

## EFEITO DO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DE 1-(2-(4-(4-ETILFENIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLO-1-IL)FENIL)ETAN-1-ONA EM CAMUNDONGOS

MARCELO HEINEMANN PRESA<sup>1</sup>; CAMILA SIMÕES PIRES<sup>1</sup>; MARCIA JUCIELE DA ROCHA<sup>1</sup>; DIEGO ALVES<sup>2</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>1</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas – marcelopresa123@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas - simoespirescamila@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas - marciajr\_15@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br.

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico grave, comum e incapacitante, caracterizado por humor deprimido, alterações cognitivas e comportamentais e, em casos graves, ideação suicida (LI et al., 2021). Dados estatísticos apontam que aproximadamente duzentos e oitenta milhões de pessoas sofrem de depressão, sendo observado um aumento de 25% no primeiro ano de pandemia devido ao surto da COVID-19 (WHO, 2022). Existem diversas teorias relacionadas à patogênese da depressão, sendo a teoria monoaminérgica a mais conhecida. Apesar do grande avanço na compreensão da fisiopatologia deste transtorno, grande parte dos fármacos antidepressivos atuam na regulação do sistema de monoaminas biológicas (MALHI; MANN, 2018; CRUZ et al. 2020).

Os antidepressivos atuais apresentam uma grande limitação, apresentando uma longa latência para o início da redução dos sintomas, efeitos colaterais ou não apresentam resposta ao tratamento (GOULD; ZARATE; THOMPSON, 2019). Desta forma, a busca por fármacos mais efetivos e com menos efeitos colaterais para o tratamento da depressão é de grande importância. As acetofenonas e os triazóis são compostos heterocíclicos que têm se tornado importantes para a química medicinal, uma vez que apresentam diversas atividades farmacológicas (COSTA et al., 2021; DONATO, 2013). Tem-se observado a relevância de compostos que apresentam a molécula 1,2,3-triazol, tornando este grupo uma opção promissora para novos tratamentos antidepressivos, uma vez que estão envolvidos na inibição da MAO e na inibição da recaptação de serotonina, mecanismos relacionados a redução de comportamentos depressivos (SINGH et al., 2021).

Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar do efeito do tipo antidepressivo da 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona (ETAP) (Figura 1) em camundongos mediante exposição ao Testes do Nado Forçado (TNF) e de Suspensão pela Cauda (TSC).

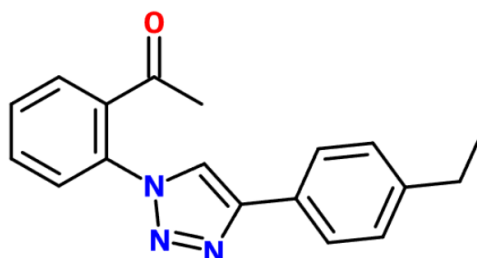


Figura 1: Estrutura química da 1-(2-(4-(4-etilfenil)-1h-1,2,3-triazolo-1-il)fenil)etan-1-ona

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Animais

Para este projeto foram utilizados camundongos *Swiss* machos com peso entre 25g e 30g provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEl), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPEl (50890-2019). Foram utilizados de 10 a 12 animais por grupo avaliado.

### 2.2 Drogas

A ETAP foi sintetizada pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPEl, dissolvida em óleo de canola e administrada por via intragástrica (i.g.) nas doses de 0,5, 1 e 5 mg/kg. A Fluoxetina (FLX) foi obtida pela Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA), diluída em salina 0,9% e administrada por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 20 mg/kg. Todas as drogas foram administradas no volume constante de 10 mL/kg.

