

AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO 4-(FENILSELENIL)-2H-CROMEN-2-ONA SOBRE COMPORTAMENTOS DO TIPO ANSIOSO E DEPRESSIVO EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE ARTRITE REUMATOIDE EM CAMUNDONGOS FÊMEAS

INGRID RODRIGUES¹; CAREN ALINE R. DA FONSECA²; VINICIUS COSTA PRADO³; LETÍCIA CRUZ⁴; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM³

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – ingridvzp2@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – carenramson@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – vin132007@gmail.com

⁴Universidade Federal de Santa Maria – leticia.cruz@ufsm.br

⁵Universidade Federal de Santa Maria – ricardo.schumacher@ufsm.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR), é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, crônica e progressiva, que geralmente inicia-se pelo comprometimento das articulações periféricas, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa e o acometimento de outros sistemas (ROMÃO et al., 2021). De fato, é de conhecimento científico que a AR é três vezes mais frequente em mulheres, tornando o gênero mais vulnerável à doença, e consequentemente, às comorbidades associadas (MIDAVAINÉ et al., 2021). Além disso, há estudos prévios que mostram a prevalência de transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade em pacientes com AR, como descrito por LWIN et al. (2020), que destacam o impacto significativo da saúde mental na progressão e manejo da doença.

Mesmo que já tenha sido descrita a relação entre os fatores de dor da AR e suas comorbidades, não há tratamentos farmacológicos eficazes, acarretando em prejuízos neurocomportamentais aos indivíduos acometidos, e que afetam negativamente o prognóstico da doença (BASILE et al., 2021). Entretanto, estudos anteriores com compostos orgânicos contendo selênio, especialmente a 4-(fenilselenil)-2H-cromen-2-ona (4-PSCO) (Figura 1), demonstram resultados benéficos no controle da dor, bem como em comportamentos relacionados à ansiedade e à depressão em modelos animais (DA FONSECA et al., 2024). No entanto, o composto 4-PSCO apresenta limitações físico-químicas, como a elevada lipofilia, o que pode impactar na sua biodisponibilidade quando administrado por via oral. Neste contexto, o desenvolvimento de nanocarreadores poliméricos, como as nanocápsulas, tem despertado grande interesse nas pesquisas, pois permitem uma ação mais direcionada do fármaco. Uma das principais propostas dessa tecnologia é o aumento da seletividade dos compostos, além de melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade do medicamento (DA FONSECA et al., 2024).

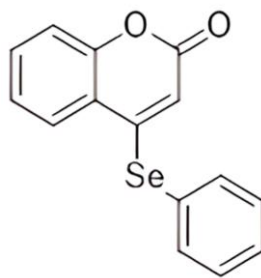


Figura 1. Estrutura química do 4-PSCO.

Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do 4-PSCO nanoencapsulado sobre a AR induzida por CFA e suas comorbidades associadas. A proposta foi investigar o potencial terapêutico do composto na forma livre e nanoencapsulada, considerando sua ação anti-inflamatória, antioxidante, e sua possível contribuição para a modulação de alterações comportamentais, conforme evidenciado por estudos anteriores.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos fêmeas, da linhagem Swiss, com idade entre 6-8 semanas. Todos os animais utilizados na pesquisa foram provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEl), recebendo todos os cuidados devidos e preconizados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas sob registro nº CEUA 13049-2021.

Para a indução da AR foi realizada a administração de 0,1 mL, via intraplantar – i.pl. do Adjuvante Completo de Freund (CFA), contendo 10 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* e os grupos Controle receberam solução salina (0.9 % i.pl.) (ZHANG et al., 2018) no dia experimental 0. As nanocápsulas (NC) contendo o composto 4-PSCO foram obtidas por meio do método de deposição interfacial do polímero pré-formado, conforme descrito por da Fonseca et al. (2024). Em relação à composição qualitativa da formulação, foi utilizado etilcelulose como material formador de membrana polimérica e triglicerídeos de cadeia média como componente do núcleo oleoso. O protocolo experimental teve duração de 16 dias. Os camundongos foram separados em oito grupos (n = 7 animais/grupo): **I.** Controle; **II.** Nanocápsula placebo (NC P); **III.** 4-PSCO livre; **IV.** 4-PSCO nanoencapsulado (4-PSCO NC); **V.** CFA; **VI.** CFA + NC P; **VII.** CFA + 4-PSCO livre; **VIII.** CFA + 4-PSCO NC. A partir do quinto dia do protocolo, os animais dos grupos Controle e CFA receberam óleo de canola (10 mL kg⁻¹, i.g.); os dos grupos NC P receberam suspensão de nanocápsula placebo (10 mL kg⁻¹, i.g.); os animais dos grupos 4-PSCO livre receberam óleo de canola + 4-PSCO (1 mg kg⁻¹, i.g.); e os grupos 4-PSCO NC receberam o 4-PSCO nanoencapsulado (1 mg kg⁻¹, i.g.), diariamente.

