

PAPEL DO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO NO COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO INDUZIDO POR REPETIDA PRIVAÇÃO DO SONO EM CAMUNDONGOS

LUCIANE DA SILVA GONÇALVES¹; ANDRIÉLI SIEMIONKO LACERDA²;
NATÁLIA GONÇALVES TAVARES³; JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO⁴;
CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁵; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel), LABIONEM – nanalsgoncalves1978@gmail.com;

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel), LABIONEM – andrielislacerda@hotmail.com;

³Universidade Federal de Pelotas (UFPel), LABIONEM – natalia10.g.tavares@gmail.com;

⁴Universidade Federal de Goiás (UFG), Instituto de Química – zeneto.qmc@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPel), LABIONEM – cabruning@yahoo.com.br;

⁶Universidade Federal de Pelotas (UFPel), LABIONEM – cbortolato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As interrupções na duração e eficiência do sono acarretam diversos efeitos neurocomportamentais, incluindo os estados depressivos (TSUNO & RITCHIE, 2005; PIRES et al. 2012), mas a causa desta relação permanece a ser elucidada (LUSTBERG & REYNOLDS, 2000). A longo prazo, o sono insuficiente pode trazer repercussões graves para a saúde e predispor indivíduos a doenças psiquiátricas (SCHMITT et al. 2016; RODRIGUES et al. 2018; STEWART & ARORA 2019). A depressão é mais do que apenas tristeza, é uma falta de energia e diminuição acentuada do interesse de forma geral (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION DEPRESSION, 2021). Além disso, foi demonstrado que a privação do sono perturba a memória de trabalho tanto em humanos (DURMER & DINGES, 2005) quanto em roedores (LIMA et al. 2014; SOUSA et al. 2021).

Estudos têm demonstrado que as ações do tratamento com o composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), mediadas por vias serotoninérgica, dopaminérgica e glutamatérgica, proporcionam efeito similar ao antidepressivo em camundongos Swiss (GALL et al., 2020; RECH et al., 2023). Nesse contexto, o presente trabalho objetivou avaliar os efeitos de um tratamento subcrônico com SeBZF1 na memória exploratória e comportamento do tipo depressivo em camundongos Swiss machos que sofreram privação repetida do sono (PRS).

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos (25 – 35g). Os animais foram mantidos em condições de temperatura controlada (22 ± 1 °C), em um ciclo de 12h claro/12h escuro e com livre acesso à água e comida. Os procedimentos realizados foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (14917-2020).

2.2 Droga

O composto SeBZF1 (Figura 1) foi sintetizado de acordo com Gay et al. (2010). 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.

2.3 Design experimental

Foi realizada PRS por 3 dias. 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 das doses de 1 e 5 mg/kg (i.g.) de SeBZF1 ou seu veículo (óleo de canola) repetidamente ao longo de 7 dias. O citalopram (20 mg/kg, i.p.), derivado bicíclico do isobenzofurano, foi usado como um controle positivo para assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos neste teste.

Um dia após o último tratamento, os camundongos foram testados no teste do campo aberto (TCA) (4 min) para avaliação da atividade locomotora e exploratória e, subsequentemente, ao treino do teste do labirinto em Y (TLY) (5 min). Após 30 minutos, o TLY (5 min) foi realizado para avaliação da memória. No treino do TLY (5 min) o animal explorava os braços sendo que um deles continha uma porta. Trinta minutos depois, a porta foi retirada e foi observado se o animal explorava o braço novo e por quanto tempo.

Em outro conjunto experimental, foi feito o teste do nado forçado (TNF) por 6 min, também precedido por TCA, no qual foi avaliado o tempo de imobilidade do animal flutuando, incluindo-se também a avaliação do tempo de latência para entrar em imobilidade pela primeira vez, com o intuito de averiguar o comportamento do tipo depressivo (WALSH & CUMMINS, 1976; PORSOLT et al. 1977; PANIZ et al. 2014).

