

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção



Dissertação

**Elucidação da atividade do tipo antidepressiva do 2-fenil-3-(fenilselanil)
benzofurano: evidências para a eficácia terapêutica em camundongos de
ambos os sexos e para a modulação dopaminérgica**

Taís da Silva Teixeira Rech

Pelotas, 2021

Taís da Silva Teixeira Rech

Elucidação da atividade do tipo antidepressiva do 2-fenil-3-(fenilselanil) benzofurano: evidências para a eficácia terapêutica em camundongos de ambos os sexos e para a modulação dopaminérgica

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (Bioquímica e Bioprospecção).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiani Folharini Bortolatto

Co-orientador: Prof. Dr. César Augusto Brüning

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas

Catálogo na Publicação

R296e Rech, Taís da Silva Teixeira

Elucidação da atividade do tipo antidepressiva do 2fenil-3-(fenilselanil) benzofurano: evidências para a eficácia terapêutica em camundongos de ambos os sexos e para a modulação dopaminérgica / Taís da Silva Teixeira Rech ; Cristiani Folharini Bortolatto, orientadora ; César Augusto Brüning, coorientador. — Pelotas, 2021.

105 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Depressão. 2. Selênio. 3. Benzofurano. 4. SEBZF1. 5. Sistema dopaminérgico. I. Bortolatto, Cristiani Folharini, orient. II. Brüning, César Augusto, coorient. III. Título.

CDD : 574.192

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Taís da Silva Teixeira Rech

Elucidação da atividade do tipo antidepressiva do 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano:
evidências para a eficácia terapêutica em camundongos de ambos os sexos e para
a modulação dopaminérgica

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Ciências (Bioquímica e Bioprospecção), Programa de Pós-Graduação em Bioquímica
e Bioprospecção do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos,
Universidade Federal de Pelotas.

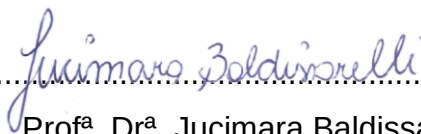
Data de defesa: 04 de março de 2021

Banca examinadora:



Prof^a. Dr^a. Cristiani Folharini Bortolatto (Orientadora)

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade
Federal de Santa Maria (UFSM).



Prof^a. Dr^a. Jucimara Baldissarelli

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade
Federal de Santa Maria (UFSM).



Prof^a. Dr^a. Vanessa Angonesi Zborowski

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade
Federal de Santa Maria (UFSM).

Dedico este trabalho ao meu companheiro de vida e
amigo incondicional, que me deu toda a estrutura
necessária para que isso se tornasse possível.
Ao meu amor, minha vida, meu Deco (Rafael),
toda gratidão e meu amor.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu esposo pelo suporte emocional e por toda cumplicidade, te agradeço por ter me dado colo em minhas crises de pânico, ter me dado a mão em minhas crises de ansiedade e depressão, e por sempre me fazer acreditar que tudo era uma fase: no fim, ‘tatu do bem’. Te amo minha vida.

Sou grata pela força que tive em não desistir de mim.

Agradeço aos meus pais, Sandra e Cláudio, aos quais tenho muito orgulho de ser filha. Obrigada por terem me dado a vida e por sempre terem me incentivado a estudar, se eu estudo desde meus 6 anos a culpa no bom sentido, é de vocês. A minha afilhada Marina que me traz alegria e amor da forma mais pura, que só uma criança é capaz de proporcionar. A minha irmã, Natália. Amo todos vocês!

A família do meu esposo que se tornou nossa, que me acolhe há anos, meus sogros Gladis e José Henrique e minha cunhada Laís, minha gratidão e amor por vocês. Estendo ainda este agradecimento à Gleci e Elaine, por toda ajuda e carinho em todos os momentos.

Agradeço a Cris, por ter me recebido como IC e ter acreditado que seria possível realizar este mestrado concomitante com minha graduação. Eu não poderia ter escolhido melhor orientadora. Obrigada por todos os ensinamentos, tutoriais online, paciência e pela amizade. Minha pandemia não teria sido a mesma sem ti, além de professora, psicóloga. Obrigada por me ensinar a dosar meus tons de rosa e ao mesmo tempo deixar eu continuar sendo *pink*. Obrigada por ter me tornado tua pupila, vou ser sempre grata!

Ao César, por sempre estar disponível, por todas as dúvidas sanadas, por teus ensinamentos. Por ti, meu carinho e admiração.

A todos os colegas de laboratório, por compartilharem os aprendizados e momentos de alegria. Em especial as minhas filhinhas emprestadas, Dianer e Letícia, por terem sido tão parceiras em todos os experimentos e sempre dispostas a me ajudar; a Jéssica, por ter me passado a experiência adquirida em seu mestrado sempre com muita paciência e amizade, nunca vou esquecer de vocês. As minhas colegas de graduação Evelyn e Daniela, por compreenderem que em muitos momentos precisei estar ausente, por me ajudarem a acreditar em mim, obrigada!

A Juci e a Vanessa pela disponibilidade em avaliar este trabalho e contribuir com nosso estudo.

A UFPel e ao PPGBBio pela oportunidade e a todo corpo docente pelo aprendizado.

Ao Biotério Central da UFPel pela produção e fornecimento dos animais.

A CAPES pelo financiamento.

*Qualquer coisa que você faça será insignificante, mas é muito importante que você o faça...
Você pode não saber... Qual é o significado da sua
vida.... E não precisa... Precisa apenas saber que ela
significa alguma coisa. Toda vida tem um significado...
mesmo que dure 100 anos ou 100 segundos. Toda vida
tem... E cada morte, muda o mundo do seu próprio
jeito... Ghandi sabia disso. Ele sabia que sua vida
significava alguma coisa para alguém, em algum lugar,
de alguma forma. E ele sabia com muita certeza que
ele jamais saberia o significado dela... Ele entendeu
que viver a vida, deve ser mais uma grande
preocupação, do que um entendimento. E eu também.
Você pode não saber... Então, não leve isto por certo... Não leve isso muito a sério...
Não adie o que você quer... Não deixe que nada o impeça... Apenas tenha certeza,
de que as pessoas com que você se preocupa saibam... E tenham certeza do que
você realmente sente... Porque só assim... Tudo pode acabar...
(ROBERT PATTINSON, 2010).*

Resumo

RECH, Taís da Silva Teixeira. **Elucidação da atividade do tipo antidepressiva do 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano: evidências para a eficácia terapêutica em camundongos de ambos os sexos e para a modulação dopaminérgica.**

Orientadora: Cristiani Folharini Bortolatto. 2021. 99f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

A depressão é uma doença multifatorial e heterogênea, apresentando múltiplos mecanismos fisiológicos envolvidos, dentre os quais está o sistema monoaminérgico. Considerando que essa patologia tem um impacto negativo à vida dos indivíduos acometidos, e que a terapêutica atual apresenta início tardio de melhora dos sintomas além de diversos efeitos colaterais, se torna relevante a busca por novos antidepressivos. Os objetivos deste estudo foram: 1) investigar a possível contribuição dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico na ação do tipo antidepressiva aguda do 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1 50 mg/kg, via oral, v.o.) no teste da suspensão pela cauda (TSC) em camundongos machos; 2) avaliar o efeito da combinação de doses subefetivas de SeBZF1 e bupropiona (1 e 3 mg/kg, v.o., respectivamente), um fármaco com ação pelas vias dopaminérgica e noradrenérgica; 3) analisar o efeito do tipo antidepressivo agudo do composto (5-50 mg/kg, v.o.) em camundongos fêmeas bem como o efeito de seu tratamento repetido (1-5 mg/kg, v.o., 7 dias) em camundongos de ambos os sexos. O pré-tratamento com os antagonistas dopaminérgicos SCH23390 (0,01 mg/kg, subcutâneo, s.c.; antagonista seletivo do receptor D₁), sulpirida (50 mg/kg, i.p.; antagonista seletivo D₂/D₃) e haloperidol (0,05 mg/kg, intraperitonal, i.p.; antagonista dopaminérgico não seletivo) bloqueou os efeitos do composto. A coadministração do SeBZF1 com a bupropiona apresentou um efeito aditivo semelhante aos antidepressivos. Não foi observada alteração no efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 quando pré-administrados os antagonistas prazosina (1 mg/kg, i.p.; antagonista adrenérgico α_1), ioimbina (1 mg/kg, i.p.; antagonista adrenérgico α_2) e propranolol (2 mg/kg, i.p.; antagonista β -adrenérgico). Além disso, os resultados demonstraram que o SeBZF1 exerceu efeito do tipo antidepressivo em camundongos fêmeas, quando administrado de forma aguda na dose de 50 mg/kg. Por fim, quando administrado repetidamente, o SeBZF1 (1 e 5 mg/kg) promoveu diminuição na imobilidade dos animais no TSC. Não foram observadas alterações no comportamento locomotor e exploratório ou sobre os marcadores plasmáticos de toxicidade hepática e renal em animais expostos ao tratamento repetido com SeBZF1. Em conclusão, nossos dados sugerem que a ação do tipo antidepressiva aguda do SeBZF1 em camundongos machos é mediada, ao menos em parte, pela modulação do sistema dopaminérgico, e que este composto sob diferentes regimes de tratamento possui eficácia terapêutica em camundongos machos e fêmeas. SeBZF1 apresenta seu efeito do tipo antidepressivo em camundongos machos com envolvimento, pelo menos em parte, do sistema dopaminérgico, e possui eficiência no tratamento agudo em fêmeas e no tratamento repetido em animais de ambos os sexos.

Palavras-chave: depressão; selênio; benzofurano; SeBZF1; sistema dopaminérgico; fêmeas.

Abstract

Rech, Taís da Silva Teixeira Rech. **Elucidation of 2-phenyl-3-(phenylselanyl) benzofuran antidepressant-like activity: evidence for therapeutic efficacy in mice of both sexes and for the dopaminergic modulation.** Advisor: Cristiani Folharini Bortolatto. 2021. 99f. Dissertation (Master of Science) - Biochemistry and Bioprospecting Postgraduate Program - Center for Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

Depression is a multifactorial and heterogeneous disease, with multiple physiological mechanisms involved, among which is the monoaminergic system. Considering that this pathology has a negative impact on the lives of the affected individuals and that current therapy has a late onset of symptom improvement in addition to several side effects, the search for new antidepressants is relevant. The objectives of this study were: 1) to investigate the possible contribution of the dopaminergic and noradrenergic systems to the antidepressant-like effect acute of 2-phenyl-3-(phenylselanyl) benzofuran (SeBZF1 50 mg/kg, per orally, p.o.) in the tail suspension test (TSC) in male mice; 2) evaluate the effect of the dose combination sub-effective doses of SeBZF1 and bupropion (1 and 3 mg/kg, p.o., respectively), a drug with action through the dopaminergic and noradrenergic pathways; 3) analyze the acute antidepressant-like effect of the compound (5-50 mg/kg, p.o.) in female mice, beside and the effect of repeated treatment (1-5 mg/kg, v.o., 7 days) in days in both sex. Pre-treatment with dopaminergic antagonists SCH23390 (0.01 mg/kg, subcutaneous, s.c.; selective D₁ receptor antagonist), sulpiride (50 mg/kg, i.p.; D₂/D₃ selective antagonist) and haloperidol (0.05 mg/kg, intraperitoneal injection, i.p.; non-selective dopaminergic antagonist) blocked the effects of the compound. Co-administration of SeBZF1 with bupropion had an additive action similar to antidepressants. There was no change in the effect of the SeBZF1 antidepressant-like when mice were pre-administered with the antagonist's prazosin (1 mg/kg, i.p.; α_1 adrenergic antagonist, yohimbine (1 mg/kg, i.p.; α_2 adrenergic antagonist) and propranolol (2 mg/kg, i.p.; β -adrenergic antagonist). Moreover, the results showed that SeBZF1 exerted an antidepressant effect in female mice when administered acutely at a dose of 50 mg/kg. Finally, when administered repeatedly, SeBZF1 (1 and 5 mg/kg) promoted a decrease in the animals' immobility time in the TST. There were no changes in locomotor and exploratory behavior or plasma markers of hepatic and renal toxicity in animals exposed to repeated treatment with SeBZF1. In conclusion, our data suggest that the action of the acute antidepressant type of SeBZF1 in male mice is mediated, at least in part, by the modulation of the dopaminergic system, and that this compound under different treatment regimens has therapeutic efficacy in male and female mice. SeBZF1 has its antidepressant type effect in male mice with involvement, at least in part, of the dopaminergic system, and is efficient in acute treatment in females and repeated treatment in animals of both sexes.

Keywords: depression; selenium; benzofuran; SeBZF1; dopaminergic system; female.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática dos sintomas característicos da depressão.	20
Figura 2 – Esquema das etapas de síntese das catecolaminas DA e NA.	25
Figura 3 - Representação das respostas comportamentais de camundongos no TSC: A) comportamento de imobilidade; B) comportamento de mobilidade.	34
Figura 4 - Estrutura química do núcleo benzofurano.	37
Figura 5 - Estrutura química do composto SeBZF1.	38
Figura 6 – Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na ação do tipo antidepressiva do SeBZF1.	82

Lista de tabelas

Tabela 1 - Exemplos de medicamentos aprovados pela FDA com suas respectivas classes farmacológicas.	27
Tabela 2 - Características básicas dos receptores noradrenérgicos.	27
Tabela 3 - Características básicas dos receptores dopaminérgicos D ₁ e D ₂	29

Lista de abreviaturas e siglas

5-HT	5-hidroxitriptamina ou serotonina
ALT	Aspartato aminotransferase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AST	Alanina aminotransferase
CID	Classificação Internacional de Doenças
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
L-DOPA	L-3,4-Diidroxifenilalanina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
i.p.	Intraperitoneal
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IRND	Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina e dopamina
ISRN	Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina
ISRSN	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
MAO	Monoamina oxidase
OMS	Organização Mundial da Saúde
NA	Noradrenalina
NET	Transportador de noradrenalina
NMDA	N-metil-D-Aspartato
s.c.	Subcutâneo
Se	Selênio
SeBZF1	2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano
SNC	Sistema nervoso central
TCA	Teste do campo aberto
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TSC	Teste de suspensão pela cauda
TNF	Teste do nado forçado
v.o.	Via oral
VMAT	Transportador vesicular de monoaminas

Sumário

1	Introdução	15
2	Objetivos	17
	2.1 Objetivo geral.....	17
	2.2 Objetivos específicos.....	17
3	Revisão bibliográfica.....	18
	3.1 A depressão e suas implicações	18
	3.2 Sistema monoaminérgico	22
	3.3 Terapias antidepressivas	30
	3.4 O uso de animais para o estudo da depressão	33
	3.5 Propriedades biológicas do microelemento Se, do núcleo benzofurano e de um composto híbrido	35
4	Manuscrito	39
5	Discussão	78
6	Conclusão	83
7	Perspectivas	84
	Referências	85
	ANEXOS	103
	ANEXO	104

1 Introdução

A depressão afeta milhões de pessoas em todo o mundo, podendo ser a doença mais incapacitante até o ano de 2030 (BAINS; ABDIJADID, 2020). Essa doença se caracteriza por sintomas emocionais, cognitivos e físicos que incluem tristeza persistente, alteração no padrão do sono e apetite, dificuldade em sentir prazer em coisas anteriormente agradáveis, dificuldade de concentração, fadiga ou perda de energia, agitação ou retardo psicomotor, sentimentos de inutilidade e pensamentos de morte (MALHI; MANN, 2018; PITSILLOU *et al.*, 2020).

O diagnóstico de depressão baseia-se em critérios clínicos, onde demais prognósticos físicos são excluídos mediante avaliação, porém os sintomas que persistem por semanas trazem prejuízos para a qualidade de vida do paciente (LYNCH *et al.*, 2020; XIA; KHEIRBEK, 2020). Além dos sintomas característicos, a depressão também pode levar ao aparecimento de demais doenças, como o transtorno de ansiedade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e aumento do risco de suicídio (KANG *et al.*, 2015; POMPILI, 2019; READ *et al.*, 2017). O estresse também é uma comorbidade presente em indivíduos depressivos, e junto com a alteração hormonal, parecem ser os responsáveis pela maior prevalência de depressão em mulheres que em homens. Porém, os mecanismos moleculares envolvidos para essa diferença nos sexos ainda não são totalmente compreendidos (DUDEK *et al.*, 2021; ISSLER *et al.*, 2020).

Fatores genéticos e ambientais desempenham um importante papel no desenvolvimento da depressão, sendo sua etiologia multifatorial (PANDARAKALAM, 2018). Embora existam muitas pesquisas relacionadas e avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos nesta doença, a fisiopatologia da depressão ainda não é bem definida, mas evidências indicam uma interação complexa entre a disponibilidade de neurotransmissores e seus efeitos a jusante no organismo (CHAND; ARIF, 2020). Dentre as hipóteses estudadas para elucidação da fisiopatologia da depressão está a monoaminérgica. Diversos estudos são consistentes em relacionar a alteração na disponibilidade das monoaminas serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA) com o estado depressivo, em pesquisas clínicas e pré-clínicas (JESULOLA *et al.*, 2018).

Neste contexto, a pesquisa pré-clínica em animais é benéficamente utilizada para estudo de doenças humanas, e fornece informações de mecanismos neuronais e vias moleculares relacionados à patologia, sendo também empregada para pesquisa de possíveis fármacos antidepressivos (HARRO, 2019; SEEWOO *et al.*, 2020). Algumas tarefas tradicionalmente relacionadas ao transtorno depressivo podem ser observadas nos testes realizados, e evitam obstáculos éticos nas pesquisas realizadas em humanos, propondo, ainda, a utilização de uma amostra menor (HAO *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2017). Os testes experimentais comumente realizados em roedores são capazes de mimetizar sintomas característicos da depressão, onde os animais manifestam a fraca intensão de escapar de um ambiente de estimulação incontrolável e imprevisível (HARRO, 2019; RAMAKER; DULAWA, 2017).

Considerando que distúrbios neurológicos apresentam um impacto significativo aos indivíduos, ressalta-se a importância da busca por novos alvos terapêuticos. Sendo assim, compostos orgânicos contendo o microelemento selênio (Se) são alvo de pesquisas (BIRMANN *et al.*, 2020; MULLER *et al.*, 2021), e mostram-se promissores por apresentarem menor risco de toxicidade e boa taxa de absorção quando comparados às formas inorgânicas de Se (KIELISZEK, 2019; VINCETI *et al.*, 2018). Da mesma forma, compostos orgânicos que contenham o núcleo benzofurano têm sido experimentalmente testados como alternativas terapêuticas em modelos de doenças do sistema nervoso central (SNC), tais como a depressão (CHAND *et al.*, 2017; DAWOOD, 2019; RIZZO *et al.*, 2008). Presumindo possíveis atividades farmacológicas de moléculas híbridas contendo Se e o núcleo benzofurano, a síntese de moléculas da classe 3-organoselenil-benzofuranos foi realizada, e suas propriedades biológicas têm sido investigadas (GALL *et al.*, 2020; GAY *et al.*, 2010).

O composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1) é o protótipo de sua classe. Em um estudo anterior, este composto apresentou ação antioxidante em cérebro de camundongos *in vitro*. Além disso, o tratamento agudo com SeBZF1 causou ação do tipo antidepressiva em camundongos machos submetidos ao teste do nado forçado (TNF) e no teste de suspensão pela cauda (TSC). Foi ainda sugerido um possível envolvimento do sistema serotoninérgico em seu mecanismo de ação e redução de estresse oxidativo em hipocampo (GALL *et al.*, 2020). Sendo assim, devido suas propriedades farmacológicas, o SeBZF1 é um importante alvo de estudo na busca de terapêuticas para o tratamento da depressão.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi ampliar as informações a respeito da ação do tipo antidepressiva do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano em camundongos investigando a possível contribuição de mecanismos dopaminérgicos e noradrenérgicos e a eficácia terapêutica em animais de ambos os sexos.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar o envolvimento dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico na ação do tipo antidepressiva aguda do SeBZF1 em camundongos machos através do uso de antagonistas de receptores de DA e NA;
- Investigar o efeito do tipo antidepressivo resultante da interação entre doses subefetivas de SeBZF1 e bupropiona, um fármaco de referência com mecanismo de ação mediado pelas vias dopaminérgica e noradrenérgica;
- Analisar o efeito do tipo antidepressivo do tratamento agudo com o composto SeBZF1 em camundongos fêmeas;
- Analisar o efeito do tipo antidepressivo do tratamento repetido com o composto SeBZF1 em camundongos machos e fêmeas;
- Descartar sinais de toxicidade hepática e renal em animais expostos repetidamente ao SeBZF1.

3 Revisão bibliográfica

3.1 A depressão e suas implicações

As perturbações marcantes de emoção são características dos transtornos de humor, sendo estes suportado internamente, impactando em quase todos os aspectos externos da vida do indivíduo (SEKHON; GUPTA, 2020). Os transtornos de humor podem ocorrer com elevação da frequência do humor, ou com a ocorrência da oscilação negativa, chamada de depressão (RAKOFISKY; RAPAPORT, 2018). A depressão está entre os transtornos psiquiátricos heterogêneos mais relevantes que comprometem a saúde dos indivíduos e contribui significativamente para a carga global de doenças no mundo (HOARE *et al.*, 2019; PANCHAL *et al.*, 2019).

Estabelecendo-se um breve histórico sobre os transtornos mentais, foi somente após a metade do século XIX que se passou a relacionar tais alterações psiquiátricas como doenças, e não mais como loucura ou superstições (CROCQ, 2017; TONDO *et al.*, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS), no final da década de 1940, passou a utilizar um sistema de classificação das doenças levando em consideração as notificações de morbidade e mortalidade, o qual foi denominando como Classificação Internacional de Doenças (CID). Até a 5ª edição, o sistema CID foi lançado em um único volume e, posteriormente, o CID-6 foi expandido incluindo uma seção sobre transtornos psiquiátricos (HIRSCH *et al.*, 2016). Paralelo a isso, em 1952 a Associação Americana de Psiquiatria publicou o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), o qual foi se tornando mais específico progressivamente desde sua primeira publicação. O DSM-I e o DSM-II foram elaborados com base em teorias psicanalistas, o DSM-III foi definido a partir de um diagnóstico operacional, e a partir do DSM-IV a psiquiatria já foi fortalecida, sendo melhor estabelecida no DSM-V, último a ser publicado, no ano de 2013 (MARTINHADO, 2019; PARK; KIM, 2019). O CID está em sua 10ª edição, e há um planejamento da próxima versão (KUSNOOR *et al.*, 2020). Esses dois sistemas de classificação apresentam informações sobrepostas, e apesar de alguns indivíduos com depressão não se enquadrarem nem no DSM nem no CID, estes sistemas são utilizados para enquadramento do transtorno depressivo (MCINTOSH *et al.*, 2019).

Os transtornos depressivos de acordo com o DSM-V, são assim caracterizados por causarem ao indivíduo humor triste e prejuízo clinicamente significativo, como alterações somáticas e cognitivas. Tais transtornos diferem-se entre si quanto a duração, etiologia presumida e momento em que ocorrem. Dentre os transtornos depressivos estão principalmente o transtorno depressivo persistente (distímia), o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por medicamento/substância e o transtorno depressivo maior (TDM). Pode ainda existir outros tipos de transtorno depressivo específicos, tais como o transtorno disruptivo da desregulação do humor, ou inespecíficos, quando há declínio clínico significativo, mas sem enquadrar-se em transtornos específicos.

O TDM é diagnosticado quando há ocorrência de sintomas do transtorno por pelo menos duas semanas, envolvendo alterações sentidas diariamente como humor deprimido, diminuição do interesse ou prazer (anedonia) em exercer atividades no decorrer do dia, insônia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, dificuldade de concentração, ou ainda sintomas sentidos em dias alternados, como ganho ou perda de peso e pensamentos suicidas (CHAND; ARIF, 2020; MCINTOSH *et al.*, 2019). Na Figura 1 são apresentados os sintomas da depressão de forma esquemática, para uma melhor compreensão. Os sintomas da depressão são variáveis, mas para ser caracterizado como um TDM, o paciente deve apresentar pelo menos cinco dos sintomas acima citados, sendo necessariamente humor deprimido ou anedonia um destes sintomas (BAINS; ABDIJADID, 2020; POMPILI, 2019).

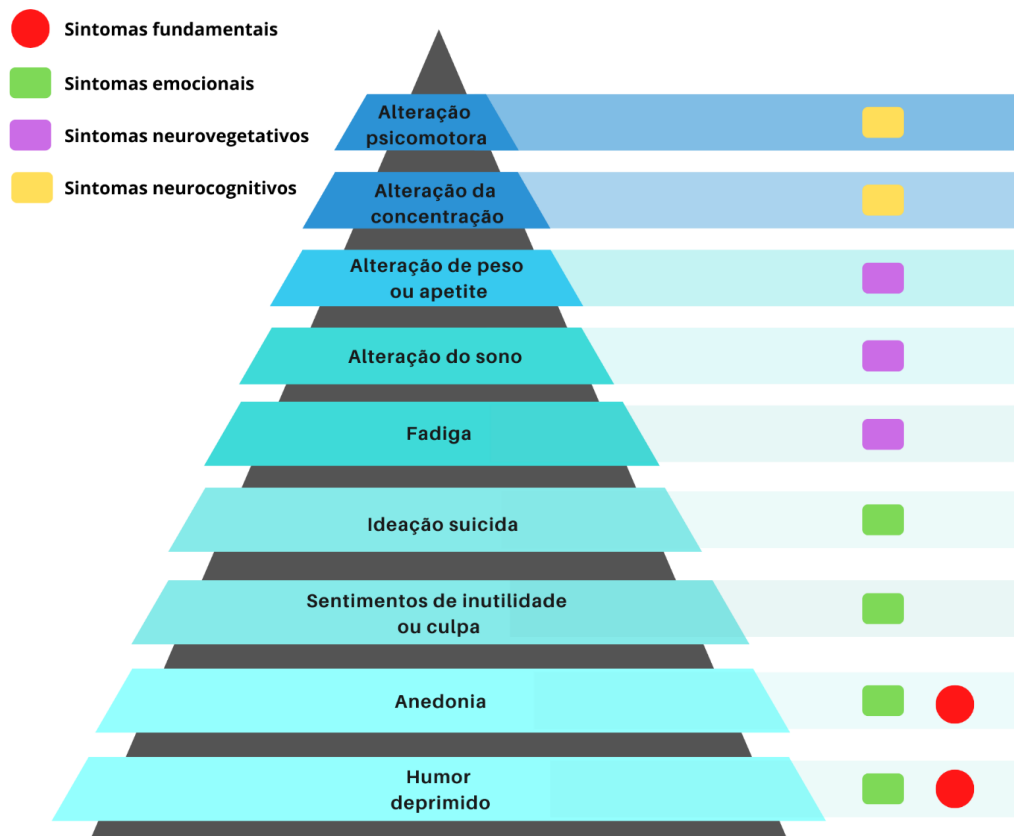


Figura 1 - Representação esquemática dos sintomas característicos da depressão.

Fonte: Figura do autor.

De acordo com as últimas estimativas da OMS, cerca de 4,4% da população mundial sofre de depressão, representando mais que 300 milhões de pessoas, sendo a doença que mais contribui para a carga global de doenças (7,5%) e que mais leva a casos de morte por suicídio. A epidemiologia no continente americano revela, ainda de acordo com a OMS, que o Brasil é o segundo país com maiores casos de depressão em porcentagem (%), ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América. A prevalência em indivíduos entre 18 e 29 anos é cerca de três vezes maior que em outra faixa etária (CHAND; ARIF, 2020).

