

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA *N*-(3-(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA) NO TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA EM CAMUNDONGOS

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; CAMILA SIMÕES PIRES³; MARCIA JUCIELE DA ROCHA³; KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR³; BENHUR GODOI²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁴

^{1, 3, 4} *Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br*

² *Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), Universidade Federal da Fronteira Sul*

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Depressão Maior (TDM) é uma doença psiquiátrica, multifatorial e crônica cujos sintomas são, entre outros, humor depressivo, distúrbios de sono, dificuldade na concentração e anedonia. Atualmente, ela acomete mais de 300 milhões de pessoas no mundo e projeções feitas pela Organização Mundial da Saúde preveem que até 2030 a depressão vai ser a principal causa de incapacitação para o trabalho, o que acarreta um amplo impacto social e econômico (WHO, 2017). Ademais, todo esse cenário se agrava frente a pandemia do COVID-19, já que estudos recentes mostram um aumento de transtornos mentais em pacientes infectados com o vírus (MAZZA *et al.*, 2020).

A etiologia da depressão ainda não é bem estabelecida, contudo a teoria mais reconhecida para explicar sua fisiopatologia é a teoria monoaminérgica, que se trata de uma menor disponibilidade de monoaminas, entre elas a serotonina, dopamina e norepinefrina, na fenda sináptica (COPPEN, 1967). Por esse motivo, o sistema monoaminérgico é um dos maiores alvos para os tratamentos para depressão. Todavia, aproximadamente 30% dos pacientes não respondem aos tratamentos disponíveis atualmente para TDM (MILLAN, 2009), pois além de manifestarem efeitos adversos, os medicamentos apresentam um lento início de ação, o que mostra a necessidade do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas eficazes.

Nesse sentido, os compostos orgânicos de selênio encontram-se em evidência, já que apresentam uma gama de propriedades farmacológicas, como mostram estudos recentes. Entre elas, podem-se destacar os efeitos do tipo antidepressivo, antinociceptivo, antioxidante e anti-inflamatório (BRÜNING *et al.*, 2014; 2015; CASARIL *et al.*, 2017; GALL *et al.*, 2020). Portanto, aliado a necessidade da investigação de novas possibilidades de terapia para a depressão e ao fato de compostos orgânicos de selênio se mostrarem promissores, esse trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do tipo antidepressivo da benzamida *N*-(3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ilica) (BSCF₃), no teste de suspensão pela cauda (TSC).

2. METODOLOGIA

2.1 Drogas

O composto BSCF₃ (Figura 1) foi sintetizado pelo Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) na

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), situada em Cerro Largo, RS, Brasil, e diluído em óleo de canola nas doses 1, 10 e 50 mg/kg para administração intragástrica. Como controle positivo foi utilizada a fluoxetina na dose de 20 mg/kg, administrada via intraperitoneal.

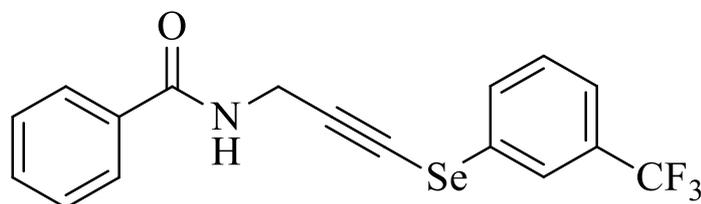


Figura 1 – Estrutura molecular do composto *N*-(3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ílica).

2.2 Animais

Para a realização dos testes comportamentais, foram utilizados camundongos machos Swiss adultos, pesando entre 25 e 35 gramas, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram acondicionados em grupos em caixas separadas em uma sala com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) em um ciclo de 12h claro/12h escuro, com livre acesso à água e à comida. Todos procedimentos experimentais foram conduzidos conforme as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPel (CEEA 28792-2020).

2.3 Protocolo experimental

Para obtenção da curva dose-resposta, os animais foram divididos em 5 grupos ($n=3$). O grupo controle recebeu óleo de canola, enquanto o referente ao controle positivo recebeu a fluoxetina em uma dose de 20 mg/kg por via intraperitoneal e nos demais grupos se foi administrado, por via intragástrica, o composto BSCF₃ nas concentrações de 1, 10 e 50 mg/kg, respectivamente, todos em um volume de 10 mL/kg. Após 30 minutos dos tratamentos foi realizado o TSC e 4 minutos antes desse teste o Teste do Campo Aberto (TCA).

2.4 Testes comportamentais

2.4.1 Teste do Campo Aberto (TCA): Com a finalidade de avaliar a ocorrência de um possível comprometimento na atividade locomotora dos animais, os camundongos foram colocados individualmente em uma caixa com 9 quadrantes de mesmo tamanho e observados por 4 minutos. Durante esse período, foram contabilizados o número de cruzamentos entre os quadrantes e o número de elevações dos animais sobre as patas posteriores, consoante descrito por WALSH e CUMMINS, 1976.

2.4.2 Teste de Suspensão pela Cauda (TSC): Os animais foram suspensos pela cauda e presos com auxílio de uma fita adesiva em um aparato a 50 cm de altura. Enquanto estavam visualmente isolados, os camundongos foram observados durante um período de 6 minutos para determinar o tempo de imobilidade e a latência para o primeiro episódio de imobilidade de acordo com o método de STERU (1985). Os animais foram considerados imóveis quando apenas pendiam sem movimento algum, indicando uma ausência do comportamento de tentativa de fuga.

