

EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO COMPOSTO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA EM UM MODELO DE ESTRESSE AGUDO EM CAMUNDONGOS

LUIZA BLOTA CORRÊA¹; RENATA LEIVAS DE OLIVEIRA²; ALLYA LARROZA³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas – blottaluiza@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – renataleivas15@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – allya.larroza@yahoo.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

⁵ Universidade Federal de Pelotas – ethelwillhelm@yahoo.com.br

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

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico, multifatorial e incapacitante, tendo como principal característica o humor deprimido persistente e a perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas (ANISMAN et al., 2018). Aponta-se que, cerca de 264 milhões de indivíduos sofrem deste transtorno mundialmente (OMS, 2020). As causas da depressão não são totalmente elucidadas, porém acredita-se que fatores ambientais, como o estresse, desempenham um importante papel na sua etiologia (OTTE et al., 2016). O estresse ocasiona um desequilíbrio na homeostase corporal, resultando em alterações fisiológicas, comportamentais, emocionais e/ou cognitivas que podem resultar no aumento do risco de progressão de distúrbios neuropsiquiátricos (ROSENBLAT et al., 2015).

De acordo com isto, o modelo animal de estresse agudo de restrição (EAR) é abrangentemente utilizado por causar um comportamento tipo-depressivo em roedores, sendo capaz de induzir alterações comportamentais e neuroquímicas similares aquelas encontradas em pacientes com este transtorno (KLENEROVÁ et al., 2007; SOUSA et al., 2018). Além disto, evidências indicam que o estresse é capaz de tornar o cérebro vulnerável a danos oxidativos, através da ativação de diversas vias intracelulares envolvidas na produção excessiva de espécies reativas (ER), causando danos a biomoléculas e morte celular (MOYLAN et al., 2014).

Paralelamente a isto, os tratamentos disponíveis para a depressão apresentam eficácia moderada, além de possuir efeitos adversos indesejáveis (HUANG et al., 2017). Portanto, torna-se necessário a busca por novos tratamentos que possuam maior eficácia e menores efeitos adversos. Diante desta necessidade, o composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), um derivado de quinolina contendo um grupamento organoselênio, tem se destacado como um alvo promissor para o tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central, tais como a ansiedade (REIS et al., 2017), depressão (RODRIGUES et al., 2021) e o estresse oxidativo cerebral (VOGT et al., 2018). Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito tipo-antidepressivo do 4-PSQ em um modelo de depressão induzida por estresse agudo de restrição (EAR), bem como a sua capacidade em modular o estresse oxidativo cerebral.

2. METODOLOGIA

2.1 COMPOSTO

O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) de acordo com DUARTE e colaboradores (2017).

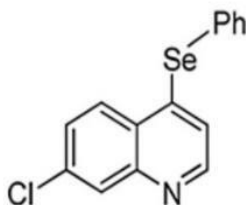


Figura 1. Estrutura química do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ)

2.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Para realização do experimento, foram utilizados camundongos machos da raça *Swiss* (25-35g). Os experimentos foram realizados de acordo com as orientações da Comissão de Ética e Experimentação Animal da UFPEL (CEEAA 28008-2019), Brasil. Inicialmente os animais foram divididos em 5 grupos experimentais (7 animais por grupo): **(I)** controle (não estressado), **(II)** 4-PSQ (não estressado), **(III)** controle - EAR, **(IV)** EAR + 4-PSQ e **(V)** EAR + paroxetina.

O EAR foi o modelo utilizado para induzir o comportamento do tipo-depressivo nos animais, e para isto, os camundongos foram submetidos à contenção física conforme relatado anteriormente por Sousa e colaboradores (2018). Os camundongos foram submetidos à imobilização por 240 minutos, usando um dispositivo de contenção individual para roedores, restringindo todos os movimentos físicos. Durante o mesmo período, os animais não estressados foram mantidos em suas gaiolas com acesso a água e a ração. Posteriormente, os animais dos grupos **I** e **III** receberam óleo de canola (veículo dos compostos, 10 ml/kg) por via intragástrica (i.g.), os animais pertencentes aos grupos **II** e **IV** receberam o 4-PSQ (10 mg/kg, i.g.) e o grupo **V** recebeu a paroxetina (controle positivo, 10mg/kg, i.g.). Após transcorridos 30 minutos, os animais foram submetidos ao teste da suspensão da cauda (TSC).

