

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIOXIDANTE E ANTIDEPRESSIVO α -FENILSELENO CITRONELAL E SUA COMPARAÇÃO FRENTE AO CITRONELAL

ROBERTA ANVERSA¹, FRANCINE NOVACK², FILIPE PENTEADO³, ÉDER LENARDÃO⁴, LUCIELLI SAVEGNAGO⁵

¹ *Universidade Federal de Pelotas – CDTec- Unidade Biotecnologia- Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia –GPN - robertaanversa@gmail.com*

² *Universidade Federal de Pelotas – CCQFA - Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – GPN francinevictoria@yahoo.com.br*

³ *Universidade Federal de Pelotas – LASOL*

⁴ *Universidade Federal de Pelotas – LASOL-elenardao@uol.com.br*

⁵ *Universidade Federal de Pelotas – CDTec- Unidade Biotecnologia- Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia –GPN luciellisavegnago@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

Na busca por tratamentos mais naturais e menos danosos ao organismo, pesquisas envolvendo plantas medicinais vêm destacando-se com o passar dos anos (ZHANG, 2004). Nesse sentido, a procura por novos compostos bioativos estimula a pesquisa de novos compostos semi-sintéticos, como por exemplo, compostos com um átomo de selênio ligado a uma molécula de ocorrência natural, tais como ésteres polifenólicos contendo selênio, (LIN et al., 2005), selênio-tocoferol (SCHIESSER et al., 2001) e derivados de BHA (butil hidroxianisol) contendo selênio (SHANKS et al, 2006).

O interesse por compostos orgânicos contendo selênio tem aumentado durante as três últimas décadas, principalmente devido à suas atividades biológicas (MUGESH et al., 2001, NOGUEIRA et al., 2004, NOGUEIRA et al., 2012). O selênio é um elemento necessário para a expressão de cerca de 25 enzimas, dentre estas a glutathione peroxidase, (FLOHE, 1973), a tioredoxina redutase (HOLMGREN, 1989) entre outras selenoproteínas que têm como papel modular o status antioxidante e redox celular (URSINI et al., 1990). Além disso, os compostos orgânicos de selênio possuem propriedades neuroprotetoras (BRÜNNING et al., 2012; MOUSSAOUI et al., 2000; NOGUEIRA et al., 2010, PINTON et al., 2013) e atividade antidepressiva e antioxidante (BRUNNING et al., GERZSON et al., 2012, MARTINEZ et al., 2013).

Estudos prévios conduzidos por nosso grupo de pesquisa demonstraram a síntese e a atividade antibacteriana do α -fenilseleno citronelal (α -PhSeCIT). Este estudo revelou que a adição de um grupo orgânico de selênio ao citronelal otimizou o efeito antibacteriano deste composto (VICTORIA et al., 2009, 2012). O citronelal (CIT) é um monoterpene predominantemente formado no metabolismo secundário de vegetais. De acordo com a literatura, esse composto apresenta atividade antioxidante (SINGH et al. 2012), antibacteriana (ELAISSI ET AL., 2011) e efeito antinociceptivo (QUINTANS-JUNIOR et al. 2011).

Portanto, considerando a síntese do α -PhSeCIT pelo nosso grupo e que existem poucos dados disponíveis sobre este composto, o objetivo desse trabalho foi de reportar pela primeira vez na literatura a sua atividade

antioxidante *in vitro* e efeito tipo-antidepressivo do α -fenilseleno citronelal (α -PhSeCIT) e citronelal (CIT).

2. METODOLOGIA

2.1 Compostos

O α -PhSeCIT foi sintetizado no laboratório de síntese orgânica limpa (LASOL), localizado na UFPEL, e o citronelal foi extraído através do óleo essencial da *Cymbopogon nardus* L. (figura 1). Os compostos foram dissolvidos de dimetilsulfóxido (DMSO) para experimentação *in vitro* e em óleo de canola para os experimentos *in vivo*.

Os compostos foram administrados por via oral em diferentes doses para o experimento *in vivo*.

