

AVALIAÇÃO DO EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO COMPOSTO 3-((4-METOXIFENIL)SELANIL)-2-FENILBENZOFURANO EM CAMUNDONGOS: CURVA TEMPO-RESPOSTA

DIANER NORBERG STRELOW¹; AMÁLIA GONÇALVES ALVES²;
LUCIANE DA SILVA GONÇALVES²; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH²;
EDIANDRA TISSOT CASTRO²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³

^{1,2,3}Universidade Federal de Pelotas - Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM)- strelowdianer@gmail.com; amaliaalvs@gmail.com;
nanalsgoncalves1978@gmail.com; taisteixeira.r@gmail.com; tissotediandra@gmail.com;
cbortolato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma doença mental complexa, heterogênea, multifatorial e crônica que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (OMS, 2018). Apesar de sua eficácia e segurança elucidadas, diversos antidepressivos disponíveis atualmente apresentam limitações. Alguns pacientes não respondem satisfatoriamente ao tratamento devido aos efeitos colaterais, e apresentam resposta variável ou mesmo resistência aos tratamentos (HILLHOUSE; PORTER, 2015). Por conta disso, há uma necessidade contínua de selecionar novos medicamentos eficazes com efeitos colaterais reduzidos e capazes de interagir com múltiplas vias envolvidas na fisiopatologia da depressão (HILLHOUSE; PORTER, 2015; HUANG et al., 2017).

Propriedades antioxidante e neuromodulatória têm sido descritas para uma variedade de compostos orgânicos de selênio, muitos dos quais revelaram-se promissores em modelos animais de depressão (RECH et al., 2021; SAMPAIO et al., 2020; GALL et al., 2020). Do mesmo modo, o núcleo benzofurano apresenta características biológicas interessantes, sendo alvo de estudos para tratamentos de transtornos psiquiátricos, como a depressão (SAHLI et al., 2016). A fim de ampliar o conhecimento a respeito de ambas funcionalidades farmacológicas, nosso grupo de pesquisa vem investigando uma série de compostos 3-calcogênio benzofuranos (SeBZF). Em estudos anteriores, o protótipo da classe, 2-fenil-3-(fenilselanil)benzofurano (SeBZF1) apresentou atividade antioxidante *in vitro* e efeito do tipo antidepressivo em camundongos machos e fêmeas (GALL et al., 2020; RECH et al., 2021).

Estudos iniciais demonstraram importantes funções biológicas do composto desta classe contendo o substituinte metoxila, 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF3). Foi observado o efeito do tipo antidepressivo no teste de suspensão pela cauda (TSC) e no teste de nado forçado (TNF), além de atividade do tipo ansiolítica em camundongos machos (dados não publicados). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tipo antidepressivo do SeBZF3 em camundongos por meio de uma curva tempo-resposta, visando determinar o tempo mais adequado para investigações futuras acerca da ação psicotrópica deste composto bem como a duração de seus efeitos.

2. METODOLOGIA

2.1 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, pesando entre 25 e 35 gramas. Os animais foram mantidos em condições de temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), em um ciclo de 12-h claro/12-h escuro e com livre acesso à água e comida. Os procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA/UFPEL 14283-2021).

2.2 Drogas

O composto SeBZF3 (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) da Universidade Federal de Santa Catarina. Sua dissolução foi realizada em óleo de canola e a administração foi feita através da via intragástrica (i.g.) em um volume fixo de 10 ml/kg.

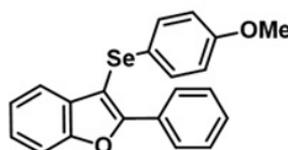


Figura 1. Estrutura química do SeBZF3.

2.3 Design experimental

Foi realizada uma curva tempo-resposta do SeBZF3 ($n=7-8$ camundongos/grupo) a fim de determinar o tempo a partir do qual o composto exerce de forma significativa sua ação tipo-antidepressiva no TSC e a sua duração. Para isso, os animais receberam uma única administração de SeBZF3 (50 mg/kg, i.g.) ou seu veículo (óleo de canola). Após 15, 30, 60, 120 ou 240 minutos, os animais foram individualmente submetidos ao TSC. Neste teste, os camundongos foram suspensos pela cauda durante o período 6 minutos em um aparato de madeira isolados visualmente do experimentador. A avaliação do comportamento tipo-depressivo em animais usualmente baseia-se na observação destes quando submetidos a uma situação inescapável e que, após tentativas de fuga, adotam um estado de imobilidade. Os parâmetros avaliados no TSC foram o tempo total de imobilidade e o tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade (STERU et al., 1985). Imediatamente antes do TSC, foi realizado o teste do campo aberto (TCA) a fim de avaliar a atividade locomotora (número de cruzamentos) e exploratória (número de levantamentos sobre as patas posteriores) dos animais durante 4 minutos (WALSH e CUMMINS, 1976).

2.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism (versão 8.2.0.). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste D'Agostino-Pearson Omnibus. Dados que não apresentaram uma distribuição normal foram normalizados e padronizados no Excel. As comparações entre os grupos foram realizadas através da análise de variância ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Dunnett. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O efeito tipo-antidepressivo do composto SeBZF3 (50 mg/kg, i.g.) após os períodos de tratamento de 15, 30, 60, 120 e 240 minutos no TSC em camundongos é apresentado na Figura 2. A análise ANOVA de uma via revelou um efeito significativo nos parâmetros de tempo total de imobilidade (Figura 2A) [$F_{(5,42)}=9,346$; $p<0,0001$] e latência para o primeiro episódio de imobilidade (Figura 2B) [$F_{(5,42)}=16,06$; $p<0,0001$] nos diferentes tempos após o tratamento. A análise *post hoc* de Dunnett demonstrou que SeBZF3 reduziu de forma significativa o tempo total de imobilidade em 30 ($p=0,0006$), 60 ($p=0,0045$) e 120 minutos ($p=0,0449$) após o tratamento. A análise estatística também revelou um aumento significativo da latência para o primeiro episódio de imobilidade em 30 ($p<0,0001$), 60 ($p=0,0003$) e 120 minutos ($p=0,0116$) após o tratamento em relação ao grupo controle.

