



POSSÍVEL CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO E NORADRENÉRGICO NO EFEITO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA N-(3- (FENILENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA EM CAMUNDONGOS

JÚLIA KANTORSKI ALMEIDA¹; EVELYN MIANES BESCKOW¹; NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ²; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹.

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas - juliakalmeida7@gmail.com; evy591@gmail.com; cbortolatto@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

²Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos, Universidade Federal da Fronteira Sul - natalia.bkuntz@gmail.com; benhur.godoi@uffs.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Depressão Maior (TDM), conforme definido pelo DSM-5, compreende uma complexa gama de sinais e sintomas. Caracteriza-se como uma síndrome heterogênea, apresentando uma persistente presença de humor deprimido, anedonia e sintomas que englobam alterações nas atividades psicomotoras e cognitivas, incluindo sono e apetite (DSM-5, 2013; BEUREL et al., 2020). Essa condição é reconhecida como uma doença multifatorial, não sendo atribuída unicamente a uma causa específica. Ela é resultado de uma interação complexa entre fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, estruturais e sociais (BAIG-WARD et al., 2023).

Os antidepressivos atuais frequentemente demandam um período prolongado, em torno de duas a três semanas, para desenvolverem uma resposta terapêutica eficaz. No entanto, seus efeitos adversos se manifestam rapidamente, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. Entre os efeitos adversos mais recorrentes desses medicamentos estão náuseas, vômitos, aumento do apetite, ganho de peso, perturbações no sono e disfunções sexuais (DAVID et al., 2016).

Na busca de novas moléculas que possuam efeitos adversos reduzidos, e maior efetividade, compostos orgânicos contendo selênio já demonstraram propriedades antidepressivas, atuando na modulação das vias neuroquímicas relacionadas ao TDM. Esses compostos emergem como promissores candidatos ao desenvolvimento de novos tratamentos (BIRMAN et al., 2023).

Um desses compostos é a benzamida N-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB), que contém selênio e um núcleo de benzamida. Experimentos pré-clínicos em camundongos revelaram que a SePB possui um efeito tipo antidepressivo. Essa ação farmacológica parece estar associada ao sistema serotoninérgico, particularmente aos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ (BESCKOW et al., 2020).

Visando aprofundar o entendimento mecanístico da SePB, este estudo empregou um tratamento combinado de doses subefetivas de SePB e bupropiona, um fármaco antidepressivo que age inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina (NADAR et al., 2018), a fim de avaliar se o efeito do tipo antidepressivo da SePB poderia estar relacionado à modulação dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico.

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

A SePB (figura 1), foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Cerro Largo, e foi diluída em óleo de canola para administração intragástrica em camundongos, no volume de 10 mL/kg. A bupropiona foi adquirida da Sigma-Aldrich (St Louis, Missouri, USA) e diluída em solução salina 0,9% e administrada por via intraperitoneal (i.p.) no volume de 10 mL/kg.

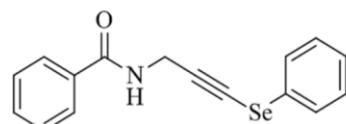


Figura 1. Estrutura química da benzamida *N*-(3-(fenilselenenil)prop-2-en-1-ilica (SePB).

2.2 Animais

Os testes foram realizados em camundongos adultos swiss machos, com cerca de 25 a 30 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEEA 4903-2017). Os grupos de animais foram acondicionados em caixas separadas, sob temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidos em um ciclo de 12h claro/12h escuro. A dieta foi constituída de ração comercial (GUABI, RS, Brasil) e água fresca *ad libitum*.

2.3 Procedimentos experimentais

Para investigar o papel dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico no efeito antidepressivo da SePB, os camundongos foram pré-tratados com uma dose subefetiva de bupropiona (3 mg/kg; via intraperitoneal) ou solução salina (0,9%; via intraperitoneal). Quinze minutos após o pré-tratamento, foi administrada a SePB (0,1 mg/kg; via intragástrica) ou óleo de canola (via intragástrica). O teste de suspensão da cauda (TSC) foi realizado 30 minutos após o tratamento. Adicionalmente, para eliminar possíveis efeitos sedativos, os camundongos tratados com SePB e bupropiona foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA), quatro minutos antes do TSC. No TSC, seguimos o protocolo descrito por Steru et al. (1985), avaliando os parâmetros de tempo de imobilidade e latência até o primeiro episódio de imobilidade. Quanto ao TCA, seguimos o procedimento de Walsh e Cummins (1976), mensurando o número de cruzamentos entre quadrantes e o número de levantamentos dos camundongos.

2.4. Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os camundongos que receberam apenas doses subefetivas de SePB ou bupropiona não apresentaram alterações na latência para a imobilidade nem no tempo total de imobilidade, quando comparados aos camundongos do grupo controle. Isso indica que, isoladamente e nas doses administradas, esses compostos não demonstraram efeito antidepressivo (Figura 2A e 2B).