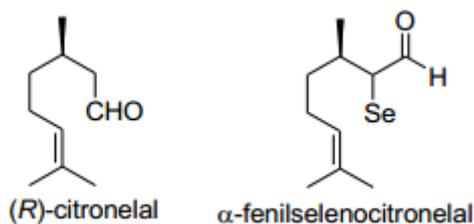


Figura 1: Estrutura química dos compostos.

2.2 Animais

Foram utilizados camundongos adultos Swiss machos (25–35 g) obtidos no Biotério central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos em ambiente climatizado (20–25 °C) sob um regime de 12 h claro/escuro. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com o Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas (CEEA 2622).

2.3 Atividade antioxidante *in vitro*

2.3.1. Poder redutor do íon férrico (FRAP)

A capacidade redutora do íon férrico do α -fenilseleno citronelal e do citronelal foi medida através do método descrito por Stratil (2006). Diferentes concentrações dos compostos (10–1000 μ M) e o reagente FRAP foram adicionados a cada amostra, e a mistura foi incubada a 37 °C por 40 minutos na ausência de luz. Após a incubação as amostras foram lidas em um espectrofotômetro no comprimento de onda 593 nm.

2.4 Experimentos *in vivo*

2.4.1. Avaliação do efeito tipo-antidepressivo dos compostos

Baseado nos resultados obtidos nos experimentos *in vitro* do α -fenilseleno citronelal o nosso grupo de pesquisa buscou avaliar as possíveis propriedades tipo-antidepressivas, através do teste da suspensão da cauda (TSC). Antes do TSC, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA), para observar a presença de qualquer efeito psico-estimulante dos compostos nos animais.

Para este propósito os camundongos foram divididos em cinco grupos e pré-tratados pela via oral com diferentes doses do α -PhSeCIT (1–100 mg/kg), CIT (10 e 100 mg/kg), fluoxetina (32 mg/kg,) ou óleo de canola 30 minutos antes dos testes (TCA e TSC).

No TCA cada animal foi individualmente colocado no quadrante central da caixa e observado durante 5 min para a avaliação da atividade locomotora (calculada com base no número de quadrantes cruzados pelos animais com as 4 patas) e a atividade exploratória (expressa através do número de vezes em que o animal permanece em posição bípede), (Walsh and Cummins, 1976). Para o TSC, os camundongos foram suspensos em uma mesa (altura de 50 cm do solo) por uma fita adesiva, colocada a 1 cm de distância da ponta da cauda do animal (RODRIGUES et al. 2002) e o tempo de imobilidade foi cronometrado por seis minutos.

2.5 Análise estatística

Os resultados estão apresentados como médias \pm erro padrão da média (E.P.M). As análises estatísticas foram feitas por meio de análise de uma via (ANOVA) seguida pelo teste de comparação múltipla. Os ensaios *in vitro* foram feitos em duplicatas e repetidos pelo menos três vezes; O ID₅₀ representa a dose necessária para que haja uma redução de 50% do tempo de imobilidade quando comparado com o grupo controle.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Efeito do α - fenilselênio citronelal e do citronelal no ensaio *in vitro* FRAP

O α - fenilselênio citronelal apresentou resultado significativo na concentração igual ou maior do que 500 μ M (Figura 2).

