

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NORADRENÉRGICO NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DO BENZOATO DE 3-[(4-FLUORFENIL)SELENIL]PROP-2-IN-1-ILA EM CAMUNDONGOS

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; ALINE SILVEIRA GONÇALVES²; NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ³; BENHUR GODOI³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²

^{1, 2} Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuge@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

³ Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) – Universidade Federal da Fronteira Sul

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a depressão afeta cerca de 280 milhões de pessoas no mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade global, com impactos sociais e econômicos significativos (WHO, 2022). Trata-se de um transtorno multifatorial e complexo, com sintomas como humor deprimido, anedonia, culpa excessiva, falta de energia e, em casos graves, pensamentos suicidas (Cui *et al.*, 2024). Embora sua etiologia e fisiopatologia ainda não estejam totalmente esclarecidas, a Hipótese Monoaminérgica sugere que a baixa disponibilidade de monoaminas, entre elas a noradrenalina, na fenda sináptica contribui para o transtorno. A noradrenalina é um neurotransmissor que modula circuitos relacionados ao aprendizado, memória, humor, sono, apetite e função neuroendócrina (Shao; Zhu, 2020). Uma vez que esse neurotransmissor está depletado em indivíduos com depressão, e isso se relaciona a sintomas como desmotivação e falta de concentração e de energia, a modulação do sistema noradrenérgico é alvo no tratamento (Jiang *et al.*, 2022).

Uma classe de medicamentos usada no tratamento da depressão são os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), que aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, aliviando sintomas e reforçando sua relação com o transtorno (Cui *et al.*, 2024). No entanto, esses fármacos apresentam início de ação lento, geralmente entre 2 e 8 semanas, e efeitos adversos que comprometem a adesão (Villas Boas *et al.*, 2019). Por isso, há uma demanda crescente por novas alternativas farmacológicas para o manejo da depressão.

Nesse contexto, compostos orgânicos contendo selênio têm se destacado como candidatos promissores devido às diversas propriedades farmacológicas, incluindo efeitos antidepressivos associados à modulação do sistema noradrenérgico (Birmann *et al.*, 2023). Paralelamente, o núcleo benzoato, presente em conservantes e flavorizantes usados na indústria, também demonstrou efeito antidepressivo, possivelmente por meio da modulação do sistema glutamatérgico (Walczak-Nowicka; Herbet, 2022). Até o momento, não existem estudos na literatura sobre as propriedades biológicas de compostos contendo selênio juntamente ao grupo benzoato. Por esse motivo, decidiu-se estudar uma inovadora classe de selenobenzoatos sintetizados recentemente, que apresentaram um efeito inibitório na monoamina oxidase *in vitro* (Zuge *et al.*, 2023a), enzima responsável pela metabolização da noradrenalina, e um efeito do tipo antidepressivo do benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila (FSeB) em camundongos (Zuge *et al.*, 2023b) com envolvimento do sistema serotoninérgico (Zuge *et al.*, 2024) e dopaminérgico (Zuge *et al.*, 2025). Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar se o efeito do tipo antidepressivo do FSeB está relacionado à modulação do sistema noradrenérgico, visando elucidar mais um de seus possíveis mecanismos de ação.

2. METODOLOGIA

O composto FSeB (Figura 1) foi sintetizado pelo Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), situada em Cerro Largo, RS, Brasil, conforme metodologia de Gritzenco e colaboradores (2021), e dissolvido em óleo de canola na dose 1 mg/kg para administração via intragástrica (i.g.). Os antagonistas administrados via intraperitoneal (i.p.) utilizados foram a prazosina (1 mg/kg), antagonista do receptor α_1 , a ioimbina (1 mg/kg), antagonista do receptor α_2 e o propranolol (2 mg/kg), antagonista do receptor β , solubilizados em salina. Todos os tratamentos foram administrados em um volume de 10 mL/kg.

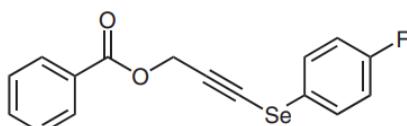


Figura 1 – Benzoato de 3-[(4-fluorofenil)selenenil]prop-2-in-1-ila (FSeB).

Para a condução do protocolo experimental, foram selecionados camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 30 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos em caixas com acesso livre à água e à comida, sob condições de temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e em um ciclo de iluminação de 12 horas claro/12 horas escuro. Todos os experimentos foram realizados em conformidade com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais da UFPel (CEUA 23110.032874/2024-60).

