

AÇÃO DO 2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO FRENTE ÀS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E REDOX INDUZIDAS PELA ADMINISTRAÇÃO SUBCRÔNICA DE DEXAMETASONA

DIANER NORNBERTG STRELOW¹; MARIANA PARRON PAIM²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH³; JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO⁴; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁵; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas - strelowdianer@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas - maa_paim@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas - taisteixeira.r@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Goiás - zeneto.qmc@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br*

⁶*Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma desordem mental grave e altamente recorrente que afeta mais de 300 milhões de pessoas. A complexidade desse transtorno origina-se na variedade de mecanismos neurológicos, genéticos e neuroendócrinos envolvidos no seu desenvolvimento, caracterizando a depressão como uma doença multifatorial (CHAND e ARIF, 2023). O tratamento da depressão compreende principalmente psicoterapia e tratamento farmacológico, mas apesar de sua eficácia e segurança, vários antidepressivos atualmente disponíveis apresentam limitações (BANSAL et al., 2022).

Além disso, grande parte dos pacientes sofre com a coexistência de múltiplas condições psiquiátricas, conhecidas como comorbidades, sendo o prejuízo cognitivo uma das mais relevantes (XIE et al., 2023). Conhecendo as limitações dos tratamentos disponíveis para a depressão e o declínio cognitivo, é importante o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. Nesse sentido, modelos animais são excelentes ferramentas para a triagem de fármacos, sendo já reportado que a administração de glicocorticoides, como a dexametasona, pode induzir comportamentos fenotípicos de depressão, bem como alterações moleculares na região do córtex pré-frontal (CPF) (LAAZIZ et al., 2022).

Nesse contexto, o composto orgânico de selênio, 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), vem se destacando como um potencial fármaco antidepressivo, apresentando também efeito sobre a memória e ação antioxidante *ex vivo* (GONÇALVES et al., 2024). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar o potencial farmacológico do SeBZF1 frente a um protocolo envolvendo alterações comportamentais induzidas pela administração subcrônica de dexametasona em camundongos fêmeas e avaliar os parâmetros do estado redox no CPF.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (25-35 g) obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Os animais foram mantidos em condições padrão, com livre acesso à água e comida. Todos os experimentos realizados foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPel 11074-2020). O composto SeBZF1 (Figura 1), sintetizado de acordo com a metodologia descrita por Blödorn et al. (2022), foi dissolvido em óleo de canola e administrado pela via intragástrica (i.g.). A dexametasona foi diluída em

solução salina (0,9%) e administrada pela via intraperitoneal (i.p.). Todas as substâncias foram administradas em um volume fixo de 10 ml/kg.

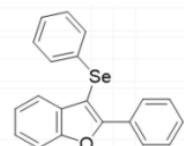


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1.

Em relação ao protocolo experimental, foi investigado o potencial efeito do SeBZF1 em reverter o comportamento do tipo depressivo e o déficit de memória causados pela administração subcrônica de dexametasona ($n=9-12$ animais/grupo). Os animais receberam diariamente a administração de dexametasona (2 mg/kg, i.p.) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia, 30 min antes da dexametasona, os animais foram tratados com o SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg, i.g.) ou seu veículo. A fluoxetina (5 mg/kg, i.g.) foi utilizada como controle positivo. No 22º dia, os animais foram submetidos ao teste de campo aberto (TCA) por 5 min para avaliar a atividade locomotora e exploratória, conforme descrito por Walsh e Cummins (1976), e para a ambientação do animal ao aparato.

No 23º dia foi realizado o treinamento para o teste de reconhecimento de objeto (TRO), no qual os animais exploram dois objetivos idênticos durante 5 min. Após 24 horas, foram expostos a um objeto familiar e um novo, e o tempo de exploração do objeto novo foi medido para avaliar a memória de reconhecimento por 5 min (ROSA et al., 2003). A seguir, os animais foram submetidos ao teste de nado forçado (TNF), no qual durante 6 min foram avaliados a latência para imobilidade e o tempo total de imobilidade, relacionados ao comportamento do tipo depressivo (PORSLT et al., 1977). Após os testes, os animais foram eutanasiados e foi coletada a região do CPF para a análise de marcadores do estado redox. Foi realizada a determinação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), conforme descrito por Ali et al. (1992) e Esterbauer e Cheeseman (1990), respectivamente.

