

ANÁLISE DO ENVOLVIMENTO DOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS 5-HT₃ E 5-HT₄ NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA BENZAMIDA N-(3-((3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)SELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA) EM CAMUNDONGOS

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; CAMILA SIMÕES PIRES²; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; MARCELO HEINEMANN PRESA²; BENHUR GODOI³; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING²

^{1,2} Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

³Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI) – Universidade Federal da Fronteira Sul

1. INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que os casos de depressão aumentaram em aproximadamente 25% apenas no primeiro ano da pandemia da COVID-19, o que evidencia a importância da discussão sobre esse transtorno (WHO, 2022). A depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por sintomas de anedonia, baixa autoestima, alterações de humor, sentimentos de culpa e de rejeição e inclusive pensamentos suicidas, que podem levar a incapacitação do indivíduo, o que acarreta graves impactos sociais e econômicos. Os tratamentos disponíveis atualmente apresentam um início lento do efeito terapêutico e causam efeitos adversos, por esse motivo é necessária a abordagem de novas alternativas terapêuticas para essa doença (VILLAS BOAS *et al*, 2019).

Apesar da fisiopatologia da depressão ainda não estar bem esclarecida, a teoria monoaminérgica propõe que uma redução na disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, entre elas a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, seja a causa para a ocorrência desse transtorno (COPPEN, 1967). Atualmente, essa teoria é a mais bem reconhecida, e, por esse motivo, muitos tratamentos atuais para depressão são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina. Esses tratamentos atuam inibindo seletivamente os transportadores que agem retirando a serotonina da fenda sináptica, o que permite um efeito prolongado desse neurotransmissor, atenuando os sintomas depressivos (LOCHMANN *et al*, 2019).

Nesse sentido, os compostos orgânicos de selênio têm se mostrado promissores devido às suas propriedades do tipo antidepressivas com envolvimento do sistema serotoninérgico (BESCKOW, *et al*, 2020; GALL, *et al*, 2020; GARCIA, *et al*, 2022). Entre eles, a benzamida N-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (BSCF₃), a qual apresentou efeito do tipo antidepressivo a partir da dose de 1 mg/kg (PIRES *et al*, 2021). Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar se o mecanismo de ação pelo qual a BSCF₃ atua promovendo efeito do tipo antidepressivo em camundongos é mediado pela modulação dos receptores do sistema serotoninérgico 5-HT₃ e 5-HT₄.

2. METODOLOGIA

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 na dose 50mg/kg para administração via intragástrica

(i.g.). Os antagonistas utilizados foram a ondansetrona, antagonista do receptor 5-HT₃, em uma dose de 1mg/kg e o antagonista do receptor 5-HT₄, GR113808, em uma dose de 0,1mg/kg, ambos administrados via intraperitoneal (i.p.).

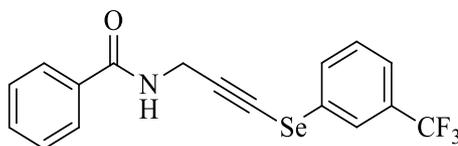


Figura 1 – Estrutura molecular do composto *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)sele-nil)prop-2-in-1-ílica).

Para realização do protocolo experimental, foram utilizados camundongos machos Swiss adultos, com peso entre 25 e 30 gramas, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos em caixas separadas com livre acesso à água e à comida, em temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e em um ciclo de 12h claro/12h escuro. Todos os experimentos foram conduzidos conforme as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da UFPEl (CEUA 28792-2020).

Foram realizados dois protocolos experimentais, um para cada antagonista, em que os animais foram divididos em 4 grupos ($n=10$ por grupo). No protocolo do antagonista ondansetrona, o grupo veículo recebeu salina (0,9%), em um segundo grupo foi administrado o composto BSCF₃, um terceiro grupo recebeu o antagonista e no grupo interação foi administrado a ondansetrona e o composto. Após 15 minutos da administração foi realizado o Teste de Campo Aberto (TCA) e na sequência o Teste de Nado Forçado (TNF). No protocolo do antagonista GR113808, o grupo veículo recebeu CMC (0.5%) e tween 80 (0.1%), em um segundo grupo foi administrado o composto BSCF₃, um terceiro grupo recebeu o antagonista e no grupo interação foram administrados o GR113808 e o composto e os testes comportamentais foram realizados apenas 30 minutos depois da administração.

