

2-FENIL-3-(FENILSELANIL)BENZOFURANO EXERCE EFEITO PROTETOR FRENTE AO DANO HEPÁTICO E ACÚMULO DE GORDURA ABDOMINAL INDUZIDOS POR DEXAMETASONA EM CAMUNDONGOS SWISS FÊMEAS

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

¹Universidade Federal de Pelotas - strelowdianer@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - maa_paim@hotmail.com

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

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

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

⁶Universidade Federal de Pelotas - cbortolato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O uso prolongado de glicocorticoides, como a dexametasona (DEX), está associado a diversos efeitos adversos, incluindo danos renais e hepáticos, acúmulo de gordura abdominal e alterações metabólicas significativas (ORAY et al., 2016). Esses fármacos, apesar de amplamente empregados no tratamento de condições inflamatórias e autoimunes, podem comprometer a homeostase de múltiplos sistemas fisiológicos, elevando o risco de síndrome metabólica (ASKAR, IBRAHIM & MAHMOUD, 2022). Evidências indicam que o estresse oxidativo em tecidos centrais e periféricos e, especialmente, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenham papéis centrais na fisiopatologia dessas complicações, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de mitigar tais danos (SPIERS et al., 2015).

Nesse contexto, compostos orgânicos de selênio, como o 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), têm despertado interesse devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e potencial modulador de vias metabólicas. Estudos prévios demonstraram que o SeBZF1 apresenta efeitos protetores em modelos de distúrbios neurológicos (GONÇALVES et al., 2024; STRELOW et al., 2023), sugerindo um amplo espectro de ação farmacológica, além de estar bem consolidado sua potencial ação antioxidante (GALL et al., 2020). Dessa forma, o estudo acerca deste composto frente a modelos animais indutores de alterações metabólicas pode se mostrar interessante para a elucidação do seu efeito terapêutico. Assim, o objetivo do presente estudo consiste em investigar a ação do SeBZF1 frente às alterações metabólicas e bioquímicas induzidas pelo protocolo de administração subcrônica de DEX em camundongos Swiss fêmeas.

2. METODOLOGIA

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

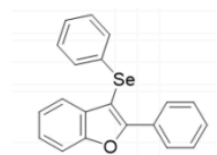


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1.

No protocolo experimental, os animais ($n = 4-5$ camundongos por grupo) receberam diariamente a administração de DEX (2 mg/kg, i.p.) durante 21 dias ou seu veículo (salina). Do 15º ao 21º dia, 30 min antes da DEX, os animais receberam também o SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg, i.g.) ou seu veículo (óleo de canola). Assim, foram determinados 6 diferentes grupos de tratamento: óleo de canola + salina (grupo controle), SeBZF1 1 mg/kg + salina (grupo SeBZF1 1 mg/kg), SeBZF1 5 mg/kg + salina (grupo SeBZF1 5 mg/kg), óleo de canola + DEX (grupo induzido), SeBZF1 1 mg/kg + DEX e SeBZF1 5 mg/kg + DEX.

Os camundongos foram pesados diariamente, e após o último tratamento foram eutanasiados, sendo determinado o peso da gordura abdominal e coletado o sangue via punção cardíaca. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.500 rpm durante 10 minutos para obtenção do plasma, e este foi utilizado para a realização das análises bioquímicas. Foram determinados os biomarcadores de dano hepático, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), e dano renal, ureia. Além disso, foram determinados os níveis de glicemia de jejum, colesterol total e triglicerídeos. As análises foram realizadas por meio de kits comerciais Labtest®, seguindo a recomendação do fabricante, exceto pela glicemia de jejum, que foi determinada através do glicosímetro Accu-Chek®.