Além da idade, o sexo parece estar envolvido na prevalência da doença. Diferentes estudos são consistentes na afirmação de que mulheres possuem maior chance de ter depressão, sendo duas vezes maior a probabilidade de ocorrer em indivíduos do sexo feminino do que do sexo masculino (KANG *et al.*, 2020; LABAKA *et al.*, 2018; VETTER *et al.*, 2021). O motivo pelo qual ocorre a discrepância de ocorrência entre os sexos ainda não é bem definido, porém sugere-se que os hormônios ovarianos estejam envolvidos visto que, após a puberdade, é o período

quando as mulheres se tornam mais susceptíveis. Tais hormônios interferem no sistema imunológico das mulheres em maior proporção, estando mais propensas ao estresse e inflamação, fatores que contribuem para o desenvolvimento da depressão (BEKHBAT; NEIGH, 2018; LEGATES *et al.*, 2019; SLAVICH; SACHER, 2019).

A etiologia da depressão é influenciada por diferentes variantes, como fatores genéticos, biológicos, psicossociais e fatores ambientais (KENDLER; GARDNER, 2017; KWONG *et al.*, 2019). No que se refere a genética, já se sabe que cerca de 30-40% da depressão é herdada, e que pelo menos 102 variantes genéticas independentes estão associadas, sendo uma doença poligênica. Além disso, estudos de coorte revelaram que a alteração em determinados genes modificou áreas cerebrais relacionadas à depressão, como o córtex frontal (HOWARD *et al.*, 2019; MCINTOSH *et al.*, 2019). A variante ambiental pode ser integrada à psicossocial, sendo fatores típicos para o aumento do risco de depressão, incluindo questões como desemprego, nível socioeconômico, relacionamentos interpessoais e isolamento social, eventos estressores e trauma na infância, que pode aumentar em duas vezes o risco do indivíduo quando adulto desenvolver o TDM (HUH *et al.*, 2017; TAYLOR *et al.*, 2018). Além disso, pesquisas indicam que a poluição ambiental e o consequente aumento de gases tóxicos estão relacionados com o aumento dos casos de depressão, pois estes levariam ao estresse oxidativo e a degeneração de neurônios dopaminérgicos (EZE *et al.*, 2020; FAN *et al.*, 2020; NUYTS *et al.*, 2019). A baixa exposição a luz solar e dificuldade de adaptação nas estações climáticas também pode contribuir para o surgimento ou agravamento da doença, sendo conhecido como transtorno afetivo sazonal. Este transtorno é multifatorial, e acredita-se que alterações no ritmo circadiano através de mudanças em neurotransmissores como serotonina e melatonina estejam envolvidas, bem como a desregulação neuroinflamatória (NAKAYAMA *et al.*, 2020; NUSSBAUMER-STREIT *et al.*, 2019). Estudos indicam que a relação da depressão com o ritmo circadiano, alterando sono-vigília, seja bidirecional, onde um poderia ser o fator de risco maior para o outro (RIEMANN *et al.*, 2020). Além do que, cerca de um quarto da população mundial sofre de alterações no sono, estando mais propensas a transtornos psicológicos, como o depressivo (FANG *et al.*, 2019; PANDI-PERUMAL *et al.*, 2020).

Sendo a depressão uma doença multifatorial e heterogênea, sua fisiopatologia ainda não é bem estabelecida, estando o desenvolvimento da doença ainda

parcialmente desconhecido (BAINS; ABDIJADID, 2020; CHAND; ARIF, 2020). Evidências apontam que a disfunção na biodisponibilidade de neurotransmissores, diminuição da neurogênese e neuroplasticidade, inflamação, e estresse estejam envolvidos (ASARNOW, 2020; PRICE; DUMAN, 2020; TROUBAT *et al.*, 2021). Há décadas as bases biológicas da ocorrência da depressão são explicadas pela hipótese monoaminérgica, que prediz que a alteração nas aminas biogênicas estaria envolvida na fisiopatologia da doença, levando a um comprometimento cerebral (JESULOLA *et al.*, 2018; LIMA-OJEDA *et al.*, 2018).

3.2 Sistema monoaminérgico

Estudos relacionados à neurobiologia da depressão começaram por volta do ano de 1950, onde a avaliação clínica de pacientes tratados com medicamentos específicos para algumas patologias levou a relação com características da depressão (PEREZ-CABALLERO *et al.*, 2019). Em um primeiro momento, pacientes com tuberculose, tratados com iproniazida tinham seu humor deprimido melhorado (LOPEZ-MUNOZ; ALAMO, 2009); a segunda observação foi em relação a imipramina, um antipsicótico com fórmula estrutural semelhante a clorpromazina, com efeito antidepressivo (FAYEZ; GUPTA, 2020); e por fim, a reserpina, um medicamento utilizado para tratar a hipertensão e que causa depleção das monoaminas, mas que, devido a isso, acabava desenvolvendo características de transtorno depressivo nos pacientes (CHEUNG; PARMAR, 2020; PEREZ-CABALLERO *et al.*, 2019). Como esses fármacos têm seus mecanismos de ação associados a neurotransmissores monoaminérgicos, evidenciou-se a importância de estudos com foco nessas vias. Primariamente, a hipótese catecolinérgica foi postulada, onde as catecolaminas DA e NA estariam diminuídas na fenda sináptica levando a características do transtorno depressivo. No entanto, com estudos mais aprofundados em relação à 5-HT, a hipótese monoaminérgica conduziu-se como a mais bem aceita, estando alterados os níveis das aminas biogênicas 5-HT, DA e NA (DUAN *et al.*, 2020; FANG; MAO, 2019).

3.2.1 Sistema serotoninérgico

A 5-HT é um neurotransmissor que tem sua biossíntese a partir do aminoácido essencial triptofano, com ação das enzimas triptofano hidroxilase e aminoácido descarboxilase e formação de um intermediário, o 5-hidroxitriptofano (BACQUE-CAZENAVE *et al.*, 2020). A 5-HT é sintetizada no SNC no núcleo da rafe, no trato gastrointestinal pelas células enterocromafins e também pelas plaquetas (FOUQUET *et al.*, 2019; STASI *et al.*, 2019). Fisiologicamente, a 5-HT está envolvida em funções como o humor, apetite, dor, sono e memória, e sua diminuição na fenda sináptica está relacionada a alterações características da depressão (GIBSON, 2018; MICHELY *et al.*, 2020).

Os fármacos baseados na ação da 5-HT foram os primeiros racionalmente pensados para a depressão, diminuindo os efeitos colaterais do uso de fármacos não intencionalmente criados para essa patologia (LOCHMANN; RICHARDSON, 2019). Dentre os fármacos anteriormente utilizados estavam os que agiam na inibição da enzima monoamina oxidase (MAO) e os inibidores da recaptação e de receptores de monoaminas (antidepressivos tricíclicos) (MORACZEWSKI; AEDMA, 2020). A MAO é uma enzima mitocondrial que tem a função de degradar as monoaminas por meio da desaminação oxidativa, inativando a metabolização dos substratos, como a 5-HT. Porém, os fármacos que inibem a MAO (iMAO) apresentam dificuldade de adesão pelo paciente, devido às restrições alimentares necessárias, efeitos colaterais e nível de segurança, se tornando uma opção farmacológica para a depressão apenas quando os recursos terapêuticos se esgotam (SUB LABAN; SAADABADI, 2020). Os antidepressivos tricíclicos apresentam efeitos adversos significativos devido sua atividade anticolinérgica, além de uma janela terapêutica estreita, podendo induzir toxicidade, não sendo utilizados como primeira linha no tratamento de depressão (KHALID; WASEEM, 2020; MORACZEWSKI; AEDMA, 2020).

Com o avanço nas postulações da hipótese monoaminérgica, a psicofarmacologia desenvolveu, então, pela primeira vez, fármacos pensados para atuarem em um local específico (LOCHMANN; RICHARDSON, 2019; PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018). Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) atuam sobre o transportador desse neurotransmissor, SERT (do inglês, *serotonin transporter*), no terminal do axônio pré-sináptico, fazendo com que a 5-HT permaneça

mais tempo disponível na fenda sináptica e, portanto, estimulando receptores pós-sinápticos por um período mais prolongado. Esses fármacos apresentam baixo efeito em outros neurotransmissores, como a NA e a DA (CHU; WADHWA, 2020; SHEFFLER; ABDIJADID, 2020). Dentre os exemplos clássicos dos ISRS, estão a fluoxetina, sertralina e paroxetina (DUBOVSKY, 2018; LOCHMANN; RICHARDSON, 2019). O fato de muito indivíduos não responderem efetivamente ao tratamento com os ISRS promove a investigação nas variantes genéticas relacionadas ao SERT. Alguns indivíduos apresentam polimorfismo no gene promotor que codifica o SERT, aumentando ou diminuindo o número de alelos para o promotor, como resultado, o indivíduo pode apresentar uma diminuição nos níveis de SERT, podendo ocasionar o transtorno depressivo (KOVACIC PETROVIC *et al.*, 2019; MIOZZO *et al.*, 2020; YOHN *et al.*, 2017).

A 5-HT apresenta diferenças de ação nas vias bioquímicas e sinalizações fisiológicas, dependendo do tipo de receptor que interage com ela. Majoritariamente os receptores de 5-HT são acoplados à Proteína G e expressos no SNC, sendo divididos em 5-HT₁₋₇ e suas subdivisões (MCCORVY; ROTH, 2015; YOHN *et al.*, 2017). Alguns fármacos emergentes para tratamento da depressão possuem como mecanismo de ação a interação com alguns desses receptores: vilazodona (um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}) e vortioxetina (um antagonista dos receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D} e agonista de 5-HT_{1B} e 5-HT_{1A}) (FASIPE, 2019).

3.2.2 Sistema noradrenérgico

A NA (ou NE, do inglês *norepinephrine*), é uma amina endógena, que juntamente com a DA e a adrenalina forma a classe das catecolaminas. As etapas de síntese dessas catecolaminas (Figura 2) se dão a partir da tirosina, um aminoácido não essencial, que pode cruzar a barreira hematoencefálica e ser transportado para os neurônios no terminal pré-sináptico (KLEIN *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2021). Os níveis elevados de tirosina levam à síntese de catecolaminas; para isso, a tirosina sofre hidroxilação pela enzima tirosina hidroxilase formando a L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). A L-DOPA é descarboxilada pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase, formando a molécula de DA que é conduzida por um transportador de monoaminas (VMAT, do inglês *vesicular monoamine*

transporter), onde a DA pode sofrer hidroxilação. A ação da enzima dopamina- β -hidroxilase promove a síntese de NA. A partir da NA, a adrenalina pode ser sintetizada, através de sua desaminação em neurônios que contenham a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase. A conversão da tirosina à L-DOPA por hidroxilação é a etapa limitante de velocidade na biossíntese das catecolaminas, sendo a tirosina hidroxilase estimulada por nervos simpáticos e também pela medula adrenal (BRUNTON; HILAL-DANTAN; KNOLLMANN, 2018).

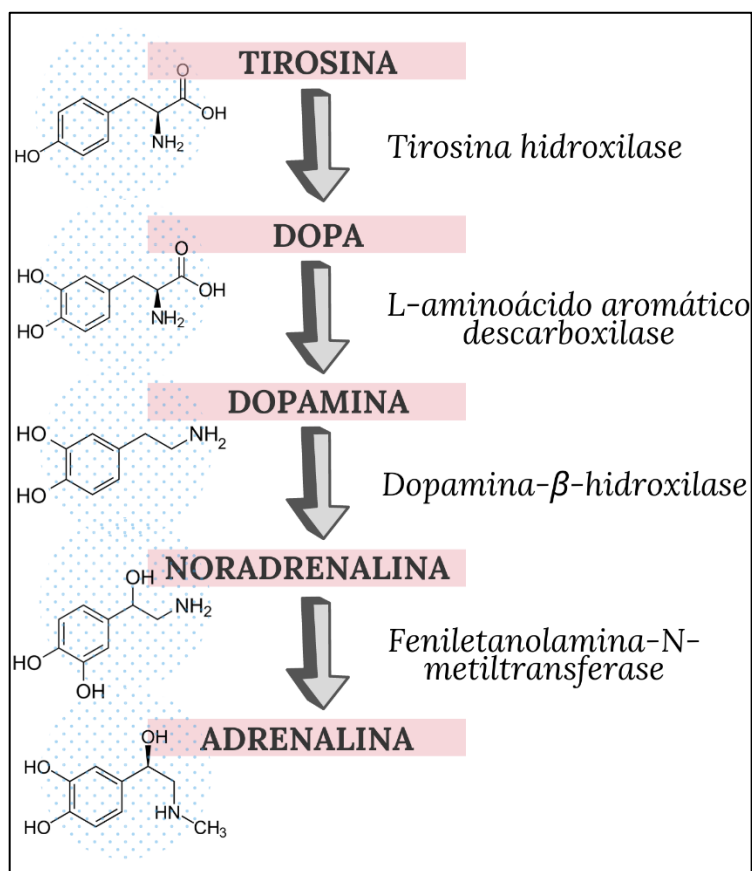


Figura 2 – Esquema das etapas de síntese das catecolaminas DA e NA.

Fonte: Figura do autor.

As células cromafins da medula adrenal também produzem NA no sistema nervoso periférico. Ela pode ser armazenada em gânglios cromafins e estimulada para liberação no sangue pela acetilcolina, através de receptores nicotínicos (ALCANTARA-HERNANDEZ; HERNANDEZ-MENDEZ, 2018; BAUKNECHT; JEKELY, 2017).

A NA está envolvida na sinalização de diversas vias, como funções cognitivas, humor, aprendizagem, atenção, resiliência e reatividade (BETTS *et al.*, 2019; MINEUR *et al.*, 2018; THIELE; BELLGROVE, 2018). As vias noradrenérgicas no cérebro surgem de projeções no tronco encefálico, onde o feixe noradrenérgico dorsal origina-se no *locus coeruleus* e inerva o córtex cerebral, hipocampo e cerebelo, e juntamente com o feixe noradrenérgico ventral (originado na ponte e na medula) inerva amígdala, hipotálamo, mesencéfalo e medula. As regiões do sistema límbico, as quais são inervadas por NA: amígdala, hipocampo e hipotálamo, estão implicadas na cognição e na emoção (BENARROCH, 2018; FENG *et al.*, 2019). Além disso, a NA tem projeções no córtex pré-frontal, que desempenha papéis na sociabilidade, processo cognitivo, motivação e regulação da emoção (HARE; DUMAN, 2020; XU *et al.*, 2019). A alteração na homeostase da NA está envolvida em patologias neuropsiquiátricas, dentre as quais está a depressão (FENG *et al.*, 2019).

De fato, diversas linhas de pesquisa relacionam a diminuição na neurotransmissão da NA com a depressão, sendo esta patologia talvez a mais associada a disfunção da via noradrenérgica (JUNIOR *et al.*, 2019; KEKS *et al.*, 2018; LOPEZ-GIL *et al.*, 2019). Os estudos indicam que as deficiências de NA de forma isolada ou em conjunto com alteração de outras vias, como a serotoninérgica e dopaminérgica, reforçam a hipótese monoaminérgica, sendo a base do mecanismo de ação para a maioria dos fármacos utilizados para o tratamento de depressão (DEAN; KESHAVAN, 2017; LIMA-OJEDA *et al.*, 2018; PEREZ-CABALLERO *et al.*, 2019). Na Tabela 1 estão listados exemplos de medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*, agência de fiscalização e regulamentação de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos) onde o mecanismo de ação possui envolvimento com a NA.

Tabela 1 - Exemplos de medicamentos aprovados pela FDA com suas respectivas classes farmacológicas.

Classe terapêutica	Medicamentos exemplares
Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (ISRN)	Reboxetina
Inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND)	Bupropiona
Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina

Fonte: (FASIFE, 2019)

O mecanismo de ação dos fármacos que agem na via noradrenérgica diferem quanto a afinidade pelos receptores de NA, sendo estes acoplados à Proteína G, podendo ter efeito inibitório ou excitatório (HUSSAIN *et al.*, 2020). Os principais receptores de NA são os α_1 , α_2 e β . Os receptores α_1 subdividem-se em receptores α_{1a} , α_{1b} e α_{1d} , e apresentam afinidade de ligação intermediária à NA, com efeitos excitatórios. Os receptores α_2 subdividem-se em receptores α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , estando localizados tanto na fase pré-sináptica quanto na pós-sináptica em regiões do cérebro; possuem maior afinidade de ligação à NA e se acoplam à via de sinalização da Proteína G inibitória (Gi), e os terminais pré-sinápticos contêm autorreceptores α_2 que impedem a liberação posterior de NA. Os receptores β subdividem-se em receptores β_1 , β_2 e β_3 , esses receptores têm a menor afinidade de ligação à NA e se acoplam à via de sinalização da Proteína G estimulatória (Gs) (os β_2 também se acoplam às vias de sinalização da Proteína Gi) (DO VALE *et al.*, 2019; HUSSAIN *et al.*, 2020; TAKENAKA *et al.*, 2016). A Tabela 2 apresenta de forma geral a localização e o mecanismo pelo qual esses receptores interagem.

Tabela 2 - Características básicas dos receptores noradrenérgicos.

Receptor	Localização	Mecanismo
α_1	Bulbo olfatório, córtex cerebral, giro dentado, amígdala e tálamo.	Acoplam-se à Proteína Gq.
α_2	<i>Locus coeruleus</i> , amígdala e hipotálamo.	Acoplam-se à Proteína Gi.
β	Córtex cerebral	Acoplam-se à Proteína Gs. β_2 também se acopla à Proteína Gi.

Fonte: Hussain; Reddy; Maani, 2020.

Além da ação nos receptores de NA, os fármacos também podem agir em seu transportador, o NET (do inglês *norepinephrine transporter*), promovendo sua inibição. O NET está localizado nos terminais pré-sinápticos e tem a capacidade de fazer com que a NA seja novamente armazenada em vesículas no terminal pré-sináptico por meio da recaptação. Sendo assim, sua inibição tem, por consequência, aumentar a disponibilidade de NA da fenda sináptica e aumentar o estímulo aos receptores pós-sinápticos (DU *et al.*, 2020; HUSSAIN *et al.*, 2020). Estudos recentes indicam que a diferente expressão da proteína que codifica o gene para o NET está relacionada com quadros depressivos em indivíduos de diferentes etnias (MENG *et al.*, 2020; SOLICH *et al.*, 2020). Além da NA poder ser novamente armazenada em vesículas, ela pode sofrer degradação pela enzima MAO, localizada na membrana externa mitocondrial, e ser liberada nos terminais nervosos (YOU DIM, 2018; ZHAO *et al.*, 2020).

3.2.3 Sistema dopaminérgico

Como mencionado anteriormente, a DA também é uma catecolamina de interesse na neurofisiologia da depressão. Esse neurotransmissor está envolvido em características do transtorno depressivo, como alteração do mecanismo de recompensa (seja de alimentação, sexual ou drogas de abuso), além do sistema dopaminérgico exercer uma função importante na estabilização e integração dos circuitos neuronais (SCHNEIER *et al.*, 2018; WEELE *et al.*, 2019). A anedonia é um sintoma central da depressão, onde o indivíduo apresenta ausência quase completa em sentir prazer, motivação e interesse, e se supõe que a anedonia está relacionada a redução da transmissão dopaminérgica (COOPER *et al.*, 2018). A DA ainda está relacionada a expectativas positivas, sendo a expectativa de melhora fundamental para os processos emocionais e motivacionais iminentes antes que a melhora do paciente ocorra (PECINA *et al.*, 2017).

De fato, estudos indicam consistentemente que a alteração de DA está relacionada à depressão (CHECA-ROS *et al.*, 2021; PANDIT *et al.*, 2016), em que ocorre a modulação do sistema dopaminérgico pelo córtex pré-frontal: a hiperatividade da área cortical pré-frontal e hiper-responsividade da amígdala basolateral são responsáveis por diminuir o disparo de neurônios dopaminérgicos em um equilíbrio

fisiológico, porém na patologia, ocorre uma diminuição acentuada de DA (ESHEL *et al.*, 2016; GRACE, 2016). A DA é encontrada no cérebro principalmente nas vias nigroestriatal, tuberoinfundibular, mesocortical e também na via mesolímbica, onde tem um papel central na busca de recompensa, aprendizagem e função motora (WEELE *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2021).

Como citado anteriormente, a DA controla diferentes funções fisiológicas, estando envolvidas na regulação de atividade motora e vários distúrbios neurológicos, agindo em receptores acoplados a Proteína G (GUREVICH *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2021). Os receptores de DA são classificados em cinco subtipos, sendo dispostos em dois grupos com base nas propriedades farmacológicas e na capacidade de regular a geração de adenosina monofosfato cíclico, AMPc (do inglês *cyclic adenosine monophosphate*): o grupo D₁ inclui os receptores D₁ e D₅ e o grupo D₂ inclui os receptores D₂, D₃ e D₄ (ALLIKALT *et al.*, 2020; MISHRA *et al.*, 2018). A Tabela 3 apresenta características de receptores que foram estudados neste trabalho.

Tabela 3 - Características básicas dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂.

Receptor	Localização	Mecanismo
D ₁	Estriado, núcleo accumbens, bulbo olfatório, hipocampo, amígdala, substância negra, hipotálamo, córtex frontal.	Aumento do nível intracelular de AMPc por adenilato ciclase ativada. Acoplado à proteína Gs.
D ₂	Estriado, bulbo olfatório, área tegmental ventral, córtex.	Aumento do nível intracelular de AMPc pela ativação da adenilato ciclase. Acoplado à proteína Gi.

Fonte: Mishra; Singh; Shukla, 2018.

Os antidepressivos de primeira linha para o tratamento da depressão são baseados nas monoaminas 5-HT e NA, porém, estes medicamentos não são eficazes no tratamento de déficits de afeto positivo relacionado à recompensa na depressão (BAHI; DREYER, 2019; HOFLICH *et al.*, 2019). Estudos de imagem realizados em pacientes deprimidos apresentando anedonia, mostraram ligação do transportador dopaminérgico, DAT (do inglês *dopamine transporter*) significativamente menor em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo uma regulação negativa secundária às concentrações mais baixas de DA. O DAT está envolvido com o transporte de DA para o interior ou ainda para o exterior (transporte reverso) do neurônio, controlando

os níveis de sinapses. Concomitante a isso, já se evidenciou uma densidade de DAT diminuída quando a DA está cronicamente esgotada (BAHI; DREYER, 2019; BELUJON; GRACE, 2017; PIZZAGALLI *et al.*, 2019).

Muitos receptores pré-sinápticos podem atuar como autorreceptores, ou seja, agem regulando a síntese e liberação de DA nos neurônios dopaminérgicos, como é o caso do receptor D₂ pré-sináptico. A exemplo disso, o pramipexol é um medicamento agonista dos receptores dopaminérgicos utilizados para tratamento da depressão e também da Doença de Parkinson (ADMON *et al.*, 2017; TRITSCHLER *et al.*, 2018; TUNDO *et al.*, 2019). Ademais, há medicamentos que aumentam os níveis de DA no cérebro agindo através da inibição da recaptação de DA, como a imipramina (D'AQUILA; GALISTU, 2019; ESCALONA; FAWCETT, 2017). Com base no mencionado, compostos com potencial antidepressivo são avaliados para elucidação de seus efeitos, e possível envolvimento através da via dopaminérgica (GRANDJEAN *et al.*, 2021; RINCON-CORTES; GRACE, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020).

3.3 Terapias antidepressivas

O tratamento para um episódio de depressão tem por objetivo essencial a remissão completa dos sintomas, podendo ser feito principalmente por psicoterapia e/ou farmacoterapia. Em casos leves do transtorno, o acompanhamento com psicólogo e uma psicoterapia com base em evidências pode ser o suficiente para realizar o tratamento (HALLER *et al.*, 2019; MALHI; MANN, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2018).

Além disso, diferentes técnicas são utilizadas concomitantes em benefício do paciente. As plantas medicinais, por exemplo, têm uso milenar para o tratamento de doenças, mas há um aumento na busca de nutracêuticos para transtornos psicológicos como a depressão, que possam agir pela via das monoaminas (HALLER *et al.*, 2019; YEUNG *et al.*, 2018). As pesquisas são promissoras para algumas substâncias, como as plantas *Erythrina variegata* e *Mitragyna speciosa*, mas enfatizam que apesar dos efeitos positivamente testados em comparação com fármacos de referência para o tratamento, mais estudos devem ser feitos para elucidação do mecanismo de ação de tais substâncias, podendo utilizar deste

procedimento como um complemento das terapias clássicas (JOHNSON *et al.*, 2020; MARTINS; BRIJESH, 2020; SU *et al.*, 2020; SUNG *et al.*, 2020).

Uma outra terapia bastante antiga que tem concentrado pesquisas nos últimos anos é a eletroconvulsoterapia, geralmente utilizada em pacientes que não apresentam remissão com uso de terapia psicológica e farmacológica, apresentando resistência ao tratamento (KALIORA *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020; VOINESKOS *et al.*, 2020). A aplicação da estimulação elétrica provoca uma convulsão generalizada no paciente, que leva a mudanças químicas cerebrais regulando os níveis de neurotransmissores, como as monoaminas. O benefício ao paciente está na melhora significativa nos sintomas, e a eletroconvulsoterapia está evoluindo para reduzir seus efeitos colaterais, pois esta apresenta efeitos secundários cognitivos a curto e longo prazo, afetando em maior grau a memória dos indivíduos (COETZER, 2019). Além disso, em modelos animais os resultados têm apresentado discrepância, sendo necessários mais testes acerca de segurança e eficácia desta terapia para que assim possa ter sua utilização expandida no futuro (LI *et al.*, 2020; PARK *et al.*, 2021; SALIK; MARWAHA, 2020).

Em 2009, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou o uso da agomelatina para adultos com depressão, e após um ano foi aprovada também na Austrália (FASIPE, 2019). A fórmula estrutural da agomelatina é análoga a melatonina, pertencendo a uma classe farmacológica única, pois seu mecanismo de ação se estende além da neurotransmissão monoaminérgica (KONSTANTAKOPOULOS *et al.*, 2020; NORMAN; OLVER, 2019). A agomelatina é agonista dos receptores melatoninérgicos MT₁ e MT₂ agindo ressinchronizando o ciclo circadiano, e também promove um antagonismo nos receptores 5-HT_{2C}, deixando de ocorrer a inibição da liberação de DA e NA (GORWOOD *et al.*, 2021; POTMESIL, 2019). Apesar dos estudos demonstrando a eficiência deste medicamento, a aprovação pela FDA foi negada devido ao envio de dados fraudulentos sobre o seu ensaio clínico pelos investigadores e a falta de comprovação de eficácia a longo prazo (FASIPE, 2019).

O excesso de glutamato também tem sido estudado, e o aumento de seus níveis no cérebro parecem estar associados a patologias, dentre as quais está a depressão (ABDEL NASEER *et al.*, 2020; HANSEN *et al.*, 2017). Pesquisas *in vitro* e *in vivo* relacionam a ação antidepressiva de compostos a uma regulação no sistema glutamatérgico, onde o bloqueio dos receptores de glutamato NMDA (N-metil-D-

Aspartato) trariam as características aos compostos antidepressivos (HANSEN *et al.*, 2018; LORIGOOINI *et al.*, 2019). Recentemente, a FDA aprovou o uso da escetamina, um antidepressivo nasal eficaz para o tratamento de depressão resistente que age através do antagonismo ao receptor NMDA. Este fármaco apresenta ação rápida e parece ser bem tolerado pelos pacientes, e estudos a longo prazo poderão demonstrar a segurança administrável deste fármaco (KAUR *et al.*, 2019; SALAHUDEEN *et al.*, 2020; WAJS *et al.*, 2020).