No dia 14 do protocolo experimental foram realizados os testes comportamentais. O labirinto em cruz elevada, teve como intuito avaliar o comportamento do tipo ansioso, seguindo o protocolo estabelecido por PELLOW et al. (1985). Durante o período de observação de 5 minutos, foram registrados tanto o número de entradas quanto o tempo de permanência nos braços abertos e fechados do aparato. Ademais, foi utilizado também o Teste de Suspensão de Cauda (TSC), descrito por STERU et al. (1985), com o objetivo de analisar comportamentos do tipo depressivo. No TSC, os camundongos foram considerados

em estado de imobilidade apenas quando permaneceram suspensos de forma passiva, sem movimentos corporais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No teste de labirinto em cruz elevada observou-se que os camundongos fêmeas com AR induzida pela aplicação do CFA apresentaram redução no número de entradas e no tempo de permanência nos braços abertos em comparação ao grupo controle, comportamento indicativo de um estado ansioso. O tratamento com o 4-PSCO livre reverteu os efeitos descritos acima, aumentando o número de entradas nos braços abertos (Figura 2A) e o tempo de permanência neles (Figura 2B), demonstrando um efeito ansiolítico. O 4-PSCO NC aumentou o número de entradas nos braços abertos, quando comparado ao grupo CFA (Figura 2A). Em relação ao tempo de permanência nos braços abertos não foi observado um efeito significativo na melhora deste parâmetro após o tratamento com 4-PSCO NC (Figura 2B).

Conforme demonstrado na Figura 2C, no TSC o grupo CFA obteve um aumento de 85% no tempo de imobilidade em relação ao grupo controle, comportamento compatível com um comportamento do tipo depressivo. De maneira importante, apenas o tratamento com o 4-PSCO NC promoveu uma redução de tempo de imobilidade significativa em animais induzidos com CFA, sugerindo um potencial efeito antidepressivo (Figura 2C).