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 duas vias 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 DEX em camundongos fêmeas pode ser observado na Figura 2, sendo demonstrados os parâmetros de ganho de peso corporal (Fig. 2A) [$F_{(2,21)} = 0,2750$; $p = 0,7623$] e porcentagem de gordura abdominal (Fig. 2B) [$F_{(2,21)} = 28,40$; $p < 0,0001$]. Em relação ao ganho de peso corporal, o teste *post hoc* demonstrou que houve redução significativa em todos os grupos tratados com DEX, incluindo o grupo induzido, SeBZF1 1 mg/kg + DEX e SeBZF1 5 mg/kg + DEX ($p < 0,001$ para todos) em relação ao controle, o que é característico dos tratamentos com este glicocorticoide. Já em relação à porcentagem de gordura abdominal, houve um aumento significativo no grupo induzido em relação ao controle ($p < 0,001$), enquanto os grupos SeBZF1 1 mg/kg + DEX e SeBZF1 5 mg/kg + DEX tiveram esse parâmetro significativamente reduzido em relação ao grupo induzido ($p < 0,001$ em ambos).

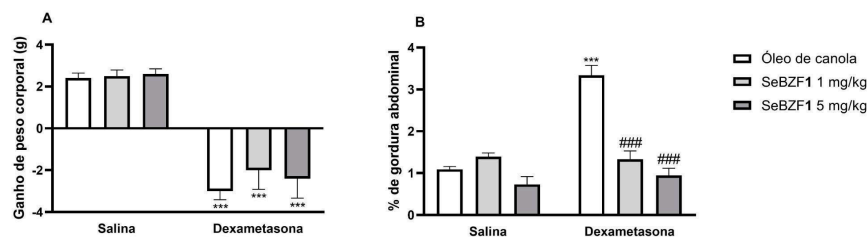


Figura 2. Efeitos da administração subcrônica de DEX e SeBZF1 nos parâmetros de ganho de peso corporal (A) e % de gordura abdominal (B) em camundongos fêmeas. Média \pm E.P.M. (n=4-5 animais/grupo). ANOVA de duas vias/Newman-Keuls. ***p<0,001 comparado ao controle (salina + óleo de canola) e ###p<0,001 comparado ao induzido (dexametasona + óleo de canola).

Em relação aos marcadores bioquímicos de dano hepático e renal, a análise estatística revelou que houve diferença entre os grupos na atividade das enzimas AST (Fig. 3A) [$F_{(2,21)} = 3,469$; $p = 0,0499$] e ALT (Fig. 3B) [$F_{(2,21)} = 7,700$; $p = 0,0031$], porém não foi observada nos níveis de ureia [$F_{(2,21)} = 0,1433$; $p = 0,8674$]. A análise *post hoc* demonstrou um aumento da atividade da AST ($p < 0,05$) e ALT ($p < 0,01$) do grupo induzido em relação ao controle, enquanto os animais tratados com o composto em ambas as doses tiveram uma redução significativa da AST ($p < 0,05$) e ALT ($p < 0,01$) em comparação ao grupo induzido. Através dos resultados observados, infere-se que o tratamento com DEX tenha causado dano hepático nos animais, como já relatado na literatura anteriormente (JACKSON et al., 2008). Por outro lado, foi verificado pela primeira vez o efeito hepatoprotetor do SeBZF1, através da redução da atividade da AST e ALT. Nesse sentido, a reversão do estresse oxidativo hepático induzido pela DEX pode ser considerado um dos possíveis mecanismos para esse efeito do composto (dados não publicados).