2.4 Análise estatística

Os resultados foram avaliados através do software GraphPad Prism versão 8.2.0 e os dados foram realizados através da análise de variância ANOVA de uma via seguida por teste de Newman-keuls. 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

A Figura 2A-B mostra os resultados obtidos no TLY. Conforme ilustrado na Figura 2A [$F_{(4,55)} = 3,175$, $p < 0,05$], os animais submetidos à PRS que receberam veículo apresentaram menor tempo no braço novo quando comparados aos animais controles. Os animais privados de sono que receberam o composto SeBZF1 doses (1 e 5 mg/kg) e o fármaco de referência (citalopram) tiveram uma porcentagem comparável à de animais controle e de PRS. Isso demonstra que o composto pode atenuar o efeito prejudicial da PRS na memória exploratória, porém não de maneira significativa. Não houve alterações significativas no número de entradas no braço novo do labirinto (Figura 2B) ($F_{(4,55)} = 1,091$, $p = 0,3702$). Logo, a capacidade motora de exploração não foi prejudicada pela PRS e pelos tratamentos.

No TNF, os animais submetidos à PRS 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 na dose 1 mg/kg foram significativamente diferentes do grupo privado de sono tratado com veículo e comparável aos animais controle (Figura 2C) [$F_{(4,35)} = 6,692$, $p = 0,0004$]. O tratamento repetido de animais privados de sono com SeBZF1 em ambas as doses (1 e 5 mg/kg) e com o medicamento de referência (citalopram) causou uma diminuição significativa no tempo de imobilidade em

relação aos animais privados de sono tratados com veículo (Figura 2D) [$F_{(4,35)} = 6,906$, $p=0,0003$]. Destes dados, pode-se inferir que o SeBZF1 reverte o comportamento do tipo depressivo apresentado em animais repetidamente privados do sono, mostrando um efeito similar ao fármaco antidepressivo citalopram, utilizado como fármaco antidepressivo de referência.

