

## ATIVIDADE DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO ORGÂNICO DE SELÊNIO ALQUIL-SELENO RIBOFURANOSÍDEO EM CAMUNDONGOS

LUCIMAR MARQUES PINTO<sup>1</sup>; JAQUELINE PINTO VARGAS<sup>2</sup>; DIOGO SEIBERT LÜDTKE<sup>2</sup>; MARIANA GALLIO FRONZA<sup>3</sup>; LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas -  
lucmpinto@hotmail.com

<sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul –  
jaquevgs@gmail.com

<sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul –  
dsludtke@gmail.com

<sup>3</sup>Curso de Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas –  
nanaa.fronza@gmail.com

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas –  
lucielisavegnago@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno mental caracterizado por um baixo-afetivo generalizado e persistente acompanhado por baixa autoestima e perda de interesse ou prazer em atividades normalmente agradáveis (BELMAKER e AGAM, 2008). A Organização Mundial de Saúde previu que a depressão maior se tornará um dos principais contribuintes para a deficiência induzida pela doença no ano de 2020, perdendo apenas para doenças isquêmicas do coração (WROBEL, et al., 2013). Os encargos e sofrimento sócioeconômicos globais resultantes de transtornos de humor são de enorme impacto e preocupação na sociedade (KERN et al., 2012).

No entanto, muitos destes medicamentos têm efeitos indesejáveis, tais como toxicidade cardíaca, desenvolvimento de disfunção sexual, ganho de peso corporal, e distúrbios do sono. Além disso, eles têm um início de ação terapêutico relativamente lento (BOSTWICK, 2010).

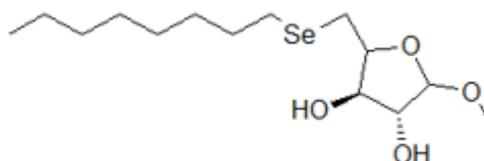
Neste contexto, se encaixam os compostos de selênio, os quais têm sido estudados pelas suas propriedades antioxidantes e sua capacidade de prevenir doenças. O selênio é um elemento essencial nutricional importante para os mamíferos, apresentando papéis fisiológicos como componente estrutural de diversas enzimas antioxidantes (RAYMAN, 2000). Além disso, evidências consideráveis sugerem que baixos níveis de selênio levam ao humor deprimido e ansiedade (SHER, 2000; SHER, 2007; RAYMAN, 2000), enquanto a alta de selênio na dieta ou suplementação de selênio pode melhorar o humor e estado de depressão (BENTON e COOK, 1991). Assim, novos agentes farmacêuticos com selênio estão sendo estudados, e vários já possuem atividade farmacológica comprovada (NOGUEIRA et al., 2004; NOGUEIRA e ROCHA, 2011). Em relação a estes, uma classe que tem chamado atenção são os selenocarboidratos os quais já apresentaram atividades farmacológicas promissoras, tais como, inibição da síntese de melanina em células melan-A (AHN et al., 2006).

Portanto, baseando-se no que foi descrito, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito tipo antidepressivo do composto orgânico de selênio alquil-seleno ribofuranosídeo em camundongos.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Composto:

O selenocarboidrato testado foi o Alquil-selenoribofuranosídeo, sintetizado no Instituto de Química na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que apresenta a seguinte estrutura:



**Figura 1:** Estrutura do Alquil-selenoribofuranosídeo

### 2.2. Animais:

Para os experimentos foram utilizados camundongos machos Swiss, pesando entre 25-35 g. Os animais foram mantidos a temperatura de 22-25°C com livre acesso à água e comida, em ciclo claro/escuro 12:12 h (ciclo claro iniciando às 7:00 h). Cada animal foi usado somente uma vez (n = 5 animais por grupo). Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas, e o protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética e bem estar animal da Universidade Federal de Pelotas com o número 8967-2013.

### 2.3. Tratamento:

O composto foi diluído em óleo de canola, testado nas doses de 0,1, 1 e 10 mg/kg e administrado por via oral (gavagem) 30 minutos antes do teste do campo aberto e da suspensão da cauda (TSC). Os animais controles receberam o veículo apropriado (óleo de canola).

### 2.4. Testes Comportamentais:

#### 2.4.1. Teste da Suspensão da Cauda (TSC)

O teste é baseado no fato que animais que são submetidos a curtos períodos de estresse inescapável pela suspensão de sua cauda, tendem a desenvolver uma postura imóvel. O tempo total de duração da imobilidade foi medido de acordo com o método STERU et al. (1985). Os camundongos foram acústicos e visualmente isolados, foram suspensos 50 cm acima do chão por fita adesiva e a imobilidade foi registrada durante 6 minutos. Os antidepressivos reduzem o tempo de imobilidade neste teste (STERU et al., 1985; CRYAN et al., 2002).