As diretrizes clínicas indicam os antidepressivos que ajam no sistema monoaminérgico como primeira linha no tratamento da depressão, em particular os ISRS por apresentarem equilíbrio entre aceitabilidade e custo (GABRIEL *et al.*, 2020; KATO *et al.*, 2018; SAKURAI *et al.*, 2020). Apesar dos antidepressivos comumente usados para o tratamento da depressão apresentarem melhoras clínicas ao paciente, esses fármacos apresentam limitações significativas, como um período relativamente longo do início do efeito antidepressivo e a baixa capacidade dos pacientes em se adequar ao tratamento. Além disso, os tratamentos farmacológicos frequentemente produzem efeitos colaterais, como sedação e fadiga (DUAN *et al.*, 2020; VILLAS BOAS *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2020).

Também é importante mencionar os casos de depressão refratária ou resistente. Um estudo observacional multicêntrico realizado na América Latina demonstra que cerca de 30% dos pacientes com depressão no continente têm o tipo resistente, ou seja, não respondem à medicação convencional usada para o tratamento da doença. No Brasil, foram encontrados os maiores índices de depressão resistente (40%) entre os países avaliados. Além disso, este estudo também indicou maior proporção de mulheres com depressão resistente, mas sem diferenças significativas entre os gêneros (SOARES, 2019).

Com isso, há necessidade de buscar novos medicamentos mais seguros e eficazes, e também é importante investigar os mecanismos pelos quais os sintomas da depressão são desenvolvidos, e pelos quais estes protótipos terapêuticos desempenhariam seus efeitos. Diversos estudos pré-clínicos são realizados em roedores a fim de encontrar novas moléculas que possam ser utilizadas para tratamento da depressão, como uma alternativa a terapêutica atual, visto que os antidepressivos já utilizados apresentam recorrentes efeitos adversos, ocasionando o

abandono do tratamento pelo paciente (BLACKBURN, 2019; OCHS-ROSS *et al.*, 2020; SILOTE *et al.*, 2019).

3.4 O uso de animais para o estudo da depressão

A utilização de animais em pesquisas de neurofarmacologia é de fundamental importância, pois propicia indícios significativos sobre a base de diversas doenças (RAMAKER; DULAWA, 2017; WANG *et al.*, 2017). Contribuindo de forma satisfatória para o conhecimento de vias moleculares e alternativas terapêuticas, o uso de animais ocorre em um ambiente controlado e evita obstáculos éticos nas pesquisas realizadas em humanos, propondo ainda a utilização de uma amostra menor (BARROT; YALCIN, 2021). A elucidação da depressão é dificultada, pois, diversos fatores incontrolláveis estão envolvidos (RYGULA *et al.*, 2018; SODERLUND; LINDSKOG, 2018). Neste sentido, o uso de animais em ensaios pré-clínicos para pesquisa de antidepressivos é positivamente empregado, sendo algumas tarefas apresentadas nos testes comportamentais tradicionalmente relacionadas a esse transtorno (DUMAN *et al.*, 2019; HARRO, 2019).

Para a análise de transtornos depressivos pode-se fazer uso de modelos e testes em animais: os modelos animais devem preencher um conjunto multidimensional de critérios de validade para ser considerado relevante para o estudo, e adicionalmente ocorre uma indução, levando a uma condição semelhante à determinada patologia humana. Já os testes se destacam por possibilitarem uma medida de leitura da condição fisiológica e comportamental, possuindo eficiência, velocidade e simplicidade (GURURAJAN *et al.*, 2019; PLANCHEZ *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2017). Diante disto, destacam-se os testes utilizados para triagem de fármacos, que são testes preditivos para depressão, dentre os quais estão o TSC e o TNF (SODERLUND; LINDSKOG, 2018; WANG *et al.*, 2017).

O TSC é baseado no comportamento de desespero do camundongo, onde o animal se encontra em uma situação desconfortável da qual seja impossível escapar, neste caso, a suspensão (KAWAI *et al.*, 2019; MOHAMMAD ABU-TAWEEL; AL-FIFI, 2021). O animal é colocado suspenso preso a uma barra horizontal com uma fita adesiva, permanecendo pelo tempo de 6 minutos (Figura 3). No início do teste, o animal exibe um comportamento ativo de luta, e gradativamente começa a apresentar

surtos de imobilidade, e esta configuração imóvel do animal é caracterizada como desespero, sendo avaliada como um reflexo da ação semelhante à depressão (PLANCHEZ *et al.*, 2019; STERU *et al.*, 1985).

Durante os 6 minutos de TSC são avaliados o tempo de latência, que corresponde a primeira vez em que o animal permaneceu imóvel, e o tempo total de imobilidade, correspondendo ao tempo total em que o animal permaneceu imóvel. Assim, um aumento no tempo de imobilidade é exibido num comportamento semelhante ao depressivo (RAMAKER; DULAWA, 2017; WANG *et al.*, 2017). No TNF o animal também é condicionado a uma situação estressante, neste caso o nado em um cilindro com água, onde inicialmente o animal apresenta uma reação de fuga e, posteriormente, passa a apresentar a imobilidade gradativamente. Os parâmetros avaliados são os mesmos avaliados no TSC: tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e tempo total de imobilidade (CASTAGNE *et al.*, 2011; PORSOLT *et al.*, 2001). Apesar das semelhanças entre os testes, o TSC apresenta algumas vantagens em relação ao TNF, como: a eliminação de falsos positivos devido a hipotermia na água; a locomoção dos animais é melhor preservada na suspensão do que no nado; o tempo total de imobilidade, em que os animais no TNF demoram a apresentar os surtos de imobilidade; e talvez a característica mais importante que diferencia os dois testes é a sensibilidade, onde os camundongos parecem ser mais sensíveis à suspensão (CASTAGNE *et al.*, 2011; CRYAN *et al.*, 2005).

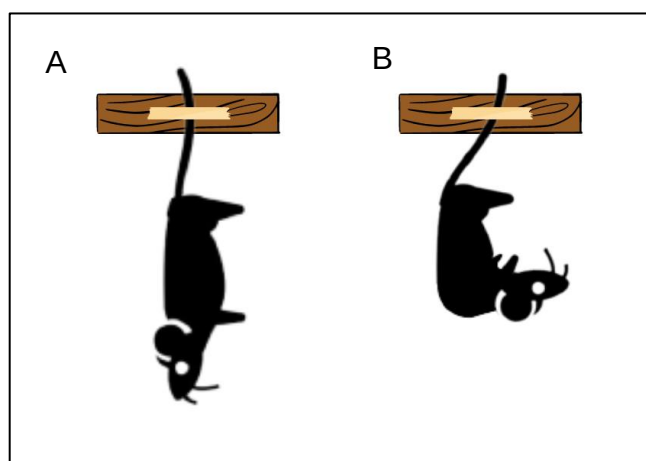


Figura 3 - Representação das respostas comportamentais de camundongos no TSC: A) comportamento de imobilidade; B) comportamento de mobilidade.

Fonte: Figura do autor.

Uma das formas de validação destes testes é o uso de um grupo de referência chamada de controle positivo, onde se administra antidepressivos clássicos para o tratamento da depressão, devendo apresentar efeito do tipo antidepressivo mesmo que após única exposição em roedores (CHEN *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2018; STUKALIN *et al.*, 2020). Além disso, deve-se realizar concomitante ao TSC um teste de avaliação da atividade locomotora do animal, avaliando supostas alterações secundárias do fármaco, como a hiperlocomção (FERREIRA *et al.*, 2018). O teste do campo aberto (TCA) é comumente utilizado com esta finalidade, em que o animal permanece em uma caixa dividida igualmente em 9 quadrantes durante o tempo de 4 minutos. São avaliados o comportamento exploratório, onde o animal permanece apoiado sobre as patas posteriores (chama-se *rearing*, em inglês), e também é avaliado a locomoção através do número de cruzamentos nos quadrantes da caixa (chama-se *crossing*, em inglês) (SEIBENHENER; WOOTEN, 2015; STURMAN *et al.*, 2018; TATEM *et al.*, 2014; WALSH; CUMMINS, 1976).

Diversas pesquisas pré-clínicas de possíveis fármacos antidepressivos são testados no TSC, e parecem apresentarem efeitos relevantes (BESCKOW *et al.*, 2020; GERGUES *et al.*, 2021; TIAN *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2019). Algo comum entre esses e outros estudos é o uso de animais machos nos testes e modelos experimentais, havendo pesquisas em menor número com animais fêmeas (ALSHAMMARI, 2021). Notoriamente, os ensaios em machos são úteis para compreensão de mecanismos relacionados à depressão, apresentando menor variabilidade em relação ao uso com fêmeas, porém é contraditório a exclusão de fêmeas nesses estudos, visto que mulheres apresentam maior probabilidade de sofrer de depressão, como já mencionado anteriormente (IQBAL *et al.*, 2020; LEGATES *et al.*, 2019; SRAMEK *et al.*, 2016). Alguns estudos inclusive demonstram que há diferença na resposta ao tratamento com antidepressivos, seja na farmacocinética ou na adesão ao tratamento (DAMOISEAUX *et al.*, 2014; KOKRAS *et al.*, 2019; MA *et al.*, 2019; SRAMEK *et al.*, 2016).

3.5 Propriedades biológicas do microelemento Se, do núcleo benzofurano e de um composto híbrido

O Ministério da Saúde por meio do Guia Alimentar para a População Brasileira, recomenda a ingestão de alimentos ricos em Se, como sementes de girassol, amêndoas e castanha-do-pará (castanha do Brasil). A recomendação diária desse micronutriente, com base na Junta de Alimentação e Nutrição da Academia de Ciências dos Estados Unidos, é de 55 microgramas (μg) para adultos, porém este valor sofre variação de acordo com o sexo e a idade, com um limite de segurança inferior de 400 μg (Painel do Instituto de Medicina dos EUA, 2000).

Por possuir uma faixa estreita entre uma dose benéfica e tóxica, durante anos as pesquisas com Se foram negligenciadas, até que na década de 1950 foi descoberto seu potencial hepatoprotetor em ratos. Mais tarde, na década de 1970 o papel bioquímico do Se foi melhor compreendido, através da descoberta de seu pertencimento no centro ativo da glutathione peroxidase, enzima de defesa antioxidante (KIELISZEK, 2019; SHREENATH *et al.*, 2020). O Se é um oligoelemento fundamental para funções biológicas do organismo, dentre as quais estão o sistema cardiovascular (GAC *et al.*, 2021), sistema imunológico e SNC (SHREENATH *et al.*, 2020; YIM *et al.*, 2019), e pesquisas relacionam a deficiência de Se com disfunções fisiológicas do organismo, estando associada até mesmo com a mortalidade pelo vírus Sars-Cov2, causador da Covid-19 (ALEXANDER *et al.*, 2020; MOGHADDAM *et al.*, 2020). O SNC é consideravelmente dependente de um suprimento adequado de Se, e a redução pode diminuir a biodisponibilidade da Selenoproteína P, uma proteína primária de transporte de Se no plasma, levando a déficits neurológicos espontâneos (AVERY; HOFFMANN, 2018; KIELISZEK, 2019).

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do Se o fazem primordial no SNC, agindo por exemplo, na dinâmica mitocondrial, nos canais de cálcio e na regulação de radicais livres (CARDOSO *et al.*, 2015; DE TOLEDO *et al.*, 2020). Devido a características de biodisponibilidade, compostos orgânicos são prioritariamente alvo de pesquisas, diferindo de compostos inorgânicos contendo o Se quanto ao acúmulo nos tecidos, mecanismo de ação e apresentando geralmente menor risco de toxicidade (BODNAR *et al.*, 2016; QIAN *et al.*, 2019; WROBEL *et al.*, 2016). De fato, muitos grupos de pesquisa investigam o potencial do Se presente em compostos orgânicos para transtornos do SNC, como as moléculas com potencial terapêutica para depressão (BIRMANN *et al.*, 2020; CASARIL; DOMINGUES; DE ANDRADE LOURENCO; *et al.*, 2019; SAMPAIO *et al.*, 2020; ZBOROWSKI *et al.*, 2020).

Os compostos orgânicos apresentam características interessantes em estudos, com destaque para os compostos com núcleo benzofurano (Figura 4) (CHIUMMIENTO *et al.*, 2020; DAWOOD, 2019). Os benzofuranos substituídos são unidades estruturais importantes em produtos naturais biologicamente ativos (MA *et al.*, 2020) e são o núcleo de compostos sintéticos utilizados em pesquisas, apresentando-se como agentes farmacológicos antioxidantes (LI *et al.*, 2018), antivirais (RIDA *et al.*, 2006), anti-inflamatórios (YADAV *et al.*, 2014), anticonvulsivantes (SHAKYA *et al.*, 2016) e como possível tratamento para a Doença de Alzheimer (ZHA *et al.*, 2016). Compostos orgânicos contendo o núcleo benzofurano também são experimentalmente testados como alternativas terapêuticas para os transtornos depressivos (CHAND *et al.*, 2017; DAWOOD, 2019), além da existência de medicamentos antidepressivos já aprovados pela FDA que contém este núcleo, como o vilazodona (SAHLI *et al.*, 2016), citalopram (SZOKE-KOVACS *et al.*, 2020) e escitalopram (SELPH; MCDONAGH, 2019).

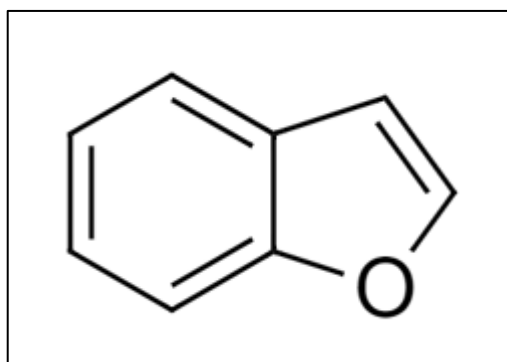


Figura 4 - Estrutura química do núcleo benzofurano.

Fonte: Figura do autor.

Diante do exposto em relação às classes de compostos que vêm sendo estudadas como potenciais tratamentos para a depressão, como os compostos à base de Se mostrando-se bastante promissores, em especial quando ligados a compostos orgânicos; e também às propriedades de compostos contendo o núcleo benzofurano sendo experimentalmente testados como alternativas terapêuticas para a depressão, houve interesse na síntese de uma molécula híbrida. O composto SeBZF1 (Figura 5) é o protótipo da sua classe (3-organoselenil-benzofuranos), e é estudado por nosso grupo de pesquisa, tendo revelado propriedades antioxidantes em tecido nervoso *in vitro* (GALL *et al.*, 2020).

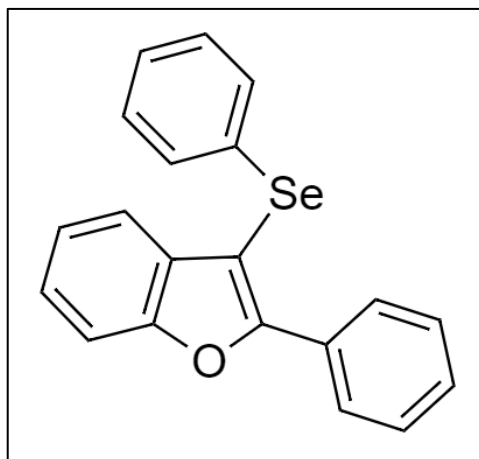


Figura 5 - Estrutura química do composto SeBZF1.

Fonte: Figura do autor.

A ação do tipo antidepressiva do SeBZF1 foi recentemente investigada, e este composto apresentou efeito agudo no TNF e também no TSC em camundongos machos, nos quais a sua ação parece ter sido mediada por uma interação com o sistema serotoninérgico. Além disso, não foi encontrado nenhum efeito inespecífico sobre a locomoção. Tampouco foram encontradas alterações nos testes de toxicidade avaliados após a administração aguda de uma alta dose de SeBZF1 (300 mg/kg). O SeBZF1 (50 mg/kg) também foi capaz de prevenir o estresse oxidativo em hipocampo de camundongos submetidos à depleção de serotonina (GALL *et al.*, 2020).

Desse modo, com base nas promissoras propriedades farmacológicas apresentadas pelo composto, nosso grupo ampliou a pesquisa acerca do SeBZF1, a fim de elucidar seu efeito do tipo antidepressivo.

4 Manuscrito

O desenvolvimento desta dissertação está apresentado sob a forma de um manuscrito científico. Este contém os itens 'Introdução', 'Materiais e Métodos', 'Resultados' e 'Discussão' bem como material suplementar e se apresentam estruturados de acordo com as normas da revista ao qual foi submetido. As referências utilizadas para elaboração do manuscrito encontram-se no próprio documento. A submissão foi realizada na revista *Psychopharmacology*, um periódico com fator de impacto de 3.130 (2019) e classificado no estrato A2 na área CBII da CAPES.

2-Phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran elicits acute antidepressant-like action in male Swiss mice mediated by modulation of the dopaminergic system and reveals therapeutic efficacy in both sexes

Taís da Silva Teixeira Rech^a, Amália Gonçalves Alves^a, Dianer Nornberg Strelow^a, Letícia Devantier Krüger^a, Luiz Roberto Carraro Júnior^a, José Sebastião dos Santos Neto^b, Antonio Luiz Braga^b, César Augusto Brüning^{a*}, Cristiani Folharini Bortolatto^{a*}

^aPrograma de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA), Universidade Federal de Pelotas (UFPeI), CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

^bPrograma de Pós-graduação em Química (PPGQ), Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CEP 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

***Address for correspondence**

Cristiani Folharini Bortolatto - Post-Graduation Program in Biochemistry and Bioprospecting (PPGBBio), Center of Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences (CCQFA), Federal University of Pelotas (UFPeI), Capão do Leão Campus, Pelotas, RS, 96010-900, Brazil. Phone: 55-53-32757355. ORCID: 0000-0002-9509-4446. Electronic address: cbortolatto@gmail.com

César Augusto Brüning - Post-Graduation Program in Biochemistry and Bioprospecting (PPGBBio), Center of Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences (CCQFA), Federal University of Pelotas (UFPeI), Capão do Leão Campus, Pelotas, RS, 96010-900, Brazil. Phone: 55-53-32757355. ORCID: 0000-0003-0814-0203. Electronic address: cabruning@yahoo.com.br

Abstract

Rationale: Depression is a psychiatric disorder that constitutes one of the leading causes of disability worldwide. 2-Phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran (SeBZF1) has been studied as a potential antidepressant drug, but its pharmacological action needs more investigation.

Objectives and methods: Our aim was to extend information about the antidepressant-like action of SeBZF1 using the mouse tail suspension test (TST). Initial experiments investigated the mechanisms involved in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male Swiss mice. For this purpose, males received noradrenergic or dopaminergic receptor antagonists before acute SeBZF1 administration (50 mg/kg, per oral). In parallel, effects of combined treatment with SeBZF1 and bupropion at subeffective doses (1 and 3 mg/kg, respectively) were tested. The next experiments were designed to determine the acute effects of SeBZF1 in females through a dose-response curve (5-50 mg/kg). Lastly, the efficacy of a 7-day repeated treatment with SeBZF1 (1 and 5 mg/kg) in mice of both sexes and its safety were evaluated. TST and the open-field test (OFT) were employed in all behavioral experiments.

Results: Pre-administration of dopaminergic antagonists (SCH2339, a selective D₁R antagonist; sulpiride, a selective D₂/D₃R antagonist; and haloperidol, a non-selective antagonist), but not of adrenergic α_1 , α_2 , and β -R antagonists, blocked the acute antidepressant-like effects of SeBZF1 in males. Coadministration of subeffective doses of SeBZF1 and bupropion reduced the depressive phenotype. In addition, acute treatment with SeBZF1 at 50 mg/kg produced a reduction of female immobility. Finally, repeated treatment with SeBZF1 (1 and 5 mg/kg) was effective in causing antidepressant-like effects in both sexes. Locomotor activity, plasma transaminases, and urea levels remained unaltered after SeBZF1 exposure.

Conclusion: Our findings provide evidence of the involvement of the dopaminergic system in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice, and reveal the compound efficacy when acutely or repeatedly administered in both sexes.

Keywords: depression; dopaminergic system; selenium; benzofuran; SeBZF1.

1. Introduction

Depressive disorders constitute one of the leading causes of disability worldwide affecting more than 300 million people (Friedrich, 2017; WHO, 2018). Major depressive disorder (MDD), known as clinical depression, is a mood disorder characterized by a depressed mood, anhedonia, fatigue, impaired cognitive function, vegetative symptoms such as disturbed sleep or appetite (APA 2013; Otte *et al.*, 2016), affecting one in six adults in their lifetime, with a higher prevalence in women (Otte *et al.*, 2016). It is a serious public health issue (Bains and Abdijadid, 2020; Pitsillou *et al.*, 2020), and the COVID-19 pandemic has shined a spotlight on the rising of depression, and mitigating the hazardous effects on mental health needs to be a public health priority (Xiong *et al.*, 2020).

The main causes attributed to depression consist of complex interactions between psychological, biological, and social factors (WHO, 2018), which result in cognitive, affective, and behavioral changes in individuals affected by this disease (Abreu *et al.*, 2018). Although the pathophysiological mechanisms involved in depression have not yet been fully elucidated (Pitsillou *et al.*, 2020), studies suggest the contribution of alterations in the availability of brain neurotransmitters such as decreased levels of monoamines - norepinephrine (NE), dopamine (DA), and serotonin (5-HT). Thereby several monoamine-based pharmacological drug classes have been developed over the years (Abreu *et al.*, 2018; Kaufling, 2019).

Alterations of DA transporters in depressed individuals have also been related (Neumeister *et al.*, 2001; Pettorruso *et al.*, 2020; Salatino-Oliveira *et al.*, 2018). In this sense, the dopaminergic system can be a target of antidepressant drugs, *e.g.*, the atypical antidepressant drug bupropion acts primarily as a dopamine-norepinephrine reuptake inhibitor (Hillhouse and Porter, 2015). NE is a neurotransmitter involved in the regulation of processes such as attention, cognition, specific motor movements (Seki *et al.*, 2018), and there is a known relationship between decreased NE levels and mood changes (Shelton, 2019). Thus, studies aiming to identify modulatory effects of new antidepressant compounds on dopaminergic and/or noradrenergic systems are quite relevant to characterize their pharmacological actions.

Despite their elucidated efficacy and safety, several antidepressant drugs currently available also present negative aspects. Some patients do not respond satisfactorily to adequate treatment due to side effects, present variable responses, or

even show resistance to treatments (Hillhouse and Porter 2015). There is a continuous need to select new drugs with high efficacy and reduced side effects (Hillhouse and Porter 2015; Huang *et al.*, 2017). Within this context, synthetic organoselenium compounds have shown promise in animal models of depression (Besckow *et al.*, 2020; Sampaio *et al.*, 2020; Zborowski *et al.*, 2020). Among these compounds, we can highlight the 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran (SeBZF1). A previous study demonstrated that SeBZF1 elicits acute antidepressant-like action in male mice mediated by modulation of the serotonergic system as well as antioxidant effects in nervous tissue. Besides, SeBZF1 at a high dose does not cause systemic toxicity in male or female mice (Gall *et al.*, 2020).

Therefore, the aim of the present study was to investigate additional action mechanisms linked to the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice, focusing now on noradrenergic and dopaminergic systems. Considering that depression rates are higher in women than men, we extended our research to explore if SeBZF1 is effective in eliciting acute effects on female mice. Moreover, the pharmacological efficacy of repeated treatment with lower doses of SeBZF1 in mice of both sexes was evaluated in the tail suspension test (TST).

2. Material and methods

2.1 Animals

Male and female Swiss mice weighing between 25-35 g (approximate age of 6-7 weeks) were obtained from a local breeding colony. Animals were kept in a separate animal room under controlled temperature ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) and a 12-h light/12-h dark cycle (with the light on at 6:00 a.m.) with free access to water and food. Experiments were approved by the Ethical Committee on Animal Experimentation of the Federal University of Pelotas, Brazil (4897-2017), affiliated to the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA) and in compliance with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

2.2 Chemicals

A 3-chalcogen benzo[b]furan compound named 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran (SeBZF1, Fig. 1) was synthesized and characterized in the Laboratory of Synthesis of Selenium and Tellurium Derivatives (LabSelen) located at

the Federal University of Santa Catarina employing the method previously described by Gay *et al.* (2010). ^1H nuclear magnetic resonance (NMR) and ^{13}C NMR spectra showed analytical and spectroscopic data in full agreement with its assigned structure. The chemical purity of the compound (99.9%) was determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS). SeBZF1 was dissolved in canola oil and administered by intragastric (i.g.) route. All other chemical substances were obtained from Sigma-Aldrich or other standard commercial suppliers. Bupropion was dissolved in saline solution (0.9% NaCl) plus 2% dimethylsulfoxide (DMSO). SCH23390, haloperidol, prazosin, propranolol, and yohimbine were dissolved in saline solution. Sulpiride was dissolved in saline solution plus 5% DMSO. Drug administration was conducted at a constant volume of 10 ml/kg body weight.

2.3 Experimental design

The experimental design is shown in Fig. 1. Each mouse was used only once in each test. Considering the principle of 3Rs, the selection of the doses of different antagonists was preferably based on literature. However, when any effects of the antagonist *per se* were detected, we opted by conducting a pilot dose-response curve in order to determine the most appropriate antagonist dose. In accordance with a previous study (Gall *et al.*, 2020), the dose of 50 mg/kg and 30 min of pre-treatment time were selected to study mechanisms involved in the acute antidepressant-like effects of SeBZF1 in male mice.

The sample size was chosen for each experiment in accordance with Ethical Committee and behavior assessments were conducted by blinded investigators. Each experiment was replicated 2-3 times to reach the final “*n*” per group. Tail suspension test (TST) and open-field test (OFT) were employed for behavioral assessments.

2.3.1. Involvement of the noradrenergic system in the antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice

A set of experiments was designed to verify the possible involvement of the noradrenergic system in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in the mouse TST. For this, mice were pretreated with distinct noradrenergic receptor antagonists: prazosin (1 mg/kg, i.p., an α_1 -adrenergic antagonist), yohimbine (1 mg/kg, i.p., an α_2 -adrenergic antagonist), propranolol (2 mg/kg, i.p., a β -adrenergic antagonist) or vehicle

(saline solution) (n=8-10 mice/group). After 15 min, they received an oral administration of the compound SeBZF1 (50 mg/kg) or vehicle (canola oil) and, 30 min later, the animals were subjected to the TST. OFT was assessed 4 min before TST. Doses and pretreatment time for noradrenergic receptor antagonists were based on scientific literature (Donato *et al.*, 2013; Pesarico *et al.*, 2014; Pinto Brod *et al.*, 2016).

2.3.2. Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice

In the first set of experiments involving the dopaminergic system, dose-response curves were conducted in order to find a suitable dose of SCH23390 and haloperidol (n=8-10 mice/group). For this purpose, animals received a single administration of SCH23390 (0.01-0.05 mg/kg, subcutaneous route, s.c.), haloperidol (0.05-0.2 mg/kg, intraperitoneal injection, i.p.) or saline solution (vehicle). Forty-five minutes (min) later, mice were subjected to the TST. OFT was performed immediately before TST. Meanwhile, the dose of sulpiride was selected based on the literature (Donato *et al.*, 2013).

