</sub>.

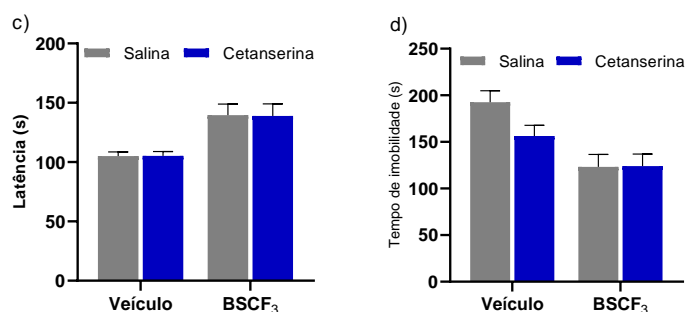


**Figura 2.** Efeito do pré-tratamento com p-CPA (100 mg/kg, i.p.) no efeito do tipo antidepressivo da BSCF<sub>3</sub> (50 mg/kg, i.g.) no TNF em camundongos. (\*)  $p < 0,05$  e (\*\*)  $p < 0,01$  comparado com o grupo controle; (#)  $p < 0,05$  e (##)  $p < 0,01$  comparado com o grupo BSCF<sub>3</sub>. Abreviações: BSCF<sub>3</sub>: benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica).

As figuras 3a e 3b mostraram que o pré-tratamento com WAY100635, que é antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, bloqueou o efeito da BSCF<sub>3</sub> (50 mg/kg, i.g.). A análise dos dados mostrou que o WAY100635 reverteu o efeito do tipo antidepressivo da BSCF<sub>3</sub> como mostrado no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade ( $F_{(1,43)}=6,413$ ,  $p=0,0151$ ) e no tempo total de imobilidade ( $F_{(1,43)}=4,326$ ,  $p=0,0435$ ) dos camundongos. A atividade locomotora dos animais ( $F_{(1,36)}=0,008274$ ,  $p=0,9280$ ), bem como a atividade exploratória ( $F_{(1,36)}=0,3000$ ,  $p=0,7280$ ) no TCA não foi alterada pelo tratamento com o composto BSCF<sub>3</sub> e WAY100635 (dados não mostrados).

O pré-tratamento com o antagonista do receptor 5-HT<sub>2A/2C</sub>, cetanserina, não bloqueou o efeito da BSCF<sub>3</sub> (50 mg/kg, i.g.) (fig. 3c e 3d). Ao analisar a ANOVA de duas vias, verificou-se que não houve interação significativa entre o pré-tratamento com cetanserina e o tratamento com o composto BSCF<sub>3</sub> no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade ( $F_{(1,28)}=0,004651$ ,  $p=0,9461$ ) e o tempo total de imobilidade ( $F_{(1,28)}=2,166$ ,  $p=0,1522$ ). O tratamento com cetanserina e BSCF<sub>3</sub> não produziu nenhuma alteração no número de cruzamentos ( $F_{(1,36)}=1,780$ ,  $p=0,1905$ ) e elevações sobre as patas traseiras ( $F_{(1,36)}=0,1980$ ,  $p=0,6590$ ) no TCA, mostrando que nenhuma mudança na atividade locomotora dos animais foi observada durante os testes (dados não mostrados).





**Figura 3.** Efeito do pré-tratamento com (a e b) WAY100635 (0,1mg/kg, s.c.), (c e d) cetanserina (1mg/kg, i.p.) no efeito do tipo antidepressivo de BSCF<sub>3</sub> (50mg/kg, i.g.) em camundongos no TNF. (\*)  $p < 0,05$  comparado com o grupo controle; (##)  $p < 0,01$  comparado com o grupo BSCF<sub>3</sub>. Abreviações: BSCF<sub>3</sub>: benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica.

#### 4. CONCLUSÕES

Este trabalho mostrou o envolvimento do sistema serotoninérgico com o efeito antidepressivo apresentado pela BSCF<sub>3</sub>, sendo especificado pela depleção de serotonina pelo p-CPA e pela modulação do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Assim, os achados deste estudo podem contribuir para elucidar novas estratégias no tratamento da depressão. No entanto, mais estudos são necessários para entender outros mecanismos de ação envolvidos no efeito antidepressivo do BSCF<sub>3</sub>.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HARALD, B., GORDON, P. Meta-review of depressive subtyping models. **Journal of Affective Disorders**, v. 139, p. 126–140, 2012.
- SAMPAIO, T. B., BILHERI, F. N., ZENI, G. R., NOGUEIRA, C. W. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 386, p. 1-6, 2020.
- RIGA, M. S., SANCHEZ, C., CELADA, P., ARTIGAS, F. Sub-chronic vortioxetine (but not escitalopram) normalizes brain rhythm alterations and 10 memory deficits induced by serotonin depletion in rats. **Neuropharmacology**, v. 178, 2020.
- GOHAR, B., WINTER, C. R., BENANDER, M., MANDELL, B., HOBGOOG, C., BREWSTER, K. Z. Treating depression with ECT: An objective review. **Open Journal of Depression**, v.1, n. 2, p. 9-14, 2012.
- PAEZ-PEREDA, M. New drug targets in the signaling pathways activated by antidepressants. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 29, n. 6, p. 1010-6, 2005.
- AKIL, H.; GORDON, J.; HEN, R.; JAVITCH, J. *et al.* Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, Estados Unidos, v.84, p. 272-288, 2018.
- BESCKOW, E. M., NONEMACHER, N. T., SCHOSSLER, C. G., ESPÍNDOLA, C. N. S., BALBOM, E. B., GRITZENCO, F., SAVEGNAGO, L. GODOI, B., BORTOLATTO, C. F., BRÜNING, C. A. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology**, v.237(10), p. 3149-3159, 2020.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v.83, p.482-504,1976.
- BERTON, J., FERREIRA, T. N., SANTOS, N. P., FERRO, M. M., FAVERO, G. M. Evaluation of Depressive and Anxious Behavior with the Use of Propranolol in Melanoma-Bearing Mice. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.64, p.1-10, 2021.