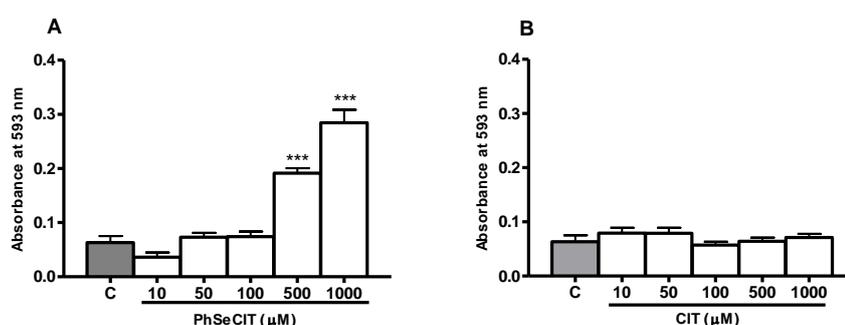


Figura 2: Avaliação da atividade antioxidante dos compostos α - fenilselênio citronelal e citronelal no ensaio FRAP. Os dados foram apresentados com média \pm E.P.M das absorbâncias nos valores à 593 nm ($n = 3$). C = controle. Os dados foram analisados através do teste de uma via ANOVA, seguido pelo teste de comparação múltipla Tukey. *** representam $p < 0.001$, comparado com o controle.

3.2 Ensaios *in vivo*

3.2.1 Ensaio do campo aberto

O pré-tratamento com o α -PhSeCIT (1–100 mg/kg), citronelal (10 e 100 mg/kg) e fluoxetina (32 mg/kg) não alteraram a atividade locomotora e exploratória nos camundongos (dados não apresentados).

3.2.6 Teste da suspensão da cauda

A administração do α - fenilselênio citronelal apresentou efeito tipo-antidepressivo no TSC a partir da dose de 10 mg/kg. O ID₅₀ para o α -PhSeCIT foi de 48.67 ± 1.85 mg/kg (figura 3A). O CIT não apresentou nenhum efeito no TSC (figura 3B).

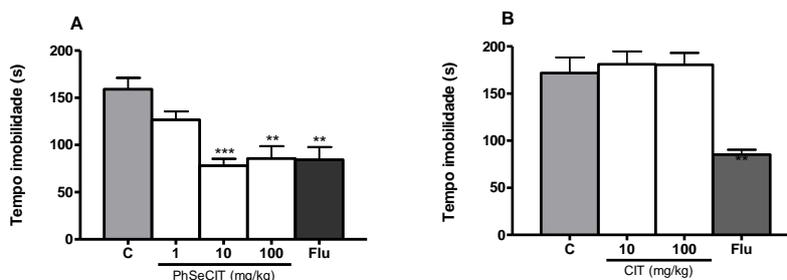


Figura 3: Avaliação do efeito tipo-antidepressivo dos compostos α - fenilselênio citronelal e citronelal no teste da suspensão da cauda. Os dados foram apresentados com média \pm E.P.M. C= controle, Flu= fluoxetina, representando o controle positivo. * representa $p < 0,05$, ** representam $p < 0,01$ e *** representam $p < 0,001$.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou o potencial antioxidante *in vivo* do PhSeCIT e também seu efeito tipo-antidepressivo. Porém, é importante salientar que a adição do composto orgânico de selênio à estrutura do citronelal melhorou o potencial farmacológico do CIT.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shanks, D., Amorati, R., Fumo, M. G., Pedulli, G. F., Valgimigli, L., Engman, L. Synthesis and Antioxidant Profile of all-rac- α -Selenotocopherol. **Journal of Organic Chemistry**, v 71, 1033–1038, 2006.
- De Assis, D.R., Ribeiro, C.A.J., Rosa, R.B. Evidence that antioxidants prevent the inhibition of Na⁺K⁺ ATPase activity induced by octanoic acid in rat cerebral cortex in vitro, **Neurochemistry Research**, v 34, 281255–1263, 2003.
- Nogueira, C.W., Zeni, G., Rocha, J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v 104, 6255–6285, 2004.
- Prigol, M; Nogueira, W C.; Zeni, G; Bronze, M; Constantino, L. Physicochemical and Biochemical Profiling of Diphenyl Diselenide. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 169, p. 185-193, 2013.
- Lenardão, E J, Botteselle, G, Azambuja de F, Perin, G Jacob, R. Citronellal as key compound in organic synthesis. **Tetrahedron**, v 63, 6671–6712, 2007.
- Victoria, F, Radatz, C, Sachini, M, Jacob, R, Alves, D, Savegnago, L, Perin, G, Motta, A, Silva, W, Lenardão, E J. Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol. **Food Control**, v 23, 95-99, 2012.