To evaluate the possible contribution of the dopaminergic system in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male Swiss mice subjected to the TST. Distinct groups of animals received pretreatment with different dopamine receptor antagonists (n=8-10 mice/group). Animals were pretreated with sulpiride (50 mg/kg, i.p., a selective D₂/D₃ receptor antagonist) (Donato *et al.*, 2013), SCH23390 (0.01 mg/kg, s.c., a D₁ receptor antagonist), haloperidol (0.05 mg/kg, i.p., a non-selective antagonist of dopamine receptors) or vehicle (saline solution). Fifteen min later, they received an oral administration by gavage of the compound SeBZF1 (50 mg/kg) or its vehicle (canola oil). After 30 min, animals were tested in the TST. OFT was performed immediately before TST.

2.3.3 Evaluation of the combined administration of subeffective doses of SeBZF1 and bupropion in the mouse TST

To further support the contribution of dopaminergic and/or noradrenergic systems in the antidepressant-like action of SeBZF1, the possible interaction between subeffective doses of bupropion and SeBZF1 was evaluated in the TST (n=10 mice/group). Bupropion is a reference antidepressant drug with the ability to enhance

monoaminergic neurotransmission via its dual effects on NE and DA by reuptake inhibition (NDRI). Animals received pretreatment with bupropion (3 mg/kg, i.g., a subeffective dose) or its vehicle (saline solution). Fifteen min later, a subeffective dose of the compound SeBZF1 (1 mg/kg, i.g.) or vehicle (canola oil) was administered. After 30 min, animals were evaluated in the TST. The choice of the subeffective dose and the time of pretreatment for bupropion were chosen based on previous studies (Bagdas *et al.*, 2019; Muller *et al.*, 2012; Stein *et al.*, 2012; Suman *et al.*, 2018). Immediately before the TST, all animals were evaluated in the OFT.

2.3.4 SeBZF1 dose-response curve in the TST using female mice

Given that depression is more prevalent in women than men (Otte *et al.*, 2016), it is important to extend the SeBZF1 studies to both sexes. To assess a dose-response curve for the acute treatment with SeBZF1 in the TST, female mice were divided into four experimental groups (n=8 mice/group). Mice received SeBZF1 (5-50 mg/kg, i.g.) or its vehicle 30 min before the TST. Bupropion (10 mg/kg, i.g., an effective dose) was used as a reference antidepressant drug (positive control) (Bendale *et al.*, 2019; Kale and Addepalli, 2014; Nadar *et al.*, 2018). These animals were also tested in the OFT.

2.3.5 Evaluation of repeated treatment with lower doses of SeBZF1 in male and female mice

In order to extend the investigation of the SeBZF1 antidepressant-like action, the pharmacological efficacy and possible hepatic or renal toxicity of repeated oral treatment with this compound at lower doses were evaluated in mice of both sexes. For this, other animal sets (male and females separately) were employed (n=8-9 mice/group). According to the experimental groups, the animals received a daily administration of SeBZF1 (1 or 5 mg/kg, i.g.), bupropion (10 mg/kg, i.g.) or the vehicle during 7 consecutive days. Ultimately, 24h after the last administration, each animal was subjected to OFT followed by the TST. Bupropion was used as a positive control (Bendale *et al.*, 2019; Kale and Addepalli, 2014; Nadar *et al.*, 2018). Aiming at *ex vivo* biochemical analyses, animals were anesthetized with isoflurane for blood collection via cardiac puncture.

2.4 Ex vivo analyses

The blood samples were collected in tubes containing heparin, followed by centrifugation at 700 *g* for 10 min. The plasma was obtained to evaluate biochemical markers of hepatic and renal toxicity in mice of both sexes after 7 day-repeated treatment with SeBZF1. The hepatic function was analyzed through enzyme activities of aspartate (AST) and alanine (ALT) aminotransferases (expressed as U/l). Renal function was assessed by urea levels (expressed as mg/dl). These parameters were performed by enzymatic colorimetric methods using commercial kits following the manufacturer's instructions (LABTEST, Diagnostic S.A., Minas Gerais, Brazil).

2.5 Behavioral tests

2.5.1 Tail suspension test (TST)

TST behavioral analysis was performed according to the method described by Steru *et al.* (1985). Mice were suspended by their tails 50 cm above the floor by adhesive tape placed approximately 1 cm from the tip of the tail. The evaluation was carried out in an acoustically and visually isolated place. Total immobility time, defined as the absence of scape-oriented behavior, and latency time for the first immobility episode were manually recorded during 6 min. Depressive-like behavior in this test is based on the supposition that immobility indicates a measure of behavioral despair, and thus reductions of immobility reflect antidepressant-like effects.

2.5.2 Open-field test (OFT)

OFT is a habitual measure of spontaneous locomotion and exploratory activity in rodents. According to the experimental protocol of Walsh and Cummins (1976), the test was applied immediately before TST to exclude possible locomotor changes caused by the treatments. The open-field box (30 × 30 × 15 cm) was made of plywood and the floor was divided into 9 quadrants. Each animal was placed individually at the center of the apparatus and the total number of crossings and rearings were recorded during 4 min. The behavioral apparatus was regularly cleaned with 20% alcohol.

2.6 Statistical analysis

Experimental results were analyzed by GraphPad Prism software (version 8.2.0.) and expressed as the mean ± standard error of the mean (S.E.M.). D'Agostino Pearson normality test was applied to test if the data are normally distributed.

Parametric data were performed by one-way or two-way analysis of variance (ANOVA), with a consecutive application of *post hoc* Tukey's or Dunnett's test. Non-parametric data were analyzed through Kruskal-Wallis followed by Dunn's *post hoc* test. Probability values less than 0.05 ($p < 0.05$) were considered significant. Cohen's d and effect-size r were calculated using "Effect Size Calculators" available in <https://www.uccs.edu/lbecker>.

3. Results

3.1 Noradrenergic antagonists do not affect the anti-immobility effects of SeBZF1 in male mice evaluated in the TST

Fig. 2 shows the effects of the pretreatment of male mice with prazosin (an $\alpha 1$ -adrenergic antagonist), yohimbine (an $\alpha 2$ -adrenergic antagonist), and propranolol (β -adrenergic antagonist) on antidepressant-like action SeBZF1 (50 mg/kg, an effective dose). As can be observed, noradrenergic antagonists were not able to block the reduction of despair behavior caused by SeBZF1 in the TST. Moreover, locomotion and exploration in the OFT remained unchanged by all treatments ($p > 0.05$) (Table S1).

Two-way ANOVA analyses revealed there was no interaction between the prazosin and SeBZF1 treatments when total immobility time [$F_{(1, 28)}=0.0836$, $p=0.7747$] and latency time [$F_{(1, 28)}=2.174$, $p=0.1515$] were analyzed in the TST (Fig. 2B and C). Main effects were detected for SeBZF1 treatment in both behavioral parameters [$F_{(1, 28)}=15.53$, $p=0.0005$; $F_{(1, 28)}=26.56$, $p<0.0001$, respectively].

In parallel, no significant interaction between yohimbine and SeBZF1 treatments was found by two-way ANOVA for the immobility time data in the TST [$F_{(1, 34)}=3.920$, $p=0.0558$], although a more prevalent effect of the SeBZF1 treatment could be observed [$F_{(1, 34)}=14.04$, $p=0.0007$] (Fig. 2D). For latency time, the analysis of non-parametric data by the Kruskal-Wallis test revealed a significant effect [$H=15.76$; $p<0.001$]. Dunn's *post hoc* comparisons showed that SeBZF1 caused an increase to the first immobility episode ($p=0.0304$) which was not prevented by yohimbine ($p=0.5281$) (Fig. 2E).

The results shown in Fig. 2F and G show the effects of the treatment with propranolol and SeBZF1. The main effects of the SeBZF1 treatment were observed when analyzing data from total immobility time [$F_{(1, 31)}=20.74$, $p<0.0001$] and latency time [$F_{(1, 31)}=32.06$, $p<0.0001$]. Propranolol was ineffective in blocking the

antidepressant effects of SeBZF1 since two-way ANOVA did not demonstrate significant interactions between the propranolol and SeBZF1 treatments [$F_{(1, 31)}=0.0235$; $p=0.8792$; and $F_{(1, 31)}=1.504$; $p=0.2293$].

3.2 Haloperidol and SCH 23390 dose-response curves in the TST and OFT

A preliminary study in our laboratory showed that the doses of haloperidol and SCH 23390 indicated by the literature produced *per se* effects in behavioral tests. Thus, we conducted dose-response curves in the TST and OFT to select appropriate doses of these dopaminergic antagonists which, can be seen in Fig. 1S and Table S2.

As shown in Fig. S1A and S1B, the administration of different doses of SCH 23390 (0.01-0.05 mg/kg) had varying behavioral effects on mouse TST. The Kruskal-Wallis test and one-way ANOVA revealed a significant effect of treatment on the total immobility time [$H=28.76$; $p<0.0001$] and latency time [$F_{(3, 36)}=16.54$, $p<0.0001$], respectively. Dunn's *post hoc* test indicated that SCH 23390 at the doses of 0.03 ($p=0.0058$) and 0.05 mg/kg ($p<0.0001$) increase immobility time in the TST, while the dose of 0.01 mg/kg ($p>0.9999$) remained similar to the control. Dunnett's *post hoc* test showed a reduced latency to the first immobility episode when SCH 23390 was administered at the doses of .03 ($p=0.0013$) and 0.05 mg/kg ($p<0.0001$), but not at 0.01 mg/kg ($p=0.9834$). In the OFT (Table S2), one-way ANOVA/Dunnett test [$F_{(3, 36)}=6.257$; $p=0.0016$] demonstrated a reduced number of crossings after SCH 23390 treatment at the doses of 0.03 ($p=0.0302$) and 0.05 mg/kg (0.0028), which did not happen for the 0.01 mg/kg dose ($p=0.9846$). The number of rearings remained unaltered ($p>0.05$). Therefore, the 0.01 mg/kg of SCH 23390 that had no *per se* effects on TST and OFT was chosen for the next experiment.

Differences among experimental groups in a haloperidol dose-response curve (0.05-0.2 mg/kg) were detected in the TST when immobility time [One-way ANOVA: $F_{(3, 30)}=30.53$, $p<0.0001$] and latency time data were tested [Kruskal-Wallis statistic: $H=21.38$; $p<0.0001$]. As demonstrated by *post hoc* tests, haloperidol at 0.2 mg/kg caused a significant increase of the immobility time ($p<0.001$) (Fig. S1C) whereas the 0.1 mg/kg dose reduced latency time ($p<0.001$) (Fig. S1D). In the OFT [$F_{(3, 30)}=4.646$; $p=0.0088$], haloperidol at 0.1 ($p=0.0158$) and 0.2 mg/kg ($p=0.0068$) reduced the crossings number without significant effects on rearings ($p>0.05$) (Table S2).

Haloperidol at the dose of 0.05 mg/kg did not modify behavioral parameters in the TST and OFT, and this dose was chosen for the subsequent experiment.

3.3 Evidence for the contribution of dopamine D₁ and D₂ receptors in the antidepressant-like action of SeBZF1 in the TST

Figure 3 shows the effects of the pretreatment of male mice with dopaminergic antagonists (SCH23390, haloperidol, and sulpiride) on the antidepressant-like action of SeBZF1.

The administration of SCH 23390 (0.01 mg/kg, a D₁ receptor antagonist) influenced the anti-immobility effects of SeBZF1 in the TST, since a significant SCH 23390 × SeBZF1 interaction was been detected by two-way ANOVA [$F_{(1, 34)}=17.17$, $p=0.0002$] (Fig. 3B). A significant impact of the treatments on latency time was also demonstrated by the Kruskal-Wallis test [$H=20.65$, $p=0.0001$] (Fig. 3C). As demonstrated by Tukey and Dunn's *post hoc* tests, the reduction of the total immobility time and the increase of latency time provoked by SeBZF1 were blocked by SCH 23390 ($p=0.0001$ and 0.0018 , respectively). The treatments had no significant effects on mice locomotion (Table S3).

Two-way ANOVA revealed significant haloperidol × SeBZF1 interaction for the total immobility time [$F_{(1,35)}=9.488$, $p=0.004$]. Tukey *post hoc* analysis demonstrated that haloperidol (a non-selective dopamine receptor antagonist) was effective in avoiding the reduction of the immobility time by SeBZF1 treatment in the TST ($p=0.0076$) (Fig. 3D). In addition, Kruskal-Wallis statistic demonstrated significant effects of treatments on latency time [$H=13.88$; $p<0.0031$]. Dunn's *post hoc* test indicated that haloperidol prevented the increments in latency time caused by SeBZF1 ($p=0.0293$) (Fig. 3E). No significant effects on locomotor and exploratory activities were found after any treatments ($p>0.05$) (Table S3).

In a parallel experiment using sulpiride, a dopamine D₂ receptor antagonist, two-way ANOVA revealed an interaction between SeBZF1 and sulpiride treatments when total immobility time [$F_{(1, 31)}=16.14$, $p=0.0003$] and latency time were evaluated [$F_{(1, 31)}=29.58$, $p<0.0001$]. Tukey's *post hoc* test showed that sulpiride pretreatment inhibited the antidepressant-like action of SeBZF1 in the TST ($p<0.0001$) (Fig. 3F and G). Table S3 shows that none of the treatments altered locomotor and exploratory activities in the OFT ($p>0.05$).

3.4 Behavioral effects of the co-administration of sub-effective doses of SeBZF1 and bupropion in male mice subjected to the TST

The synergistic effects of a subeffective dose combination of SeBZF1 (1 mg/kg) and bupropion (3 mg/kg, a NA/DA-reuptake inhibitor, NDRI) on the total immobility time and latency to the first episode of immobility in male mice in the TST are demonstrated in Fig. 4B and C.

Two-way ANOVA analyses demonstrated a significant interaction between SeBZF1 and bupropion at subeffective doses in total immobility time [$F_{(1, 36)}=14.29$, $p=0.0006$] and latency time [$F_{(1, 36)}=17.11$, $p=0.0002$]. As reported by Tukey's multiple comparisons test, co-administration of SeBZF1 and bupropion significantly decreased the immobility time ($p<0.0001$) and also increased the latency time ($p<0.0001$) in the mouse TST. The effect-size r and Cohen's d values were calculated for this experiment. To evaluate the total immobility time of the control *versus* SeBZF1+bupropion groups, the effect-size r and Cohen's d values were 3.416 and 0.863 (large effect), respectively. In addition, there were no statistical differences among the experimental groups in the OFT ($p>0.05$) (Table S4).

3.5 Acute treatment with SeBZF1 elicits antidepressant-like action in female mice

The effects of acute treatments with SeBZF1 (5 and 50 mg/kg) on the TST were assessed in female mice to evaluate whether SeBZF1 could elicit antidepressant-like action in both sexes (Fig. 5). One-way ANOVA revealed significant effects of treatments when total immobility [$F_{(3, 28)}=9.91$, $p=0.0001$] (Fig. 5B) and latency time [$F_{(3, 28)}=11.62$, $p<0.0001$] (Fig. 5C) were tested. Dunnett's *post hoc* test showed the treatment with SeBZF1 at the dose of 50 mg/kg was effective in reducing immobility time ($p<0.05$) and increasing latency time ($p<0.01$). As expected, it also demonstrated the anti-immobility effects of bupropion (standard drug) on both behavioral parameters evaluated in the TST ($p=0.0006$ and $p<0.001$), thus validating the experimental findings. The effect-size r and Cohen's d values were also calculated. Evaluating control group *versus* SeBZF1 (50 mg/kg), the values for the total immobility time were $d = 1.516$ and $r = 0.604$ (medium effect). Similarly, the bupropion group had a medium effect when compared with the control (immobility: $d = 2.664$ and $r = 0.780$). The

administration of SeBZF1 did not induce significant locomotion changes ($p>0.05$), however, treatment with bupropion changed the number of crossings (Table S5).

3.6 Antidepressant-like action of repeated treatments with SeBZF1 in the TST

The effects of repeated treatments with lower doses of SeBZF1 (1 and 5 mg/kg, 7 days) on the TST in male mice are shown in Fig. 6B and C. One-way ANOVA yielded statistical differences among the experimental groups when analyzing total immobility time in the TST [$F_{(3, 32)}=5.66$, $p=0.0031$]. Dunnett's *post hoc* test indicated that SeBZF1 at the doses of 1 mg/kg ($p=0.0387$) and 5 mg/kg ($p=0.0023$) markedly decreased the time that animals remained immobile, a result which was also observed for the bupropion group ($p=0.0049$) (Fig. 6B). Regarding latency time, analysis of non-parametric data by Kruskal-Wallis [$H=23.31$, $p<0.001$] and Dunn's *post hoc* tests demonstrated statistically significant effects of the bupropion group ($p<0.0001$) and SeBZF1 at the dose of 5 mg/kg ($p=0.0019$) when compared with the control group (Fig. 6C). Cohen's d and effect size r values for immobility time in male mice were calculated for control *versus* SeBZF1 5 mg/kg and revealed a large effect ($d = 1.607$ and $r = 0.626$). Bupropion had a similar effect ($d = 1.606$, and $r = 0.626$). No significant alterations were detected in the OFT (Table S6).

Behavioral findings after the repeated treatments of female mice with SeBZF1 (1 and 5 mg/kg, 7 days) are illustrated in Fig. 6D and E. Statistical analysis of the total immobility time by the Kruskal-Wallis test demonstrated a significant effect of the treatments [$H=18.61$, $p<0.0001$]. As determined by the Dunn's *post hoc* test, the compound SeBZF1 at the doses of 1 mg/kg ($p=0.0363$) and 5 mg/kg ($p=0.0006$) as well as bupropion ($p=0.0035$) reduced total immobility time in the TST (Fig. 6D). When analyzing the latency time, one-way ANOVA pointed out this parameter was influenced by the treatments [$F_{(3, 29)}=20.74$, $p<0.0001$]. Analysis conducted by Dunnett's *post hoc* test showed that female animals treated with SeBZF1 at both doses ($p<0.0001$) or bupropion ($p<0.0001$) exhibited increased latency until first immobility (Fig. 6E). The analysis of the control group *versus* SeBZF1 5 mg/kg yielded Cohen's $d = 3.231$ and effect size $r = 0.850$, identifying a large effect on total immobility time. In addition, d and r for bupropion *versus* control were 3.136 and 0.843, respectively (large effect). Treatments had no statistically significant effect on the locomotor activity of female mice (Table S7).

3.7 Repeated SeBZF1 administrations did not affect systemic toxicity markers

Table 1 shows plasma markers of renal and hepatic toxicity (urea and transaminases) in male and female mice exposed to multiple administrations of SeBZF1 (1 and 5 mg/kg), respectively. Statistical analyses of the biochemical parameters of male mice treated with SeBZF1 or bupropion for 7 days revealed no significant effects on urea levels [$F_{(3, 33)}=1.565$, $p=0.2164$], AST [$H=0.4166$, $p=0.9368$], and ALT [$F_{(3, 33)}=0.7785$, $p=0.5144$] activities when compared with the control group. Similarly, female mice that received SeBZF1 at both doses or bupropion exhibited unaltered urea [$F_{(3, 29)}=1.230$, $p=0.3166$], and AST [$H=0.2980$, $p=0.9604$] and ALT [$H=2.362$, $p=0.5007$] activities.

4. Discussion

Depression is among the most relevant heterogeneous psychiatric disorders, severely limiting psychosocial functioning and compromising the health of individuals (Bains and Abdijadid 2020; Malhi and Mann 2018). Despite this, currently available therapies still have a variety of limitations (Hillhouse *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2017; Pitsillou *et al.*, 2020). Our research group has directed efforts to identify a new synthetic compound with antidepressant potential (Gall *et al.*, 2020) and to study the pharmacological effects of SeBZF1 plays its. In this study, we sought to elucidate additional mechanisms of action involved in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice, and our present findings revealed possible involvement of the dopaminergic system mediated through D₁ and D₂ receptors. SeBZF1 was also effective in producing acute antidepressant-like action in female mice. Additionally, the repeated treatment with SeBZF1 at lower doses reduced the despair behavior of mice of both sexes in the TST without causing renal and hepatic toxicity.

SeBZF1 is a hybrid antioxidant compound obtained by inserting the element selenium in a molecule with a benzofuran nucleus (Gall *et al.*, 2020; Gay *et al.*, 2010). Benzofuran derivatives are one of the most important oxygen-containing heterocycles (Khanam and Shamsuzzaman, 2015). These elements often exhibit characteristics that are important for oral absorption and bioavailability, being the target of studies for the treatment of different diseases (Dawood, 2019) including depression (Gu *et al.*, 2018; Sahli *et al.*, 2016). In addition, selenium is an essential trace element for the

maintenance of overall health and its dyshomeostasis has been linked to a variety of diseases including those related to the nervous system (Ying and Zhang, 2019). Moreover, research directed toward the biological effects of selenium-based organic compounds has broadened in recent years, and some of them have demonstrated antidepressant-like actions of compounds in preclinical studies (Besckow *et al.*, 2020; Casaril *et al.*, 2019; Gall *et al.*, 2020; Sampaio *et al.*, 2020).

A previous study carried out in our laboratory revealed the acute antidepressant-like efficacy of SeBZF1 when male mice were evaluated in the TST and forced swim test (FST). The search for new drugs against depression can begin with simple behavioral tests such as TST or FST, which predict the efficacy of new antidepressant treatments and are responsive to the antidepressants used clinically. These tests include a dependent variable, behavioral and neurochemical readout (Castagne *et al.*, 2011). Gall *et al.* (2020) demonstrated that the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice subjected to the TST was linked to the modulation of serotonergic signaling pathways and antioxidant effects. Therefore, in the present study, we extended the preclinical studies with SeBZF1 in Swiss mice. OFT usually accompanies TST to rule out nonspecific effects (e.g., motor impairments or psychostimulant actions), and the present data showed that SeBZF1 did not trigger any change in spontaneous locomotion in OFT, validating our results.

The neurobiology of MDD is complex and comprises multiple mechanisms. Despite this, the concept that levels of monoamines 5-HT, NA, and DA are deficient in synaptic transmission has been regarded as one of the molecular bases of the physiology of depression for years (Lee and Han, 2019; Perez-Caballero *et al.*, 2019). Since the involvement of the serotonergic system has already been studied (Gall *et al.*, 2020), here some drugs were employed to investigate if the modulation of the noradrenergic and dopaminergic systems could also be related to the pharmacological action of SeBZF1. Data from literature show that some antidepressants such as mirtazapine and reboxetine have efficacy on noradrenergic pathways (Eyding *et al.*, 2010; Jilani *et al.*, 2020) by increasing the synaptic availability of NA and attenuating noradrenergic dysfunction (Seki *et al.*, 2018). In the present study, prazosin (an α_1 -adrenoreceptor antagonist), yohimbine (an α_2 -adrenoreceptor antagonist), and propranolol (an β -adrenoceptor antagonist) (Abreu *et al.*, 2018; Can *et al.*, 2017) were unable to revert the acute anti-immobility effects of SeBZF1 in male mice in the TST.

These results suggest that the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male animals in the TST is probably not related to the interaction with the α_1 , α_2 , and β -adrenoceptors.

DA is the most abundant monoamine neurotransmitter in the brain (Pytka *et al.*, 2016). The implication of the dopaminergic system in the depression pathophysiology is based on the hypothesis that the mesocorticolimbic dopaminergic system works as a reward pathway and modulates goal-directed behavior, and its hypofunction might result in the loss of pleasure (anhedonia) and lack of motivation observed in MDD (Bai *et al.*, 2017; Rubin and Pfaff, 2009). Five subtypes of DA receptors have been identified and are distributed in different ways in the brain (Bai *et al.*, 2017). It has been described that an increase in dopaminergic neurotransmission can alleviate depressive symptoms (Pytka *et al.*, 2016). In this study, the contribution of the DA pathways to the SeBZF1 effects was investigated by using SCH23390, sulpiride, and haloperidol, which are D₁, D₂, and non-selective dopamine receptor antagonists, respectively (Abbasi-Maleki and Mousavi 2017; Wang *et al.*, 2018).

Our results showed that pre-treatment of male animals with blockers of the dopaminergic receptor (D₁, D₂, and non-selective DA antagonists) significantly prevented the reduction of immobility caused the administration of SeBZF1 (50 mg/kg). Therefore, our data suggest the modulation of dopaminergic receptors can be involved in the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice. Literature data indicate that both D₁ and D₂ receptors might play a role in depression (Abreu *et al.*, 2018). It is worth mentioning that some medications as imipramine (the prototypical tricyclic antidepressant) and pramipexole (an antidepressant and anti-Parkinson drug) play antidepressant effects by facilitating dopaminergic neurotransmission (Escalona and Fawcett, 2017; Muscat *et al.*, 1990).

Clinical reports showed bupropion treatment is also effective in treating depressive patients, and this medicine exerts its pharmacological action by inhibiting NA and DA reuptake (NDRI) (Patel *et al.*, 2016). Based on this mechanism, we investigated the hypothesis of obtaining addictive behavioral effects in TST from the combination of subeffective doses of bupropion (3 mg/kg) and SeBZF1 (1 mg/kg) in male mice. Our results demonstrated that this acute combined treatment with subeffective doses resulted in a significant reduction of the despair behavior in mice, which was characterized as a large effect as demonstrated by effect-size *r* and Cohen's

d values. Corroborating the data reported previously, findings of this experiment suggest that the modulation of dopaminergic receptors seems to contribute, at least in part, to the antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice. Combined with the findings by Gall et al. (2020), our results indicate that the SeBZF1 possibly interacts with the monoaminergic pathway via modulation of dopaminergic and serotonergic systems.

Over the years, due to the apprehensiveness of possible interferences of the estrous cycle on rodent behavior, many researchers of mood disorders opted for studying male rodents, preferably. However, considering that women are more susceptible to depression than men (Kuehner, 2017), the under-representation of females in animal research can hinder findings from models to humans (Gururajan et al., 2019; Kokras and Dalla, 2014). Thus, identifying if SeBZF1 could also elicit therapeutic actions in female mice was indispensable. Firstly, we tested if acute administration of SeBZF1 (5 or 50 mg/kg) would be able to mitigate the despair behavior of female mice in the TST. Our results revealed that a higher dose of SeBZF1 (50 mg/kg) was necessary to trigger antidepressant-like effects in females when compared with the male mice (5 mg/kg) (Gall et al., 2020), which reinforces the importance of testing both male and female animals.

In the present study, we also tested the possibility of lower doses of the compound to producing antidepressant-like effects if administered repeatedly in animals of both sexes. Results demonstrated that treatment with SeBFZ1 at both doses (1 and 5 mg/kg) in male and female mice produced a significant reduction of the total immobility time and increased the latency for the first episode of immobility in the TST. The dose reduction is interesting because lower-dose prescribing of pharmaceuticals can minimize adverse effects as well as environmental impacts. Acute or repeated results in the TST were validated by the responsiveness of separate animal sets to the positive control as expected, *i.e.*, bupropion in an effective dose (10 mg/kg) (Bendale et al., 2019) and by the absence of locomotor impairments of experimental groups in the OFT. Besides, it is important to highlight plasma markers of hepatic (AST and ALT activities) and renal (urea levels) damage remained unmodified after repeated treatments with SeBZF1, which suggests a relative safety of the SeBZF1 treatment in animals of both sexes.