#### 2.4.2. Teste do Campo Aberto (TCA)

A fim de excluir a possibilidade de que a diminuição do tempo de imobilidade no TSC seja devido a uma estimulação motora, os animais foram submetidos ao TCA (RODRIGUES et al., 1996). O ensaio foi realizado em uma caixa de madeira medindo 40 x 60 x 50 cm, com o chão dividido em 9 quadrantes iguais. O número de quadrantes cruzados com todas as patas e os levantamentos foram avaliados em uma sessão de 6 minutos.

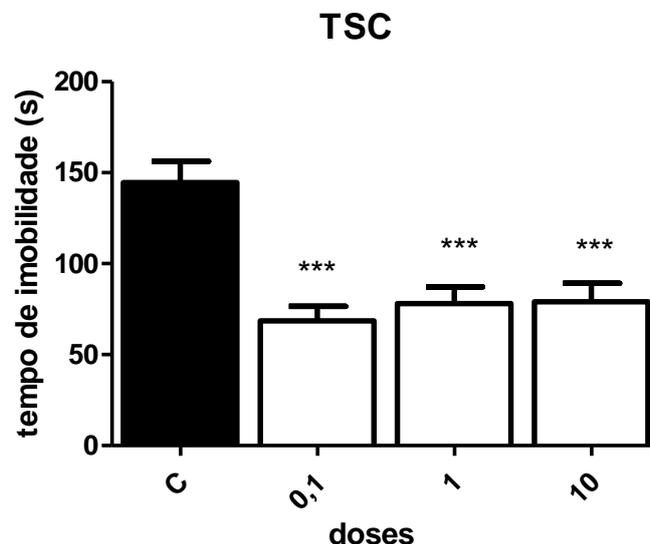
## 2.5. Análise estatística

Os resultados estão apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M). Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) de uma via, conforme o protocolo experimental, seguida do teste post-hoc de Newman-Keuls, quando apropriado. Foram considerados significativos os valores de  $P < 0,05$ .

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um decréscimo significativo do tempo de imobilidade, comparado ao tempo do grupo controle, é um indicador do efeito antidepressivo investigado.

Conforme pode ser visto na figura 2, os camundongos que receberam o composto em todas as doses testadas reduziram o tempo de imobilidade no TSC quando comparado com o grupo controle. Esta redução no tempo de imobilidade não pode ser atribuída a um efeito psicoestimulante do composto, já que não houveram alterações significativas na atividade locomotora e no número de levantamentos no teste do campo aberto (dados não mostrados).



**Figura 2:** Efeito do tratamento com selenocarboidrato no tempo de imobilidade no TSC. Os dados estão representados pelos valores de média  $\pm$  erro médio padrão. \*\*\* $P < 0,001$  (One way ANOVA/Newman-Keuls).

## 4. CONCLUSÃO

Os resultados mostram pela primeira vez, que o selenocarboidrato administrado sistematicamente por via oral, é efetivo em reduzir o tempo de imobilidade no TSC. Entretanto, é válido ressaltar que o TSC não é um modelo de depressão *per se*, e que os resultados obtidos neste estudo devem ser analisados com cuidado e considerados em novos experimentos ao dar continuidade neste estudo.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, S. J.; KOKETSU, M.; ISHIHARA, H.; LEE, S. M.; HA, S. K.; LEE, K. H.; KANG, T. H.; KIM, S. Y. Regulation of melanin synthesis by selenium-containing

carbohydrates. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v.54, n.3, p.281-286, 2006.

BELMAKER, R.H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **The New England Journal of Medicine**, v.358, n.1, p.55-68, 2008.

BENTON, D.; COOK, R. The impact of selenium supplementation on mood. **Biological Psychiatry**, v.29, n.11, p.1092-1098, 1991.

BOSTWICK, J.M. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v.85, n.6, p.538-550, 2010.

CRYAN, J.F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends Pharmacological Sciences**, v.23, n.5, p.238-245, 2002.

KERN, N.; SHELDRIK, A.J.; SCHMIDT F.M. et al. Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. **Current Pharmaceutical Design**, v.18, n.36, p.5791-5801, 2012.

NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G.; ROCHA, J.B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v.104, n.12, p.6255-6285, 2004.

NOGUEIRA, C.W.; ROCHA, J.B.T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v.85, n.11, p.1313-1359, 2011.

RAYMAN, M.P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, v.356, n.9225, p.233-241, 2000.

RODRIGUES, A.L.S.; ROCHA, J.B.T.; MELLO, C.F.; SOUZA D.O. Effect of perinatal lead exposure on rat behavior in open-field and two-way avoidance tasks. **Pharmacology & Toxicology**, v.79, n.3, p.150-156, 1996.

SHER, L. Selenium and human health. **Lancet**, v.356, n.9233, p.943, 2000.

SHER, L. The link between alcohol abuse and suicide: possible role of selenium deficiency. **Medical Hypotheses**, v.4, n.4, p.899, 2007.

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.

WROBEL, M.Z.; CHODKOWSKI, A. et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential antidepressant agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.63, p.484-500, 2013.