A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism (versão 8.2.0.). As comparações entre os grupos foram realizadas através da análise ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), sendo valores de $p<0,05$ considerados significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O efeito do SeBZF1 frente à administração subcrônica de dexametasona em camundongos fêmeas pode ser observado na Figura 2. A análise ANOVA de uma via revelou uma diferença significativa nos parâmetros latência para o primeiro episódio de imobilidade (Fig. 2A) [$F_{(6,69)} = 15,86$; $p<0,0001$] e tempo total de imobilidade (Fig. 2B) [$F_{(6,69)} = 45,56$; $p<0,0001$] no TNF. Em relação ao TRO, a análise estatística demonstrou que houve diferença significativa entre os grupos em relação à preferência exploratória no dia do teste (Fig. 2D) [$F_{(6,69)} = 16,67$; $p<0,0001$], mas não durante o treinamento (Fig. 2C) [$F_{(6,69)} = 1,103$; $p=0,3694$].

A análise *post hoc* de Newman-Keuls demonstrou que o grupo induzido (dexametasona + óleo de canola) apresentou redução da latência para o primeiro episódio de imobilidade e aumento do tempo total de imobilidade em relação ao grupo controle (salina + óleo de canola) estatisticamente significativa ($p<0,01$ e

($p<0,001$, respectivamente). Estes resultados demonstram a indução do comportamento do tipo depressivo no TNF, que está relacionado com o aumento da imobilidade dos animais frente a uma situação inescapável. Por outro lado, os animais que receberam a dexametasona e o SeBZF1 nas doses de 1 ou 5 mg/kg apresentaram de forma significativa um aumento no tempo de latência para imobilidade e redução do tempo total de imobilidade ($p<0,001$), demonstrando o efeito do tipo antidepressivo do composto. O controle positivo também apresentou efeito no TNF, como esperado.

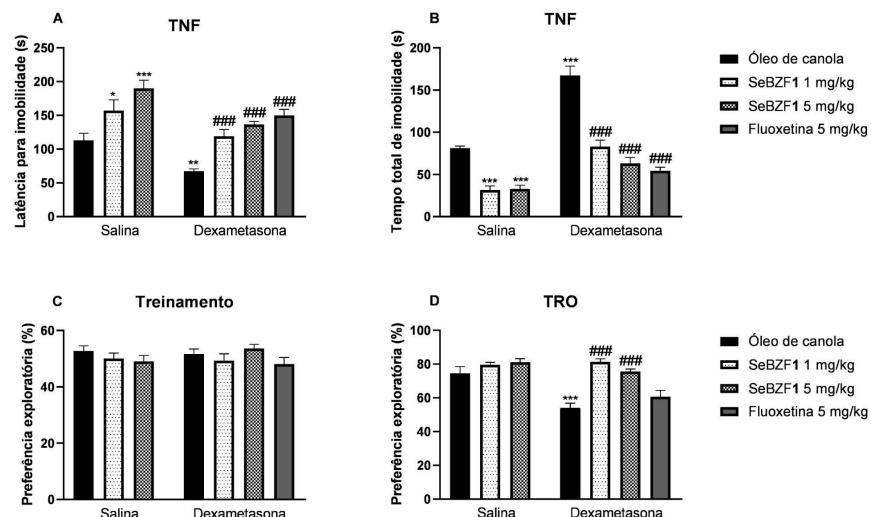


Figura 2. Efeitos do SeBZF1 frente à administração subcrônica de dexametasona no TNF e TRO. (2A) Latência para imobilidade e (2B) tempo total de imobilidade no TNF; (2C) preferência exploratória no treinamento e (2D) preferência exploratória no TRO. Média \pm E.P.M. ($n=9$ -12 animais/grupo). * $p<0,05$, ** $p<0,01$ e *** $p<0,001$ comparado ao controle; # $p<0,01$ e ### $p<0,001$ comparado ao grupo induzido. ANOVA de uma via/teste *post hoc* de Newman–Keuls.