5. Conclusion

The findings of the present study provide evidence that pharmacological modulation of the dopaminergic system is involved in acute antidepressant-like action in male mice. In addition, antidepressant-like effects from acute or repeated SeBZF1 treatments were observed in Swiss mice of both sexes. Lastly, no hepatic or renal toxicity was detected after SeBZF1 administrations. This series of results contribute to the characterization of the antidepressant-like action of SeBZF1 in mice and encourages us to develop future investigations about the therapeutic potential in depression models induced by exposure to prolonged stress conditions or chemicals, and search for molecular insights.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Universidade Federal de Pelotas (UFPe), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/PROAP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, grant numbers 438384/2018-0 and 420386/2018-1) for the financial support. T.S.T.R. was the recipient of a CAPES fellowship. The publication of this paper was partially supported by PRPPGI/UFPe and CAPES.

Contributions and data availability statement

CFB and CAB conceptualized, designed, and validated the study. CFB and CAB were also responsible for funding acquisition, project administration, supervision, and ethical approval. JSSN and ALB contributed to the work by synthesizing the compounds. TSTR and her colleagues (AGA, DNS, LDK, LRCJ) conducted *in vivo* and *ex vivo* experiments. CFB and TSTR performed statistical analyses, interpreted the results, and wrote the manuscript; CAB revised it. All authors contributed to and have approved the final manuscript. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. This article has supplementary material.

References

- Abbasi-Maleki S, Mousavi Z (2017) Hydroethanolic extract of *Carthamus tinctorius* induces antidepressant-like effects: modulation by dopaminergic and serotonergic systems in tail suspension test in mice. *Iran J Basic Med Sci* 20: 1063-1073.
- Abreu TM, Monteiro VS, Martins ABS, Teles FB, da Conceicao Rivanor RL, Mota EF, Macedo DS, de Vasconcelos SMM, Junior J, Benevides NMB (2018) Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like effect of the lectin isolated from the red marine alga *Solieria filiformis* in mice. *Int J Biol Macromol* 111: 534-541.
- APA (2013) *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders* (5th ed.) 5th ed. edn. American Psychiatric Association
- Bagdas D, AlSharari S, Roni MA, Campbell VC, Muldoon PP, Carroll FI, Damaj MI (2019) Blockade of nicotinic acetylcholine receptor enhances the responsiveness to bupropion in the mouse forced swim test. *Behav Brain Res* 360: 262-269.
- Bai M, Zhu X, Zhang L, Zhang Y, Xue L, Wang Y, Zhong M, Zhang X (2017) Divergent anomaly in mesocorticolimbic dopaminergic circuits might be associated with different depressive behaviors, an animal study. *Brain Behav* 7: e00808.
- Bains N, Abdijadid S (2020) Major Depressive Disorder StatPearls, Treasure Island (FL)
- Bendale M, SR DS, Addepalli V, Kale PP (2019) The effect of bupropion augmentation of minocycline in the treatment of depression. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 79: 217-224.
- Besckow EM, Nonemacher NT, Garcia CS, da Silva Espindola CN, Balbom EB, Gritzenko F, Savegnago L, Godoi B, Bortolatto CF, Bruning CA (2020) Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology (Berl)* 237: 3149-3159.
- Can OD, Turan N, Demir Ozkay U, Ozturk Y (2017) Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci* 190: 110-117.
- Casariil AM, Domingues M, Bampi SR, de Andrade Lourenco D, Padilha NB, Lenardao EJ, Sonogo M, Seixas FK, Collares T, Nogueira CW, Dantzer R, Savegnago L (2019) The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selenyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. *Psychopharmacology (Berl)* 236: 2867-2880.
- Castagne V, Moser P, Roux S, Porsolt RD (2011) Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 8: Unit 8 10A.
- Dawood KM (2019) An update on benzofuran inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 29: 841-870.
- Donato F, de Gomes MG, Goes AT, Seus N, Alves D, Jesse CR, Savegnago L (2013) Involvement of the dopaminergic and serotonergic systems in the antidepressant-like effect caused by 4-phenyl-1-(phenylselenylmethyl)-1,2,3-triazole. *Life Sci* 93: 393-400.
- Escalona R, Fawcett J (2017) Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines. *Neuropsychopharmacology* 42: 363.

- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B (2010) Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 341: c4737.
- Friedrich MJ (2017) Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* 317: 1517.
- Gall JI, Goncalves Alves A, Carraro Junior LR, da Silva Teixeira Rech T, Dos Santos Neto JS, Alves D, Pereira Soares MS, Spohr L, Spanevello RM, Bruning CA, Folharini Bortolatto C (2020) Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 102: 109956.
- Gay RM, Manarin F, Schneider CC, Barancelli DA, Costa MD, Zeni G (2010) FeCl₃-Diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-chalcogen benzo[b]furans. *J Org Chem* 75: 5701-6.
- Gu ZS, Zhou AN, Xiao Y, Zhang QW, Li JQ (2018) Synthesis and antidepressant-like activity of novel aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇. *Eur J Med Chem* 144: 701-715.
- Gururajan A, Reif A, Cryan JF, Slattery DA (2019) The future of rodent models in depression research. *Nat Rev Neurosci* 20: 686-701.
- Hillhouse TM, Merritt CR, Porter JH (2015) Effects of the noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine on visual signal detection performance in rats. *Behav Pharmacol* 26: 495-9.
- Hillhouse TM, Porter JH (2015) A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 23: 1-21.
- Huang YJ, Lane HY, Lin CH (2017) New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. *Neural Plast* 2017: 4605971.
- Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A (2020) Mirtazapine StatPearls, Treasure Island (FL)
- Kale PP, Addepalli V (2014) Augmentation of antidepressant effects of duloxetine and bupropion by caffeine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 124: 238-44.
- Kaufling J (2019) Alterations and adaptation of ventral tegmental area dopaminergic neurons in animal models of depression. *Cell Tissue Res* 377: 59-71.
- Khanam H, Shamsuzzaman (2015) Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *Eur J Med Chem* 97: 483-504.
- Kokras N, Dalla C (2014) Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *Br J Pharmacol* 171: 4595-619.
- Kuehner C (2017) Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 4: 146-158.
- Lee EH, Han PL (2019) Reciprocal interactions across and within multiple levels of monoamine and cortico-limbic systems in stress-induced depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 101: 13-31.
- Lu Q, Mouri A, Yang Y, Kunisawa K, Teshigawara T, Hirakawa M, Mori Y, Yamamoto Y, Libo Z, Nabeshima T, Saito K (2019) Chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes are coupled with dopaminergic hyperfunction and serotonergic hypofunction in mouse models of depression. *Behav Brain Res* 372: 112053.
- Malhi GS, Mann JJ (2018) Depression. *Lancet* 392: 2299-2312.

- Muller LG, Salles LA, Stein AC, Betti AH, Sakamoto S, Cassel E, Vargas RF, von Poser GL, Rates SM (2012) Antidepressant-like effect of *Valeriana glechomifolia* Meyer (Valerianaceae) in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 36: 101-9.
- Muscat R, Sampson D, Willner P (1990) Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression. *Biol Psychiatry* 28: 223-30.
- Nadar JS, Kale PP, Kadu PK, Prabhavalkar K, Dhangar R (2018) Potentiation of Antidepressant Effects of Agomelatine and Bupropion by Hesperidin in Mice. *Neurol Res Int* 2018: 9828639.
- Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Stastny J, Hilger E, Pirker W, Konstantinidis A, Kasper S (2001) Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* 31: 1467-73.
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF (2016) Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16065.
- Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK (2016) Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol* 6: 99-144.
- Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-Lopez-Alberca C, Gonzalez-Saiz F, Mico JA, Berrocoso E (2019) Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res* 377: 107-113.
- Pesarico AP, Sampaio TB, Stangherlin EC, Mantovani AC, Zeni G, Nogueira CW (2014) The antidepressant-like effect of 7-fluoro-1,3-diphenylisoquinoline-1-amine in the mouse forced swimming test is mediated by serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54: 179-86.
- Pettorruso M, d'Andrea G, Martinotti G, Cocciolillo F, Miuli A, Di Muzio I, Collevicchio R, Verrastro V, De-Giorgio F, Janiri L, di Giannantonio M, Di Giuda D, Camardese G (2020) Hopelessness, Dissociative Symptoms, and Suicide Risk in Major Depressive Disorder: Clinical and Biological Correlates. *Brain Sci* 10.
- Pinto Brod LM, Fronza MG, Vargas JP, Ludtke DS, Luchese C, Wilhelm EA, Savegnago L (2016) Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of (octylseleno)-xylofuranoside in the mouse tail suspension test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 65: 201-7.
- Pitsillou E, Bresnahan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, Karagiannis TC (2020) The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* 47: 753-770.
- Pytko K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Zmudzka E, Olczyk A, Sapa J, Filipczak B (2016) The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep* 68: 263-74.
- Rubin R, Pfaff DW (2009) *Hormone/Behavior Relations of Clinical Importance*, 1st Edition edn. Elsevier, Academic Press
- Sahli ZT, Banerjee P, Tarazi FI (2016) The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Expert Opin Drug Discov* 11: 515-23.
- Salatino-Oliveira A, Rohde LA, Hutz MH (2018) The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177: 211-231.

- Sampaio TB, Bilheri FN, Zeni GR, Nogueira CW (2020) Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. *Behav Brain Res* 386: 112602.
- Seki K, Yoshida S, Jaiswal MK (2018) Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder. *Neural Regen Res* 13: 1159-1169.
- Shelton RC (2019) Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 250: 145-180.
- Stein AC, Viana AF, Muller LG, Nunes JM, Stolz ED, Do Rego JC, Costentin J, von Poser GL, Rates SM (2012) Uliginosin B, a phloroglucinol derivative from *Hypericum polyanthemum*: a promising new molecular pattern for the development of antidepressant drugs. *Behav Brain Res* 228: 66-73.
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 85: 367-70.
- Suman PR, Zerbinatti N, Theindl LC, Domingues K, Lino de Oliveira C (2018) Failure to detect the action of antidepressants in the forced swim test in Swiss mice. *Acta Neuropsychiatr* 30: 158-167.
- Walsh RN, Cummins RA (1976) The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull* 83: 482-504.
- Wang GL, Wang YP, Zheng JY, Zhang LX (2018) Monoaminergic and aminoacidergic receptors are involved in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1 in mouse hippocampus (CA3) and prefrontal cortex. *Brain Res* 1699: 44-53.
- WHO (2018) Depression World Health Organization.
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, Chen-Li D, Iacobucci M, Ho R, Majeed A, McIntyre RS (2020) Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord* 277: 55-64.
- Ying H, Zhang Y (2019) Systems Biology of Selenium and Complex Disease. *Biol Trace Elem Res* 192: 38-50.
- Zborowski VA, Heck SO, Vencato M, Pinton S, Marques LS, Nogueira CW (2020) Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to p-chlorodiphenyl diselenide antidepressant-like action in diabetic mice. *Psychopharmacology (Berl)* 237: 363-374.

FIGURES

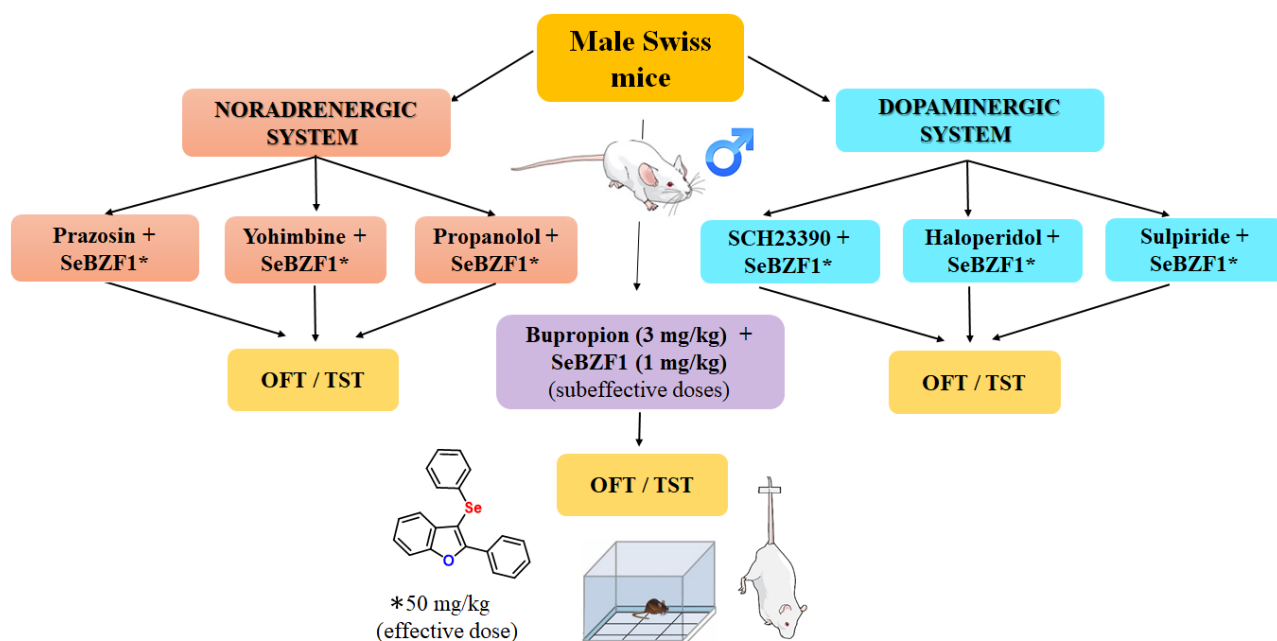


Fig. 1. Experimental design for mechanism elucidation related to the acute antidepressant-like action of SeBZF1 in male mice.

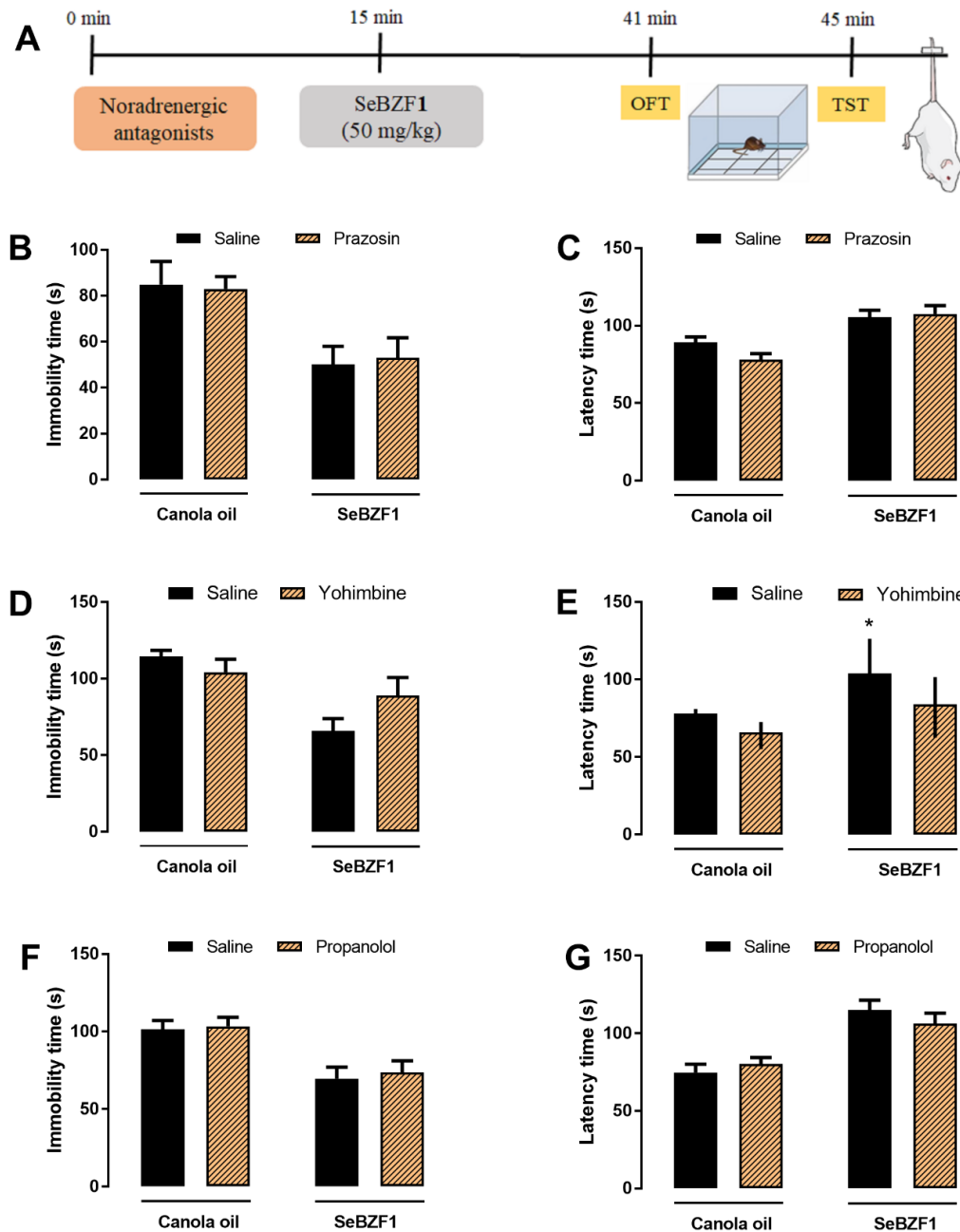


Fig. 2. Effects of the pre-administration of noradrenergic antagonists on the acute antidepressant-like action of SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) in the mouse TST. Experimental design (A), total immobility time and latency time for the pretreatments with prazosin (1 mg/kg, i.p., an α_1 -adrenoceptor antagonist) (B and C), yohimbine (1 mg/kg, i.p., an α_2 -adrenoceptor antagonist) (D and E), and propanolol (a β -adrenoceptor antagonist) (F and G) in male Swiss mice ($n = 8-10$ mice/group). Values are presented as mean $\pm$ S.E.M. for parametric data (two-way ANOVA) or median with interquartile range for non-parametric data (Kruskal-Wallis test/Dunn's *post hoc* test). * $p < 0.05$ as compared with the control group.

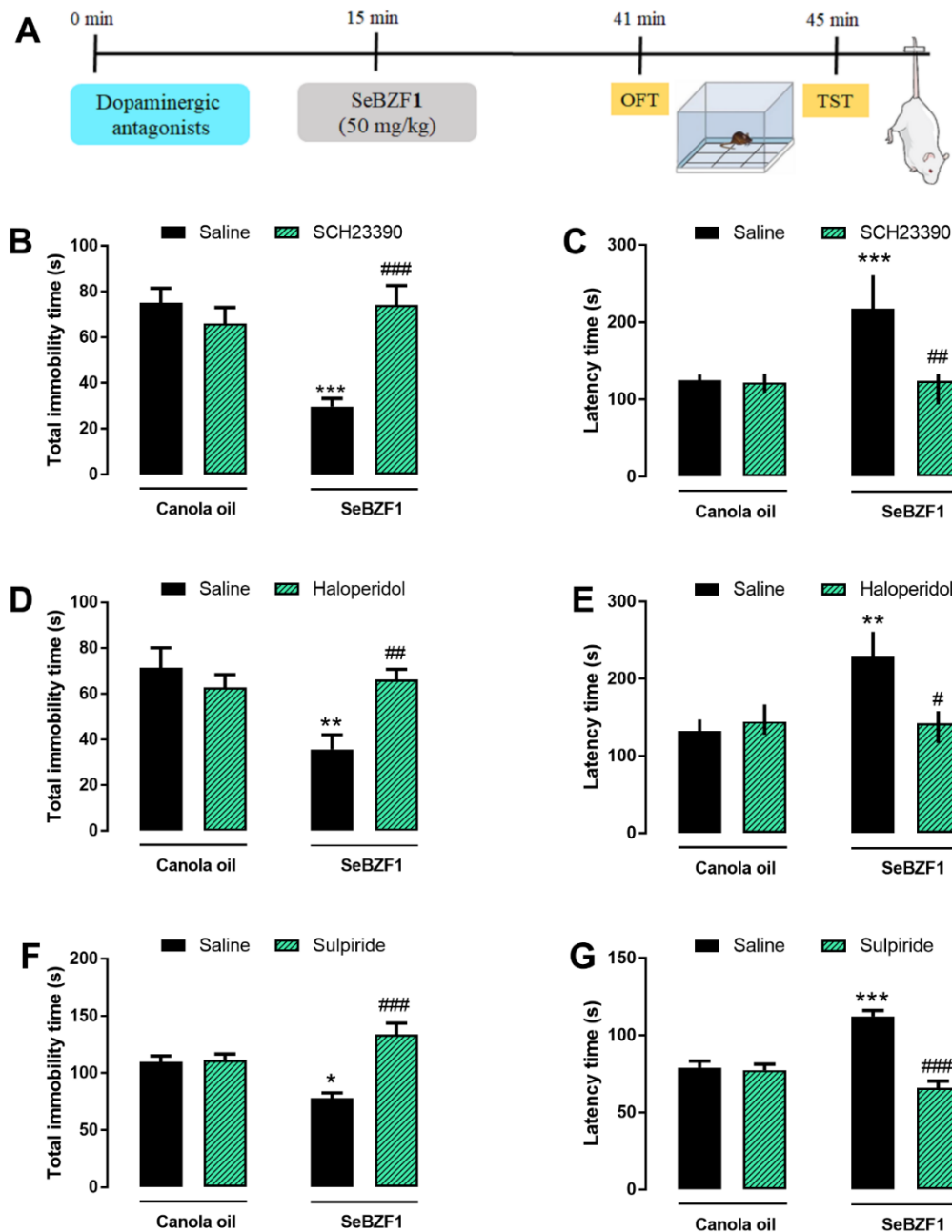


Fig. 3. Effects of the pre-administration of dopaminergic antagonists on the acute antidepressant-like action of SeBZF1 (50 mg/kg, i.g.) in the mouse TST. Experimental design (**A**), total immobility time and latency time for the pretreatments with SCH23390 (0.01 mg/kg, s.c., a D₁ receptor antagonist) (**B** and **C**), haloperidol (0.05 mg/kg, i.p., a non-selective dopamine receptor antagonist) (**D** and **E**), and sulpiride (50 mg/kg, i.p., a D₂ receptor antagonist) (**F** and **G**) in male Swiss mice (n = 8-10 mice/group). Values are presented as the mean $\pm$ S.E.M. for parametric data (two-way ANOVA/Tukey *post hoc* test) or median with interquartile range for non-parametric data (Kruskal-Wallis /Dunn's *post hoc* test). *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001 as compared with the control group. #p<0.05, ##p<0.01, and ###p<0.001 as compared with the SeBZF1 group.

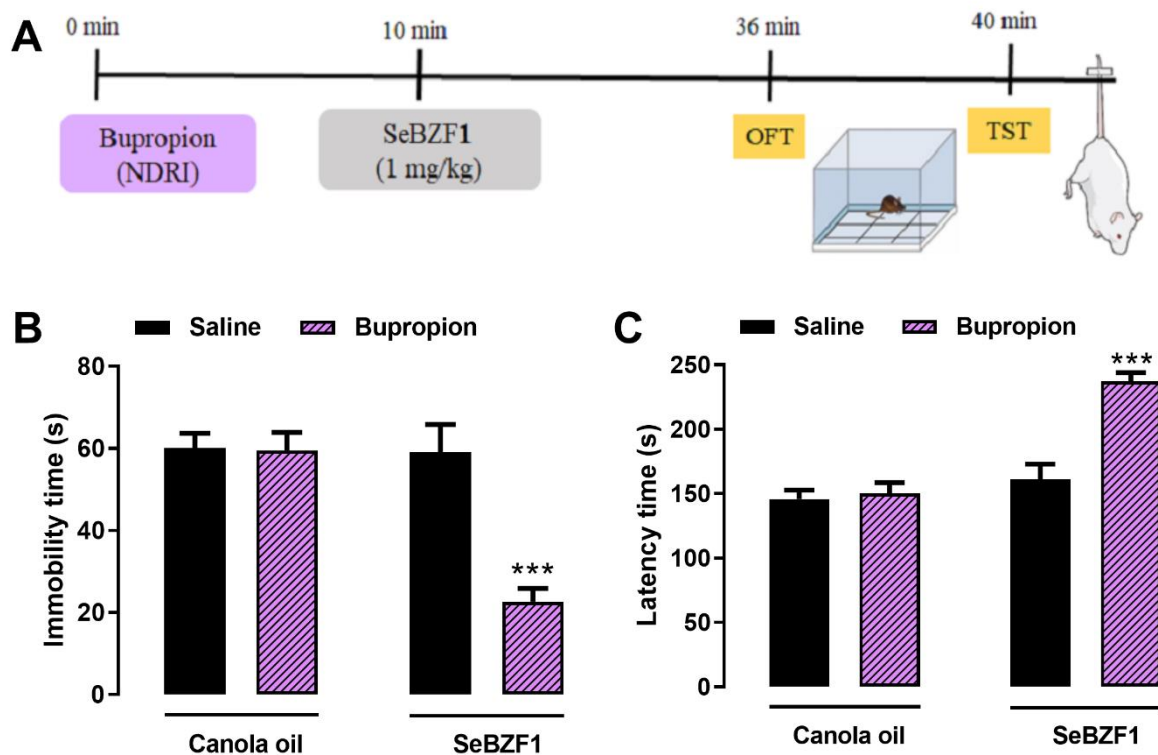


Fig. 4. Effects of the co-administration of sub-effective doses of SeBZF1 (1 mg/kg, i.g.) and bupropion (3 mg/kg, i.g., a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor – NDRI) on despair behavior of male mice in the TST. Experimental design (**A**), total immobility time (**B**), and latency time for the first episode of immobility (**C**) (n = 10 mice/group). Data are reported as mean $\pm$ S.E.M. Two-way ANOVA/Tukey *post hoc* test. ***p<0.001 as compared with the control group.