2.5 Análise estatística

Verificou-se a normalidade dos dados por meio do teste de D'agostino e Pearson e os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M). Ademais, utilizou-se ANOVA de uma via para realizar as comparações entre os grupos, seguido pelo teste de *post-hoc* Newman-Keuls. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2A demonstra que o tempo de imobilidade dos animais no TSC foi reduzido significativamente nos grupos em que a BSCF₃ foi administrada nas concentrações de 1, 10 e 50 mg/kg em comparação ao grupo controle. Contudo, a latência para o primeiro episódio de imobilidade, apresentado na Figura 2B, não teve alteração significativa entre esses grupos.

Outrossim, a fluoxetina, utilizada como controle positivo, promoveu uma redução no tempo de imobilidade e um aumento no tempo de latência, validando os resultados que demonstram um efeito do tipo antidepressivo do composto.

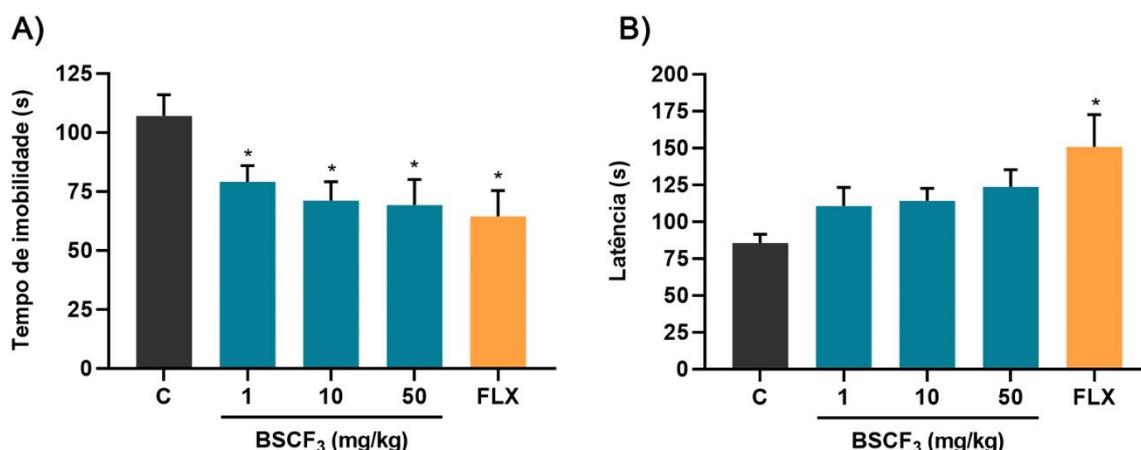


Figura 2 – Curvas de dose da BSCF₃ (1, 10 e 50 mg/kg) no teste de suspensão pela cauda. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0.05$ quando comparado ao grupo controle. (A) Tempo de imobilidade e (B) Latência para o primeiro episódio de imobilidade.

Além disso, os resultados referentes ao TCA não indicaram diferenças significativas entre os grupos nas contagens de cruzamentos e elevações dos animais (dados não mostrados), indicando que não houve alterações locomotoras nos camundongos.

4. CONCLUSÕES

Conforme os resultados obtidos a partir do TSC é possível analisar que a benzamida BSCF₃ apresentou um efeito do tipo antidepressivo em camundongos, sem causar alterações na locomoção dos animais. Entretanto, ainda se fazem necessários estudos sobre as propriedades biológicas dessa molécula a fim de elucidar seu mecanismo de ação e de avaliar sua toxicidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRÜNING, C. A., GAI, B. M., SOARES, S. M., MARTINI, F., & NOGUEIRA, C. W. Serotonergic systems are implicated in antinociceptive effect of m -trifluoromethyl diphenyl diselenide in the mouse glutamate test. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 125, p. 15–20, 2014.

BRÜNING, C. A., MARTINI, F., SOARES, S.M, SAMPAIO, T.B., GAI, B.M., DUARTE, M. M. F., NOGUEIRA, C. W. m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide, a multi-target selenium compound, prevented mechanical allodynia and depressive-like behavior in a mouse comorbid pain and depression model. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 63, p. 35-46, 2015.

CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; FRONZA, M.; VIEIRA, B.; BEGNINI, K.; LENARDAO, E. J.; SEIXAS, F.K.; COLLARES, T.; NOGUEIRA, C.W.; SAVEGNAGO, L. 'Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice', **J Psychopharmacol**, v. 31, p. 1263-73, 2017.

COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237–1264, 1967.

GALL, J. I et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3(phenylselenanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 102, p. 109956, 2020.

MAZZA, M. G.; DE LORENZO, R.; CONTE, C.; POLETTI, S.; VAI, B.; BOLLETTINI, I., MELLONI, E., FURLAN, R., CICERI, F., ROVERE-QUERINI, P. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, behavior, and immunity**, v. 89, p. 594–600, 2020

MILLAN, M.J. Dual-and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. **Neurotherapeutics** v. 6, p. 53–77, 2009.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367–370, 1985.

WALSH, R.N.; CUMMINS R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, p. 482-504, 1976.

WHO. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. Acessado em 13 jul. 2021. Online. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>