

EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO BENZOATO DE 3-[(4-FLUORFENIL)SELENIL]PROP-2-IN-1-ILA NO TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA EM CAMUNDONGOS

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; MARCELO HEINEMANN PRESA²; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ³; BENHUR GODOI³; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²

^{1,2} Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

³ Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) – Universidade Federal da Fronteira Sul

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico crônico e multifatorial, que tem uma sintomatologia heterogênea, incluindo humor deprimido, sentimento de culpa e de rejeição, anedonia, distúrbios de humor e de apetite e baixa autoestima como as principais apresentações clínicas, mas casos mais graves podem levar a ideias suicidas. Atualmente, 300 milhões de pessoas no mundo sofrem desse transtorno, e dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que durante a pandemia houve um aumento em cerca de 25% no número de casos de depressão (WHO, 2022).

Apesar de não ter sua fisiopatologia bem esclarecida, algumas teorias se propõem a explicar a depressão. A principal teoria e mais bem estabelecida é a hipótese monoaminérgica, que sugere que uma deficiência de monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina, na fenda sináptica seja a causa para a ocorrência do transtorno depressivo (COPPEN, 1967). A partir disso foram elaborados os tratamentos atuais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da monoamina oxidase (iMAO) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), muito utilizados na prática clínica como terapêutica para esse transtorno (LOCHMANN & RICHARDSON, 2019). Contudo, esses tratamentos apresentam um lento início de ação e muitos efeitos adversos (VILLAS BOAS *et al*, 2019), além de não serem eficazes em parte dos pacientes, e por isso é necessária a busca por novas alternativas terapêuticas.

Nesse sentido, os compostos orgânicos de selênio já demonstraram ter efeito do tipo antidepressivo em testes *in vivo* em camundongos, com uma atividade relacionada a modulação do sistema serotoninérgico (DA ROCHA *et al.*, 2023; PRESA *et al.*, 2023; GARCIA *et al.*, 2022). Novos compostos contendo grupamento éster e o elemento selênio foram recentemente sintetizados e já demonstraram efeito anticancerígeno em células de glioblastoma (GODOI *et al*, 2021). Uma dessas moléculas, o benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila, foi escolhida para estudos *in vivo* para avaliar o efeito do tipo depressivo em camundongos e o presente trabalho propõe trazer os resultados desses experimentos e investigação de uma curva dose-resposta desse composto.

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

O composto FSeB (Figura 1) foi sintetizado pelo Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) na Universidade

Federal da Fronteira Sul (UFFS), situada em Cerro Largo, RS, Brasil, e diluído em óleo de canola nas doses 0,5, 1, 5 mg/kg para administração intragástrica. Como controle positivo foi utilizada a fluoxetina (FLX), um ISRS utilizado como tratamento para o transtorno depressivo, na dose de 20 mg/kg, administrada pela mesma via.

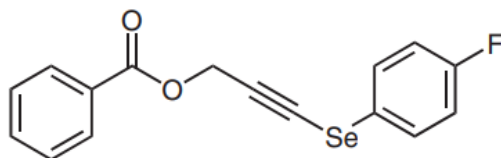


Figura 1 – Estrutura molecular do composto benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila (FSeB).

2.2 Animais

Para a realização dos testes comportamentais, foram utilizados camundongos machos *Swiss* adultos, pesando entre 25 e 35 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos em grupos em caixas separadas em uma sala com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) em um ciclo de 12h claro/12h escuro, com livre acesso à água e à comida e ambientados na sala de teste comportamental pelo menos uma hora antes do início do protocolo experimental. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos conforme as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEUA 010439/2023-01).

2.3 Protocolo experimental

A fim de delimitar uma curva dose-resposta, os animais foram divididos em 5 grupos ($n=7-9$). O grupo veículo recebeu óleo de canola, enquanto o grupo controle positivo recebeu a fluoxetina em uma dose de 20 mg/kg e nos demais grupos foram administradas, respectivamente, as doses 0,5, 1 e 5 mg/kg do composto FSeB, todos em um volume de 10 mL/kg. Todos os tratamentos foram feitos por via intragástrica. Após 30 minutos dos tratamentos foi realizado o TSC e 4 minutos antes desse teste o Teste do Campo Aberto (TCA).

2.4 Testes comportamentais

2.4.1 Teste de campo aberto (TCA): Conforme descrito por WALSH e CUMMINS, (1976), esse teste tem como objetivo avaliar possíveis alterações na capacidade locomotora e exploratória dos animais causadas pelos tratamentos administrados. Os camundongos foram colocados individualmente em uma caixa dividida em nove quadrantes e observados durante 4 minutos em que foram contabilizados os cruzamentos do animal entre os quadrantes e os levantamentos sobre as patas traseiras.

2.4.2 Teste de suspensão pela cauda (TSC): A fim de avaliar o comportamento do tipo depressivo dos animais, foi realizado o teste de suspensão pela cauda consoante método estabelecido por STERU, 1985. Em um aparato de madeira, os camundongos foram suspensos a 50 cm de altura e presos pela cauda com uma fita adesiva, ficando visualmente isolados. Durante 6 minutos foram contabilizados a latência para o primeiro episódio de imobilidade o tempo total de imobilidade do animal, que representa a falta de tentativa de fuga da situação aversiva.

2.5 Análise estatística

Verificou-se a normalidade dos dados por meio do teste de D'agostino e Pearson e os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M). Ademais, utilizou-se ANOVA de uma via para realizar as comparações entre os grupos, seguido pelo teste de *post-hoc* Newman-Keuls. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TSC é um teste padrão para avaliação do comportamento do tipo depressivo, uma vez que os animais são expostos a uma situação aversiva e, após algum tempo tentando escapar, tendem a ficar imóveis. Quanto maior o tempo de imobilidade e quanto mais rápido acontece o primeiro episódio de imobilidade, maior é o comportamento do tipo depressivo que o animal apresenta.