No TCA, utilizado para avaliar a ocorrência de interferências na atividade locomotora dos animais causadas pelos tratamentos administrados, os animais foram colocados individualmente em uma caixa dividida em 9 quadrantes e observados por 4 minutos. No tempo total, foram contabilizados o número de cruzamentos e o número de elevações dos animais, conforme descrito por WALSH e CUMMINS, 1976. Enquanto no TNF, utilizado para avaliar o efeito do tipo antidepressivo, os animais foram colocados individualmente em um recipiente cilíndrico aberto de 29 cm de altura contendo água à 25°C e foram observados por 6 minutos conforme método de PORSOLT (1977). Durante esse período foi contabilizado o tempo de imobilidade total e a latência para o primeiro episódio de imobilidade.

Para realização da análise estatística, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de D'agostino e Pearson. Além disso, para realizar comparações entre os grupos foi utilizada ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de *post-hoc* Newman-Keuls. Os resultados foram demonstrados como média \pm erro padrão da média (E.P.M), sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 2 (a e b) demonstra um aumento no tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade e uma redução significativa no tempo total de imobilidade no grupo BSCF₃ em comparação com o grupo veículo, indicando um efeito do tipo

antidepressivo do composto. Além disso, na figura 2A, é apresentada uma redução na latência no grupo interação em comparação com o grupo em que foi administrado apenas o composto. Enquanto na figura 2B o tempo total de imobilidade no TNF no grupo interação foi aumentado de forma significativa em relação ao grupo BSCF₃, o que demonstra que a ondansetrona bloqueou o efeito do tipo antidepressivo da benzamida. Esses resultados demonstram que o efeito do tipo antidepressivo apresentado pela BSCF₃ ocorre por meio da modulação receptor 5-HT₃.

Em contrapartida, nas figuras 2C e 2D destaca-se que o pré-tratamento com o antagonista GR113808 não promoveu diferenças significativas na latência e no tempo de imobilidade, respectivamente, demonstrando que o antagonista do receptor 5-HT₄ não bloqueou o efeito do tipo antidepressivo do composto BSCF₃ no TNF. Isso indica que o mecanismo de ação do composto não se dá via modulação desse receptor.