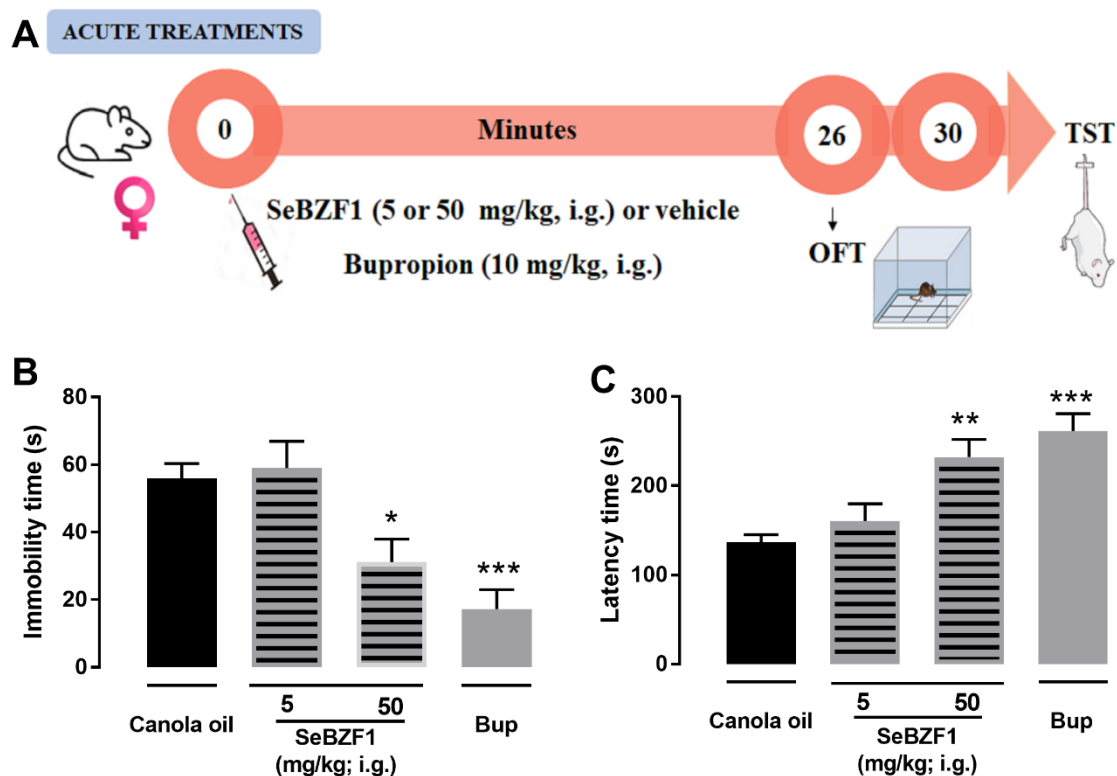


Fig. 5. Effects of acute treatments (30 min) with SeBZF1 (5 and 50 mg/kg) or bupropion (10 mg/kg, a positive control) on despair behavior of female Swiss mice in the TST. Experimental design (**A**), total immobility time (**B**), and latency for the first episode of immobility (**C**) ($n = 8$ mice/group). Values are presented as mean $\pm$ S.E.M. One-way ANOVA/Dunnett's post hoc test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and, *** $p < 0.001$ in comparison with the control group (canola oil).

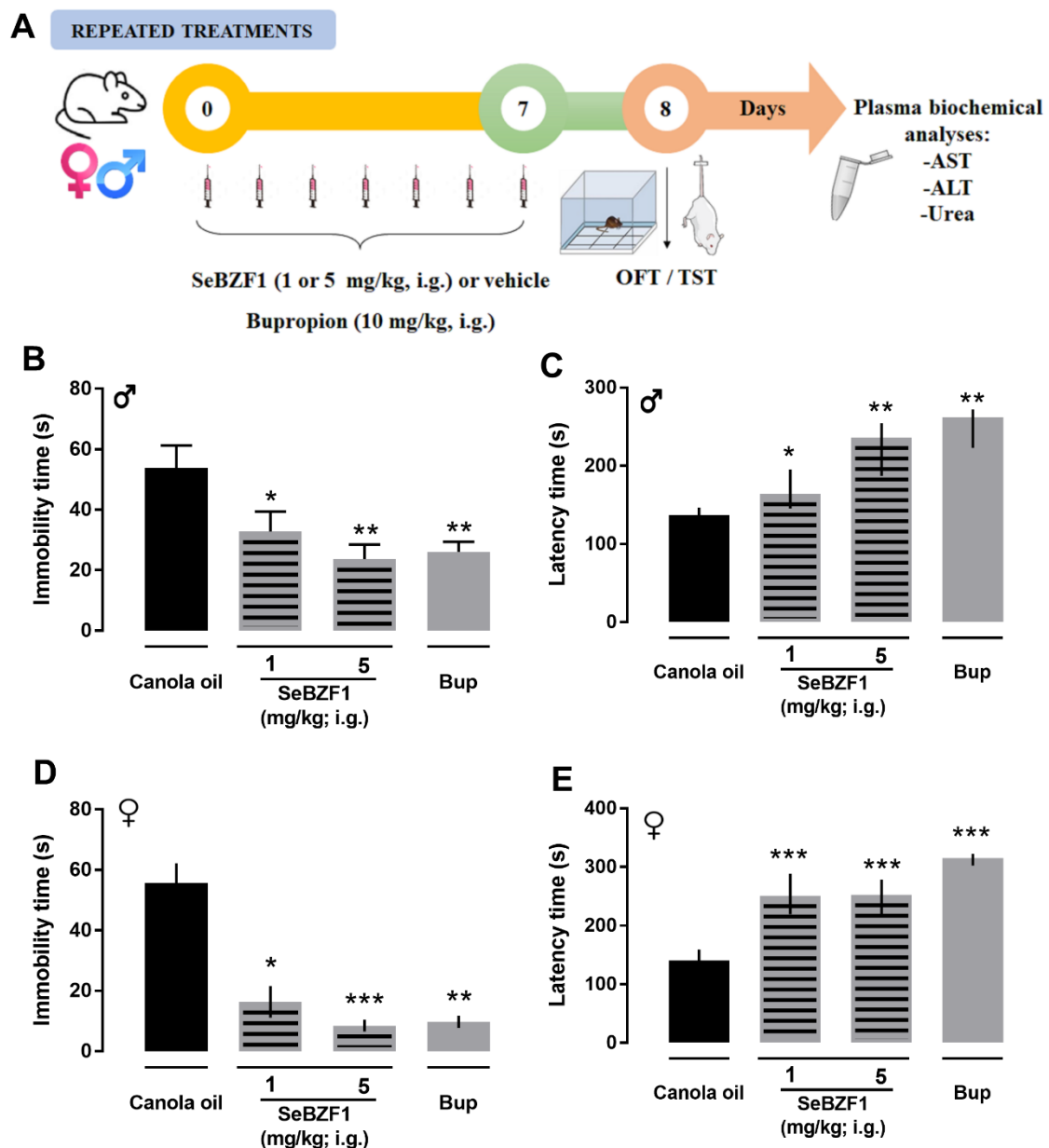


Fig. 6. Effects of repeated treatments (7 days) with SeBZF1 (1 and 5 mg/kg) or bupropion (10 mg/kg, a positive control) on despair behavior of male and female Swiss mice in the TST. Experimental design (A), total immobility time (B), and latency for the first episode of immobility (C) ($n = 8$ mice/group). Values are presented as mean $\pm$ S.E.M. for parametric data (One-way ANOVA/Dunnet's *post hoc* test) or median with interquartile range for non-parametric data (Kruskal-Wallis/Dunn's *post hoc* test). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ in comparison with the control group (canola oil).

TABLE

Table 1. Effects of the repeated treatment with SeBZF1 (1 or 5 mg/kg; i.g.; 7 days) on plasma markers of renal and hepatic toxicities in male and female Swiss mice.

	Control	SeBZF1 1 mg/kg	SeBZF1 5 mg/kg	Bupropion
AST (U/l) – Male ^{&}	51.67 (47.82–61.01)	53 (44.08–61.31)	60.95 (44.44–61.67)	55.16 (48.06–59.38)
AST (U/l) – Female ^{&}	44.2 (57.82–63.84)	50.11 (47.33–56.85)	55.1 (40.88– 73.6)	50.23 (47.81 – 54.56)
ALT (U/l) – Male	29.75 ± 3.46	28.89 ± 4.49	26.48 ± 3.46	22.69 ± 2.14
ALT (U/l) – Female ^{&}	25.61 (20.11–55.72)	29.29 (15.75–42.83)	39.78 (22.17–61.39)	37.55 (25.84–81.73)
Urea (mg/dl) – Male	58.39 ± 3.10	52.82 ± 3.04	50.83 ± 2.53	44.52 ± 4.06
Urea (mg/dl) – Female	35.00 ± 1.70	34.94 ± 3.02	35.74 ± 2.52	43.57 ± 2.53

Parametric data were analyzed by One-way ANOVA and expressed as mean ± S.E.M. Non-parametric data[&] were analyzed by Kruskal-Wallis and expressed as median with 25-75th percentile. N= 9-10 male mice/group and 8-9 female mice/group.

SUPPLEMENTARY DATA

2-Phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran elicits acute antidepressant-like action in male Swiss mice mediated by modulation of the dopaminergic system and reveals therapeutic efficacy in both sexes

Taís da Silva Teixeira Rech^a, Amália Gonçalves Alves^a, Dianer Nornberg Strelow^a, Letícia Devantier Krüger^a, Luiz Roberto Carraro Júnior^a, José Sebastião dos Santos Neto^b, Antonio Luiz Braga^b, César Augusto Brüning^{a*}, Cristiani Folharini Bortolatto^{a*}

^aPrograma de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA), Universidade Federal de Pelotas (UFPeI), CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

^bPrograma de Pós-graduação em Química (PPGQ), Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CEP 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

This supplementary material contains one (1) supplementary figure which refers to dose-response curve for the dopaminergic antagonists SCH 23390 and haloperidol, and seven (7) supplementary tables showing OFT results of the general experiments.

***Address for correspondence**

Cristiani Folharini Bortolatto - Post-Graduation Program in Biochemistry and Bioprospecting (PPGBBio), Center of Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences (CCQFA), Federal University of Pelotas (UFPeI), Capão do Leão Campus, Pelotas, RS, 96010-900, Brazil. Phone: 55-53-32757355. ORCID: 0000-0002-9509-4446. Electronic address: cbortolatto@gmail.com

César Augusto Brüning - Post-Graduation Program in Biochemistry and Bioprospecting (PPGBBio), Center of Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences (CCQFA), Federal University of Pelotas (UFPeI), Capão do Leão Campus, Pelotas, RS, 96010-900, Brazil. Phone: 55-53-32757355. ORCID: 0000-0003-0814-0203. Electronic address: cabruning@yahoo.com.br

Supplementary Figure

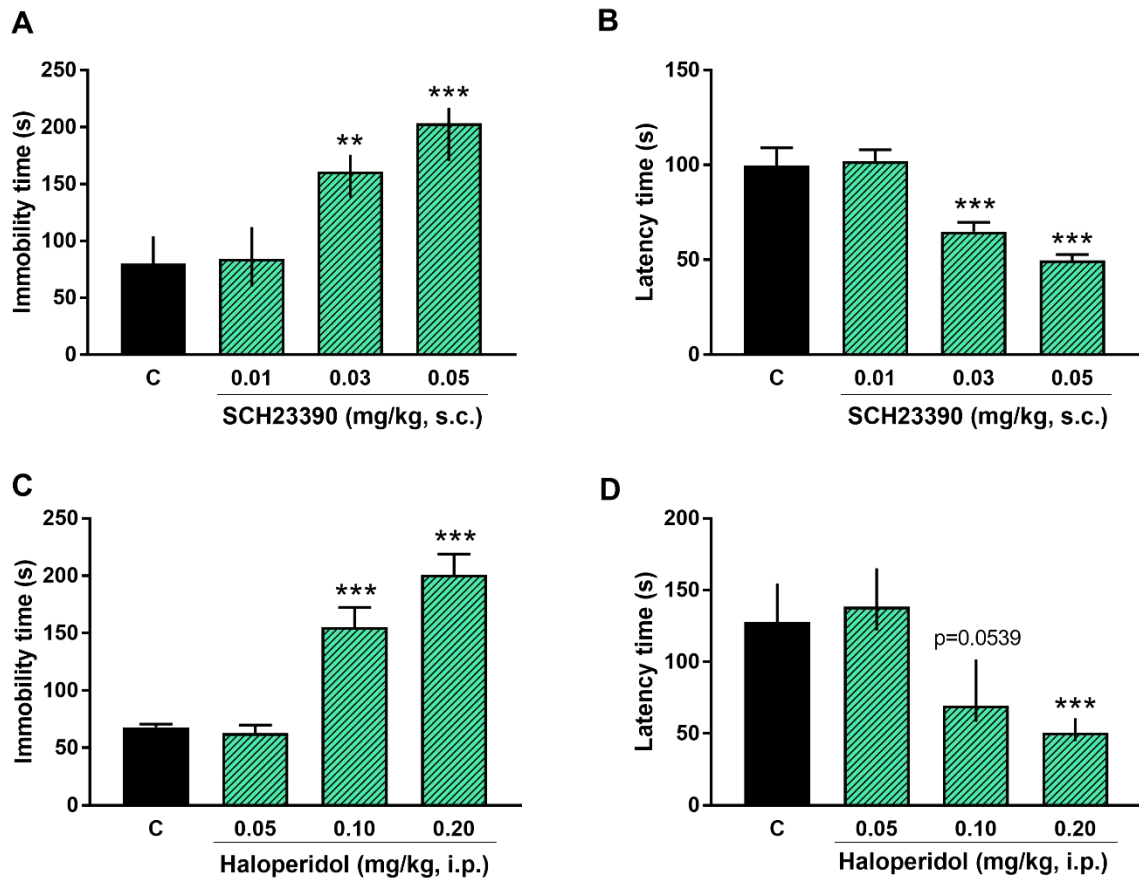


Figure S1. Dose-response curve to assess SCH 23390 (a D₁-receptor antagonist) and haloperidol (a non-selective receptor antagonist) effects on TST in male Swiss mice. (A) Total immobility time and (B) latency time for SCH 23390 (0.01-0.05 mg/kg, s.c.). (C) Total immobility time and (D) latency time for haloperidol (0.05-0.20 mg/kg, i.p.). **p<0.001 and ***p<0.0001 as compared with the control group (n = 8-10 mice/group). Parametric data are reported as the mean $\pm$ S.E.M (One-way ANOVA/Dunnett's *pos hoc* test). Non-parametric data are expressed as median with interquartile range (Kruskal-Wallis/Dunn's *pos hoc* test).

Supplementary Tables

Table S1. Locomotor and exploratory activities of male mice treated with SeBZF1 and/or noradrenergic antagonists in the OFT.

Treatment	Groups	Number of crossings	Number of rearings
Prazosin	Control	70.50 ± 12.04	31.00 ± 5.58
	Prazosin	52.50 ± 7.07	24.00 ± 3.99
	SeBZF1 50 mg/kg	66.50 ± 6.28	35.75 ± 2.78
	Prazosin + SeBZF1	61.38 ± 6.73	28.25 ± 2.88
Yohimbine	Control	70.67 ± 4.96	29.67 ± 3.17
	Yohimbine	64.90 ± 4.94	21.30 ± 2.43
	SeBZF1 50 mg/kg	60.40 ± 2.97	27.90 ± 3.29
	Yohimbine + SeBZF1	57.78 ± 4.80	23.78 ± 2.11
Propanolol	Control	70.11 ± 5.24	34.33 ± 3.32
	Propanolol	72.25 ± 9.09	29.38 ± 1.94
	SeBZF1 50 mg/kg	83.22 ± 5.15	34.89 ± 2.31
	Propanolol + SeBZF1	76.22 ± 6.37	36.56 ± 3.46

The results represent the means ± S.E.M. of 8-10 mice/group. Data analyses were carried out by the two-way ANOVA test.

Table S2. Locomotor and exploratory activities of male mice treated with SCH 23390 (0.01-0.05 mg/kg) or haloperidol (0.05-0.2 mg/kg) in the OFT.

Treatment protocol	Groups	Number of	Number of rearings
SCH 23390 curve	Control	71.70 ± 5.22	31.50 ± 3.45
	0.01 mg/kg	69.80 ± 5.95	24.00 ± 2.40
	0.03 mg/kg	53.70 ± 4.23*	27.70 ± 3.65
	0.05 mg/kg	47.50 ± 3.23**	25.80 ± 2.67
Haloperidol curve	Control	92.70 ± 6.56	36.80 ± 4.10
	0.05 mg/kg	78.88 ± 5.90	29.25 ± 2.05
	0.10 mg/kg	66.38 ± 3.92*	32.50 ± 2.56
	0.20 mg/kg	63.38 ± 8.23**	29.63 ± 3.63

The results represent the means ± S.E.M. of 8-10 mice/group; *p<0.05 and **P<0.01 as compared with the control group. One-way ANOVA followed by the Dunnett's multiple comparison test.

Table S3. Locomotor and exploratory activities of male mice treated with SeBZF1 and/or dopaminergic antagonists in the OFT.

Treatment protocol	Groups	Number of crossings	Number of rearings
SCH 23390 (0.01 mg/kg)	Control	72.90 ± 5.92	27.20 ± 3.05
	SCH23390	72.44 ± 8.32	22.78 ± 3.13
	SeBZF1 50 mg/kg	72.00 ± 3.44	26.90 ± 2.23
	SCH23390 + SeBZF1	76.22 ± 2.77	26.56 ± 2.90
Haloperidol (0.05 mg/kg)	Control	87.33 ± 8.24	29.33 ± 5.11
	Haloperidol	77.50 ± 6.94	27.00 ± 2.51
	SeBZF1 50 mg/kg	70.80 ± 6.75	20.80 ± 3.63
	Haloperidol + SeBZF1	76.60 ± 7.11	28.10 ± 3.27
Sulpiride (50 mg/kg)	Control	62.38 ± 3.75	25.50 ± 2.49
	Sulpiride	63.89 ± 4.60	23.56 ± 2.06
	SeBZF1 50 mg/kg	59.89 ± 3.75	27.67 ± 2.19
	Sulpiride + SeBZF1	54.11 ± 2.85	19.78 ± 2.00

The results represent the means ± S.E.M. of 8-10 mice/group. Data analyses were carried out by the two-way ANOVA test.

Table S4. Locomotor and exploratory activities of male mice treated with subeffective doses of SeBZF1 and/or bupropion in the OFT.

Groups	Number of crossings	Number of rearings
Control	58.50 ± 8.07	18.30 ± 4.06
Bupropion 3 mg/kg	78.40 ± 4.51	30.70 ± 3.29
SeBZF1 1 mg/kg	70.90 ± 11.86	24.40 ± 4.52
Bupropion + SeBZF1	69.90 ± 11.81	24.10 ± 4.65

The results represent the means ± S.E.M. of 10 mice/group. Data analyses were carried out by the two-way ANOVA test.

Table S5. Effects of the acute treatments with SeBZF1 on the OFT in female Swiss mice.

Treatment protocol	Groups	Number of crossings	Number of rearings ^{&}
SeBZF1	Control	72.63 ± 6.69	40.00 (25.50-46.00)
	50 mg/kg	61.00 ± 5.59	30.00 (25.00-41.00)
	5 mg/kg	82.00 ± 5.48	41.00 (28.50-44.75)
Bupropion	10 mg/kg	93.75 ± 4.44*	40.00 (37.25-52.50)

*p<0.05 as compared with the control group. Parametric data were analyzed by the One-way ANOVA/Dunnett tests and expressed as mean ± S.E.M. Non-parametric data[&] were analyzed by the Kruskal-Wallis test and expressed as median with 25-75th percentile. N= 8 female mice/group.

Table S6. Effects of the repeated treatments with SeBZF1 on the OFT in male Swiss mice.

Treatment protocol	Groups	Number of crossings	Number of rearings
SeBZF1	Control	98.11 ± 6.13	33.78 ± 4.49
	5 mg/kg	95.22 ± 8.27	38.67 ± 4.01
	1 mg/kg	104.80 ± 4.73	36.89 ± 3.79
Bupropion	10 mg/kg	95.22 ± 7.19	32.44 ± 5.55

Data are reported as means ± S.E.M. of 9 male mice/group. Data analyses were carried out by the one-way ANOVA test.

Table S7. Effects of the repeated treatments with SeBZF1 on the OFT in female Swiss mice.

Treatment protocol	Groups	Number of crossings	Number of rearings ^{&}
SeBZF1	Control	113.80 ± 4.14	43.00 (33.00-49.00)
	5 mg/kg	102.40 ± 4.32	40.00 (32.00-49.25)
	1 mg/kg	100.10 ± 7.10	46.00 (40.25-51.25)
Bupropion	10 mg/kg	101.00 ± 5.31	43.50 (40.00-47.75)

Parametric data were analyzed by the one-way ANOVA test and expressed as mean ± S.E.M. Non-parametric data[&] were analyzed by the Kruskal-Wallis test and expressed as median with 25-75th percentile. N= 8-9 female mice/group.

5 Discussão

O transtorno depressivo está entre os transtornos psiquiátricos heterogêneos mais relevantes que comprometem a saúde dos indivíduos e contribui significativamente para a carga global de doenças no mundo. No entanto, a terapia disponível atualmente é limitada, onde muitos pacientes não respondem satisfatoriamente ao tratamento adequado, devido aos efeitos colaterais, atraso na resposta terapêutica, ou mesmo apresentando resistência aos tratamentos (MALHI; MANN, 2018; PITSILLOU *et al.*, 2020).

Portanto, é importante a busca por novos fármacos, onde destacam-se os benzofuranos substituídos, um importante grupo de heterociclos contendo oxigênio (KHANAM; SHAMSUZZAMAN, 2015), que costumam exibir características importantes para absorção e biodisponibilidade oral, sendo alvo de estudos para o tratamento de depressão (DAWOOD, 2019; SAHLI *et al.*, 2016). Além disso, compostos orgânicos contendo Se têm revelado efeitos do tipo antidepressivo em vários estudos envolvendo modelos animais (CASARIL; DOMINGUES; BAMPI; *et al.*, 2019; SAMPAIO *et al.*, 2020; ZBOROWSKI *et al.*, 2020).

Neste estudo, buscamos ampliar o conhecimento a respeito da ação do tipo antidepressiva de um composto híbrido contendo o núcleo benzofurano e o microelemento Se (SeBZF1) em camundongos. Para este propósito, investigamos a contribuição de mecanismos dopaminérgicos e noradrenérgicos para o efeito do tipo antidepressivo agudo em camundongos machos e também exploramos os seus efeitos agudos em fêmeas. Ademais, o efeito da exposição repetida ao SeBZF1 em doses menores foi avaliado tanto do ponto de vista farmacológico quanto toxicológico em animais de ambos os sexos.

O recente estudo publicado por Gall e colaboradores demonstrou a ação do tipo antidepressiva aguda do SeBZF1 em camundongos Swiss machos tanto no TNF quanto no TSC. Animais adultos oralmente tratados com a dose de 50 mg/kg apresentaram um aumento no comportamento de escape (mobilidade) em testes com validade preditiva para efeitos antidepressivos. Além disso, este estudo propôs que o mecanismo de ação pelo qual o composto exerce seu efeito tem um possível envolvimento do sistema serotoninérgico e de propriedades antioxidantes (GALL *et al.*, 2020). No estudo atual, demonstramos que o SeBZF1 (50 mg/kg, via oral, v.o.)

produz ação do tipo antidepressiva, mediada, ao menos em parte, pela modulação da via dopaminérgica. A administração dos antagonistas noradrenérgicos prazosin (α_1), ioimbina (α_2) e propanolol (β) não foi capaz de bloquear o efeito do composto, sugerindo que o mecanismo pelo qual o SeBZF1 exerce seu efeito não tenha envolvimento direto por essa via.

A contribuição do sistema dopaminérgico foi avaliada através do pré-tratamento com SCH23390, sulpirida e haloperidol, antagonistas D_1 , D_2 e não-seletivo, respectivamente, que foram capazes de bloquear o efeito do tipo antidepressivo agudo do SeBZF1. O mecanismo de ação de substâncias através da interação com receptores D_1 e D_2 parece ser um mecanismo de ação útil para fármacos antidepressivos, e diversas moléculas em ensaios pré-clínicos e clínicos parecem exercer esse efeito (ENOMOTO *et al.*, 2015; HICKS *et al.*, 2018; VIETA *et al.*, 2019).

Além disso, realizou-se a investigação do efeito combinado do SeBZF1 com a bupropiona, um fármaco que age através da inibição da recaptação das catecolaminas DA e NA; as doses subefetivas coadministradas dessas substâncias promoveram um efeito do tipo antidepressivo, indicando um possível efeito de adição dos fármacos, sugerindo que possam eventualmente agir pelo mesmo mecanismo. Estes resultados corroboram com estudos anteriores, que são consistentes em demonstrar que, muitas vezes, os diferentes sistemas monoaminérgicos estão interligados (KUMAR *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2020; TRITSCHLER *et al.*, 2018).

O tratamento agudo anteriormente testado apenas em camundongos machos (GALL *et al.*, 2020), foi dessa vez investigado em fêmeas. O SeBZF1 (50 mg/kg, v.o.) também foi efetivo em produzir efeito do tipo antidepressivo em camundongos fêmeas, quando administrado 30 minutos anteriores ao teste. A importância do uso de animais fêmeas, e não somente machos está cada vez mais evidente, pois se antes consideravam-se apenas as características moleculares, bioquímicas e fisiológicas que são compartilhadas entre homens e mulheres, hoje sabemos que os sexos expressam diferenças na apresentação clínica, curso e resposta ao tratamento com antidepressivos (CLAYTON, 2016; LEGATES *et al.*, 2019). As mulheres desenvolvem a depressão na forma mais grave em relação aos homens, com início precoce e maior duração dos episódios, porém a razão para essas diferenças ainda não é completamente compreendida, mesmo que diferenças nos circuitos neuronais, níveis

hormonais e metabolismo sejam o foco de muitos estudos (AUDET, 2019; WARNER; PADMANABHAN, 2020; ZAJITSCHKEK *et al.*, 2020).

O tratamento repetido por 7 dias com o composto SeBZF1 (1 e 5 mg/kg, v.o.) exibiu efeitos anti-imobilidade no TSC em camundongos machos e fêmeas. No estudo anterior realizado por Gall e colaboradores, foi constatado nos testes comportamentais que o SeBZF1 administrado de forma aguda na dose de 1 mg/kg v.o. não produzia efeitos do tipo antidepressivo, não havendo alteração na mobilidade dos animais; bem como observou-se que dentre as doses analisadas, a de 5 mg/kg, v.o. apresentou-se como a menor dose com efetividade na ação do tipo antidepressiva do composto. Assim, as doses de 1 e 5 mg/kg, v.o., foram selecionadas para realização do tratamento repetido nos animais, e investigação de um possível efeito do SeBZF1. A administração aguda de compostos em ensaios pré-clínicos é útil no desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos, porém os estudos indicam que não há melhora clínica em pacientes que recebem uma única administração de medicamentos para a depressão (ROBINSON, 2018; THELEN *et al.*, 2016). Sendo assim, justifica-se a importância da investigação de um tratamento repetido com compostos que apresentem possível efeito do tipo antidepressivo em animais, visto que os efeitos parecem se desenvolver lentamente ao longo do tempo (DU *et al.*, 2019; ROBINSON, 2018; STUART *et al.*, 2015).

De forma geral, o tratamento para depressão pode durar meses, e o uso crônico de antidepressivos pode causar lesões hepáticas e renais. Estudos indicam que a lesão hepática induzida por drogas é comum e é uma das razões mais comuns pelas quais as drogas são interrompidas durante o desenvolvimento e/ou removidas do mercado após a aprovação. Devido a isto, é recomendável um monitoramento das funções desses órgãos, evitando lesões subjacentes e intoxicação (CHEN *et al.*, 2017; PARK; ISHINO, 2013; VOICAN *et al.*, 2014). Diante do exposto, no presente estudo avaliou-se a função hepática dos animais após o tratamento repetido por 7 dias com SeBZF1 (1 e 5 mg/kg, v.o.), através da avaliação da atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). A função renal foi investigada através dos níveis de ureia. Os parâmetros bioquímicos analisados tanto para função hepática quanto para a função renal não apresentaram alteração, indicando que o composto não cause toxicidade quando administrado de forma crônica. A fim de descartar possíveis alterações nas atividades locomotora e

exploratórias dos animais, validando os resultados encontrados no teste comportamental, utilizou-se o TCA, e não foi encontrado nenhum efeito inespecífico sobre a locomoção.