Para a realização do protocolo com cada antagonista, os animais foram distribuídos em quatro grupos ($n = 9-12$ por grupo): (1) veículo dos tratamentos; (2) óleo de canola + antagonista; (3) FSeB + salina; e (4) FSeB + antagonista (grupo interação). O pré-tratamento com o antagonista noradrenérgico ou salina foi administrado 15 minutos antes do tratamento com FSeB ou óleo de canola. Trinta minutos após o tratamento, os animais foram submetidos ao Teste de Suspensão pela Cauda (TSC), precedido imediatamente pelo Teste de Campo Aberto (TCA).

O TCA foi realizado conforme descrito por Walsh e Cummins (1976), com o objetivo de avaliar possíveis alterações na atividade locomotora e exploratória dos animais em decorrência dos tratamentos. Cada camundongo foi colocado individualmente em uma caixa dividida em nove quadrantes e observado por 4 minutos, sendo registrados o número de cruzamentos entre os quadrantes e as elevações sobre as patas traseiras.

O TSC foi utilizado para avaliar o comportamento do tipo depressivo relacionado ao desespero, conforme o método descrito por Steru *et al.* (1985). No teste, os camundongos foram suspensos a 50 cm do chão por fita adesiva presa à cauda, em um aparato de madeira com isolamento visual. Durante 6 minutos, foram registrados a latência até o primeiro episódio de imobilidade e o tempo total de imobilidade.

Para a realização da análise estatística, a normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de D'agostino e Pearson. Utilizou-se ANOVA de duas vias para realizar as comparações entre os grupos, seguido pelo teste de *post-hoc* de Newman-Keuls. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo e os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TSC é um teste comportamental que avalia o desespero em animais. Quando exposto a uma situação aversiva e sem possibilidade de escape, o camundongo inicialmente tenta fugir, mas com o tempo tende a ficar imóvel. Quanto menor a

latência para a imobilidade e maior o tempo total imóvel, mais acentuado é o comportamento do tipo depressivo (Steru *et al.*, 1985).

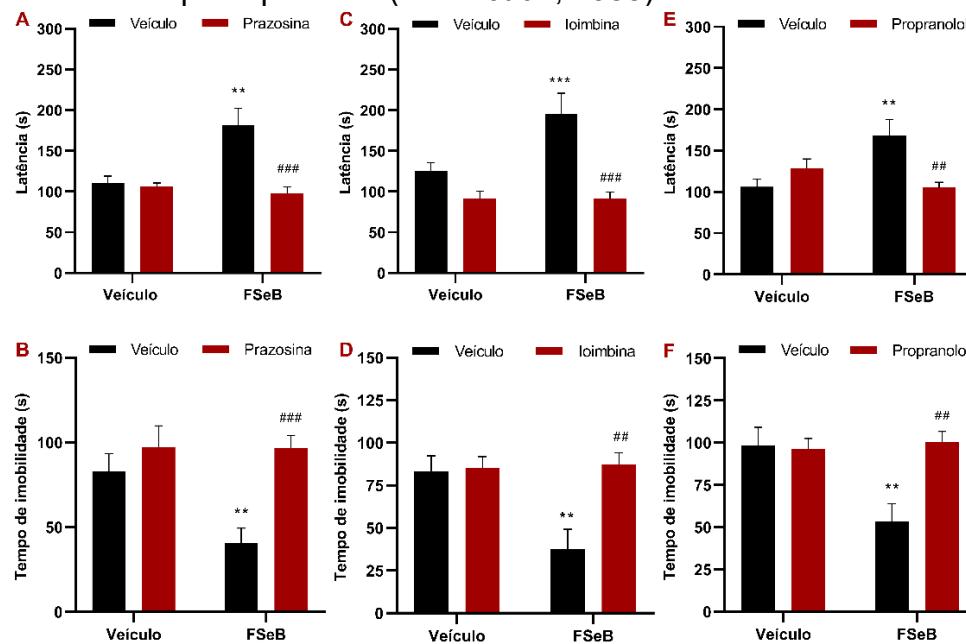


Figura 2 - Efeito do pré-tratamento com (A e B) prazosina (1 mg/kg, i.p.; n = 9-11), (C e D) ioimbina (1 mg/kg, i.p.; n = 10-11), e (E e F) propranolol (2 mg/kg, i.p.; n = 10-12) no efeito do tipo antidepressivo do FSeB (1 mg/kg, i.g.) em camundongos no TSC. (**) p<0,01 e (***) p<0,001 comparado com o grupo veículo; (##) p<0,01 e (###) p<0,001 comparado com o grupo FSeB.