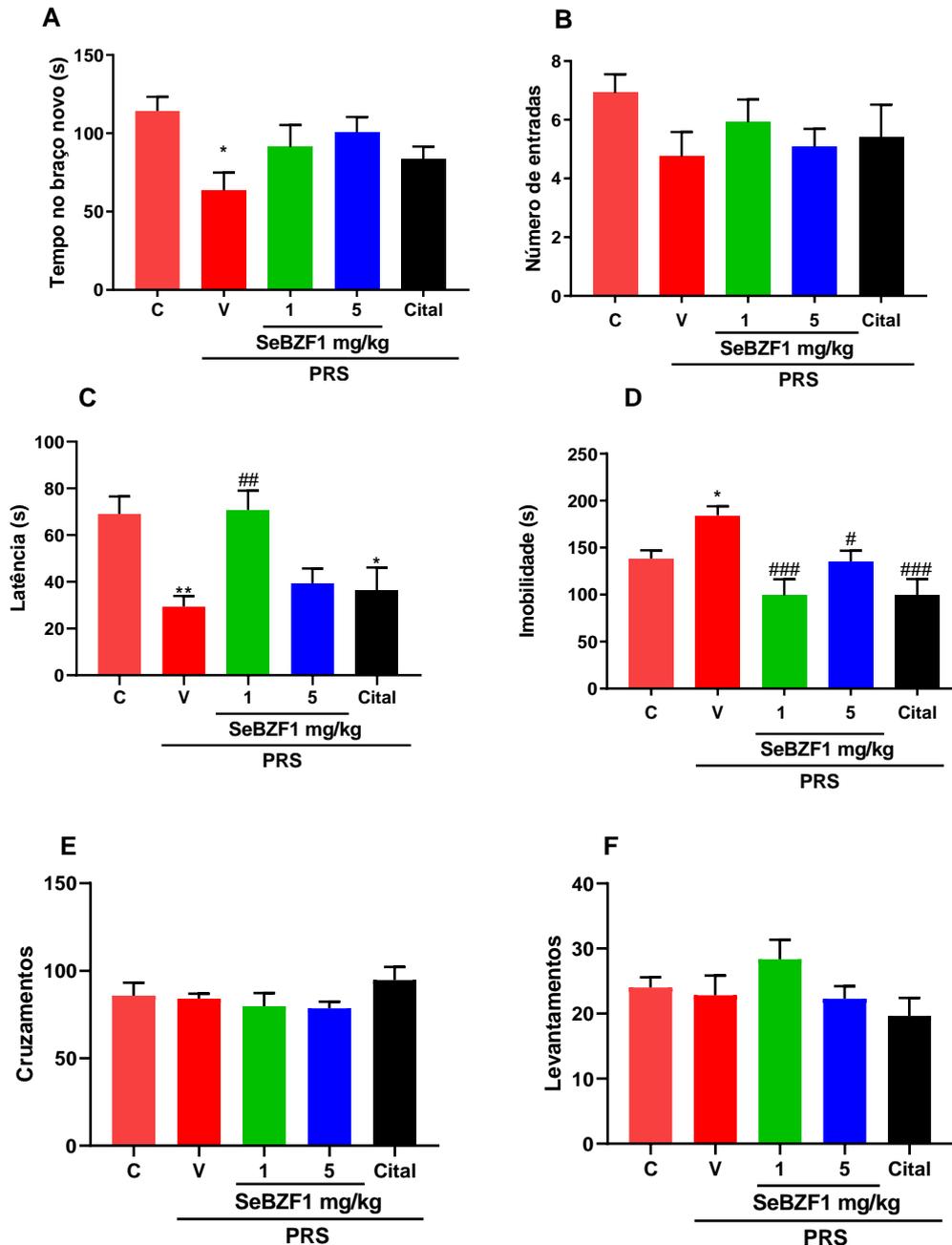


Figura 2. Efeitos do tratamento com SeBZF1 (5 mg/kg, i.g.) sobre o comportamento de animais privados repetidamente de sono no TLY (A e B), TNF (C e D) e TCA (E e F). Citalopram (20 mg/kg, i.g.) foi utilizado como antidepressivo de referência. Os valores são expressos como a média \pm S.E.M. ($n = 8-12$ 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. Abreviações: C – controle; V – veículo; Cital – citalopram.

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 no TCA e os significativos efeitos encontrados em animais tratados com o controle positivo (citalopram) no TNF legitimam os efeitos terapêuticos do SeBZF1 em animais privados de sono. De fato, ações psicoestimulantes ou sedativas de fármacos podem gerar viés de interpretação no TNF, mas podem ser descartadas por um triagem no TCA. Além disso, o uso de drogas antidepressivas de referência nos reforça a validade preditiva do teste aplicado (TNF).

4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, pode-se concluir que o composto SeBFZ1 exerce uma ação protetora frente aos prejuízos neurocomportamentais induzidos por PRS em camundongos Swiss machos, apresentando-se como uma alternativa terapêutica para amenizar o prejuízo cognitivo e tratar os sintomas depressivos. Nossos dados foram validados pelo fármaco de referência citalopram, bem como pela ausência de alterações locomotoras em animais expostos ao SeBZF1, refletida pelo TCA. Contudo, ainda são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo pelo qual o SeBZF1 exerce sua função.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychological Association Depression.
online: <https://www.apa.org/topics/depression/>
- DURMER & DINGES. **Semin Neurol**, 25(1):117-29, 2005.
- GALL, J. I. et al. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 102:109956, 2020.
- GAY et al. **Neuropharmacology**, 59(3):172-179, 2010.
- LIMA, A.M.M et al. **Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, 387:399, 2014.
- LUSTBERG, L. et al. **Sleep Med. Rev.** 4 (3), 253:262, 2000.
- PANIZ et al. **Metab Brain Dis**, 29(3):645-654, 2014.
- PIRES, G. N. et al. **Einstein (Sao Paulo)**, 10(4):519-523, 2012.
- PORSOLT et al. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, 229(2): 327-336, 1977.
- RECH, T. et al. **ACS Chem Neurosci**, 14(6), 1181:1192, 2023.
- RODRIGUES, N. R. et al. **Free Radic Biol Med**, 120:395-406, 2018.
- SCHMITT, K. et al. **Ann Med**, 48(1-2):42-51, 2016.
- SOUSA, G. M. J. et al. **Behav Brain Res**, 412:113410, 2021.
- STEWART, N. H. et al. **Chest**, 156(5):1022-1030, 2019.
- TSUNO N. et al. **J Clin Psychiatry**, 66(10):1254-1269, 2005.
- WALSH & CUMMINS, **Psychol Bull**, 83(3): 482-504, 1976.