

EFEITO DO COMPOSTO 4-PSQ NO COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO E DO TIPO-ANSIOSO EM UM MODELO INDUZIDO COM DEXAMETASONA

ANDREZA WACHHOLZ IGANSI¹; MELIZA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA²;
KARLINE DA COSTA RODRIGUES³; LÍVIA DRAWANZ JESKE⁴ DIEGO ALVES⁵;
CRISTIANE LUCHESE⁶;

¹Universidade Federal de Pelotas – andrezaigansi@gmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas – melizacoliveira@hotmail.com; ³Universidade Federal de Pelotas – line.karline@hotmail.com; ⁴Universidade Federal de Pelotas – liviadjeske@gmail.com; ⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – dsalves@gmail.com; ⁶Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos e ansiosos constituem um grupo de doenças que geram impactos na vida do indivíduo e de seus familiares, sendo considerados um grave problema de saúde pública (ABELHA, 2014). Entre os sintomas mais frequentes da depressão estão as mudanças de humor, tristeza intensa, distúrbios do sono, além de alterações no apetite (GOMES LELIS et al., 2020). Por outro lado, a ansiedade pode ser definida como inquietação, acompanhado de uma série de queixas somáticas que, para alguns pacientes, são mais facilmente percebidas do que as manifestações psíquicas (AGÜERA-ORTIZ et al., 2021).

A necessidade de novos tratamentos para transtornos depressivos e ansiosos é fundamental, já que terapias convencionais, como antidepressivos e ansiolíticos, nem sempre são eficazes (DE FREITAS COUTO et al., 2019). Nosso grupo de pesquisa (LaFarBio) tem se dedicado na procura de uma abordagem inovadora, onde pode-se destacar os derivados de quinolinas contendo selênio, como a 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ). Este composto apresenta múltiplas ações farmacológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticolinesterásicas e ansiolíticas, tornando-o um candidato seguro e eficaz para novas abordagens terapêuticas (DUARTE et al., 2017; SAVEGNAGO et al., 2013).

Desta forma, para melhor compreender a ação deste composto, torna-se interessante investigar o modelo de depressão induzida por dexametasona (Dexa), um agonista sintético do receptor de glicocorticoide que, em roedores, induz comportamento do tipo-depressivo e tipo-ansioso (HECK et al., 2019; LAAZIZ et al., 2022). Com isto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do composto 4-PSQ na proteção contra comportamentos do tipo-ansioso e do tipo-depressivo induzida por Dexa.

2. METODOLOGIA

O composto 4-PSQ foi preparado e caracterizado de acordo com a metodologia previamente descrita por Duarte et al., (2017).

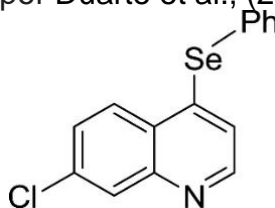


Figura 1. Estrutura química da 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ)

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (CEEAA 038773/2021-50), e nele foram utilizados camundongos machos adultos da linhagem Swiss (25-35 g), provenientes do Biotério Central da UFPEL.

Neste estudo, os animais foram inicialmente submetidos a uma fase de indução, recebendo Dexametasona (Dexa) (2 mg/ml) ou solução salina (0,9%) durante 21 dias por via intraperitoneal (i.p.). Após 30 minutos, os animais foram tratados conforme os respectivos grupos: veículo de diluição (óleo de canola, dose de 10ml/kg), 4-PSQ (composto de interesse, dose de 10 mg/kg) e fluoxetina (controle positivo, dose de 10 mg/kg). Todos os tratamentos foram realizados diariamente pela via intragástrica (i.g.) por gavagem.

A partir do 22º dia, os animais foram submetidos a uma série de testes comportamentais para avaliar o comportamento do tipo-ansioso e do tipo-depressivo. O primeiro teste realizado foi o labirinto em cruz elevado (TLCE). Neste teste foi cronometrado o tempo que os animais exploram braços por 5 minutos (PELLOW et al., 1985). No 23º dia, foi realizado o teste de borrifagem de sacarose (TBS) para avaliar o autocuidado e a motivação, observando o tempo de limpeza dos camundongos no período de 5 minutos, após serem borrifados com solução de sacarose a 10% no dorso (FREITAS et al., 2013). Por fim, no 26º dia, foi realizado o teste de nado forçado (TNF), onde os camundongos foram colocados em um recipiente com 19 cm de água à temperatura de 25 ± 1 °C, durante 6 minutos, avaliando-se o tempo de imobilidade dos animais durante esse período (KASTER et al., 2012). No 27º dia os animais foram eutanasiados com uma overdose de isoflurano.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2 mostra os efeitos dos diferentes tratamentos no TLCE. A Figura 2A demonstra o tempo gasto nos braços abertos, enquanto a Figura 2B demonstra o número de entradas nos braços abertos. A Dexa causou uma diminuição no tempo de permanência e no número de entradas nos braços abertos, indicando um comportamento do tipo-ansioso. Os grupos tratados com 4-PSQ e fluoxetina atenuaram os parâmetros alterados pela Dexa neste teste, demonstrando assim o efeito do tipo-ansiolítico do composto.

