

AVALIAÇÃO DO EFEITO TIPO ANSIOLÍTICO DE UMA CLASSE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS 3-ORGANOSELANIL-BENZOFURANOS NO TESTE DE TRANSIÇÃO CLARO-ESCURO EM CAMUNDONGOS SWISS MACHOS

LETÍCIA DEVANTIER KRÜGER¹; AMÁLIA GONÇALVES ALVES²; EDIANDRA TISSOT CASTRO²; ESTELA HARTWIG RIBEIRO²; LUCIANE DA SILVA GONÇALVES²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas (UFPe)I – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) - leticialevantier@hotmail.com; amaliaalvs@gmail.com; tissotediandra@gmail.com; estelaheufpel@gmail.com; nanalsgoncalves1978@gmail.com; cbortolato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma reação normal e fundamental do organismo humano. Os processos antecipatórios de eventos têm funções adaptativas e benéficas e são estimulados para garantir a homeostase do organismo, e quando estes estímulos são conduzidos excessivamente, o quadro passa a ser considerado patológico (GRUPE e NITSCHKE, 2013). Os transtornos de ansiedade são considerados condições crônicas incapacitantes e são considerados uns dos distúrbios mais listados no Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (GIACOBBE e FLINT, 2018; HUANG, THOMPSON e PAULUS, 2017).

Além disso, esses transtornos são caracterizados por uma rede complexa de interações entre fatores biológicos, psicológicos, temperamentais e ambientais (GIACOBBE e FLINT, 2018). No entanto, as bases científicas não são completamente compreendidas, o que gera um impacto na vida e economia da população (ROY-BRINE, 2015).

Acredita-se que a neurotransmissão inibitória também desempenhe um papel importante nesses transtornos, visto que os medicamentos ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos agem como agonistas dos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do organismo (BABAIEV, CHATAIN e BURG, 2018). Apesar da disponibilidade de tratamento para a ansiedade, muitos pacientes não recebem o tratamento adequado, ou desistem devido os efeitos adversos gerados (TILLER, 2013).

Estudos pré-clínicos apontam que os compostos à base de selênio são promissores no tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central, como a depressão e a ansiedade (KĘDZIERSKA et al, 2018; SOUZA et al, 2019). Corroborando com esses dados, compostos derivados de benzofurano têm demonstrado diversas propriedades biológicas incluindo função neuroprotetora (CABRERA-PARDO et al., 2020). Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito tipo ansiolítico de uma classe de compostos híbridos 3-organoselenil-benzofuranos (SeBZF1-5) no teste de transição claro-escuro em camundongos Swiss machos.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos pesando entre 25 a 35 gramas. Os mesmos foram obtidos de uma colônia de produção local que trata-se

do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPe) e foram mantidos em uma sala com temperatura controlada de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ em um ciclo de 12 horas claro/escuro e com livre acesso a comida e hidratação. O projeto foi cadastrado no COCEP sob código 10414 e os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da UFPe (nº 14283-2021).

2.2 Composto

Os compostos 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1), 2-fenil-3-(*p*-tolilselanil)benzofurano (SeBZF2), 3-((4-metóxfenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF3), 3-((4-clorofenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF4) e 3-((4-fluorofenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF5) (Fig. 1) foram sintetizados pelo Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina. Todos os compostos foram dissolvidos em óleo de canola e administrados por via intragástrica (i.g) em um volume fixo de 10 ml/kg.

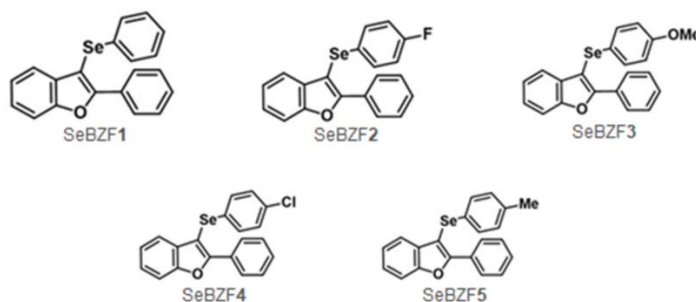


Figura 1. Estrutura química dos compostos SeBZF1-5.

