

## **EFEITO DO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DA 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA EM UM MODELO DE FIBROMIALGIA INDUZIDA POR ESTRESSE AO FRIO INTERMITENTE EM CAMUNDONGOS FÊMEAS**

**ELIS R. SAUSEN<sup>1</sup>; ANA PAULA B. WILLE<sup>2</sup>; VANESSA M. E. DA ROCHA<sup>3</sup>;**  
**ARIANA S. LIMA<sup>4</sup>; DIEGO ALVES<sup>5</sup>; ETHEL A. WILHELM<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas e Colégio Municipal Pelotense – elisrsausen24@gmail.com*

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

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – vnsmacedo@gmail.com*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – arianallima@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 dolorosa crônica que afeta aproximadamente 2,7% da população mundial, sendo mais prevalente em mulheres (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Seus principais sintomas incluem dor generalizada, distúrbios de humor, fadiga, sono não reparador, rigidez muscular e déficits cognitivos (GYORFI et al., 2022). A depressão é uma comorbidade frequentemente associada à fibromialgia, contribuindo significativamente para a piora na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a relação fisiopatológica entre fibromialgia e depressão ainda não está totalmente esclarecida (GYORFI et al., 2022).

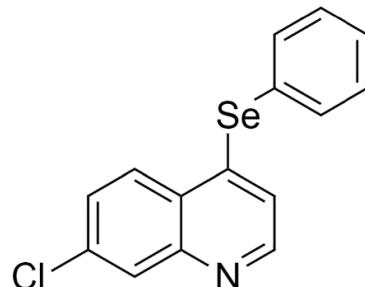
Estudos indicam que fatores genéticos, ambientais, emocionais e sociais desempenham um papel crucial no desenvolvimento de sintomas depressivos em pessoas com fibromialgia (GIORGIO et al., 2023). Em modelos animais, pesquisas pré-clínicas têm investigado essa relação, além de explorar novas abordagens terapêuticas (SINGH et al. 2021). Um dos testes mais utilizados nesses estudos é o teste de nado forçado, que avalia comportamentos associados à depressão. Nesse teste, um aumento no tempo de imobilidade é interpretado como um sinal de apatia, um dos principais sintomas depressivos observados em animais (PORSOLT et al., 2001). Além disso, a avaliação da coordenação motora e da resistência física, por meio do teste Rota-Rod, oferece *insights* importantes sobre os efeitos de potenciais tratamentos antidepressivos no comportamento animal (BROOKS e DUNNETT, 2009).

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem investigado novos compostos com múltiplos alvos terapêuticos, com destaque para compostos orgânicos de selênio, devido aos seus efeitos biológicos promissores e sua baixa toxicidade (NOGUEIRA et al., 2021). Entre esses compostos, o 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ) tem se sobressaído por seus efeitos antinociceptivo, antioxidante, antiedemogênico e ansiolítico (PALTIAN et al., 2022; PINZ et al., 2016; REIS et al., 2020). Além disso, o 4-PSQ demonstrou efeito antidepressivo, associado à sua capacidade de modular o sistema monoaminérgico, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a neuroinflamação (OLIVEIRA et al., 2022). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração do 4-PSQ (1 mg/kg) sobre o comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse ao frio intermitente (EFI) em camundongos fêmeas.

### **2. METODOLOGIA**

Os experimentos foram realizados segundo as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEUA 28142-2019). Para isso, foram utilizados camundongos fêmeas da linhagem Swiss,

provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), conforme metodologia de DUARTE et al. (2017).



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

Inicialmente, os animais foram divididos em quatro grupos experimentais, sendo: **I**) Controle, **II**) 4-PSQ, **III**) EFI e **IV**) EFI+4-PSQ, contendo 8 animais em cada grupo. O esquema de indução de fibromialgia por EFI foi realizado conforme metodologia de NISHIYORY e UEDA (2008). Para isso, no primeiro dia do protocolo, às 16 h e 30 min, os animais dos grupos **III** e **IV** foram expostos a uma temperatura de  $4 \pm 2$  °C durante a noite. Na manhã seguinte, às 10:00 h, foram transferidos da incubadora para um ambiente com temperatura controlada de  $22 \pm 2$  °C. Essa troca de ambiente foi repetida a cada 30 minutos até as 16 h e 30 min do segundo dia, momento em que os animais foram novamente colocados a  $4 \pm 2$  °C até a manhã seguinte. O mesmo ciclo foi repetido no terceiro dia. No quarto dia, às 10:00 h, os camundongos foram retirados do equipamento e colocados em uma sala com temperatura ambiente ( $22 \pm 2$  °C) para um período de adaptação de 1 hora, antes do tratamento e dos testes comportamentais. Os camundongos dos grupos **I** e **II** permaneceram em um ambiente de  $22 \pm 2$  °C durante todo o protocolo experimental. Após a ambientação de 1 hora, os animais receberam o tratamento correspondente ao seu grupo experimental. Os animais dos grupos **II** e **IV** receberam o composto 4-PSQ (1 mg/kg, via intragástrica (i.g.)), enquanto os grupos **I** e **III** foram tratados com o veículo de diluição do composto (óleo de canola, 10 mL/kg, i.g.). Trinta minutos após o tratamento, os animais foram submetidos aos testes comportamentais.

