

## EFEITO DO TIPO-ANTIDEPRESSIVO E ANTINOCICEPTIVO DA 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA EM UM MODELO DE FIBROMIALGIA INDUZIDA POR RESERPINA EM CAMUNDONGOS FÊMEAS

ANA PAULA B. WILLE<sup>1</sup>; VANESSA M. E. DA ROCHA<sup>2</sup>; KETLYN P. DA MOTTA<sup>3</sup>; ALLYA L. M. EID<sup>4</sup>; DIEGO ALVES<sup>5</sup>; ETHEL A. WILHELM<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – anapaulabonatowille@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – vnsmacedo@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – mottaketlyn@yahoo.com.br

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – allya.larroza@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome reumatológica que afeta cerca de 2,7% da população mundial, sendo mais prevalente em mulheres entre 30 e 50 anos (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Embora a dor crônica generalizada seja o principal sintoma relatado, a depressão é uma comorbidade frequentemente associada (SINGH et al., 2019). Estudos indicam que pacientes com dor crônica apresentam maior prevalência de depressão em comparação àqueles sem dor, sugerindo uma possível interconexão fisiopatológica entre essas condições (YEPEZ et al. 2022). No entanto, essa relação envolve múltiplos fatores neurobiológicos que ainda não são totalmente compreendidos (SINGH et al., 2021).

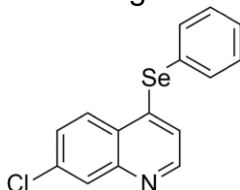
Pesquisas sugerem que a fisiopatologia da fibromialgia esteja associada à diminuição dos níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos, o que contribui para os sintomas dolorosos e depressivos observados clinicamente (SINGH et al., 2019). De fato, as monoaminas são fundamentais para a regulação da atividade neuronal central e periférica, exercendo um papel essencial na modulação da dor e do humor (GOEBEL et al. 2021). A enzima monoamina oxidase-A (MAO-A) é responsável pela metabolização dessas monoaminas, particularmente serotonina e noradrenalina, garantindo a manutenção de seus níveis (SARZI-PUTTINI et al., 2020). A disfunção na atividade da MAO-A, associada à redução do conteúdo de monoaminas, pode levar a alterações bioquímicas e comportamentais, observadas em pacientes com fibromialgia (SINGH et al., 2019).

Atualmente, o tratamento da fibromialgia frequentemente envolve o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina. Embora esses medicamentos sejam eficazes, seus efeitos adversos podem prejudicar a adesão dos pacientes ao tratamento (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Nesse cenário, compostos orgânicos de selênio têm atraído atenção devido aos seus efeitos biológicos promissores e sua baixa toxicidade (NOGUEIRA et al. 2021). O composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) tem se destacado por seus efeitos antinociceptivo e antidepressivo, somado a sua capacidade de modular diversos sistemas, incluindo o monoaminérgico (OLIVEIRA et al. 2022; PALTIAN et al. 2022). Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma administração do 4-PSQ (1 mg/kg) sobre a nocicepção mecânica e térmica, e o comportamento tipo-depressivo induzido por reserpina em camundongos fêmeas.

### 2. METODOLOGIA

Todos os experimentos realizados neste estudo foram conduzidos conforme as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEUA nº 043665/2023-61). Os camundongos Swiss fêmeas, com

60 dias de idade, foram disponibilizados pelo Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), de acordo com metodologia de DUARTE et al. (2017).