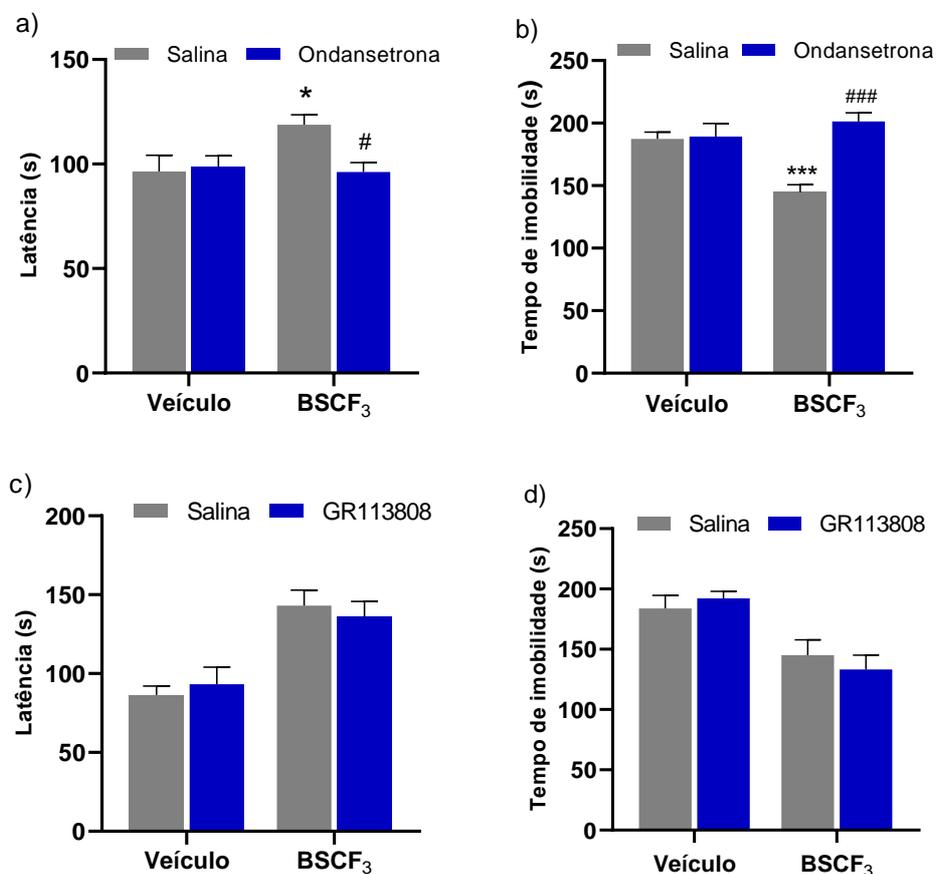


Figura 2 - Efeito do pré-tratamento com ondansetrona (1 mg/kg, i.p.) (a e b) e GR113808 (0,1 mg/kg, i.p.) (c e d) no efeito do tipo antidepressivo da BSCF₃ (50 mg/kg, i.g.) em camundongos no TNF. (*) p<0,05 e (***) p<0,001 comparado com o grupo controle; (#) p<0,05 e (###) p<0,001 comparado com o grupo BSCF₃.

O número de cruzamentos e de elevações sobre as patas traseiras não foram significativamente diferentes (dados não mostrados), demonstrando que os tratamentos não alteraram a capacidade locomotora dos camundongos.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados, é possível afirmar que o receptor 5-HT₃ está relacionado com o efeito do tipo antidepressivo do composto BSCF₃. Essa relação não foi observada para o receptor 5-HT₄. Ademais, se fazem necessários experimentos complementares para elucidar melhor o mecanismo de ação dessa molécula.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BESCKOW E.M.; NONEMACHER N.T.; GARCIA C.S.; DA SILVA ESPÍNDOLA C.N.; BALBOM É.B.; GRITZENCO F.; SAVEGNAGO L.; GODOI B.; BORTOLATTO C.F.; BRÜNING C.A. Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology (Berl)**, v.237, n.10, p.3149-3159, 2020.
- COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v.113, n.504, p.1237–1264, 1967.
- GALL J.I.; GONÇALVES ALVES A.; CARRARO JÚNIOR L.R.; DA SILVA TEIXEIRA RECH T.; DOS SANTOS NETO J.S.; ALVES D.; PEREIRA SOARES M.S.; SPOHR L.; SPANEVELLO R.M.; BRÜNING C.A.; FOLHARINI BORTOLATTO C. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v.102, p.109956, 2020.
- GARCIA C.S.; BESCKOW E.M.; DA SILVA ESPÍNDOLA C.N.; D'AVILA NUNES G.; ZUGE N.P.; DE AZEREDO M.P.; ROCHA M.J.D.; CARRARO JUNIOR L.R.; PENTEADO F.; GOMES C.S.; LENARDÃO E.J.; BORTOLATTO C.F.; BRÜNING C.A. Antidepressant-Like Effect of a Selenoindolizine in Mice: In Vivo and In Silico Evidence for the Involvement of the Serotonergic 5-HT_{2A/C} Receptors. **ACS Chem. Neurosci.** v.13, n. 12, p.1746-1755, 2022.
- LOCHMANN D.; RICHARDSON T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handb Exp. Pharmacol.** v.250, p.135-144, 2019.
- PIRES, C. S.; ROCHA, M. J.; ZUGE, N. P.; GODOI, B.; BORTOLATTO, C. F.; BRÜNING, C. A. Avaliação do efeito do tipo antidepressivo da benzamida *n*-(3-(3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) no teste de nado forçado em camundongos. In: **XXIV ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**, Pelotas, 2021, Anais... Pelotas: 7ª semana integrada UFPEL, 2021. v. 1, p. 1-4.
- PORSOLT, R.D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.** v.299, p.327–336, 1977.
- VILLAS BOAS G.R.; BOERNGEN DE LACERDA R.; PAES M.M.; GUBERT P.; ALMEIDA W.L.D.C.; RESCIA V.C.; DE CARVALHO P.M.G.; DE CARVALHO A.A.V.; OESTERREICH S.A. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology**, v.851, p.99-121, 2019.
- WALSH, R.N.; CUMMINS R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v.83, p.482-504, 1976.
- WHO. **World mental health report: transforming mental health for all**. World mental health report: transforming mental health for all, Genebra, 16 Jun. 2022. Acessado em: 12 Jul. 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>