### 2.3 Protocolo Experimental

Os camundongos foram separados em cinco grupos para cada teste comportamental realizado para a construção da curva dose-resposta: controle, o qual foi tratado com óleo de canola por via i.g.; ETAP **0,5**, ETAP **1** e ETAP **5**, os quais foram tratados com ETAP nas doses equivalentes por via i.g.; e FLX, o qual foi tratado com fluoxetina na dose de 20 mg/kg por via i.p.. Trinta minutos após o tratamento os animais foram expostos ao TNF ou TSC. Os testes foram realizados conforme descrito por PORSOLT et al. (1977) e STERU et al. (1985), respectivamente. No TNF, os animais foram colocados em um aparato cilíndrico (10 cm de diâmetro x 25 cm de altura) com água até 19 cm de altura na temperatura de  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , durante seis minutos, e foram observados os tempos para os parâmetros de latência para o primeiro episódio de imobilidade e imobilidade total. No TSC, os animais foram suspensos pela cauda e presos com o auxílio de uma fita adesiva em um aparato com 50 cm de altura, de maneira com que ficassem visualmente isolados, durante seis minutos, e foram observados os mesmos parâmetros do TNF. Anterior a cada TNF e TSC, os animais foram expostos ao Teste do Campo Aberto (TCA), de acordo com a metodologia descrita por WALSH E CUMMINS (1976). Os animais foram colocados no centro de um aparato quadrado dividido em nove quadrantes idênticos e foram observados o número de cruzamentos entre os quadrantes e o número de elevações sob as duas patas para avaliação da atividade locomotora espontânea e exploratória, durante quatro minutos.

### 2.4 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas através do *software* GraphPad Prism versão 8.0.1, onde a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'Agostino e Pearson. A análise estatística para comparação entre os grupos avaliados foi realizada por variância (ANOVA) unilateral, seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) e todo valor de probabilidade  $< 0,05$  ( $p < 0,05$ ) foi considerado estatisticamente significativo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A construção da curva dose-resposta da ETAP demonstrou uma redução do tempo total de imobilidade nas doses 1 e 5 mg/kg quando comparados ao grupo

controle no TNF. Contudo, apenas na dose de 1 mg/kg foi possível observar um aumento do tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade quando comparado ao mesmo grupo. A fluoxetina, utilizada como controle positivo para comparação de um efeito antidepressivo já conhecido, apresentou resultados significativos em ambos os parâmetros avaliados. Estes resultados podem ser observados na Figura 2A e 2B.

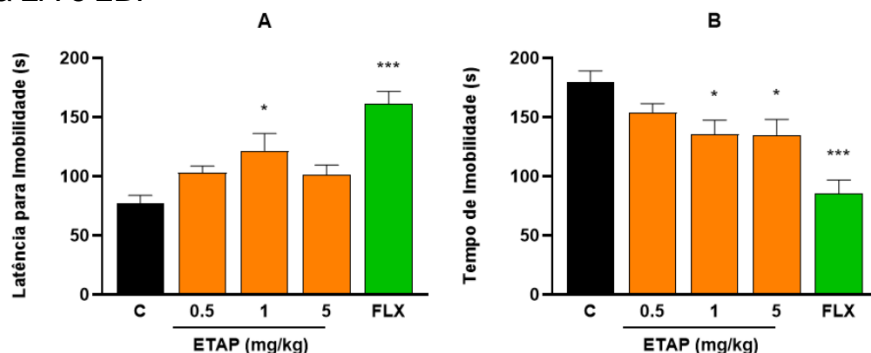


Figura 2: curva de dose-resposta da ETAP (0,5, 1 e 5 mg/kg, i.g.) no teste do nado forçado. Latência para o primeiro episódio de imobilidade (A) e tempo total de imobilidade (B). N = 10-11 animais por grupos. \*  $p < 0,05$  e \*\*\*  $p < 0,001$  quando comparados ao grupo controle.

Em contrapartida, no TSC, foi possível observar um aumento do tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade nas doses de 1 e 5 mg/kg, quando comparados ao grupo controle. O mesmo comportamento foi observado para o tempo total de imobilidade nestas doses, apresentando resultados semelhantes à fluoxetina, sendo estatisticamente significativos quando comparados ao grupo controle. Os resultados da curva dose-resposta para o TSC estão explicitados nas figuras 3A e 3B.

