

EFEITO DO COMPOSTO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO (SeBZF1) NA MEMÓRIA E NO COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO EM CAMUNDONGOS PRIVADOS DE SONO

LUCIANE DA SILVA GONÇALVES¹; GABRIELA RUSCH²; TÁCIA HALL²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴

^{1,2,3,4} Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) - nanalsgoncalves1978@gmail.com; gabrielarusch21@gmail.com; taciahall26@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br; cbortolato@gmail.com

^{1,3,4} Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) – Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBio)

1. INTRODUÇÃO

Na sociedade moderna, o sono frequentemente interrompido e restrito é um problema comum para muitas pessoas, resultando em diversos efeitos neurocomportamentais (PIRES et al. 2012). A longo prazo, o sono insuficiente pode trazer repercussões graves para a saúde e predispor indivíduos a doenças psiquiátricas, como a ansiedade e a depressão (SCHMITT et al. 2016; RODRIGUES et al. 2018; STEWART & ARORA 2019), além de prejuízos na memória. Grande parte dos seres vivos são capazes de formar e recuperar memórias, a fim de se adaptarem a um ambiente que passa por constantes mudanças. As funções da memória compreendem três maiores subprocessos: codificação, consolidação e recuperação (RASCH & BORN 2013). Em se tratando de neurotransmissão monoaminérgica, o aumento nos níveis de serotonina e catecolaminas induzidos pela ingestão de antidepressivos pode compensar os efeitos do prejuízo na memória ocasionada por diminuição do sono, relacionando esses neurotransmissores aos processos de consolidação da memória (RASCH & BORN 2013). Ademais, pacientes depressivos apresentam alterações na memória, principalmente relacionadas à memória explícita de longo prazo (autobiográfica e episódica) e funções executivas as quais parecem estar funcionalmente associadas a uma diminuição na atividade do córtex pré-frontal (LE et al. 2017; DOWNEY et al. 2019; SOUSA et al. 2021).

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 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1). Nesse contexto, o presente trabalho objetivou avaliar o efeito do SeBZF1 na memória exploratória em camundongos Swiss machos que sofreram privação do sono (PS), bem como a ação deste composto no comportamento supostamente depressivo ocasionado pela PS, observando-se os resultados no Teste do Labirinto em Y (TLY), no Teste de Suspensão pela Cauda (TSC) e possíveis alterações na locomoção através de análise do Teste do Campo Aberto (TCA).

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 35 gramas. Os animais foram mantidos em condições de temperatura controlada ($22 \pm$

1°C), em um ciclo de 12h claro/12h 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 14917-2020).

2.2 Droga

O composto SeBZF1 (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.

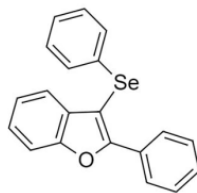


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1

2.3 Design experimental

Foi realizada privação de sono (PS) de 24h. Os camundongos privados de sono foram acondicionados em gaiolas contendo seis plataformas cilíndricas de dimensões 3 x 4 cm, preenchidas com água até 1 cm abaixo da base onde o animal fica disposto. Os animais receberam a administração da dose de 5 mg/kg, i.g. de SeBZF1 ou seu veículo (óleo de canola). A fluoxetina (20 mg/kg) 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 TLY (5 min). No TLY foi observado, por 5 minutos, o número de entradas nos braços, bem como o número de alternâncias dentre os braços. Logo após, TSC foi realizado por 6 minutos, no qual foi avaliado o tempo de imobilidade do animal suspenso pela cauda, incluindo-se a avaliação do tempo de latência para entrar em imobilidade pela primeira vez.