Os resultados da Figura 2 mostram que os animais tratados com FSeB apresentaram aumento da latência para o primeiro episódio de imobilidade e redução do tempo total de imobilidade, evidenciando um efeito antidepressivo do composto. Esse efeito foi bloqueado pelo pré-tratamento com os antagonistas dos receptores α_1 (prazosina), α_2 (ioimbina) e β (propranolol), como demonstrado pela diminuição da latência e aumento da imobilidade no grupo interação em relação ao grupo FSeB. Esses dados indicam que o efeito antidepressivo do FSeB está relacionado à modulação desses receptores noradrenérgicos.

O FSeB pode exercer seu efeito antidepressivo ao ajustar o balanço da sinalização noradrenérgica em regiões como o córtex pré-frontal e o sistema límbico. O antagonismo de receptores α_2 , que inibem a liberação de noradrenalina, pode aumentar a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica, enquanto a modulação dos receptores excitatórios α_1 e β pode influenciar diretamente a atividade neuronal e a plasticidade sináptica, contribuindo para a melhora de sintomas depressivos como fadiga, déficit cognitivo e anedonia (Maletic *et al.*, 2017).

Ademais, não houve diferenças significativas entre os grupos no TCA, tanto no número de cruzamentos entre os quadrantes quanto nas elevações sobre as patas traseiras, descartando o viés do aumento ou redução da imobilidade ser dado em razão da alteração da atividade locomotora dos animais pelos tratamentos administrados (resultados não mostrados).

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados, o efeito antidepressivo do FSeB é modulado pela interação com os receptores noradrenérgicos α_1 , α_2 e β . Como perspectiva desse estudo a fim de esclarecer melhor o mecanismo de ação desse composto, é preciso

investigar outras vias pelas quais ele atua através do uso de modelos de indução de depressão por estresse ou neuroinflamação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRMANN, P. T., et al. Neuropharmacology of Organoselenium Compounds in Mental Disorders and Degenerative Diseases. **Curr Med Chem.** v. 30, n. 21, p. 2357-2395, 2023.
- CUI, L., et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. **Signal Transduct Target Ther.** v. 9, n. 1, p. 30, 2024.
- GRITZENCO, F., et al. Base-Free Synthesis and Synthetic Applications of Novel 3-(Organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl Esters: Promising Anticancer Agents. **Synthesis.** v. 53, n. 15, p. 2676-2688, 2021.
- JIANG, Y., et al. Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. **Pharmaceuticals (Basel).** v. 15, n. 10, p. 1203, 2022.
- MALETIC, V., et al. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. **Front Psychiatry.** v. 8, p. 42, 2017.
- SHAO, X.; ZHU, G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. **Front Psychiatry,** v. 11, p. 381, 2020.
- STERU, L., et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology,** v. 85, p. 367–370, 1985.
- VILLAS BOAS G.R., et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology,** v.851, p.99-121, 2019.
- WALCZAK-NOWICKA, Ł. J.; HERBET, M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. **Nutrients,** v. 14, n. 7, p. 1497, 2022.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological Bulletin,** v. 83, p. 482-504, 1976.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World mental health report: transforming mental health for all. 1. ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 16 jun. WHO 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240049338>. Acesso em: 30 ago. 2024.
- ZUGE, N. P., et al. Efeito inibitório de selenobenzoatos na atividade da enzima monoamino oxidase cerebral de camundongos. In: VII CONGRESSO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA, Pelotas, 2023, Anais... Pelotas: 9ª semana integrada UFPel, 2023. v. 1, p. 1-4. (a)
- ZUGE, N. P., et al. Efeito do tipo antidepressivo do benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila no teste de suspensão pela cauda em camundongos. In: XXXII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Pelotas, 2023, Anais... Pelotas: 9ª semana integrada UFPel, 2023. v. 1, p. 1-4. (b)
- ZUGE, N. P., et al. Envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito do tipo antidepressivo do benzoato de 3-[(4-fluorfenil)selenil]prop-2-in-1-ila em camundongos. In: XXXIII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Pelotas, 2024, Anais... Pelotas: 10ª semana integrada UFPel, 2024. v. 1, p. 1-4.
- ZUGE, N. P., et al. Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like effect of 3-[(4-fluorophenyl)selanyl]prop-2-yn-1-yl benzoate. In: VIII ESSeTe - ENCONTRO SOBRE ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO, Restinga Seca, 2025. v. 1, p. 28.