**Figura 1.** Estrutura química do composto 7-cloro-4-(fenilselânil)quinolina (4-PSQ)

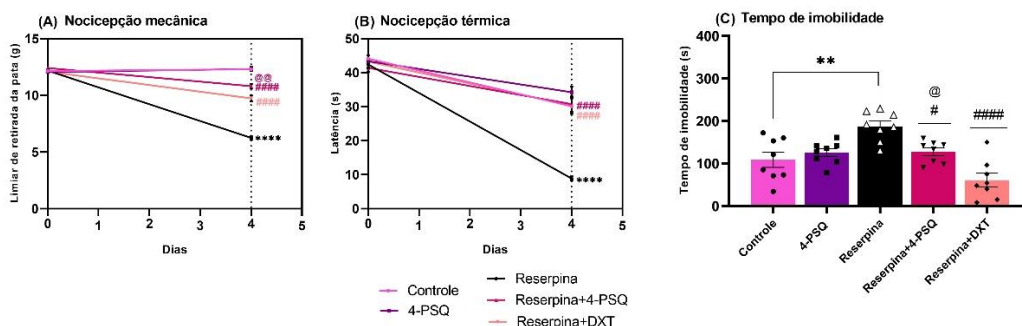
Para a realização do protocolo experimental, inicialmente os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos experimentais (8-9 animais por grupo), sendo eles: **I)** Controle, **II)** 4-PSQ, **III)** Reserpina, **IV)** Reserpina+4-PSQ e **V)** Reserpina+Duloxetine (DXT). No dia 0, antes da exposição a quaisquer agentes químicos, foi realizada a avaliação da sensibilidade mecânica e térmica basal dos animais. Em seguida, os camundongos receberam a reserpina na dose de 0,5 mg/kg por via subcutânea (s.c.) durante três dias consecutivos ou veículo (solução de ácido acético 0,5%, 1 mL/kg, s.c.), conforme esquema de indução descrito por NAGAKURA et al. (2019). Vinte e quatro horas após a última administração de reserpina, os animais receberam o tratamento com o composto 4-PSQ (1 mg/kg) pela via intragástrica (i.g.) (grupos **II** e **IV**), ou Duloxetine (DXT) (30 mg/kg, i.g.) (grupo **V**), ou o veículo de diluição do composto (óleo de canola, 10 mL/kg, i.g.) (grupos **I** e **III**). Trinta minutos após a administração do composto, os animais foram submetidos aos testes comportamentais. A sensibilidade mecânica foi inicialmente avaliada com o uso de um analgesímetro digital *Von Frey*, conforme descrito por ALAMRI et al. (2018). Em seguida, a sensibilidade térmica foi medida utilizando o teste da placa quente, de acordo com o método de WOOLFE e MACDONALD (1994). Por fim, o comportamento do tipo depressivo foi avaliado por meio do teste do nado forçado (TNF), seguindo o protocolo de PORSOLT et al. (2001). Após os testes comportamentais, os animais foram submetidos à eutanásia com sobredose de isoflurano, e amostras de córtex cerebral e medula espinhal foram imediatamente coletadas. A atividade da enzima MAO-A foi determinada segundo o método de KRAJL (1965). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) e analisados por meio de análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida pelo teste de Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme demonstrado na Figura 2, os camundongos induzidos com a reserpina exibiram uma redução no limiar de retirada da pata em resposta ao estímulo mecânico (Figura 2A) e no tempo de latência em resposta ao estímulo térmico (Figura 2B), em comparação ao grupo controle. Além disso, os animais mostraram um aumento no tempo de imobilidade no teste do nado forçado (Figura 2C), também em relação ao controle. Esses achados indicam que a reserpina foi eficaz em reproduzir sintomas dolorosos e comportamentos depressivos, característicos da fibromialgia, nos camundongos fêmeas.

Frente a isso, os animais que receberam uma dose do 4-PSQ (1 mg/kg) e da DXT (30 mg/kg), fármaco utilizado na clínica para o tratamento da fibromialgia, apresentaram diminuição da hiperalgesia mecânica e térmica induzida pela reserpina, quando comparados ao grupo Reserpina (Figura 2A-B). Além disso, o 4-PSQ demonstrou ser mais eficaz que a DXT em atenuar a sensibilidade mecânica.

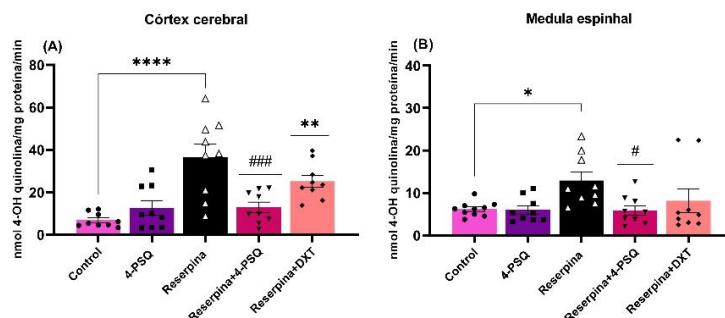
Somado a isso, a administração do 4-PSQ e da DXT reverteram o comportamento tipo-depressivo induzido pela reserpina nos animais, pois diminuíram significativamente o tempo de imobilidade, quando comparado ao grupo Reserpina (Figura 2C). Notavelmente, nossos resultados demonstraram pela primeira vez que o tratamento com uma dose do composto 4-PSQ (1 mg/kg) apresentou efeito antinociceptivo e do tipo-antidepressivo semelhante ao da DXT.



**Figura 2.** Efeito do composto 4-PSQ (1 mg/kg) nas sensibilidades mecânica (A) e térmica (B) e no comportamento tipo-depressivo (C), em um modelo de fibromialgia induzida pela reserpina em camundongos fêmeas. (\*\*)  $p < 0,01$  e (\*\*\*\*)  $p < 0,0001$  em comparação ao grupo Controle. (#)  $p < 0,05$  e (####)  $p < 0,0001$  em comparação ao grupo Reserpina. (@)  $p < 0,05$  e (@@)  $p < 0,01$  em comparação ao grupo Reserpina+DXT (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey).