2.4 Análise estatística

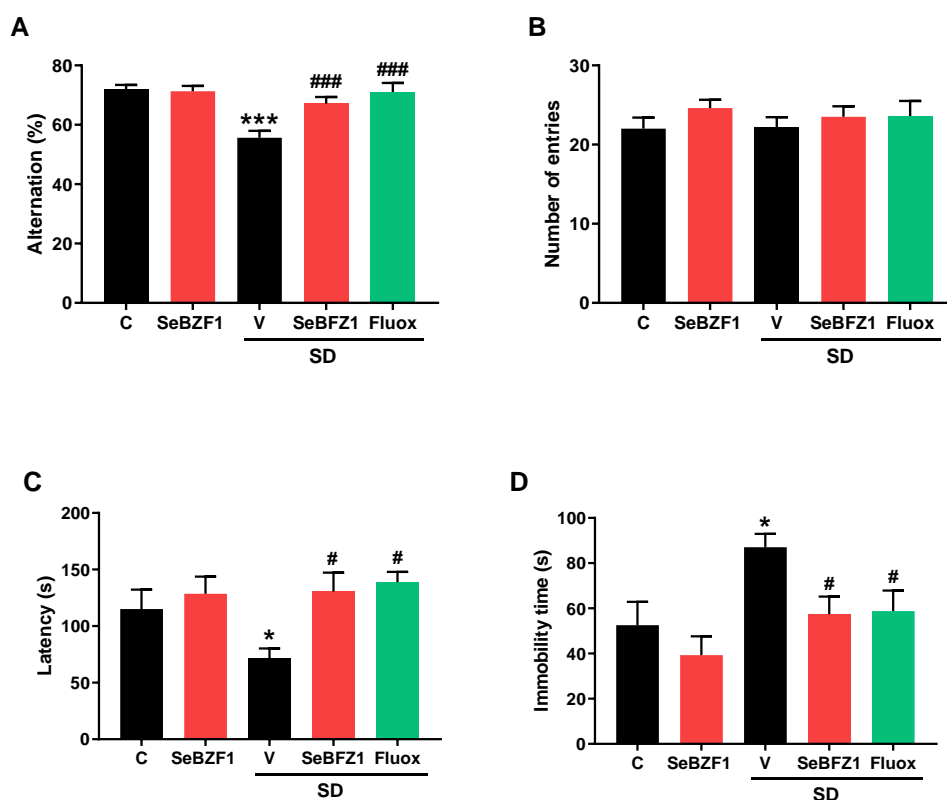
Os resultados foram avaliados através do software GraphPad Prism versão 8.2.0 e os dados paramétricos foram realizados através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Dunnett. Para avaliação de normalidade, o teste D'Agostino Pearson foi aplicado. Os resultados foram 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

Conforme demonstrado pela Figura 2A-B no TLY, os animais submetidos à privação de sono que receberam veículo apresentaram menor porcentagem de alternância espontânea correta quando comparados aos animais controles, e os animais privados de sono que receberam o composto SeBZF1 (5 mg/kg) e o medicamento de referência (fluoxetina, controle positivo) tiveram uma porcentagem comparável à de animais controle e composto *per se* [$F_{(4,45)} = 9,010$, $p < 0,0001$] (Figura

2A). Isso demonstra que o composto reverte o efeito prejudicial da privação do sono na memória exploratória. Não houve alterações significativas no número de entradas totais nos braços do labirinto (Figura 2B) ($F_{(4,45)} = 0.5703$, $P=0.6855$). Logo, a capacidade de explorar os braços não foi prejudicada pela privação do sono e o composto não foi capaz de alterar essa atividade.

No TSC, os animais submetidos à privação de sono tiveram um tempo de latência menor para entrar em imobilidade quando comparados aos animais controle. Por outro lado, os resultados de latência de animais privados de sono que receberam o composto SeBZF1 e o medicamento de referência foram significativamente diferentes do grupo privado de sono tratado com veículo e comparável aos animais controle (Figura 2C) [$F_{(4,45)} = 3,737$, $p=0,0104$]. O tratamento agudo de animais privados de sono com SeBZF1 e com o medicamento de referência (fluoxetina) causou uma diminuição significativa no tempo de imobilidade em relação aos animais privados de sono tratados com veículo (Figura 2D) [$F_{(4,45)} = 4,273$, $p = 0,0051$]. Destes dados, pode-se inferir que o SeBZF1 reverte o comportamento do tipo depressivo apresentado em animais privados do sono, mostrando um efeito similar ao fármaco antidepressivo fluoxetina, utilizado como fármaco antidepressivo de referência.