O TSC é um parâmetro comportamental

utilizado para avaliar o efeito do tipo-antidepressivo de drogas (STERU et al. 1985). Neste teste, os camundongos foram suspensos à 50 cm acima do solo por uma fita adesiva colocada a aproximadamente 1 cm da ponta da sua cauda. O tempo de imobilidade foi registrado manualmente durante um período de 6 minutos e uma redução na duração da imobilidade é um indicativo de um efeito do tipo-antidepressivo do composto avaliado. Os animais foram considerados imóveis apenas quando pendurados passiva e completamente imóveis. Após o teste comportamental, os animais foram submetidos a eutanásia e os córtices cerebrais (córtex pré-frontal) e hipocampus foram removidos para avaliação dos níveis de ER. Este ensaio é baseado na observação de que as ER são capazes de emitir fluorescência ao reagirem com a diclorofluoresceína, detectados espectrofluorimetricamente com emissão a 520nm e excitação de 480nm, de acordo com LOETCHUTINAT e colaboradores (2005).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme demonstrado na figura 2A, os camundongos submetidos ao EAR apresentaram aumento (em torno de 34%) no tempo de imobilidade, quando comparados aos animais do grupo controle não estressado. Por outro lado, o 4-

PSQ atenuou o comportamento do tipo-depressivo causado pelo ARS, de forma semelhante ao tratamento com o controle positivo (paroxetina). O 4-PSQ *per se* não alterou o tempo de imobilidade no TSC em camundongos.

Em relação ao parâmetro de dano oxidativo avaliado, pode-se observar nas figuras 2B e 2C que o EAR aumentou os níveis de ER no córtex pré-frontal (cerca de 36%) e no hipocampo (cerca de 124%) dos camundongos, quando comparados ao grupo controle não estressado. O tratamento com 4-PSQ reduziu significativamente os níveis de ER causada por EAR nas estruturas cerebrais avaliadas. Por outro lado, o tratamento com a paroxetina não reduziu os níveis de ER no córtex pré-frontal e hipocampo dos camundongos estressados. Nenhuma mudança nos níveis de ER no córtex pré-frontal e hipocampo foi observada após o tratamento *per se* com 4-PSQ.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, uma dose única do composto 4-PSQ foi capaz de reverter a resposta comportamental induzida pelo estresse de contenção agudo no TSC. Desta maneira, acredita-se que este efeito tipo-antidepressivo do 4-PSQ, seja pelo menos em parte, através da sua capacidade em modular o estresse oxidativo, via redução dos níveis de ER em estruturas cerebrais de camundongos.

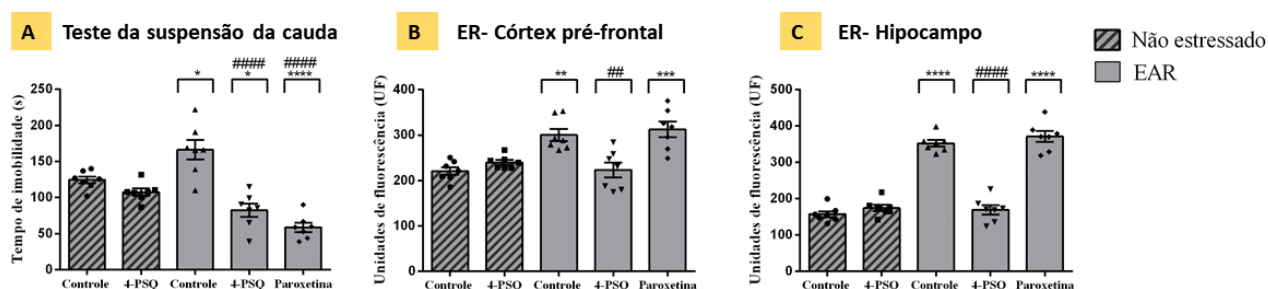


Figura 2. Efeitos do composto 4-PSQ ou paroxetina no (A) teste da suspensão da cauda (TSC) e nos níveis de espécies reativas (ER) no (B) córtex pré-frontal e (C) no hipocampo de camundongos após o estresse agudo de restrição (EAR). Os valores são expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M) ($n = 7$). (*) denota $p < 0,05$, (**) denota $p < 0,01$, (***) denota $p < 0,001$ e (****) denota $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo controle não estressado. (###) denota $p < 0,01$ e (####) denota $p < 0,0001$ quando comparado com o grupo controle estressado (EAR). (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