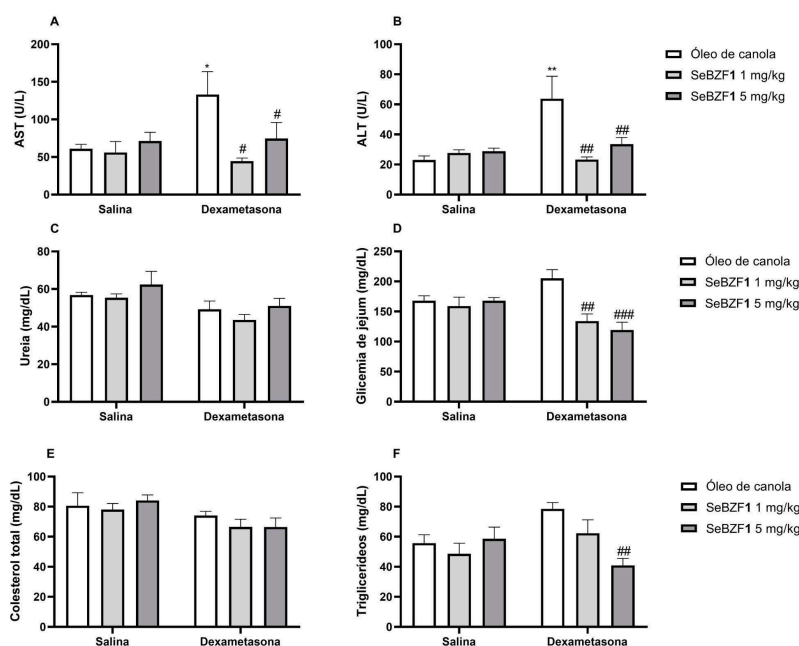


Figura 3. Efeitos da administração subcrônica de DEX e SeBZF1 nos parâmetros bioquímicos em camundongos fêmeas. AST (A), ALT (B), ureia (C), glicemia de jejum (D), colesterol total (E) e triglicerídeos (F). Média \pm E.P.M. (n=4-5 animais/grupo). ANOVA de duas vias/Newman-Keuls. *p<0,05 e **p<0,01 comparado ao controle e #p<0,05, ##p<0,01 e ###p<0,001 comparado ao induzido.

Além disso, os parâmetros bioquímicos glicemia de jejum (Fig. 3D) [$F_{(2,21)} = 7,899$; $p = 0,0028$], colesterol total (Fig. 3E) [$F_{(2,21)} = 0,5027$; $p = 0,6120$] e triglicerídeos (Fig. 3F) [$F_{(2,21)} = 5,644$; $p = 0,0109$] foram avaliados. Em relação à glicemia de jejum, não foi observada diferença estatística entre os grupos controle e induzido, porém houve uma redução significativa nos grupos SeBZF1 1 mg/kg + DEX e SeBZF1 5 mg/kg + DEX quando comparados ao grupo induzido ($p < 0,01$ e $p < 0,001$ respectivamente). Acerca dos níveis de colesterol total, conforme descritos os resultados da ANOVA de duas vias, não foram observadas diferenças entre os grupos. Por outro lado, embora os níveis de triglicerídeos não tenham apresentado diferença estatística entre os grupos controle e induzido, houve uma redução significativa do grupo SeBZF1 5 mg/kg + DEX quando comparado ao grupo induzido ($p < 0,01$). Esses resultados sugerem que o composto SeBZF1 exerce efeito sobre o metabolismo de glicídios em animais expostos à DEX, especialmente na dose de 5 mg/kg, embora os mecanismos pelos quais ocorram essas ações não sejam ainda elucidados.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados, infere-se que o SeBZF1 exerce efeito protetor frente às alterações metabólicas e hepáticas induzidas pela administração subcrônica de DEX em camundongos fêmeas. Esses achados apontam, pela primeira vez, para um potencial efeito hepatoprotetor e modulador do metabolismo do SeBZF1, reforçando sua relevância como candidato a novas abordagens terapêuticas frente aos efeitos adversos dos glicocorticoides.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASKAR, M.M.M.; IBRAHIM, I.; MAHMOUD, M.F. Dexamethasone-induced metabolic syndrome: re-evaluation of an underestimated experimental model. **Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut**, v. 45, n. 2, p. 989-1003, 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**, 2022, 40, e202200775, 2022.
- GALL, J.I. et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 102, p. 109956, 2020.
- 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.
- JACKSON, E.R. et al. The early effects of short-term dexamethasone administration on hepatic and serum alanine aminotransferase in the rat. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 31, n. 4, p. 427-445, 2008.
- ORAY, M. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 4, p. 457-465, 2016.
- SPIERS, J.G. et al. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, p. 456, 2015.
- STRELOW, D.N. et al. Depressive-like behavior and cognitive impairment induced by acute administration of dexamethasone: Pharmacological effects of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in female Swiss mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, n. 125, v. 110772, p. 1-10, 2023.