2.3 Protocolo experimental.

Os animais foram divididos em 7 grupos contendo 8-9 animais por grupo. No tempo zero, foram tratados com os diferentes compostos SeBZF1-5 (50 mg/kg, via i.g), diazepam (1 mg/kg, via intraperitoneal, i.p, um controle positivo) ou o veículo (óleo de canola, via i.g). Após 30 minutos da administração, os animais foram submetidos ao teste de transição claro-escuro que trata de um modelo de conflito entre o comportamento exploratório de ambientes novos *versus* a esquia desses ambientes, e tem por finalidade avaliar o comportamento tipo-ansiolítico dos animais e a efetividade de potenciais ansiolíticos. Os camundongos foram colocados de forma individual em uma caixa de madeira dividida em dois compartimentos, um claro e outro escuro, com uma abertura entre eles que permite a passagem do animal entre os compartimentos. Neste teste foram avaliados o tempo gasto no compartimento claro e no escuro e o número de transições realizadas entre eles por um período de 5 minutos (CRAWLEY E GOODWIN, 1980).

2.4 Análise estatística

Os resultados foram avaliados através do software GraphPad Prism versão 8.2.0 e os dados paramétricos foram realizados através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Dunnett. Para avaliação de normalidade, o teste D'Agostino Pearson foi aplicado. Os resultados foram

expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E. P. M) e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de variância ANOVA de uma via revelou uma diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo gasto no compartimento claro [$F_{(6,54)}=3.559$, $p=0.0048$]. O teste *post hoc* de Dunnett evidenciou que o SeBZF3 ($p=0,0049$) foi capaz de aumentar de forma significativa o tempo gasto no compartimento claro, quando comparado ao grupo controle, apresentando assim um efeito tipo ansiolítico. Como já esperado, o diazepam (um ansiolítico da classe dos benzodiazepínicos utilizado como controle positivo) ($p=0,0011$), também mostrou um aumento no tempo de permanência no lado claro, quando comparado ao grupo controle (Fig. 2A). A ANOVA de uma via também evidenciou uma diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo gasto no lado escuro [$F_{(6,54)}=2.892$, $p=0.0160$]. O teste *post hoc* de Dunnett demonstrou que o SeBZF3 e o diazepam reduziram o tempo gasto no compartimento escuro ($p=0,0228$ e $p=0,006$, respectivamente) (Fig. 2B).

Outro parâmetro avaliado foi o número de transições feitas entre os compartimentos claro e escuro. Segundo a ANOVA de uma via não houve diferenças significativas entre os grupos quanto ao número de transições [$F_{(6,54)}=0.2901$, $p=0.9391$] (Fig. 2C).