Como mencionado anteriormente, este estudo utilizou um teste preditivo clássico na pesquisa pré-clínica de novas drogas, mas apesar das vantagens de eficiência, velocidade e simplicidade, este recurso se limita quanto à capacidade do modelo em responder com precisão, incluindo a resposta a marcadores específicos da doença (FERREIRA *et al.*, 2018). A pesquisa relacionada à depressão utilizando um teste preditivo está longe de ser o ideal, pois sendo uma doença heterogênea e multifatorial, a emulação em animal resulta em uma barreira para investigações futuras da depressão. Neste sentido, modelos animais validados parecem ser uma modelagem útil, visto que não somente a validade preditiva será utilizada, mas também a validade de face, de construto e populacional (HARRO, 2019; RAMAKER; DULAWA, 2017). Exemplos de modelos que se pode observar alterações moleculares detectáveis no animal, e ainda uma investigação em tempo real da patologia cerebral do animal, são os modelos de estresse e isolamento social (ANTONIUK *et al.*, 2019; HAO *et al.*, 2019), os quais fazem parte de nossas perspectivas para ampliar os estudos com o SeBZF1.

Conforme demonstrado na Figura 6, com base nos dados ilustrados até aqui, podemos inferir que o composto SeBZF1 possui atividade do tipo antidepressiva em camundongos de ambos os sexos, sem apresentar aparente toxicidade relacionados ao efeito do tipo antidepressivo do composto.

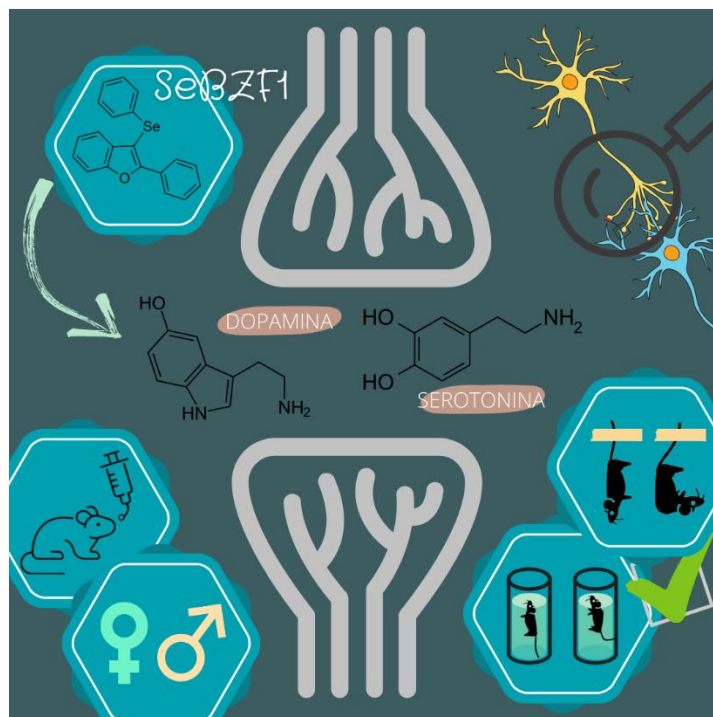


Figura 6 – Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na ação do tipo antidepressiva do SeBZF1.

Fonte: Figura do autor.

6 Conclusão

Os resultados apresentados neste estudo indicam que o SeBZF1 apresenta efeito do tipo antidepressivo em camundongos com (i) aparente envolvimento do sistema dopaminérgico no mecanismo pelo qual o composto exerce seu efeito agudo em machos, o qual foi evidenciado através do uso de antagonistas de receptores dopaminérgicos e com ação aditiva a um fármaco com ação pela via dopaminérgica; (ii) características anti-imobilidade no TSC através do tratamento agudo em camundongos fêmeas; (iii) efetividade no tratamento repetido por 7 dias em camundongos de ambos os sexos; e iv) ausência de sinais de toxicidade hepática ou renal.

Devido ao fato de a depressão ser uma doença heterogênea, moléculas com multialvos são importantes opções de tratamento farmacológico para os pacientes. O SeBZF1 parece ser uma substância promissora, e mais estudos são necessários para compreensão de seu mecanismo de ação, os quais já estão sendo delineados.

7 Perspectivas

Nossas perspectivas futuras para continuação deste trabalho são: analisar o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF1 em modelos de depressão induzida pelo estresse leve crônico e imprevisível (CUMS, do inglês *chronic unpredictable mild stress*) e isolamento social, em camundongos machos e fêmeas; e investigar também o possível envolvimento dos sistemas glutamatérgico e nitrérgico na ação do tipo antidepressiva do SeBZF1.

Referências

Uncategorized References

ABDEL NASEER, M.; RABAH, A. M.; RASHED, L. A.; HASSAN, A. *et al.* Glutamate and Nitric Oxide as biomarkers for disease activity in patients with multiple sclerosis. **Mult Scler Relat Disord**, 38, p. 101873, Feb 2020.

ADMON, R.; KAISER, R. H.; DILLON, D. G.; BELTZER, M. *et al.* Dopaminergic Enhancement of Striatal Response to Reward in Major Depression. **Am J Psychiatry**, 174, n. 4, p. 378-386, Apr 1 2017.

ALCANTARA-HERNANDEZ, R.; HERNANDEZ-MENDEZ, A. Adrenergic signaling molecular complexes. **Gac Med Mex**, 154, n. 2, p. 223-235, 2018.

ALEXANDER, J.; TINKOV, A.; STRAND, T. A.; ALEHAGEN, U. *et al.* Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. **Nutrients**, 12, n. 8, Aug 7 2020.

ALLIKALT, A.; PURKAYASTHA, N.; FLAD, K.; SCHMIDT, M. F. *et al.* Fluorescent ligands for dopamine D2/D3 receptors. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 21842, Dec 14 2020.

ALSHAMMARI, T. K. Sexual dimorphism in pre-clinical studies of depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 105, p. 110120, Mar 8 2021.

ANTONIUK, S.; BIJATA, M.; PONIMASKIN, E.; WLODARCZYK, J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. **Neurosci Biobehav Rev**, 99, p. 101-116, Apr 2019.

ASARNOW, L. D. Depression and sleep: what has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism? **Curr Opin Psychol**, 34, p. 112-116, Aug 2020.

AUDET, M. C. Stress-induced disturbances along the gut microbiota-immune-brain axis and implications for mental health: Does sex matter? **Front Neuroendocrinol**, 54, p. 100772, Jul 2019.

AVERY, J. C.; HOFFMANN, P. R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, 10, n. 9, Sep 1 2018.

BACQUE-CAZENAVE, J.; BHARATIYA, R.; BARRIERE, G.; DELBECQUE, J. P. *et al.* Serotonin in Animal Cognition and Behavior. **Int J Mol Sci**, 21, n. 5, Feb 28 2020.

BAHI, A.; DREYER, J. L. Dopamine transporter (DAT) knockdown in the nucleus accumbens improves anxiety- and depression-related behaviors in adult mice. **Behav Brain Res**, 359, p. 104-115, Feb 1 2019.

BAINS, N.; ABDIJADID, S. Major Depressive Disorder. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

BARROT, M.; YALCIN, I. Depression in focus: Insights from animal and human data, from molecular to behavioural analyses. **Eur J Neurosci**, 53, n. 1, p. 5-8, Jan 2021.

BAUKNECHT, P.; JEKELY, G. Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians. **BMC Biol**, 15, n. 1, p. 6, Jan 30 2017.

BEKHBAT, M.; NEIGH, G. N. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. **Brain Behav Immun**, 67, p. 1-12, Jan 2018.

BELUJON, P.; GRACE, A. A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. **Int J Neuropsychopharmacol**, 20, n. 12, p. 1036-1046, Dec 1 2017.

BENARROCH, E. E. Locus coeruleus. **Cell Tissue Res**, 373, n. 1, p. 221-232, Jul 2018.

BESCKOW, E. M.; NONEMACHER, N. T.; GARCIA, C. S.; DA SILVA ESPINDOLA, C. N. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology (Berl)**, 237, n. 10, p. 3149-3159, Oct 2020.

BETTS, M. J.; KIRILINA, E.; OTADUY, M. C. G.; IVANOV, D. *et al.* Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. **Brain**, 142, n. 9, p. 2558-2571, Sep 1 2019.

BIRMANN, P. T.; CASARIL, A. M.; HARTWIG, D.; JACOB, R. G. *et al.* A novel pyrazole-containing selenium compound modulates the oxidative and nitric pathways to reverse the depression-pain syndrome in mice. **Brain Res**, 1741, p. 146880, Aug 15 2020.

BLACKBURN, T. P. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. **Pharmacol Res Perspect**, 7, n. 3, p. e00472, Jun 2019.

BODNAR, M.; SZCZYGLOWSKA, M.; KONIECZKA, P.; NAMIESNIK, J. Methods of Selenium Supplementation: Bioavailability and Determination of Selenium Compounds. **Crit Rev Food Sci Nutr**, 56, n. 1, p. 36-55, 2016.

CARDOSO, B. R.; ROBERTS, B. R.; BUSH, A. I.; HARE, D. J. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. **Metalomics**, 7, n. 8, p. 1213-1228, Aug 2015.

CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; BAMPI, S. R.; DE ANDRADE LOURENCO, D. *et al.* The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selenyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. **Psychopharmacology (Berl)**, 236, n. 10, p. 2867-2880, Oct 2019.

CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; DE ANDRADE LOURENCO, D.; BIRMANN, P. T. *et al.* Depression- and anxiogenic-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice are reversed by a selenium-containing indolyl compound: Behavioral, neurochemical

and computational insights involving the serotonergic system. **J Psychiatr Res**, 115, p. 1-12, Aug 2019.

CASTAGNE, V.; MOSER, P.; ROUX, S.; PORSOLT, R. D. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. **Curr Protoc Neurosci**, Chapter 8, p. Unit 8 10A, Apr 2011.

CHAND, K.; RAJESHWARI; HIREMATHAD, A.; SINGH, M. *et al.* A review on antioxidant potential of bioactive heterocycle benzofuran: Natural and synthetic derivatives. **Pharmacol Rep**, 69, n. 2, p. 281-295, Apr 2017.

CHAND, S. P.; ARIF, H. Depression. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

CHECA-ROS, A.; JEREZ-CALERO, A.; MOLINA-CARBALLO, A.; CAMPOY, C. *et al.* Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. **Nutrients**, 13, n. 1, Jan 16 2021.

CHEN, P.; HEI, M.; KONG, L.; LIU, Y. *et al.* One water-soluble polysaccharide from Ginkgo biloba leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome. **Food Funct**, 10, n. 12, p. 8161-8171, Dec 11 2019.

CHEN, V. C.; LIN, C. F.; HSIEH, Y. H.; LIANG, H. Y. *et al.* Hepatocellular carcinoma and antidepressants: a nationwide population-based study. **Oncotarget**, 8, n. 18, p. 30464-30470, May 2 2017.

CHEUNG, M.; PARMAR, M. Reserpine. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

CHIUMMIENTO, L.; D'ORSI, R.; FUNICELLO, M.; LUPATTELLI, P. Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. **Molecules**, 25, n. 10, May 16 2020.

CHU, A.; WADHWA, R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

CLAYTON, J. A. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. **FASEB J**, 30, n. 2, p. 519-524, Feb 2016.

COETZER, R. Depression, memory and electroconvulsive therapy. **BJPsych Bull**, 43, n. 2, p. 51-53, Apr 2019.

COOPER, J. A.; ARULPRAGASAM, A. R.; TREADWAY, M. T. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. **Curr Opin Behav Sci**, 22, p. 128-135, Aug 2018.

CROCQ, M. A. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. **Dialogues Clin Neurosci**, 19, n. 2, p. 107-116, Jun 2017.

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neurosci Biobehav Rev**, 29, n. 4-5, p. 571-625, 2005.

D'AQUILA, P. S.; GALISTU, A. Imipramine administered before the first of two forced swim sessions results in reduced immobility in the second session 24h later. **Behav Brain Res**, 373, p. 112088, Nov 5 2019.

DAMOISEAUX, V. A.; PROOST, J. H.; JIAWAN, V. C.; MELGERT, B. N. Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. **Clin Pharmacokinet**, 53, n. 6, p. 509-519, Jun 2014.

DAWOOD, K. M. An update on benzofuran inhibitors: a patent review. **Expert Opin Ther Pat**, 29, n. 11, p. 841-870, Nov 2019.

DE TOLEDO, J.; FRAGA-SILVA, T. F. C.; BORIM, P. A.; DE OLIVEIRA, L. R. C. *et al.* Organic Selenium Reaches the Central Nervous System and Downmodulates Local Inflammation: A Complementary Therapy for Multiple Sclerosis? **Front Immunol**, 11, p. 571844, 2020.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian J Psychiatr**, 27, p. 101-111, Jun 2017.

DO VALE, G. T.; CERON, C. S.; GONZAGA, N. A.; SIMPLICIO, J. A. *et al.* Three Generations of beta-blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. **Curr Hypertens Rev**, 15, n. 1, p. 22-31, 2019.

DU, X.; YIN, M.; YUAN, L.; ZHANG, G. *et al.* Reduction of depression-like behavior in rat model induced by ShRNA targeting norepinephrine transporter in locus coeruleus. **Transl Psychiatry**, 10, n. 1, p. 130, May 4 2020.

DU, Y.; LI, W.; LI, Y.; YANG, J. *et al.* Repeated arctigenin treatment produces antidepressant- and anxiolytic-like effects in mice. **Brain Res Bull**, 146, p. 79-86, Mar 2019.

DUAN, L.; GAO, Y.; SHAO, X.; TIAN, C. *et al.* Research on the Development of Theme Trends and Changes of Knowledge Structures of Drug Therapy Studies on Major Depressive Disorder Since the 21(st) Century: A Bibliometric Analysis. **Front Psychiatry**, 11, p. 647, 2020.

DUBOVSKY, S. L. What Is New about New Antidepressants? **Psychother Psychosom**, 87, n. 3, p. 129-139, 2018.

DUDEK, K. A.; DION-ALBERT, L.; KAUFMANN, F. N.; TUCK, E. *et al.* Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. **Eur J Neurosci**, 53, n. 1, p. 183-221, Jan 2021.

DUMAN, R. S.; SANACORA, G.; KRYSTAL, J. H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. **Neuron**, 102, n. 1, p. 75-90, Apr 3 2019.

ENOMOTO, H.; TERAOKA, Y.; KADOWAKI, S.; NAKAMURA, K. *et al.* Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. **J Neural Transm (Vienna)**, 122, n. 9, p. 1253-1261, Sep 2015.

ESCALONA, R.; FAWCETT, J. Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines. **Neuropsychopharmacology**, 42, n. 1, p. 363, Jan 2017.

ESHEL, N.; TIAN, J.; BUKWICH, M.; UCHIDA, N. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. **Nat Neurosci**, 19, n. 3, p. 479-486, Mar 2016.

EZE, I. C.; FORASTER, M.; SCHAFFNER, E.; VIENNEAU, D. *et al.* Incidence of depression in relation to transportation noise exposure and noise annoyance in the SAPALDIA study. **Environ Int**, 144, p. 106014, Nov 2020.

FAN, S. J.; HEINRICH, J.; BLOOM, M. S.; ZHAO, T. Y. *et al.* Ambient air pollution and depression: A systematic review with meta-analysis up to 2019. **Sci Total Environ**, 701, p. 134721, Jan 20 2020.

FANG, H.; TU, S.; SHENG, J.; SHAO, A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. **J Cell Mol Med**, 23, n. 4, p. 2324-2332, Apr 2019.

FANG, Y.; MAO, R. Introduction. **Adv Exp Med Biol**, 1180, p. 1-17, 2019.

FASIPE, O. J. The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. **IBRO Rep**, 6, p. 95-110, Jun 2019.

FAYEZ, R.; GUPTA, V. Imipramine. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

FENG, J.; ZHANG, C.; LISCHINSKY, J. E.; JING, M. *et al.* A Genetically Encoded Fluorescent Sensor for Rapid and Specific In Vivo Detection of Norepinephrine. **Neuron**, 102, n. 4, p. 745-761 e748, May 22 2019.

FERREIRA, M. F.; CASTANHEIRA, L.; SEBASTIAO, A. M.; TELLES-CORREIA, D. Depression Assessment in Clinical Trials and Pre-clinical Tests: A Critical Review. **Curr Top Med Chem**, 18, n. 19, p. 1677-1703, 2018.

FOUQUET, G.; COMAN, T.; HERMINE, O.; COTE, F. Serotonin, hematopoiesis and stem cells. **Pharmacol Res**, 140, p. 67-74, Feb 2019.

GABRIEL, F. C.; DE MELO, D. O.; FRAGUAS, R.; LEITE-SANTOS, N. C. *et al.* Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. **PLoS One**, 15, n. 4, p. e0231700, 2020.

GAC, P.; CZERWINSKA, K.; MACEK, P.; JAREMKOW, A. *et al.* The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. **Environ Toxicol Pharmacol**, 82, p. 103553, Feb 2021.

GALL, J. I.; GONCALVES ALVES, A.; CARRARO JUNIOR, L. R.; DA SILVA TEIXEIRA RECH, T. *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 102, p. 109956, May 1 2020.

GAY, R. M.; MANARIN, F.; SCHNEIDER, C. C.; BARANCELLI, D. A. *et al.* FeCl(3)-Diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-chalcogen benzo[b]furans. **J Org Chem**, 75, n. 16, p. 5701-5706, Aug 20 2010.

GERGUES, M. M.; YOHAN, C. N.; BHARADIA, A.; LEVINSTEIN, M. R. *et al.* Dentate gyrus activin signaling mediates the antidepressant response. **Transl Psychiatry**, 11, n. 1, p. 7, Jan 7 2021.

GIBSON, E. L. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. **Proc Nutr Soc**, 77, n. 2, p. 174-188, May 2018.

GORWOOD, P.; BENICHOU, J.; MOORE, N.; ALVAREZ MARTINEZ, E. *et al.* The safety of agomelatine in standard medical practice in depressed patients: A 26-week international multicentre cohort study. **Hum Psychopharmacol**, 36, n. 1, p. 1-11, Jan 2021.

GRACE, A. A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. **Nat Rev Neurosci**, 17, n. 8, p. 524-532, Aug 2016.

GRANDJEAN, J.; BUEHLMANN, D.; BUERGE, M.; SIGRIST, H. *et al.* Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. **Neuroimage**, 225, p. 117456, Jan 15 2021.

GUREVICH, E. V.; GAINETDINOV, R. R.; GUREVICH, V. V. G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. **Pharmacol Res**, 111, p. 1-16, Sep 2016.

GURURAJAN, A.; REIF, A.; CRYAN, J. F.; SLATTERY, D. A. The future of rodent models in depression research. **Nat Rev Neurosci**, 20, n. 11, p. 686-701, Nov 2019.

HALLER, H.; ANHEYER, D.; CRAMER, H.; DOBOS, G. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. **BMJ Open**, 9, n. 8, p. e028527, Aug 5 2019.

HANSEN, K. B.; YI, F.; PERSZYK, R. E.; FURUKAWA, H. *et al.* Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. **J Gen Physiol**, 150, n. 8, p. 1081-1105, Aug 6 2018.

HANSEN, K. B.; YI, F.; PERSZYK, R. E.; MENNITI, F. S. *et al.* NMDA Receptors in the Central Nervous System. **Methods Mol Biol**, 1677, p. 1-80, 2017.

HAO, Y.; GE, H.; SUN, M.; GAO, Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. **Int J Mol Sci**, 20, n. 19, Sep 28 2019.

HARE, B. D.; DUMAN, R. S. Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: contribution of discrete neuronal populations and target regions. **Mol Psychiatry**, 25, n. 11, p. 2742-2758, Nov 2020.

HARRO, J. Animal models of depression: pros and cons. **Cell Tissue Res**, 377, n. 1, p. 5-20, Jul 2019.

HICKS, C.; HUANG, P.; RAMOS, L.; NAYAK, S. U. *et al.* Dopamine D1-Like Receptor Agonist and D2-Like Receptor Antagonist (-)-Stepholidine Reduces Reinstatement of Drug-Seeking Behavior for 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in Rats. **ACS Chem Neurosci**, 9, n. 6, p. 1327-1337, Jun 20 2018.

HIRSCH, J. A.; NICOLA, G.; MCGINTY, G.; LIU, R. W. *et al.* ICD-10: History and Context. **AJNR Am J Neuroradiol**, 37, n. 4, p. 596-599, Apr 2016.

HOARE, E.; JACKA, F.; BERK, M. The impact of urbanization on mood disorders: an update of recent evidence. **Curr Opin Psychiatry**, 32, n. 3, p. 198-203, May 2019.

HOFLICH, A.; MICHENTHALER, P.; KASPER, S.; LANZENBERGER, R. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. **Int J Neuropsychopharmacol**, 22, n. 2, p. 105-118, Feb 1 2019.

HOWARD, D. M.; ADAMS, M. J.; CLARKE, T. K.; HAFFERTY, J. D. *et al.* Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. **Nat Neurosci**, 22, n. 3, p. 343-352, Mar 2019.

HUH, H. J.; KIM, K. H.; LEE, H. K.; CHAE, J. H. The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation strategies. **J Affect Disord**, 213, p. 44-50, Apr 15 2017.

HUSSAIN, L. S.; REDDY, V.; MAANI, C. V. Physiology, Noradrenergic Synapse. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL), 2020.

IQBAL, J.; ADU-NTI, F.; WANG, X.; QIAO, H. *et al.* Sex difference in depression: Which animal models mimic it. **Behav Neurosci**, 134, n. 3, p. 248-266, Jun 2020.

ISSLER, O.; VAN DER ZEE, Y. Y.; RAMAKRISHNAN, A.; WANG, J. *et al.* Sex-Specific Role for the Long Non-coding RNA LINC00473 in Depression. **Neuron**, 106, n. 6, p. 912-926 e915, Jun 17 2020.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behav Brain Res**, 341, p. 79-90, Apr 2 2018.

JOHNSON, L. E.; BALYAN, L.; MAGDALANY, A.; SAEED, F. *et al.* The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic. **Yale J Biol Med**, 93, n. 2, p. 283-289, Jun 2020.

JUNIOR, A. L. G.; TCHEKALAROVA, J. D.; DA CONCEICAO MACHADO, K.; SILVA, S. W. C. *et al.* Antidepressant-like effect of anacardic acid in mice via the L-arginine-nitric oxide-serotonergic system. **Phytother Res**, 33, n. 8, p. 2126-2138, Aug 2019.

KALIORA, S. C.; ZERVAS, I. M.; PAPADIMITRIOU, G. N. [Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry]. **Psychiatriki**, 29, n. 4, p. 291-302, Oct-Dec 2018.

KANG, H. J.; KIM, S. Y.; BAE, K. Y.; KIM, S. W. *et al.* Comorbidity of depression with physical disorders: research and clinical implications. **Chonnam Med J**, 51, n. 1, p. 8-18, Apr 2015.

KANG, H. J.; PARK, Y.; YOO, K. H.; KIM, K. T. *et al.* Sex differences in the genetic architecture of depression. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 9927, Jun 18 2020.

KATO, T.; FURUKAWA, T. A.; MANTANI, A.; KURATA, K. *et al.* Optimising first- and second-line treatment strategies for untreated major depressive disorder - the SUND study: a pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. **BMC Med**, 16, n. 1, p. 103, Jul 11 2018.

KAUR, U.; PATHAK, B. K.; SINGH, A.; CHAKRABARTI, S. S. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, Nov 19 2019.

KAWAI, H.; IWADATE, R.; ISHIBASHI, T.; KUDO, N. *et al.* Antidepressants with different mechanisms of action show different chronopharmacological profiles in the tail suspension test in mice. **Chronobiol Int**, 36, n. 9, p. 1194-1207, Sep 2019.

KEKS, N. A.; HOPE, J.; KEOGH, S.; COPOLOV, D. L. Milnacipran: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor approved for fibromyalgia may be a useful antidepressant. **Australas Psychiatry**, 26, n. 5, p. 537-540, Oct 2018.

KENDLER, K. S.; GARDNER, C. O. Genetic and environmental influences on last-year major depression in adulthood: a highly heritable stable liability but strong environmental effects on 1-year prevalence. **Psychol Med**, 47, n. 10, p. 1816-1824, Jul 2017.

KHALID, M. M.; WASEEM, M. Tricyclic Antidepressant Toxicity. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

KHANAM, H.; SHAMSUZZAMAN. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. **Eur J Med Chem**, 97, p. 483-504, Jun 5 2015.

KIELISZEK, M. Selenium(-)Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. **Molecules**, 24, n. 7, Apr 3 2019.

KLEIN, M. O.; BATTAGELLO, D. S.; CARDOSO, A. R.; HAUSER, D. N. *et al.* Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cell Mol Neurobiol**, 39, n. 1, p. 31-59, Jan 2019.

KOKRAS, N.; HODES, G. E.; BANGASSER, D. A.; DALLA, C. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development? **Br J Pharmacol**, 176, n. 21, p. 4090-4106, Nov 2019.

KONSTANTAKOPOULOS, G.; DIMITRAKOPOULOS, S.; MICHALOPOULOU, P. G. The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression. **Expert Opin Drug Discov**, 15, n. 10, p. 1121-1132, Oct 2020.

KOVACIC PETROVIC, Z.; NEDIC ERJAVEC, G.; NIKOLAC PERKOVIC, M.; SVOB STRAC, D. *et al.* The Association between Serotonin Transporter Polymorphism, Platelet Serotonin Concentration and Insomnia in Non-Depressed Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. **Psychiatr Danub**, 31, n. 1, p. 78-87, Mar 2019.

KUMAR, B.; KUHAD, A.; KUHAD, A. Lumateperone: a new treatment approach for neuropsychiatric disorders. **Drugs Today (Barc)**, 54, n. 12, p. 713-719, Dec 2018.

KUSNOOR, S. V.; BLASINGAME, M. N.; WILLIAMS, A. M.; DESAUTELS, S. J. *et al.* A narrative review of the impact of the transition to ICD-10 and ICD-10-CM/PCS. **JAMIA Open**, 3, n. 1, p. 126-131, Apr 2020.

KWONG, A. S. F.; LOPEZ-LOPEZ, J. A.; HAMMERTON, G.; MANLEY, D. *et al.* Genetic and Environmental Risk Factors Associated With Trajectories of Depression Symptoms From Adolescence to Young Adulthood. **JAMA Netw Open**, 2, n. 6, p. e196587, Jun 5 2019.

LABAKA, A.; GONI-BALENTZIAGA, O.; LEBENA, A.; PEREZ-TEJADA, J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. **Biol Res Nurs**, 20, n. 4, p. 383-392, Jul 2018.

LEGATES, T. A.; KVARTA, M. D.; THOMPSON, S. M. Sex differences in antidepressant efficacy. **Neuropsychopharmacology**, 44, n. 1, p. 140-154, Jan 2019.

LI, M.; YAO, X.; SUN, L.; ZHAO, L. *et al.* Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. **Front Psychol**, 11, p. 80, 2020.

LI, X.; XIE, H.; ZHAN, R.; CHEN, D. Effect of Double Bond Position on 2-Phenyl-benzofuran Antioxidants: A Comparative Study of Moracin C and Iso-Moracin C. **Molecules**, 23, n. 4, Mar 24 2018.

LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. **World J Biol Psychiatry**, 19, n. 5, p. 349-359, Aug 2018.

LIU, Z.; LIN, R.; LUO, M. Reward Contributions to Serotonergic Functions. **Annu Rev Neurosci**, 43, p. 141-162, Jul 8 2020.

LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handb Exp Pharmacol**, 250, p. 135-144, 2019.