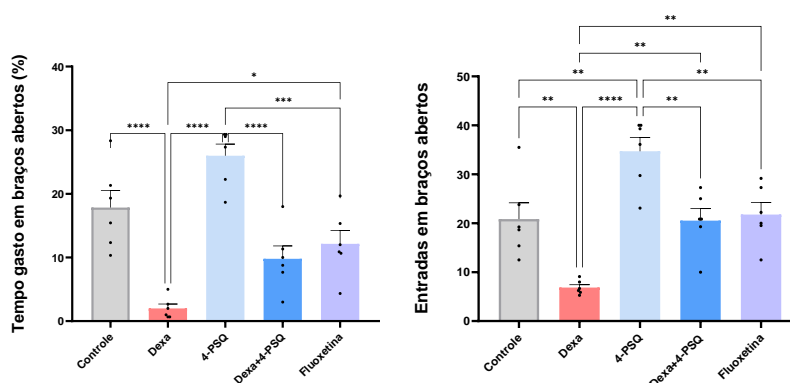


Figura 2. Efeito do tratamento com 4-PSQ no modelo de indução Dexa no teste do labirinto em cruz elevado (LCE). (1A) tempo gasto em braços abertos (%) e (1B) entradas em braços abertos (%). Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M) de 6 animais por grupo. (****) denota $p < 0,0001$; (***) denota $p < 0,001$; (**) denota $p < 0,01$ e (*) denota $p < 0,05$ (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

A Figura 3 ilustra o tempo de autocuidado no TBS. Quando submetidos a situações de estresse, ansiedade ou depressão, o tempo de autocuidado pode diminuir, indicando um comprometimento comportamental. Os resultados demonstram que os animais tratados com Dexa apresentaram um tempo de autocuidado reduzido, quando comparados ao grupo controle, indicando uma ação do tipo-depressiva. Por outro lado, o grupo tratado com a 4-PSQ mostrou um aumento no tempo de autocuidado em comparação ao grupo Dexa, o que sugere uma ação do tipo-antidepressiva do composto. Dessa forma, estes resultados reforçam que o tratamento com 4-PSQ pode ser eficaz na melhoria do comportamento do tipo-depressivo.

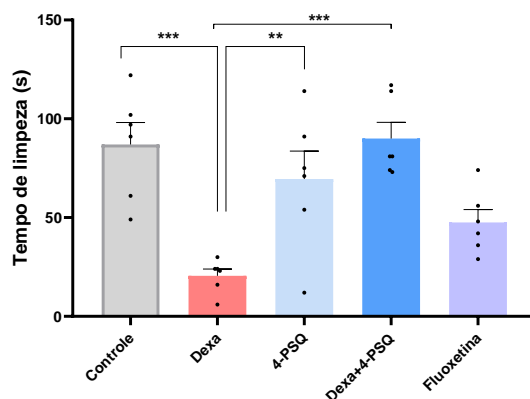


Figura 3. Efeito do tratamento com 4-PSQ no modelo de indução Dexa no teste Splash. Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M) de 6 animais por grupo. (****) denota $p < 0,0001$; (**) denota $p < 0,01$ e (*) denota $p < 0,05$ (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

A Figura 4 demonstra o efeito dos tratamentos no comportamento do tipo-depressivo avaliado pelo tempo de imobilidade no TNF. Os resultados indicam que o grupo Dexa apresentou um aumento significativo no tempo de imobilidade, confirmando o comportamento do tipo-depressivo dos animais deste grupo. Todavia, o tratamento com 4-PSQ não atenuou tempo de imobilidade alterado pela Dexa. Em contrapartida, o grupo tratado com a fluoxetina atenuou o aumento no tempo de imobilidade causado pela Dexa, confirmando sua eficácia.

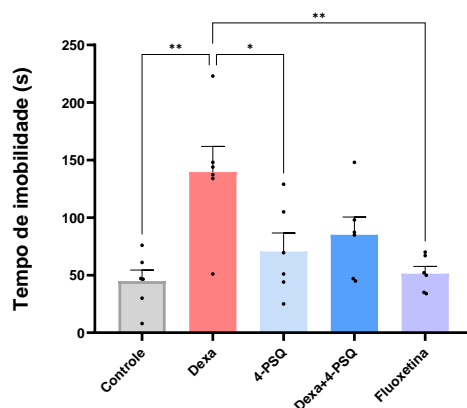


Figura 4. Efeito do tratamento com 4-PSQ no modelo de indução Dexa no teste de nado forçado. Os dados são relatados como média \pm erro padrão da média (S.E.M) de 6 animais por grupo. (**) denota $p < 0,01$ e (*) denota $p < 0,05$ (análise de variância unidirecional/teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que o composto 4-PSQ demonstrou eficácia no modelo de investigação de comportamento do tipo-depressivo e ansioso induzido por Dexa, apresentando efeitos do tipo-ansiolíticos e antidepressivos. Estes resultados sugerem que a 4-PSQ pode ser uma intervenção promissora para tratar doenças neuropsíquicas. Destaca-se que ainda há necessidades de mais estudos para confirmar essas descobertas e explorar os efeitos do composto 4-PSQ.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELHA, L. Depressão, uma questão de saúde pública. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 3, p. 223–223, set. 2014.
- AGÜERA-ORTIZ, L. et al. Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 638651, 26 fev. 2021.
- DE FREITAS COUTO, S. et al. 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline prevents dopamine depletion in a *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's-like disease. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 54, p. 232–243, jul. 2019.
- DUARTE, L. F. B. et al. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 33, p. 3319–3322, ago. 2017.
- FREITAS, A. E. et al. Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. **Behavioural Brain Research**, v. 237, p. 176–184, jan. 2013.
- GOMES LELIS, K. D. C. et al. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, n. 23, jun. 2020.
- 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, set. 2019.
- KASTER, M. P. et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 419–426, jan. 2012.
- LAZIZ, 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, dez. 2022.
- PELLOW, S. et al. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 3, p. 149–167, ago. 1985.
- SAVEGNAGO, L. et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 40–44, jan. 2013.