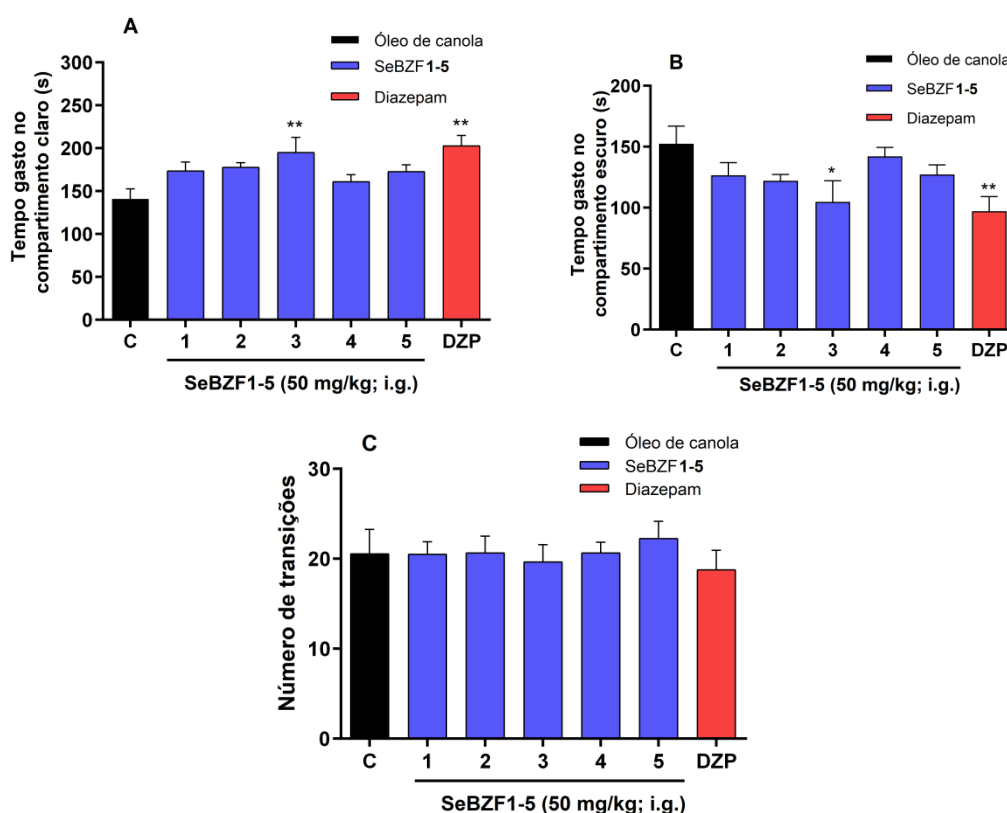


Figura 2. Efeito da administração dos compostos SeBZF1-5 (50 mg/kg, i.g) e diazepam (1 mg/kg, i.p, um controle positivo) no teste de transição claro-escuro. (A) Tempo gasto no compartimento claro. (B) Tempo gasto no compartimento escuro. (C) Número de transições entre os compartimentos claro e escuro. Os resultados estão expressos como média $\pm$ E. P. M, ($n=8-9$ animais/grupo) e

analisados por ANOVA de uma via seguida do teste *post hoc* Dunnett. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado ao grupo controle.

4. CONCLUSÕES

Dado o exposto, infere-se que o composto SeBFZ3 apresentou um efeito tipo ansiolítico em camundongos Swiss machos no teste de transição claro-escuro, sugerindo que o grupamento metóxi (-OMe) na estrutura química da molécula parece ser importante para a sua ação ansiolítica. Este resultado foi validado pela eficácia terapêutica esperada do diazepam (ansiolítico de referência) bem como pela ausência de alterações locomotoras em animais expostos ao SeBZF3, refletida pelo número de transições entre os compartimentos. Contudo, ainda são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo pelo qual o SeBZF3 exerce sua função.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BABAEV, O; CHATAIN, P. C; BURG, D. K. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental & Molecular Medicine**, v.50, n.18, p. 2-16, 2018.
- CABRERA-PARDO et al., Exploring the Multi-Target Neuroprotective Chemical Space of Benzofuran Scaffolds: A New Strategy in Drug Development for Alzheimer's Disease. **Front Pharmacol**, v.10, p. 1679 2020.
- CRAWLEY, J; GOODWIN, F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacol Biochem Behav**, v.13, n.2, p.167-170.
- GIACOBBE, P; FLINT, A. Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. **Behavioral neurology and psychiatry**, v.24, n.3, p.893-919, 2018.
- GRUPE, DW., NITSCHKE, JB. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. **Nature Reviews Neuroscience**. v.14, n.7, p.488-501, 2013.
- HUANG, H; THOMPSON, W; PAULUS, M. P. Computational dysfunctions in anxiety: failure to differentiate signal from noise. **Biological Psychiatry**, v. 82, n.6, p.440–446, 2017.
- KĘDZIERSKA et al. Synergistic Action of Sodium Selenite with some Antidepressants and Diazepam in Mice. **Pharmaceutics**, v.10, n.4, p.1-16, 2018.
- ROY-BRINE P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. **Dialogues Clin Neurosci**, v.17, n.2, p.191-206, 2015.
- SOUZA et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of α -(phenylselanyl) acetophenone in mice. **Neuropharmacology**, v.146, p.128-137, 2019.
- TILLER, J. W. G. Depression and anxiety. **Clinical focus**, v.199, n.6, p.28-31, 2013.