Pela observação dos aspectos analisados, este estudo demonstrou que o composto 4-PSQ atenuou o comportamento do tipo-depressivo causado pelo estresse, e no que diz respeito aos parâmetros bioquímicos, o tratamento com 4-PSQ reduziu significativamente a produção de ER nas estruturas cerebrais. Isso sugere que a modulação do estresse oxidativo possa estar associada ao efeito do tipo-antidepressivo do composto neste modelo. Porém, mais estudos são necessários para maiores conclusões dos mecanismos que medeiam o efeito do 4-PSQ na depressão associada ao estresse.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANISMAN, H.; MERALI, Z.; HAYLEY, S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and

- neurodegenerative disorders. **Progress in Neurobiology**, Canadá, v.85, n.1, p.1–74, 2018.
- DUARTE, L.F.B.; BARBOSA, E.S.; OLIVEIRA, R.L.; PINZ, M.P.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R.F.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A.; ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, Brasil, v.58, n.33, p.3319-3322, 2017.
- HUANG, Y.; LANE, H.; LIN, C. New treatment strategies of depression: based on mechanisms related to neuroplasticity. **Neural Plasticity**, Taiwan, v.2017, p.1-11, 2017.
- KLENEROVÁ, V.; SÍDA, P.; KREJČÍ, I.; HLINÁK, Z.; HYNIE, S. Effects of two types of restraint stress on spontaneous behavior of Sprague-Dawley and Lewis rats. **Journal of Physiology and Pharmacology**, República Tcheca, v.58, n.1, p.83-94, 2007.
- LOETCHUTINAT, C.; KOTHAN, S.; DECHSUPA, S.; MEESUNGNOEN, S.; JAYGERIN, J.P.; MANKHETKORN, S. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2',7-dichlorofluorescein diacetate assay. **Radiation Physics and Chemistry**, v.72, n.2–3, p.323–331, 2005.
- MOYLAN, S.; BERK, M.; DEAN, O.M.; SAMUNI, Y.; WILLIAMS, L.J.; O'NEIL, A.; HAYLEY, A.C.; PASCO, J.A.; ANDERSON, G.; JACKA, F.N.; MAES, M. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Austrália, v.45, n.2014, p.46–62, 2014.
- OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; PARIANTE, C. M.; ETKIN, A.; FAVA, M.; MOHR, D. C.; SCHATZBERG, A. F. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, Berlin, v.2, n.2016, p.16065, 2016.
- REIS, A.S.; PINZ, M.; DUARTE, L.F.; ROEHRS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of Psychiatric Research**, Brasil, v.84, n.2017, p.191-199, 2017.
- RODRIGUES, K.C.; BORTOLATTO, C.F.; MOTTA, K.P.; OLIVEIRA, R.L.; PALTIAN, J.J.; KRÜGER, R.; ROMAN, S.S.; BOEIRA, S.P.; ALVES, D.; WILHELM, E.A.; LUCHESE, C. The neurotherapeutic role of a selenium-functionalized quinoline in hypothalamic obese rats. **Psychopharmacology**, Brasil, v.283, n.7, p.1937-1951, 2021.
- ROSENBLAT, J.D.; MCINTYRE, R.S.; ALVES, G.S.; FOUNTOULAKIS, K.N.; CARVALHO, A.F. Beyond monoamines-novel targets for treatment-resistant depression: a comprehensive review. **Current Neuropharmacology**, Brasil, v.13, n.5, p.636–655, 2015.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, Berlin v.85, n.3, p.367–370, 1985.
- SOUSA, F.; TABORDA, B.P.; BALANGUEZ, R.; BRÜNING, C.; SAVEGNAGO, L. α -(phenylselenyl) acetophenone abolishes acute restraint stress induced-comorbid pain, depression and anxiety-related behaviors in mice. **Neurochemistry International**, Brasil, v.120, n.2018, p.112-120, 2018.
- VOGT, A.G.; VOSS, G.T.; OLIVEIRA, R.L.; PALTIAN, J.J.; DUARTE, L.F.B.; ALVES, D.; JESSE, C.R.; ROMAN, S.S.; ROEHRS, J.A.; WILHELM, E.A.; LUCHESE, C. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenyl-quinoline. **Chemico-Biological Interactions**, Brasil, v.25, n.282, p.7-12, 2018.