LOPEZ-GIL, X.; JIMENEZ-SANCHEZ, L.; CAMPA, L.; CASTRO, E. *et al.* Role of Serotonin and Noradrenaline in the Rapid Antidepressant Action of Ketamine. **ACS Chem Neurosci**, 10, n. 7, p. 3318-3326, Jul 17 2019.

LOPEZ-MUNOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. **Curr Pharm Des**, 15, n. 14, p. 1563-1586, 2009.

LORIGOOINI, Z.; SALIMI, N.; SOLTANI, A.; AMINI-KHOEI, H. Implication of NMDA-NO pathway in the antidepressant-like effect of ellagic acid in male mice. **Neuropeptides**, 76, p. 101928, Aug 2019.

LYNCH, C. J.; GUNNING, F. M.; LISTON, C. Causes and Consequences of Diagnostic Heterogeneity in Depression: Paths to Discovering Novel Biological Depression Subtypes. **Biol Psychiatry**, 88, n. 1, p. 83-94, Jul 1 2020.

MA, L.; XU, Y.; JIANG, W.; LI, Y. *et al.* Sex Differences in Antidepressant Effect of Sertraline in Transgenic Mouse Models. **Front Cell Neurosci**, 13, p. 24, 2019.

MA, P.; YUE, L.; YANG, H.; FAN, Y. *et al.* Chondroprotective and anti-inflammatory effects of amurensin H by regulating TLR4/Syk/NF-kappaB signals. **J Cell Mol Med**, 24, n. 2, p. 1958-1968, Jan 2020.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **Lancet**, 392, n. 10161, p. 2299-2312, Nov 24 2018.

MARTINHADO, F. C., SANDRA. Controversies about the use of DSM for mental disorders diagnoses. **Collective Health**, 29, 2019.

MARTINS, J.; BRIJESH, S. Anti-depressant activity of Erythrina variegata bark extract and regulation of monoamine oxidase activities in mice. **J Ethnopharmacol**, 248, p. 112280, Feb 10 2020.

MCCORVY, J. D.; ROTH, B. L. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. **Pharmacol Ther**, 150, p. 129-142, Jun 2015.

MCINTOSH, A. M.; SULLIVAN, P. F.; LEWIS, C. M. Uncovering the Genetic Architecture of Major Depression. **Neuron**, 102, n. 1, p. 91-103, Apr 3 2019.

MENG, L.; BAI, X.; ZHENG, Y.; CHEN, D. *et al.* Altered expression of norepinephrine transporter participate in hypertension and depression through regulated TNF-alpha and IL-6. **Clin Exp Hypertens**, 42, n. 2, p. 181-189, 2020.

MICHELY, J.; ELDAR, E.; MARTIN, I. M.; DOLAN, R. J. A mechanistic account of serotonin's impact on mood. **Nat Commun**, 11, n. 1, p. 2335, May 11 2020.

MINEUR, Y. S.; CAHUZAC, E. L.; MOSE, T. N.; BENTHAM, M. P. *et al.* Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. **Neuropsychopharmacology**, 43, n. 10, p. 2118-2125, Sep 2018.

MIOZZO, R.; EATON, W. W.; JOSEPH BIENVENU, O., 3rd; SAMUELS, J. *et al.* The serotonin transporter gene polymorphism (SLC6A4) and risk for psychiatric morbidity and comorbidity in the Baltimore ECA follow-up study. **Compr Psychiatry**, 102, p. 152199, Oct 2020.

MISHRA, A.; SINGH, S.; SHUKLA, S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. **J Exp Neurosci**, 12, p. 1179069518779829, 2018.

MOGHADDAM, A.; HELLER, R. A.; SUN, Q.; SEELIG, J. *et al.* Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. **Nutrients**, 12, n. 7, Jul 16 2020.

MOHAMMAD ABU-TAWEEL, G.; AL-FIFI, Z. Protective effects of curcumin towards anxiety and depression-like behaviors induced mercury chloride. **Saudi J Biol Sci**, 28, n. 1, p. 125-134, Jan 2021.

MORACZEWSKI, J.; AEDMA, K. K. Tricyclic Antidepressants. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

MULLER, S. G.; JARDIM, N. S.; TRINDADE, M. A.; NOGUEIRA, C. W. Opioid System Contributes to the Trifluoromethyl-Substituted Diselenide Effectiveness in a Lifestyle-Induced Depression Mouse Model. **Mol Neurobiol**, Jan 8 2021.

NAKAYAMA, T.; OKIMURA, K.; SHEN, J.; GUH, Y. J. *et al.* Seasonal changes in NRF2 antioxidant pathway regulates winter depression-like behavior. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 117, n. 17, p. 9594-9603, Apr 28 2020.

NORMAN, T. R.; OLVER, J. S. Agomelatine for depression: expanding the horizons? **Expert Opin Pharmacother**, 20, n. 6, p. 647-656, Apr 2019.

NUSSBAUMER-STREIT, B.; FORNERIS, C. A.; MORGAN, L. C.; VAN NOORD, M. G. *et al.* Light therapy for preventing seasonal affective disorder. **Cochrane Database Syst Rev**, 3, p. CD011269, Mar 18 2019.

NUYTS, V.; NAWROT, T. S.; SCHEERS, H.; NEMERY, B. *et al.* Air pollution and self-perceived stress and mood: A one-year panel study of healthy elderly persons. **Environ Res**, 177, p. 108644, Oct 2019.

OCHS-ROSS, R.; DALY, E. J.; ZHANG, Y.; LANE, R. *et al.* Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. **Am J Geriatr Psychiatry**, 28, n. 2, p. 121-141, Feb 2020.

PANCHAL, P.; KALTENBOECK, A.; HARMER, C. J. Cognitive emotional processing across mood disorders. **CNS Spectr**, 24, n. 1, p. 54-63, Feb 2019.

PANDARAKALAM, J. P. Challenges of Treatment-resistant Depression. **Psychiatr Danub**, 30, n. 3, p. 273-284, Sep 2018.

PANDI-PERUMAL, S. R.; MONTI, J. M.; BURMAN, D.; KARTHIKEYAN, R. *et al.* Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. **Psychiatry Res**, 291, p. 113239, Sep 2020.

PANDIT, R.; OMRANI, A.; LUIJENDIJK, M. C.; DE VRIND, V. A. *et al.* Melanocortin 3 Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Increases the Motivation for Food Reward. **Neuropsychopharmacology**, 41, n. 9, p. 2241-2251, Aug 2016.

PARK, M. J.; KIM, H.; KIM, E. J.; YOOK, V. *et al.* Recent Updates on Electro-Convulsive Therapy in Patients with Depression. **Psychiatry Investig**, Jan 19 2021.

PARK, S. C.; KIM, Y. K. Diagnostic Issues of Depressive Disorders from Kraepelinian Dualism to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. **Psychiatry Investig**, 16, n. 9, p. 636-644, Sep 2019.

PARK, S. H.; ISHINO, R. Liver injury associated with antidepressants. **Curr Drug Saf**, 8, n. 3, p. 207-223, Jul 2013.

PECINA, M.; SIKORA, M.; AVERY, E. T.; HEFFERNAN, J. *et al.* Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. **Eur Neuropsychopharmacol**, 27, n. 10, p. 977-986, Oct 2017.

PEREIRA, V. S.; HIROAKI-SATO, V. A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. **Acta Neuropsychiatr**, 30, n. 6, p. 307-322, Dec 2018.

PEREZ-CABALLERO, L.; TORRES-SANCHEZ, S.; ROMERO-LOPEZ-ALBERCA, C.; GONZALEZ-SAIZ, F. *et al.* Monoaminergic system and depression. **Cell Tissue Res**, 377, n. 1, p. 107-113, Jul 2019.

PITSILLOU, E.; BRESNEHAN, S. M.; KAGARAKIS, E. A.; WIJOYO, S. J. *et al.* The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Mol Biol Rep**, 47, n. 1, p. 753-770, Jan 2020.

PIZZAGALLI, D. A.; BERRETTA, S.; WOOTEN, D.; GOER, F. *et al.* Assessment of Striatal Dopamine Transporter Binding in Individuals With Major Depressive Disorder: In Vivo Positron Emission Tomography and Postmortem Evidence. **JAMA Psychiatry**, 76, n. 8, p. 854-861, Aug 1 2019.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. **J Neural Transm (Vienna)**, 126, n. 11, p. 1383-1408, Nov 2019.

POMPILI, M. Critical appraisal of major depression with suicidal ideation. **Ann Gen Psychiatry**, 18, p. 7, 2019.

PORSOLT, R. D.; BROSSARD, G.; HAUTOBOIS, C.; ROUX, S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. **Curr Protoc Neurosci**, Chapter 8, p. Unit 8 10A, May 2001.

POTMESIL, P. What combinations of agomelatine with other antidepressants could be successful during the treatment of major depressive disorder or anxiety disorders in clinical practice? **Ther Adv Psychopharmacol**, 9, p. 2045125319855206, 2019.

PRICE, R. B.; DUMAN, R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. **Mol Psychiatry**, 25, n. 3, p. 530-543, Mar 2020.

QIAN, F.; MISRA, S.; PRABHU, K. S. Selenium and selenoproteins in prostanoid metabolism and immunity. **Crit Rev Biochem Mol Biol**, 54, n. 6, p. 484-516, Dec 2019.

RAKOFSKY, J.; RAPAPORT, M. Mood Disorders. **Continuum (Minneapolis)**, 24, n. 3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY, p. 804-827, Jun 2018.

RAMAKER, M. J.; DULAWA, S. C. Identifying fast-onset antidepressants using rodent models. **Mol Psychiatry**, 22, n. 5, p. 656-665, May 2017.

READ, J. R.; SHARPE, L.; MODINI, M.; DEAR, B. F. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, 221, p. 36-46, Oct 15 2017.

RIBEIRO, A.; RIBEIRO, J. P.; VON DOELLINGER, O. Depression and psychodynamic psychotherapy. **Braz J Psychiatry**, 40, n. 1, p. 105-109, Jan-Mar 2018.

RIDA, S. M.; EL-HAWASH, S. A.; FAHMY, H. T.; HAZZA, A. A. *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of some novel benzofuran derivatives as potential anti-HIV-1, anticancer, and antimicrobial agents. **Arch Pharm Res**, 29, n. 1, p. 16-25, Jan 2006.

RIEMANN, D.; KRONE, L. B.; WULFF, K.; NISSEN, C. Sleep, insomnia, and depression. **Neuropsychopharmacology**, 45, n. 1, p. 74-89, Jan 2020.

RINCON-CORTES, M.; GRACE, A. A. Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. **Behav Brain Res**, 379, p. 112367, Feb 3 2020.

RIZZO, S.; RIVIERE, C.; PIAZZI, L.; BISI, A. *et al.* Benzofuran-based hybrid compounds for the inhibition of cholinesterase activity, beta amyloid aggregation, and abeta neurotoxicity. **J Med Chem**, 51, n. 10, p. 2883-2886, May 22 2008.

ROBINSON, E. S. J. Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, 373, n. 1742, Mar 19 2018.

RYGULA, R.; NOWORYTA-SOKOLOWSKA, K.; DROZD, R.; KOZUB, A. Using rodents to model abnormal sensitivity to feedback in depression. **Neurosci Biobehav Rev**, 95, p. 336-346, Dec 2018.

SAHLI, Z. T.; BANERJEE, P.; TARAZI, F. I. The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. **Expert Opin Drug Discov**, 11, n. 5, p. 515-523, 2016.

SAKURAI, H.; UCHIDA, H.; KATO, M.; SUZUKI, T. *et al.* Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus. **J Affect Disord**, 266, p. 626-632, Apr 1 2020.

SALAHUDEEN, M. S.; WRIGHT, C. M.; PETERSON, G. M. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. **Ther Adv Drug Saf**, 11, p. 2042098620937899, 2020.

SALIK, I.; MARWAHA, R. Electroconvulsive Therapy. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

SAMPAIO, T. B.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. R.; NOGUEIRA, C. W. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behav Brain Res**, 386, p. 112602, May 27 2020.

SCHNEIER, F. R.; SLIFSTEIN, M.; WHITTON, A. E.; PIZZAGALLI, D. A. *et al.* Dopamine Release in Antidepressant-Naïve Major Depressive Disorder: A Multimodal [(11)C]-(+)-PHNO Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Study. **Biol Psychiatry**, 84, n. 8, p. 563-573, Oct 15 2018.

SEEWOO, B. J.; HENNESSY, L. A.; FEINDEL, K. W.; ETHERINGTON, S. J. *et al.* Validation of Chronic Restraint Stress Model in Young Adult Rats for the Study of Depression Using Longitudinal Multimodal MR Imaging. **eNeuro**, 7, n. 4, Jul/Aug 2020.

SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **J Vis Exp**, n. 96, p. e52434, Feb 6 2015.

SEKHON, S.; GUPTA, V. Mood Disorder. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

SELP, S. S.; MCDONAGH, M. S. Depression in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. **Am Fam Physician**, 100, n. 10, p. 609-617, Nov 15 2019.

SHAKYA, A. K.; KAMAL, M.; BALARAMNAVAR, V. M.; BARDAWEEL, S. K. *et al.* Design, synthesis and evaluation of benzofuran-acetamide scaffold as potential anticonvulsant agent. **Acta Pharm**, 66, n. 3, p. 353-372, Sep 1 2016.

SHEFFLER, Z. M.; ABDIJADID, S. Antidepressants. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

SHREENATH, A. P.; AMEER, M. A.; DOOLEY, J. Selenium Deficiency. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

SILOTE, G. P.; SARTIM, A.; SALES, A.; ESKELUND, A. *et al.* Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. **J Chem Neuroanat**, 98, p. 104-116, Jul 2019.

SLAVICH, G. M.; SACHER, J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. **Psychopharmacology (Berl)**, 236, n. 10, p. 3063-3079, Oct 2019.

SOARES, B. G. O. K., J.U.; Janssen United Kingdom; LACERDA, A.T. The TRAL Study: Treatment-Resistant Depression in America Latina. **American Psychiatry Association** 2019.

SODERLUND, J.; LINDSKOG, M. Relevance of Rodent Models of Depression in Clinical Practice: Can We Overcome the Obstacles in Translational Neuropsychiatry? **Int J Neuropsychopharmacol**, 21, n. 7, p. 668-676, Jul 1 2018.

SOLICH, J.; KUSMIDER, M.; FARON-GORECKA, A.; PABIAN, P. *et al.* Restraint Stress in Mice Alters Set of 25 miRNAs Which Regulate Stress- and Depression-Related mRNAs. **Int J Mol Sci**, 21, n. 24, Dec 12 2020.

SRAMEK, J. J.; MURPHY, M. F.; CUTLER, N. R. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. **Dialogues Clin Neurosci**, 18, n. 4, p. 447-457, Dec 2016.

STASI, C.; SADALLA, S.; MILANI, S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. **Curr Drug Metab**, 20, n. 8, p. 646-655, 2019.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

STUART, S. A.; BUTLER, P.; MUNAFO, M. R.; NUTT, D. J. *et al.* Distinct Neuropsychological Mechanisms May Explain Delayed- Versus Rapid-Onset Antidepressant Efficacy. **Neuropsychopharmacology**, 40, n. 9, p. 2165-2174, Aug 2015.

STUKALIN, Y.; LAN, A.; EINAT, H. Revisiting the validity of the mouse tail suspension test: Systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants. **Neurosci Biobehav Rev**, 112, p. 39-47, May 2020.

STURMAN, O.; GERMAIN, P. L.; BOHACEK, J. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, 21, n. 5, p. 443-452, Sep 2018.

SU, S.; WU, J.; GAO, Y.; LUO, Y. *et al.* The pharmacological properties of chrysophanol, the recent advances. **Biomed Pharmacother**, 125, p. 110002, May 2020.

SUB LABAN, T.; SAADABADI, A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2020.

SUNG, W. S.; KANG, H. R.; JUNG, C. Y.; PARK, S. S. *et al.* Efficacy of Korean red ginseng (*Panax ginseng*) for middle-aged and moderate level of chronic fatigue patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Complement Ther Med**, 48, p. 102246, Jan 2020.

SZOKE-KOVACS, Z.; MORE, C.; SZOKE-KOVACS, R.; MATHE, E. *et al.* Selective Inhibition of the Serotonin Transporter in the Treatment of Depression: Sertraline, Fluoxetine and Citalopram. **Neuropsychopharmacol Hung**, 22, n. 1, p. 4-15, Mar 2020.

TAKENAKA, M. C.; ARAUJO, L. P.; MARICATO, J. T.; NASCIMENTO, V. M. *et al.* Norepinephrine Controls Effector T Cell Differentiation through beta2-Adrenergic Receptor-Mediated Inhibition of NF-kappaB and AP-1 in Dendritic Cells. **J Immunol**, 196, n. 2, p. 637-644, Jan 15 2016.

TATEM, K. S.; QUINN, J. L.; PHADKE, A.; YU, Q. *et al.* Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. **J Vis Exp**, n. 91, p. 51785, Sep 29 2014.

TAYLOR, H. O.; TAYLOR, R. J.; NGUYEN, A. W.; CHATTERS, L. Social Isolation, Depression, and Psychological Distress Among Older Adults. **J Aging Health**, 30, n. 2, p. 229-246, Feb 2018.

THELEN, C.; SENS, J.; MAUCH, J.; PANDIT, R. *et al.* Repeated ketamine treatment induces sex-specific behavioral and neurochemical effects in mice. **Behav Brain Res**, 312, p. 305-312, Oct 1 2016.

THIELE, A.; BELLGROVE, M. A. Neuromodulation of Attention. **Neuron**, 97, n. 4, p. 769-785, Feb 21 2018.

TIAN, D. D.; WANG, M.; LIU, A.; GAO, M. R. *et al.* Antidepressant Effect of Paeoniflorin Is Through Inhibiting Pyroptosis CASP-11/GSDMD Pathway. **Mol Neurobiol**, 58, n. 2, p. 761-776, Feb 2021.

TONDO, L.; VAZQUEZ, G. H.; BALDESSARINI, R. J. Depression and Mania in Bipolar Disorder. **Curr Neuropharmacol**, 15, n. 3, p. 353-358, Apr 2017.

TRITSCHLER, L.; GAILLARD, R.; GARDIER, A. M.; DAVID, D. J. *et al.* [Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity]. **Encephale**, 44, n. 3, p. 264-273, Jun 2018.

TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S.; DESMIDT, T. *et al.* Neuroinflammation and depression: A review. **Eur J Neurosci**, 53, n. 1, p. 151-171, Jan 2021.

TUNDO, A.; DE FILIPPIS, R.; DE CRESCENZO, F. Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand**, 140, n. 2, p. 116-125, Aug 2019.

VETTER, J. S.; SPILLER, T. R.; CATHOMAS, F.; ROBINAUGH, D. *et al.* Sex differences in depressive symptoms and their networks in a treatment-seeking population - a cross-sectional study. **J Affect Disord**, 278, p. 357-364, Jan 1 2021.

VIETA, E.; EARLEY, W. R.; BURGESS, M. V.; DURGAM, S. *et al.* Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder. **Int Clin Psychopharmacol**, 34, n. 2, p. 76-83, Mar 2019.

VILLAS BOAS, G. R.; BOERNGEN DE LACERDA, R.; PAES, M. M.; GUBERT, P. *et al.* Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **Eur J Pharmacol**, 851, p. 99-121, May 15 2019.

VINCETI, M.; FILIPPINI, T.; WISE, L. A. Environmental Selenium and Human Health: an Update. **Curr Environ Health Rep**, 5, n. 4, p. 464-485, Dec 2018.

VOICAN, C. S.; CORRUBLE, E.; NAVEAU, S.; PERLEMUTER, G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. **Am J Psychiatry**, 171, n. 4, p. 404-415, Apr 2014.

VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatr Dis Treat**, 16, p. 221-234, 2020.

WAJS, E.; ALUISIO, L.; HOLDER, R.; DALY, E. J. *et al.* Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). **J Clin Psychiatry**, 81, n. 3, Apr 28 2020.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol Bull**, 83, n. 3, p. 482-504, May 1976.

WANG, Q.; TIMBERLAKE, M. A., 2nd; PRALL, K.; DWIVEDI, Y. The recent progress in animal models of depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 77, p. 99-109, Jul 3 2017.

WARNER, E. J.; PADMANABHAN, K. Sex differences in head-fixed voluntary running behavior in C57BL/6J mice. **Eur J Neurosci**, 51, n. 3, p. 721-730, Feb 2020.

WEELE, C. M. V.; SICILIANO, C. A.; TYE, K. M. Dopamine tunes prefrontal outputs to orchestrate aversive processing. **Brain Res**, 1713, p. 16-31, Jun 15 2019.

WROBEL, J. K.; POWER, R.; TOBOREK, M. Biological activity of selenium: Revisited. **IUBMB Life**, 68, n. 2, p. 97-105, Feb 2016.

WU, W.; ZHANG, Y.; JIANG, J.; LUCAS, M. V. *et al.* An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression. **Nat Biotechnol**, 38, n. 4, p. 439-447, Apr 2020.

XIA, F.; KHEIRBEK, M. A. Circuit-Based Biomarkers for Mood and Anxiety Disorders. **Trends Neurosci**, 43, n. 11, p. 902-915, Nov 2020.

XU, P.; CHEN, A.; LI, Y.; XING, X. *et al.* Medial prefrontal cortex in neurological diseases. **Physiol Genomics**, 51, n. 9, p. 432-442, Sep 1 2019.

YADAV, P.; SINGH, P.; TEWARI, A. K. Design, synthesis, docking and anti-inflammatory evaluation of novel series of benzofuran based prodrugs. **Bioorg Med Chem Lett**, 24, n. 10, p. 2251-2255, May 15 2014.

YEUNG, K. S.; HERNANDEZ, M.; MAO, J. J.; HAVILAND, I. *et al.* Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psychoneurologic relevance. **Phytother Res**, 32, n. 5, p. 865-891, May 2018.

YIM, S. H.; CLISH, C. B.; GLADYSHEV, V. N. Selenium Deficiency Is Associated with Pro-longevity Mechanisms. **Cell Rep**, 27, n. 9, p. 2785-2797 e2783, May 28 2019.

YOHN, C. N.; GERGUES, M. M.; SAMUELS, B. A. The role of 5-HT receptors in depression. **Mol Brain**, 10, n. 1, p. 28, Jun 24 2017.

YOUDIM, M. B. H. Monoamine oxidase inhibitors, and iron chelators in depressive illness and neurodegenerative diseases. **J Neural Transm (Vienna)**, 125, n. 11, p. 1719-1733, Nov 2018.

ZAJITSCHKEK, S. R.; ZAJITSCHKEK, F.; BONDURIANSKY, R.; BROOKS, R. C. *et al.* Sexual dimorphism in trait variability and its eco-evolutionary and statistical implications. **Elife**, 9, Nov 17 2020.

ZBOROWSKI, V. A.; HECK, S. O.; VENCATO, M.; PINTON, S. *et al.* Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to p-chlorodiphenyl diselenide antidepressant-like action in diabetic mice. **Psychopharmacology (Berl)**, 237, n. 2, p. 363-374, Feb 2020.

ZHA, X.; LAMBA, D.; ZHANG, L.; LOU, Y. *et al.* Novel Tacrine-Benzofuran Hybrids as Potent Multitarget-Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's Disease: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and X-ray Crystallography. **J Med Chem**, 59, n. 1, p. 114-131, Jan 14 2016.

ZHANG, B.; WANG, P. P.; HU, K. L.; LI, L. N. *et al.* Antidepressant-Like Effect and Mechanism of Action of Honokiol on the Mouse Lipopolysaccharide (LPS) Depression Model. **Molecules**, 24, n. 11, May 28 2019.

ZHAO, S.; DEFINIS, J. H.; HOU, S. Alterations of Dopamine-Related Transcripts in A11 Diencephalospinal Pathways after Spinal Cord Injury. **Neural Plast**, 2021, p. 8838932, 2021.

ZHAO, X.; SONG, C.; WANG, N.; HE, J. *et al.* The association between polymorphism of norepinephrine transporter G1287A and major depressive disorder, antidepressant response: a meta-analysis. **Psychiatr Genet**, 30, n. 4, p. 101-109, Aug 2020.

ANEXOS

**ANEXO - Carta de aprovação no Comitê de Ética em Experimentação Animal
(CEEA)**

Pelotas, 05 de outubro de 2017

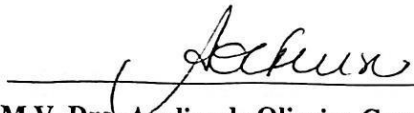
Certificado

Certificamos que a proposta intitulada “**Estudo do potencial antioxidante, ansiolítico e antidepressivo de 3-organoselenil-benzofurananos em camundongos**” processo número 23110.004897/2017-55, de responsabilidade de **Cristiani Folharini Bortolatto** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua complementação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 02/10/2017.

Finalidade	(X) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	05/10/2017 a 15/09/2020
Espécie/linhagem/raça	<i>Mus musculus</i> /Swiss
Nº de animais	456
Idade	60 dias
Sexo	450 machos e 6 fêmeas
Origem	Biotério Central - UFPel

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEA.

Salientamos também a necessidade deste projeto ser cadastrado junto ao *COBALTO* para posterior registro no *COCEPE* (código para cadastro nº CEEA 4897-2017).


M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix
Presidente da CEEA

Ciente em: 26/10/2017

Assinatura do Professor Responsável: Cristiani Folharini Bortolatto

Parecer favorável ao adendo pela CEEA/UFPeI para animais destinados ao estudo do envolvimento de mecanismos noradrenérgicos ou dopaminérgicos no efeito do tipo-antidepressivo do SeBZF1.

2/22/2021

SEI/UFPeI - 0941155 - Parecer



PARECER Nº
PROCESSO Nº

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
36/2020/CEEA/REITORIA
23110.010874/2020-85

Certificado

Certificamos que a **solicitação de adendo** à proposta intitulada “**Estudo do potencial antioxidante, ansiolítico e antidepressivo de 3-organoselenil-benzofuranos em camundongos**”, registrada com o nº CEEA 4897, sob a responsabilidade de **Cristiani Folharini Bortolatto** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua execução pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de **30 de abril de 2020**.

Solicitação: Acréscimo de 208 camundongos swiss, machos, com 48 dias.

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA



Documento assinado eletronicamente por **ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX, Médico Veterinário**, em 06/05/2020, às 10:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0941155** e o código CRC **5F7860EC**.

Referência: Processo nº 23110.010874/2020-85

SEI nº 0941155

Parecer favorável ao adendo pela CEEA/UFPeI para animais destinados ao estudo do efeito antidepressivo agudo do SeBZF1 em camundongos fêmeas e ao estudo do tratamento repetido com SeBZF1 em camundongos fêmeas e machos.

1/23/2020

SEI/UFPeI - 0848800 - Parecer



PARECER Nº
PROCESSO Nº

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
15/2020/CEEA/REITORIA
23110.052607/2019-41

Certificado

Certificamos que a **solicitação de adendo** à proposta intitulada “**Investigação do envolvimento do sistema glutamatérgico e da via L-ARG-NO-GMPc na ação do tipo antidepressiva do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano em camundongos**”, registrada com o nº **CEEA 14064-2019**, sob a responsabilidade de **Cristiani Folharini Bortolatto** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua execução pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de **17 de dezembro de 2019**.

Acréscimo de 117 camundongos Swiss (78 fêmeas e 39 machos), com 60 dias.

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA



Documento assinado eletronicamente por **ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX, Médico Veterinário**, em 17/01/2020, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0848800** e o código CRC **BC9794E4**.

Referência: Processo nº 23110.052607/2019-41

SEI nº 0848800