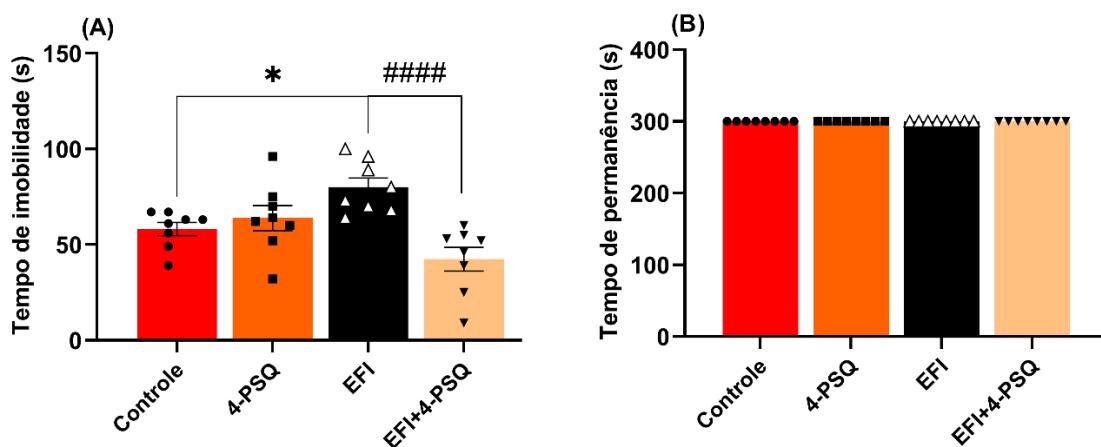
Inicialmente, o teste de Rota-Rod foi realizado, conforme BROOKS e DUNNETT (2009), visando avaliar a coordenação motora dos animais. Para isso, 24 horas antes do teste os animais foram treinados para permanecer em uma barra giratória por 300 s, a uma velocidade gradualmente crescente de 5 a 10 rotações por minuto (rpm). Essa fase de treinamento foi repetida 3 vezes. No dia do teste, a latência para soltar do Rota-Rod foi registrada, até um limite de 300 s.

Após isso, os animais foram submetidos ao teste de nado forçado, onde foram colocados individualmente no centro de cilindros abertos preenchidos com água a uma temperatura de  $25 \pm 1$  °C, durante 6 minutos. No decorrer do teste, o tempo total de imobilidade foi registrado, segundo metodologia de PORSOLT et al. (2001). Após os testes comportamentais, os animais foram submetidos à eutanásia com sobredose de isoflurano.

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) e submetidos à análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida pelo teste de Tukey. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme mostrado na Figura 2, os animais expostos ao modelo do EFI apresentaram um aumento significativo no tempo de imobilidade no teste do nado forçado, em comparação ao grupo controle (Figura 2A). Esse aumento no tempo de imobilidade é frequentemente interpretado como um indicativo de comportamento tipo-depressivo em animais (ELIWA et al. 2021). Além disso, é importante destacar que não houve diferença significativa no tempo de permanência no teste do Rota-Rod entre o grupo de animais expostos ao EFI e ao grupo controle (Figura 2B), indicando que a indução não afetou a coordenação motora dos animais.



**Figura 2.** Efeito do 4-PSQ (1 mg/kg) e do EFI sobre o tempo de imobilidade (**A**) no teste do nado forçado e o tempo de permanência (**B**) no teste do Rota-Rod em um modelo de fibromialgia induzida por EFI em camundongos fêmeas. (\*) p< 0,05 em comparação ao grupo Controle. (####) p<0,0001 em comparação ao grupo EFI (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey).

Frente a isso, a administração única do composto 4-PSQ (1 mg/kg) reduziu o tempo de imobilidade no teste do nado forçado a nível de controle, em comparação ao grupo EFI (Figura 2A). Além disso, a administração do 4-PSQ não alterou o tempo de permanência dos animais no teste do Rota-Rod, em comparação aos grupos controle e EFI (Figura 2B). Esses resultados destacam, pela primeira vez, que uma administração do composto 4-PSQ na dose de 1 mg/kg apresentou efeito do tipo-antidepressivo frente ao comportamento tipo-depressivo induzido pelo EFI, sem causar prejuízos na coordenação motora dos animais. O tratamento com o 4-PSQ *per se* não exibiu efeito em nenhum dos testes comportamentais realizados (Figura 2A-B).

### 4. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que o 4-PSQ, administrado na dose de 1 mg/kg, apresentou efeitos tipo-antidepressivos em um modelo de fibromialgia induzida por EFI. Esses dados sugerem que o 4-PSQ pode ser uma alternativa terapêutica eficaz para tratar sintomas depressivos associados à fibromialgia. Frente a isso, mais estudos são necessários para investigar o efeito do tratamento prolongado com o composto 4-PSQ, bem como o mecanismo pelo qual ele exerce seu efeito do tipo-antidepressivo.

## **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- BROOKS, S. P.; DUNNETT, S. B. Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 519-529, 2009.
- 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.
- GIORGI, V. et al. Fibromyalgia: one year in review 2023. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 41, n. 6, p. 1205-1213, 2023.
- GYORFI, M. et al. Fibromyalgia Pathophysiology. **Biomedicines** v. 10, n.12, p.3070, 2022.
- ELIWA, H. et al. Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 124, p. 105097, 2021
- NISHIYORI, M.; UEDA, H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. **Molecular Pain**, v. 4, n.4, p.52, 2008.
- 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.
- 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.3, p.59-81, 2022.
- 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.
- PINZ, M.; et al. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, n.3, p.122-128, 2016.
- 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.
- REIS, A. S. et al. Advances in the Understanding of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Mice: 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline as a Promising Therapeutic Agent. **Molecular Neurobiology**, v. 57. p.5219-5234, 2020.
- SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, a etiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v.16, p.645–660, 2020.
- 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.
- SIRACUSA, R. et al. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n. 8, p.3891, 2021.