Porém, um resultado diferente foi observado nos camundongos que foram submetidos ao tratamento combinado de bupropiona (3 mg/kg; via intraperitoneal) e SePB (0,1 mg/kg; via intragástrica). Nesse caso, houve um aumento na latência para o primeiro episódio de imobilidade (Figura 2A), bem como uma notável diminuição no tempo de imobilidade (Figura 2B), em comparação com os camundongos controle. Isso indica que a combinação da bupropiona com a SePB resultou em um efeito tipo antidepressivo nos camundongos.

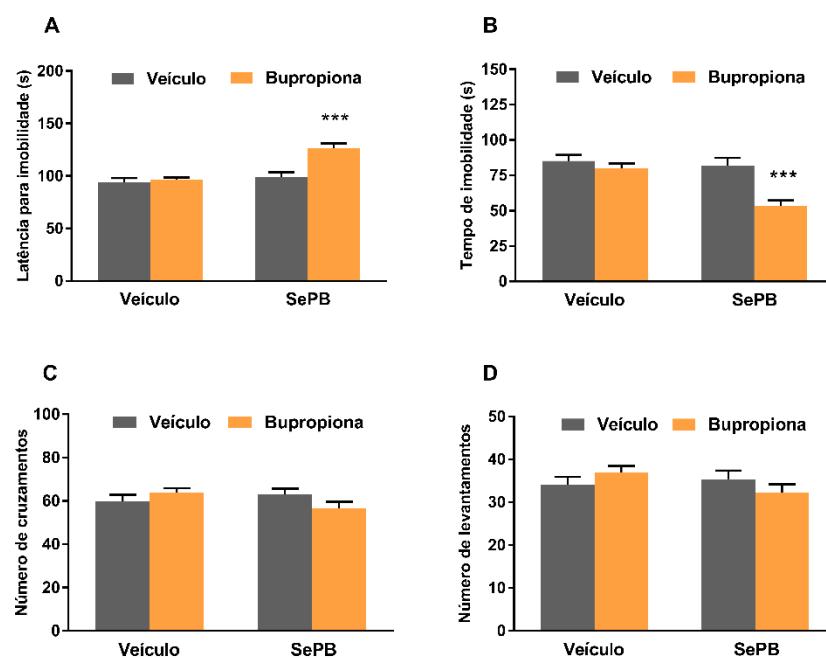


Figura 2. Efeito no TSC (A: latência para imobilidade; B: tempo de imobilidade) e no TCA (C: número de cruzamentos; D: número de levantamentos) do pré-tratamento com bupropiona (3 mg/kg, i.p.) 15 minutos antes da administração de SePB (0,1 mg/kg, i.g.). Número de animais por grupo = 10 -12. (*** p < 0,001 quando comparado ao grupo controle).

Em relação ao número de cruzamentos e de levantamentos (Figura 2C e 2D), não se observou alterações significativas em nenhum grupo de camundongos, quando comparados com o grupo controle.

Através da abordagem farmacológica que associa duas substâncias em suas doses subefetivas, conseguimos alcançar um efeito terapêutico tipo antidepressivo nos camundongos. Esse resultado sugere que o mecanismo de ação da SePB pode estar, até certo ponto, relacionado aos sistemas noradrenérgico e dopaminérgico. Será fundamental conduzir uma investigação mais detalhada desses sistemas para confirmar essa hipótese.



4. CONCLUSÕES

Conforme os resultados já apresentados, é possível sugerir que o mecanismo de ação da SePB pode ter alguma contribuição do sistema dopamínérigo e noradrenérgico. Esses resultados pré-clínicos nos mantêm otimistas na busca por novos fármacos efetivos para o tratamento da depressão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 2013.

BAIG-WARD, K. M.; JHA, M. K.; TRIVEDI, M.H. The Individual and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: An Overview. *Psychiatric Clinics of North America*, Estados Unidos. v.46, n.2, p. 211-226, 2023.

BIRMAN P.T.; CASARIL A.M.; ABENANTE L.; PENTEADO F.; BRÜNING C.A/, SAVEGNAGO L.; LENARDÃO E. J. Neuropharmacology of Organoselenium Compounds in Mental Disorders and Degenerative Diseases. *Curr Med Chem*. 2023;30(21):2357-2395.

BESCKOW, E. M.; NONEMACHER, N. T.; GARCIA, C. S.; DA SILVA ESPINDOLA, C. N. et al. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology (Berl)*, Alemanha, 2020.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble HHS Public Access. *Neuron*, Estados Unidos, v. 107, n.2, p.234-256, 2020.

DAVID, D. J.; GOURION, D. [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *L'Encephale*, França, v. 42, n.6, p.553-561, 2016.

NADAR, J. S.; KALE, P. P.; KADU, P.K.; PRABHAVALKAR, K.; DHANGAR, R. Potentiation of Antidepressant Effects of Agomelatine and Bupropion by Hesperidin in Mice. *Neurology Research International*, India, v. 2018, 2018.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull*, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.