Na figura 2A é possível observar que a latência para o primeiro episódio de imobilidade foi significativamente aumentada nos grupos em que o composto FSeB foi administrado nas concentrações 0,5, 1 e 5 mg/kg em comparação ao grupo veículo. Enquanto isso, na figura 2B percebe-se uma redução do tempo total de imobilidade nos grupos tratados com diferentes doses de FSeB em comparação ao grupo veículo. Esses resultados demonstram que o composto FSeB teve um efeito do tipo antidepressivo nos camundongos no teste de suspensão pela cauda.

A fluoxetina, utilizada como controle positivo, também aumentou a latência para o primeiro episódio de imobilidade e reduziu o tempo total de imobilidade, validando o protocolo experimental.

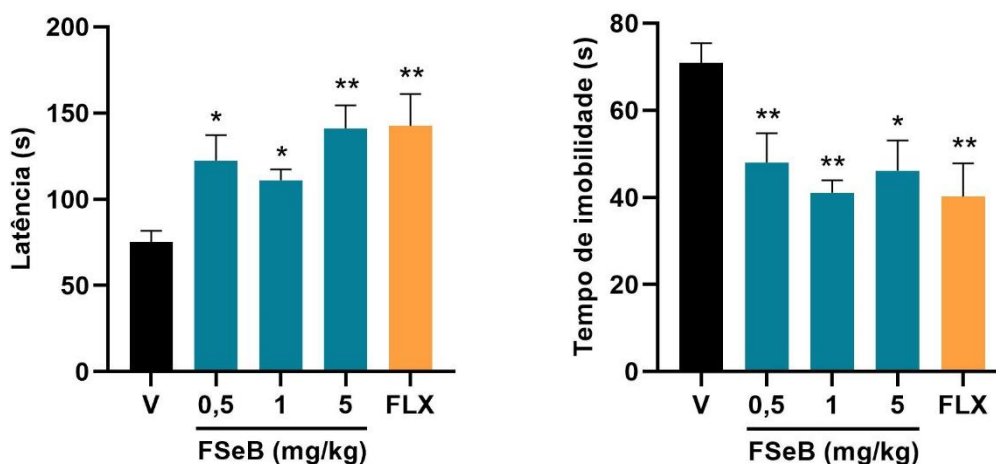


Figura 2 – Curvas de dose da FSeB (0,5, 1 e 5 mg/kg) no teste de suspensão pela cauda. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0.05$ quando comparado ao grupo controle, (**) $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle. (A) Latência para o primeiro episódio de imobilidade e (B) Tempo de imobilidade.

Além disso, em resultados não apresentados, no TCA não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao número de cruzamentos ou de levantamentos sobre as patas traseiras, apontando que os tratamentos não causaram alterações locomotoras nos animais.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados, o selenobenzoato FSeB apresentou efeito do tipo antidepressivo em camundongos no teste de suspensão pela causa em todas as doses testadas (0,5, 1 e 5 mg/kg) sem causar alterações locomotoras nesses animais. Futuramente serão realizados outros estudos para elucidar seu mecanismo de ação, sua toxicidade, além do efeito do composto em modelos de depressão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v.113, n.504, p.1237–1264, 1967.
- DA ROCHA M.J.; PIRES C.S.; PRESA M.H.; BESCKOW E.M.; NUNES G.D.; GOMES C.S.; PENTEADO F.; LENARDÃO E.J.; BORTOLATTO C.F.; BRÜNING C.A. Involvement of the serotonergic system in the antidepressant-like effect of 1-(phenylselanyl)-2-(p-tolyl)indolizine in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 2, p. 373-389, 2023.
- GARCIA C.S.; BESCKOW E.M.; DA SILVA ESPÍNDOLA C.N.; D'AVILA NUNES G.; ZUGE N.P.; DE AZEREDO M.P.; ROCHA M.J.D.; CARRARO JUNIOR L.R.; PENTEADO F.; GOMES C.S.; LENARDÃO E.J.; BORTOLATTO C.F.; BRÜNING C.A. Antidepressant-Like Effect of a Selenoindolizine in Mice: In Vivo and In Silico Evidence for the Involvement of the Serotonergic 5-HT_{2A/C} Receptors. **ACS Chem. Neurosci.** v.13, n. 12, p.1746-1755, 2022.
- GODOI, B., GRITZENCO, F., KAZMIERCZAK, J. C., ANJOS, T., SPERANÇA, A., PEIXOTO, M. L. B., GODOI, M., LEDEBUHR, K. N. B., BRÜNING, C. A., ZAMIN, L. L. Base-Free Synthesis and Synthetic Applications of Novel 3-(Organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl Esters: Promising Anticancer Agents. **Synthesis**, v. 53, n. 15, p. 2676–2688, 2021.
- LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handb Exp. Pharmacol.** v.250, p.135-144, 2019.
- PRESA M.H.; ROCHA M.J.D.; PIRES C.S.; LEDEBUHR K.N.B.; COSTA G.P.D.; ALVES D.; BORTOLATTO C.F.; BRÜNING C.A. Antidepressant-like Effect of 1-(2-(4-(4-Ethylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)ethan-1-one in Mice: Evidence of the Contribution of the Serotonergic System. **ACS Chem Neurosci.** v. 14, n. 12, p. 2333-2346, 2023.
- 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.
- WHO. World mental health report: transforming mental health for all. World mental health report: transforming mental health for all, Genebra, 16 Jun. 2022. Acessado em: 15. ago 2023. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>