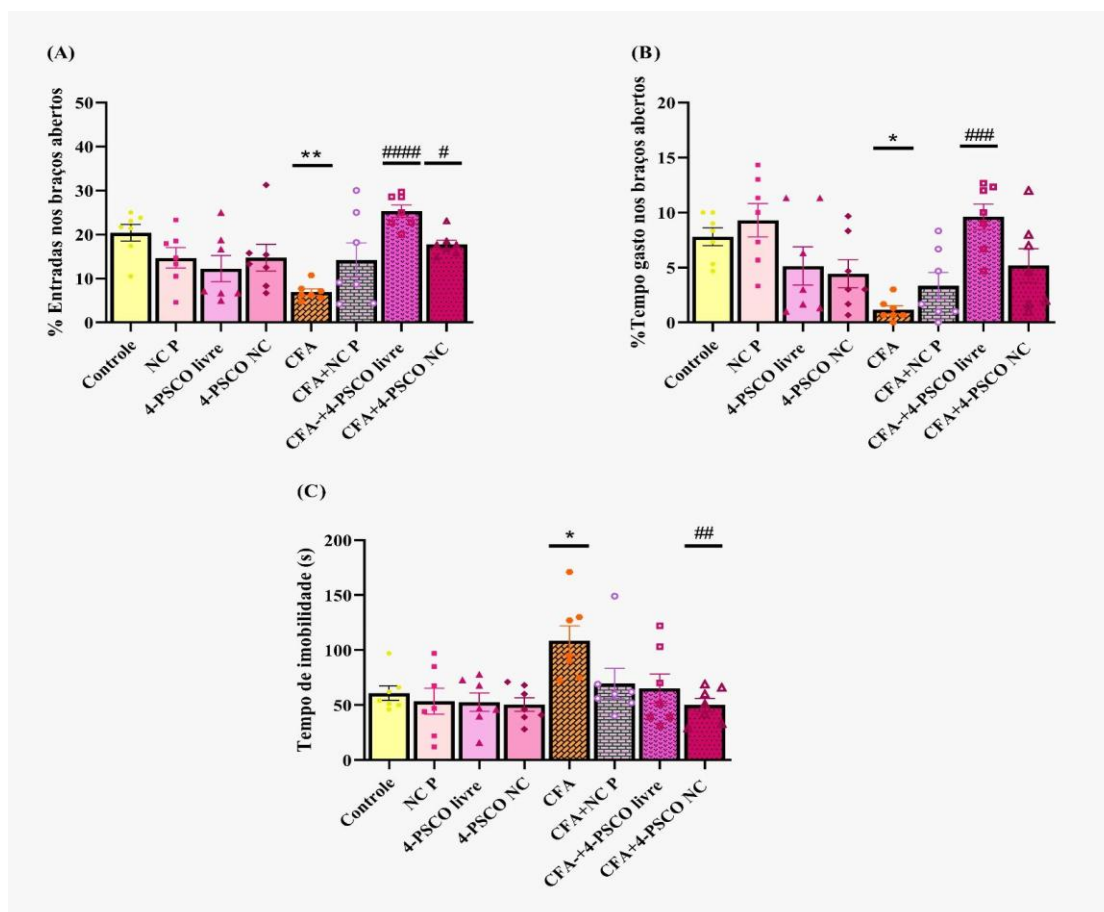


Figura 2. Efeitos do 4-(fenilselenil)-2H-cromen-2-ona (4-PSCO) livre e nanoencapsulado (4-PSCO NC), 1 mg/kg, via intragástrica, sobre a porcentagem de entradas nos braços abertos (A), porcentagem de tempo gasto nos braços abertos (B) no teste do labirinto em cruz elevada; e tempo de imobilidade (C) no teste da suspensão da cauda em camundongos com AR induzida pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA) (0,1 mL, via intraplantar). n=7. (*) < p 0,05 e (**) p < 0,01 indicam níveis de significância em comparação ao grupo Controle; (#) p < 0,05, (##) p < 0,01, (###) p < 0,001 e (####) p < 0,0001 indicam níveis de significância em comparação ao grupo CFA (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

A análise dos resultados sugere que o composto 4-PSCO, tanto em sua forma livre quanto nanoencapsulada (NC) pode apresentar efeitos benéficos na atenuação de sinais e sintomas do tipo depressivo e ansioso da AR induzida por CFA em camundongos fêmeas. A formulação nanoencapsulada, por sua vez, parece apresentar uma melhora em alguns parâmetros. Esses achados indicam a possibilidade da aplicação da nanotecnologia como ferramenta terapêutica em doenças crônicas inflamatórias, entretanto mais estudos são necessários.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASILE, M. S. et al. Cognitive decline in rheumatoid arthritis: insight into the molecular pathogenetic mechanisms. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 3, p. 1185, 2021.
- DA FONSECA, C. A. R. et al. 4-(Phenylselanyl)-2H-chromen-2-one-loaded nanocapsule suspension — a promising breakthrough in pain management: comprehensive molecular docking, formulation design, and toxicological and pharmacological assessments in mice. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 2, p. 269, 2024.
- LWIN, M. N. et al. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. **Rheumatology and therapy**, v. 7, n. 3, p. 457-471, 2020.
- MIDAVAINÉ, É. et al. Glial and neuroimmune cell choreography in sexually dimorphic pain signaling. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 125, p. 168-192, 2021.
- 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, 1985.
- ROMÃO, V. C.; FONSECA, J. E. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 689698, 2021.
- STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.
- ZHANG, A.; LEE, Y. C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. **Current osteoporosis reports**, v. 16, n. 5, p. 603-610, 2018.