

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

CAMILA SIMÕES PIRES¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; MARCELO HEINEMANN PRESA³; NARRYMAN PINTO ZUGE⁴; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁵; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁶.

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

²Universidade Federal de Pelotas – marciajr_15@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – marcelopresa123@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – cbortolato@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – cabruning@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) caracteriza-se como um transtorno psiquiátrico crônico onde o paciente apresenta humor deprimido, disfunção cognitiva, incapacidade de sentir prazer, anedonia, sentimento de culpa, diminuição de energia, baixa autoestima, sono perturbado ou falta de apetite e concentração (MALHI E MANN, 2018; REHM E SHIELD, 2019; HARALD e GORDON, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2020; RIGA *et al.*, 2020). Este transtorno possui alta morbidade e taxa de recorrência, além de que tem sido sugerido por pesquisadores que a depressão pode ser de base genética enquanto outros sugerem que a depressão tem base biológica, psicossocial, de personalidade, entre outros (GOHAR *et al.*, 2012; SHAO E ZHU, 2020).

O mecanismo fisiopatológico da depressão ainda não é bem compreendido, mas entre as evidências neurobiológicas existentes que alteram o funcionamento cerebral, a mais aceita atualmente a respeito da etiologia da depressão é a teoria monoaminérgica (SHAO E ZHU, 2020). Esta teoria relata que o déficit ou alteração dos neurotransmissores monoaminérgicos do sistema nervoso central, como dopamina, noradrenalina e serotonina, pode causar o transtorno depressivo. Ainda assim, dos antidepressivos existentes no mercado, a maioria apresenta lento início de ação e vários efeitos adversos (PÁEZ-PEREDA, 2005, AKIL *et al.*, 2018). Dessa forma, mostra-se importante a busca por novos antidepressivos que hajam de forma mais efetiva no tratamento da depressão.

Quando selênio foi adicionado a uma benzamida observaram-se propriedades antidepressivas (BESCKOW *et al.*, 2020). A benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (BSCF₃) (Figura 1) já mostrou propriedades farmacológicas via modulação do sistema serotoninérgico através dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT₃. Assim, o objetivo deste trabalho foi ampliar o entendimento acerca do mecanismo de ação da BSCF₃ avaliando o envolvimento do sistema dopaminérgico no efeito do tipo antidepressivo apresentado pela BSCF₃ em camundongos.

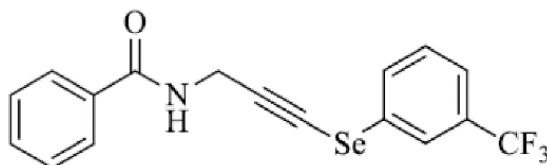


Figura 1. Estrutura química da benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica)

2. METODOLOGIA

2.1 Composto

A síntese da BSCF₃ (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. A BSCF₃ foi solubilizada em óleo de canola para administração intragástrica na dose de 50 mg/kg.

2.2 Antagonistas do sistema dopaminérgico

Os antagonistas do sistema dopaminérgico utilizados neste trabalho foram o SCH 23390, antagonista seletivo dos receptores D₁, administrado na dose de 0,01 mg/kg, subcutaneamente e o haloperidol, antagonista não seletivo dos receptores D₂, na dose de 0,05 mg/kg, administrado intraperitonealmente.

2.3 Animais e testes comportamentais

Foram utilizados nos testes realizados camundongos machos adultos (2 meses) da espécie *Swiss*, linhagem *Mus musculus*, com peso entre 25 e 35 gramas provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os grupos de animais foram separados por caixas e tiveram dieta *ad libitum* composta por ração comercial e água fresca, sendo mantidos sob temperatura de 22 ± 2°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 (CEUA 28792-2020). Foi realizado o tratamento com os antagonistas SCH 23390 e haloperidol, após 15 minutos foi feita a administração do composto e os testes comportamentais iniciaram 30 minutos depois. 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 a 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 BSCF₃ na dose de 50 mg/kg frente aos antagonistas haloperidol e SCH 23390. 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°C por 6 minutos. Os animais ao serem colocados no cilindro com água tentam escapar dessa situação desfavorável optando então, pela natação ou flutuação. 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 SCH 23390, que é antagonista seletivo do receptor D₁. Este antagonista bloqueou o aumento no tempo de latência e impediu a redução do tempo total de imobilidade dos camundongos induzidos pela BSCF₃ (50 mg/kg, i.g.), como mostrados nas figuras 2a ($F_{(1,34)} = 5.913$, $p = 0.0204$) e 2b ($F_{(1,34)} = 5.516$, $p = 0.0248$), respectivamente. A análise dos dados mostrou também que o haloperidol, antagonista não seletivo dos receptores D₂, bloqueou o aumento no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (Figura 2c, $F_{(1,34)} = 11.99$, $p = 0.0015$) e impediu a redução do tempo total de imobilidade dos camundongos no TNF, após tratamento com BSCF₃ (Figura 2d, $F_{(1,34)} = 4.332$, $p = 0.0450$). A atividade locomotora dos animais, bem como a atividade exploratória, no TCA, não foram alteradas pelo tratamento com a BSCF₃ (dados não mostrados).