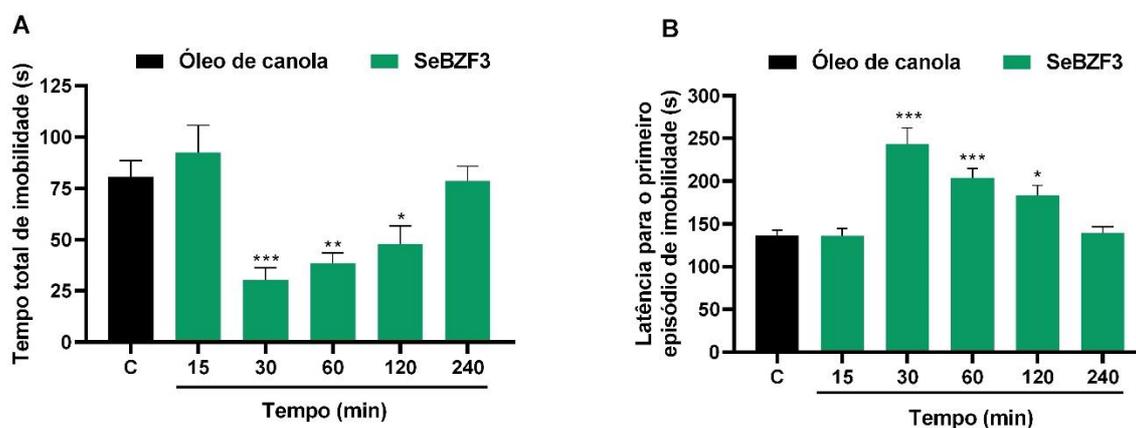


Figura 2. Efeito tipo-antidepressivo do SeBZF3 (50 mg/kg, i.g.) após os períodos de tratamento de 15, 30, 60, 120 e 240 minutos no TSC em camundongos. (2A) Tempo total de imobilidade; (2B) tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade. Valores expressos como média \pm E.P.M. ($n=7-8$ animais/grupo). * $p<0,05$, ** $p<0,01$ e *** $p<0,001$ quando comparado ao grupo controle (óleo de canola). ANOVA de uma via seguida pelo teste *post hoc* de Dunnett.

Considerando estes resultados e a maior praticidade para a condução de experimentos, sugere-se que o tempo de 30 minutos seja o mais adequado para investigações futuras, visto que no mesmo foi possível observar de forma mais acentuada o efeito tipo-antidepressivo do composto no TSC. Cabe ressaltar que a toxicidade do composto foi previamente investigada, sendo que não foram encontradas diferenças em relação ao grupo controle nos parâmetros avaliados (dados não publicados).

Os efeitos dos tratamentos (SeBZF3 ou óleo de canola) em diferentes tempos no TCA podem ser observados na Tabela 1. A análise estatística dos dados revelou que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao número de cruzamentos [$F_{(5,42)}=1,197$; $p=0,3271$] e número de levantamentos sobre as patas posteriores [$F_{(5,42)}=1,753$; $p=0,1437$]. Considerando a ausência de alteração nos parâmetros locomotores e exploratórios dos animais, infere-se que o composto não cause efeitos psicoestimulantes, validando, portanto, os resultados obtidos no TSC. Estes achados também corroboram com dados prévios sobre sua segurança.

Tabela 1. Efeitos dos tratamentos em diferentes tempos no TCA.

Tratamento	Grupos	Nº de cruzamentos	Nº de levantamentos sobre as patas posteriores
Óleo de canola	Controle	96,13 ± 6,88	49,38 ± 2,88
	15 min	76,00 ± 6,32	39,67 ± 3,36
SeBZF3	30 min	85,25 ± 7,33	47,00 ± 3,26
	60 min	86,00 ± 7,96	46,50 ± 4,62
	120 min	93,13 ± 7,96	49,29 ± 2,54
	240 min	77,38 ± 5,77	38,50 ± 4,40

Teste ANOVA de uma via.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o composto apresentou efeito do tipo antidepressivo 30, 60 e 120 minutos após a administração. Dessa forma, infere-se que o tempo de 30 minutos após o tratamento com SeBZF3 seja o mais adequado para investigações futuras acerca de sua ação psicotrópica. A partir disso, pretende-se analisar os possíveis mecanismos pelos quais o SeBZF3 exerce seu efeito do tipo antidepressivo em camundongos. Ademais, é de suma importância o desenvolvimento de estudos adicionais sobre o potencial terapêutico do composto híbrido SeBZF3 em modelos de distúrbios psiquiátricos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GALL, J. I. et al. 2020. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 102:109956, 2020.
- HILLHOUSE, T. M.; PORTER, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, 23, 1-21, 2015.
- HUANG, Y. J. et al. New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. **Neural Plasticity**, 2017:4605971, 2017.
- OMS (Organização Mundial da Saúde). **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. 2018.
- RECH, T. S. T. et al. 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. **Psychopharmacology**, 2021.
- SAHLI, Z. T. et al. The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. **Expert Opinion on Drug Discovery**, 11:515-523, 2016.
- SAMPAIO, T. B. et al. Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behavioural Brain Research**, 386:112602, 2020.
- STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, 85: 367-70, 1985.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.