Em relação ao efeito do SeBZF1 sobre a memória, a análise *post hoc* revelou uma redução significativa da preferência exploratória no TRO do grupo induzido comparado ao controle, indicando o prejuízo da dexametasona sobre a memória de reconhecimento ($p<0,001$). Em contrapartida, quando os animais tratados com dexametasona receberam o composto nas doses de 1 ou 5 mg/kg, houve o aumento da preferência exploratória em relação ao grupo induzido ($p<0,001$). Estes resultados sugerem que o SeBZF1 atue de forma protetora sobre a memória de reconhecimento, sendo já constatado seu efeito sobre a memória espacial (GONÇALVES et al., 2024). Ademais, não foram observadas diferenças significativas em relação ao número de cruzamentos [$F_{(6,69)}=1,052$; $p=0,3999$] e número de levantamentos sobre as patas posteriores [$F_{(6,69)}=0,2609$; $p=0,9531$] no TCA (dados não mostrados), demonstrando que não houve alteração nos parâmetros locomotores e exploratórios dos animais.

A avaliação do estado redox em CPF pode ser observada na Figura 3. A análise ANOVA de uma via revelou uma diferença estatística entre os grupos nos níveis de ROS [$F_{(5,46)}=13,31$; $p<0,0001$] e TBARS [$F_{(5,46)}=6,674$; $p<0,0001$]. O tratamento com o SeBZF1 na dose de 5 mg/kg foi capaz de reduzir os níveis de ROS e TBARS quando comparado ao grupo induzido ($p<0,001$ e $p<0,01$), protegendo o CPF contra os efeitos pró-oxidantes da dexametasona, elucidados também em estudos anteriores (HECK et al., 2019).

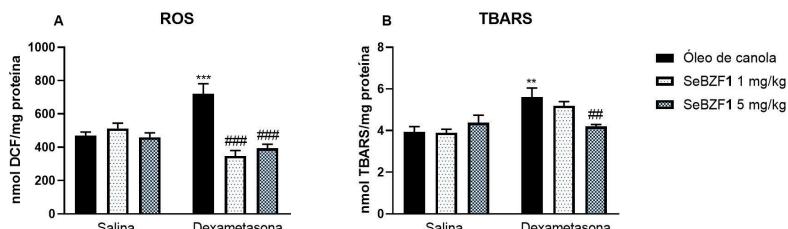


Figura 3. Efeitos do SeBZF1 sobre o estado redox no CPF de camundongos expostos à dexametasona. Média ± E.P.M. (n=8-10 animais/grupo). **p<0,01 e ***p<0,001 comparado ao controle; ##p<0,01 e ###p<0,001 comparado ao grupo induzido. ANOVA de uma via/teste post hoc de Newman–Keuls.

4. CONCLUSÕES

Com base nas evidências apresentadas, conclui-se que o SeBZF1 apresentou um papel protetor frente aos prejuízos comportamentais induzidos pela administração subcrônica de dexametasona em camundongos fêmeas. Ademais, os resultados das análises de estresse oxidativo sugerem um possível mecanismo de ação do composto neste protocolo pré-clínico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, F. et al. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**, v. 13, p. 637–648, 1992.
- BANSAL, N. et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. **BJPsych Open**, v. 8, n. 5, e16, 2022.
- BLÖDORN, G. B. et al. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-benzo [b] chalcogenophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 40, e202200775, 2022.
- CHAND, S. P.; ARIF, H. Depression. [Updated 2023 Jul 17]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 407–421, 1990.
- GONÇALVES, L. S. et al. Acute 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran treatment reverses the neurobehavioral alterations induced by sleep deprivation in mice. **Biochemical Pharmacology**, v. 226, p. 116339, 2024.
- HECK, S. O. et al. 4,4'-Dichlorodiphenyl diselenide reverses a depressive-like phenotype, modulates prefrontal cortical oxidative stress and dysregulated glutamatergic neurotransmission induced by subchronic dexamethasone exposure to mice. **Journal of Psychiatric Research**, v. 116, p. 61-68, 2019.
- LAAZIZ, A. et al. Chronic clomipramine treatment reverses depressogenic-like effects of a chronic treatment with dexamethasone in rats. **IBRO Neuroscience Reports**, v. 13, p. 147–155, 2022.
- PORSOLT, R. D. et al. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730–732, 1977.
- ROSA, R. M. et al. Facilitation of long-term object recognition memory by pretraining administration of diphenyl diselenide in mice. **Neuroscience Letters**, v. 341, p. 217–220, 2003.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.
- XIE, C. et al. A shared neural basis underlying psychiatric comorbidity. **Nature Medicine**, v. 29, p. 1232–1242, 2023.