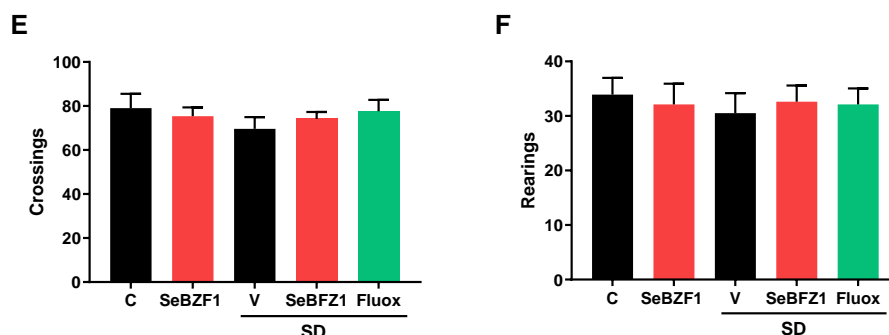


Figura 2. Efeitos do tratamento com SeBZF1 (5 mg/kg, i.g.) sobre o comportamento de animais privados de sono no TLY (A e B), TSC (C e D) e TCA (E e F). Fluoxetina (20 mg/kg, i.g.) foi utilizado como antidepressivo de referência. Os valores são expressos como a média \pm S.E.M. (n = 10 camundongos/grupo). *** $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle, ### $p < 0.001$ quando comparado ao grupo privação do sono + veículo. ANOVA de uma via seguida por teste de Newman-Keuls.

Nenhuma mudança significativa foi observada no número de cruzamentos (Figura 2E) e levantamentos dos animais (Figura 2F) no TCA ($p > 0,05$), indicando que o comportamento locomotor e exploratório dos animais está preservado em todos os grupos experimentais. A ausência de alterações no sistema locomotor/exploratório e os significativos efeitos encontrados em animais tratados com o controle positivo (fluoxetina) legitimam os efeitos terapêuticos do SeBZF1 em animais privados de sono.

4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, pode-se concluir que o composto SeBFZ1 (5 mg/kg) exerce uma ação protetora frente aos prejuízos neurocomportamentais induzidos por privação do sono em camundongos Swiss machos, apresentando-se como uma alternativa terapêutica para melhorar a memória exploratória e o comportamento do tipo depressivo. Este resultado foi validado pelo fármaco de referência fluoxetina, bem como pela ausência de alterações locomotoras em animais expostos ao SeBZF1, refletida pelo teste do campo aberto. Contudo, ainda são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo pelo qual o SeBZF1 exerce sua função.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESCKOW, E. M. et al. **Psychopharmacology (Berl)**. 237, 3149-3159, 2020.
- GALL, J. I. et al. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 102:109956, 2020.
- SAMPAIO, T. B. et al. **Behav Brain Res**, 386:112602, 2020.
- PIRES, G. N. et al. **Einstein (Sao Paulo)** 10(4): 519-523, 2012.
- SCHMITT, K. et al. **Ann Med** 48(1-2): 42-51, 2016.
- RODRIGUES, N. R. et al. **Free Radic Biol Med** 120: 395-406, 2018.
- STEWART, N. H. et al. **Chest** 156(5): 1022-1030, 2019.
- RASCH, B. et al. **Physiol Rev** 93(2): 681-766, 2013.
- LE, T. M. et al. **Neuroimage Clin** 14: 43-53, 2017.
- DOWNEY, D. et al. **J Psychopharmacol** 33(8): 1003-1014, 2019.
- SOUSA, G. M. J. et al. **Behav Brain Res** 412: 113410, 2021.