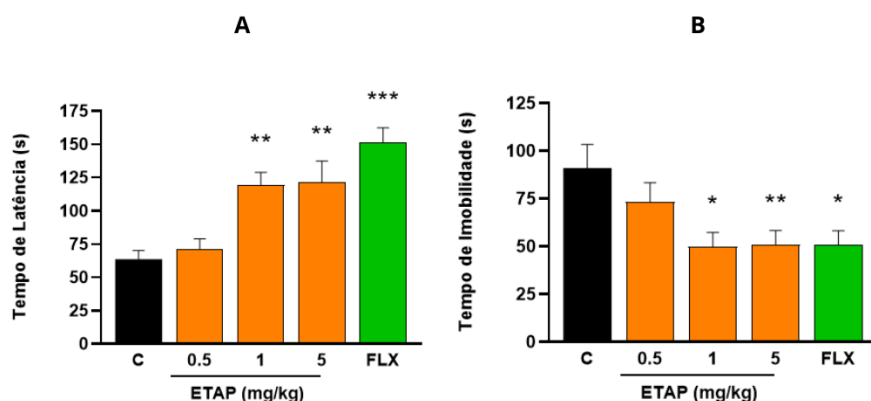


Figura 3: curva de dose-resposta da ETAP (0,5, 1 e 5 mg/kg, i.g.) no teste de suspensão pela cauda. Latência para o primeiro episódio de imobilidade (A) e tempo total de imobilidade (B). N = 10-12 animais por grupos. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  e \*\*\*  $p < 0,001$  quando comparados ao grupo controle.

Desta forma, verificou-se que a ETAP apresenta efeito do tipo-antidepressivo uma vez que foi capaz de aumentar o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade bem como reduzir o tempo total de imobilidade na dose de 1 mg/kg em ambos os testes avaliados. Ademais, a dose de 5 mg/kg também foi eficaz para a reversão de parâmetros que caracterizam um comportamento do tipo-depressivo observado em animais não tratados em ambos os testes avaliados, com exceção

do tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade no TNF. A fluoxetina apresentou reversão de ambos os parâmetros avaliados em ambos os testes utilizados, estando de acordo com o resultado esperado e encontrado em diversas outras pesquisas.

O TCA realizado anterior à cada TNF e TSC não apresentou diferença significativa em nenhuma dose testada quando comparadas ao grupo controle, indicando que a administração de ETAP não alterou a atividade locomotora e exploratória dos animais tratados. No entanto, o grupo tratado com fluoxetina apresentou redução no número de levantamentos sobre as patas posteriores, corroborando com resultados encontrados em outras pesquisas realizados pelo grupo de pesquisa e encontradas na literatura (dados não apresentados).

#### **4. CONCLUSÕES**

De acordo com os resultados pré-clínicos obtidos e apresentados neste trabalho, a ETAP demonstrou efeitos do tipo-antidepressivo uma vez que foi capaz de reverter parâmetros associados à comportamentos do tipo-depressivo sem alterar a atividade locomotora e exploratória dos animais tratados. Diante do exposto e considerando a necessidade de novas alternativas farmacológicas que atinjam uma maior população de pacientes acometidos pela depressão, a ETAP se torna um possível futuro antidepressivo. Contudo, se faz necessário uma investigação mais profunda acerca deste composto para tal finalidade.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- DONATO, F. Envolvimento do sistema dopaminérgico e serotoninérgico no efeito do tipo antidepressivo causado pelo fenilselenometil-1,2,3-trazol em camundongos. 2013, 101f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa.
- GOULD, T.D.; ZARATE, C.; THOMPSON, S.M. Molecular Pharmacology and Neurobiology of Rapid-Acting Antidepressants. Annual review of pharmacology and toxicology, 59, 2019.
- LI, Z.; RUAN, M.; CHEN, J.; FANG, Y. Correction to: Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. Neurosci Bull, 37, n. 6, p. 904, 2021.
- MALHI, G. S.; MANN, J.J. Depression. Lancet (London, England), 392, n. 10161, 2018.
- PORSOLT RD.; BERTIN A.; JALFRE M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, v. 229, n. 2, p. 327-336, 1977.
- SINGH, K., PAL, R., KHAN, S. A., KUMAR, B., AKHTAR, M. J. (2021). Insights into the structure activity relationship of nitrogen-containing heterocyclics for the development of antidepressant compounds: An updated review. Journal of Molecular Structure, India, v.1237, 2021.
- 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.
- World Health Organization (2022). Depression. Disponível em: <  
[https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1) > Acessado em 05 de Julho de 2022.