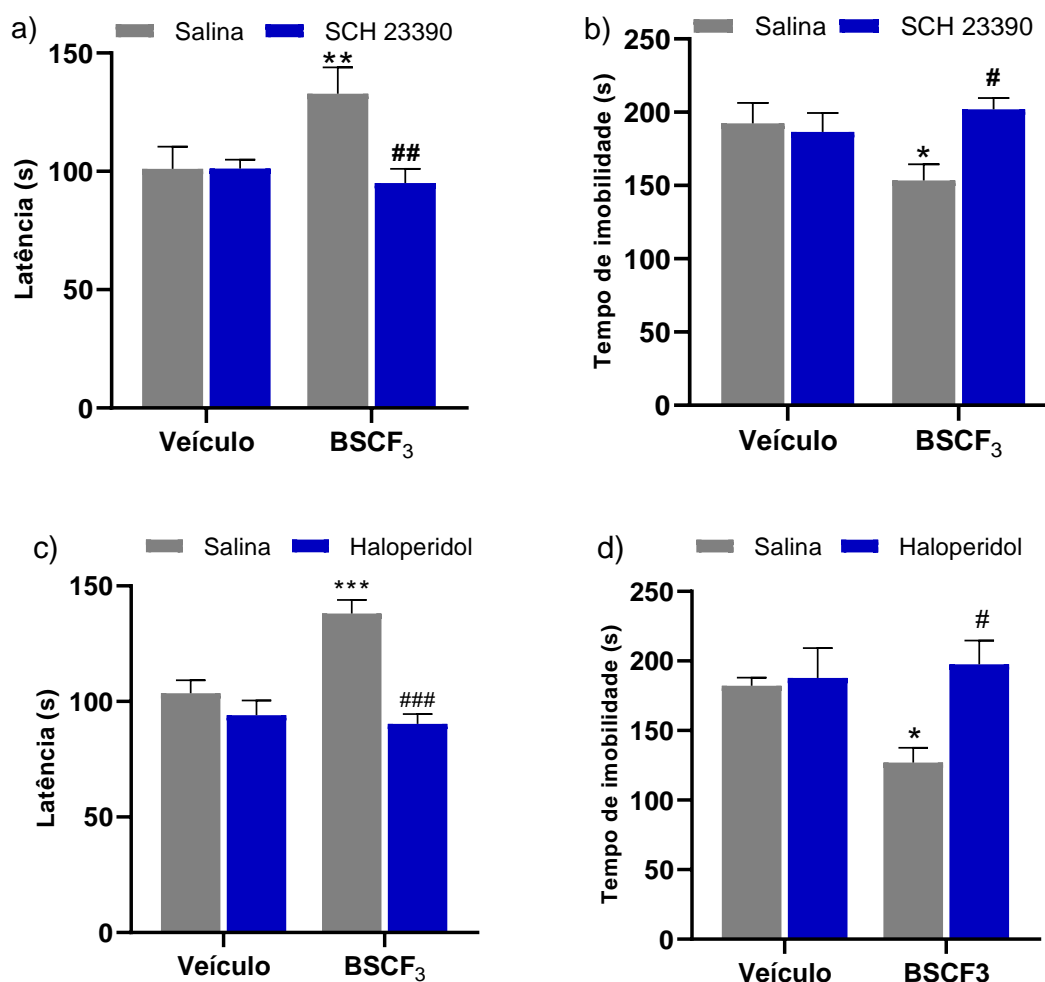


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com (a e b) haloperidol (0,05 mg/kg, i.p.), (c e d) SCH 23390 (0,01 mg/kg, s.c.) no efeito do tipo-antidepressivo da BSCF₃ (50 mg/kg, i.g.) no TNF em camundongos. (***) $p < 0,0001$ comparado com o grupo controle; (###) $p < 0,0001$ comparado com o grupo BSCF₃. Abreviações: BSCF₃: benzamida N-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica).

4. CONCLUSÕES

Este trabalho revelou o envolvimento do sistema dopaminérgico com o efeito antidepressivo apresentado pela BSCF₃, sendo especificado pela modulação do receptor D₁ e D₂. Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias no tratamento da depressão. Entretanto, continuam sendo necessários mais estudos para a compreensão de outros mecanismos de ação envolvidos no efeito antidepressivo do BSCF₃.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MALHI, G. S., MANN, J. J. Depression. **Lancet**, v. 392, p. 2299–2312, 2018.
- REHM, J., SHIELD, K. D. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. **Curr. Psychiatry Rep.**, v. 21 (2), p. 10, 2019.
- 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.
- SHAO, X. J., ZHU, G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 1-19, 2020.
- 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.