Com o objetivo de investigar o mecanismo pelo qual o 4-PSQ exerce seu efeito antinociceptivo e do tipo-antidepressivo, a atividade da MAO-A foi avaliada. Neste estudo, a reserpina causou o aumento da atividade da MAO-A no córtex cerebral (Figura 3A) e na medula espinhal (Figura 3B) dos camundongos fêmeas em comparação ao grupo controle. O tratamento com o 4-PSQ (1 mg/kg) foi capaz de normalizar a atividade da MAO-A em ambos os tecidos analisados (Figura 3A-B), quando comparado ao grupo Reserpina. Por outro lado, a administração da DXT (30 mg/kg) não exerceu efeito sobre a atividade da enzima MAO-A, em nenhum dos tecidos, quando comparado ao grupo Reserpina. Ainda, é importante salientar que o tratamento com o 4-PSQ *per se* não alterou a atividade da enzima.

Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo indicam que os efeitos antinociceptivo e do tipo-antidepressivo demonstrados pelo 4-PSQ (1 mg/kg) podem estar relacionados a sua capacidade de modular a atividade da enzima MAO-A no córtex e na medula espinhal dos camundongos fêmeas.



**Figura 3.** Efeito do composto 4-PSQ (1 mg/kg) na atividade da enzima MAO-A no córtex cerebral (A) e na medula espinhal (B) de camundongos fêmeas expostos a um modelo de fibromialgia induzida pela Reserpina. (\*)  $p < 0,05$ , (\*\*)  $p < 0,01$  e (\*\*\*\*)  $p < 0,0001$  em comparação ao grupo Controle. (#)  $p < 0,05$  e (###)  $p < 0,001$

em comparação ao grupo Reserpina (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey).

#### 4. CONCLUSÕES

Conforme resultados apresentados neste estudo, o 4-PSQ surge como uma molécula em potencial para o tratamento dos sintomas dolorosos e depressivos associados à fibromialgia, especialmente devido à sua capacidade de modular a enzima MAO-A no córtex e na medula espinhal. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo de ação responsável pelos efeitos antinociceptivo e antidepressivo do composto.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMRI, F. F. et al. Applicability of the grip strength and automated von Frey tactile sensitivity tests in the mouse photothrombotic model of stroke. **Behavioral Brain Research**, v. 336, n.2, p. 250-255, 2018.
- DUARTE, L. F. B. et al. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloro quinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v.58, n.33, p. 3319-3322, 2017.
- GOEBEL, A. et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, p. e144201, 2021.
- KRAJL, M. A. Rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. **Biochemical Pharmacology**, v.14, n.11, p.1684–1685, 1965.
- OLIVEIRA, R. L. et al. Prospecting for a quinoline containing selenium for comorbidities depression and memory impairment induced by restriction stress in mice. **Psychopharmacology**, v. 239, n.2, p. 59-81, 2022.
- NAGAKURA, Y. et al. Spontaneous pain-associated facial expression and efficacy of clinically used drugs in the reserpine-induced rat model of fibromyalgia. **European Journal of Pharmacology**, v. 864, n.3, p. 172716, 2019.
- NOGUEIRA, C. W. et al. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 95, n.1, p. 1179–1226, 2021.
- PALTIAN, J. J. et al. 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline Is a Novel Multitarget Therapy to Combat Peripheral Neuropathy and Comorbidities Induced by Paclitaxel in Mice. **Molecular neurobiology**, v.59, n.10, p.6567-6589, 2022.
- PORSOLT, R. D. et al. Rodent Models of Depression: Forced Swimming and Tail Suspension Behavioral Despair Tests in Rats and Mice. **Current Protocols in Neuroscience**, v.14, n.1, p.8-10, 2001.
- SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, a etiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v.16, n.8, p.645–660, 2020.
- SINGH, L. et al. Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into Fibromyalgia and Associated Co-morbidities. **Neurochemical Research**, v.44, n.7, p.1517–1532, 2019.
- SINGH, L. et al. Daphnetin, a natural coumarin averts reserpine-induced fibromyalgia in mice: modulation of MAO-A. **Experimental Brain Research**, v.239, n.3, p. 1451–1463, 2021.
- WOOLFE, G.; MACDONALD, A. D. The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochloride (Demerol). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.80, n.3, p. 300-307, 1944.
- YEPEZ, D. et al. Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. **Cureus**, v.14, n.5, p.e24909, 2022.