



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Izolene Corrêa Veloso

**SELANILIMIDAZOPIRIDINA (3-SePh-IP) REVERTE O COMPORTAMENTO
DO TIPO-DEPRESSIVO E ANSIOGÊNICO E HIPERCOLESTEROLEMIA
INDUZIDA POR CONSUMO DE DIETA RICA EM GORDURA SATURADA E
FRUTOSE EM CAMUNDONGOS SWISS FÊMEAS.**

Florianópolis
2020

Izolene Corrêa Veloso

SELANILIMIDAZOPIRIDINA (3-SePh-IP) REVERTE O COMPORTAMENTO DO TIPO-DEPRESSIVO E ANSIOGÊNICO E HIPERCOLESTEROLEMIA INDUZIDA POR CONSUMO DE DIETA RICA EM GORDURA SATURADA E FRUTOSE EM CAMUNDONGOS SWISS FÊMEAS.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira.

Florianópolis
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Veloso, Izolene

Selanilimidazopiridina (3-SePh-IP) reverte o comportamento do tipo-depressivo e ansiogênico e hipercolesterolemia induzida por consumo de dieta rica em gordura saturada e frutose em camundongos swiss fêmeas. / Izolene Veloso ; orientador, Eduardo Luiz Gasnhar Moreira , 2021.

72 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Obesidade. 3. Dieta rica em gordura/frutose. 4. Selênio. 5. Imidazopiridina. I. , Eduardo Luiz Gasnhar Moreira. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

Izolene Corrêa Veloso

Selanilimidazopiridina (3-seph-ip) reverte o comportamento do tipo-depressivo e ansiogênico e hipercolesterolemia induzida por consumo de dieta rica em gordura saturada e frutose em camundongos swiss fêmeas.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Morgana Duarte da Silva, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Cristiane Ribeiro de Carvalho, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Patrícia de Souza Brocardo, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Gianni Mancini, Dr.
Instituição Instituto Educar Brasil (IEB) e
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Neurociências.

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Coordenador(a) do Programa Pós-Graduação em Neurociências - UFSC

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Orientador - UFSC

Florianópolis, 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe Helena Corrêa Veloso por seu amor, dedicação, esforço e paciência que foram essenciais para mim na realização dessa dissertação;

Aos meus filhos Thomas e Matheus por me darem razões para persistir, ao meu esposo Saimon Soares Borges pelo suporte, paciência, incentivo e companheirismo desde o início do mestrado;

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira pela exímia orientação, profissionalismo, ensinamentos, paciência e dedicação;

Aos meus colegas do Laboratório Neuroscience Coworking Lab, Adriano Emanuel Machado, Eslen Delanogare, Sara Pereira Braga, Giovana Karoline Rosa, Raul Marin de Souza, Peterson Rezer Vieura e Wellington de Medeiros Barros pela colaboração, aprendizado e amizade nesse percurso;

A todos os professores do curso de pós-graduação em Neurociências pelo ensino de excelência e aprendizado proporcionados;

A todos os colegas do PPGNeuro pela colaboração e parceria em eventos do programa que organizamos juntos;

As agências de fomento CNPq e CAPES pelas bolsas de estudo e auxílio financeiro.

RESUMO

Os hábitos alimentares da sociedade moderna incluem alimentos de preparo rápido, normalmente ricos em açúcares e gorduras e pobre em outros nutrientes. Este estilo de dieta ocidental moderna está associado ao aumento na incidência de obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, e síndromes metabólicas. Evidências recentes apontam para uma conexão entre obesidade, síndrome metabólica e diabetes, com transtornos neuropsiquiátricos como ansiedade, depressão, e mesmo com condições neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. O desenvolvimento de novos fármacos, capazes de atenuar os prejuízos metabólicos e comportamentais induzido pelo consumo crônico e exacerbado de dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, tem despertado interesse na literatura científica, em geral com o desenvolvimento de moléculas capazes de interagir com diferentes alvos farmacológicos. Neste sentido, a combinação de moléculas com diferentes propriedades farmacodinâmicas pode exercer efeitos tanto nas alterações metabólicas periféricas como também em nível de sistema nervoso central. Duas estratégias consideradas no presente estudo: (i) a síntese de compostos orgânicos de selênio, devido as suas propriedades farmacológicas, e.g., antioxidante, anti-inflamatória, e anti-câncer; (ii) o uso da molécula imidazo [1,2-a] piridina, descrita por exercer diversas atividades biológicas, e.g., antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, analgésica, e agonista do receptor do tipo (GABA_A). Considerando as propriedades farmacológicas de ambas, i.e., porção imidazo [1,2-a] piridina e selênio, a combinação destas moléculas poderia ser estratégia viável ao desenvolvimento de medicamentos mais eficientes para o tratamento da obesidade e suas múltiplas comorbidades, como dislipidemia e transtornos psiquiátricos. Assim, o presente estudo objetivou investigar os efeitos do composto 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP) sobre as alterações metabólicas e comportamentais induzidas por consumo de dieta rica em gordura e frutose (HFFD) em camundongos *Swiss* fêmeas. Nossos resultados mostraram que os animais alimentados com dieta HFFD apresentaram alterações metabólicas significativas como ganho de massa corporal, hipercolesterolemia, e intolerância à glicose. Nos parâmetros comportamentais os camundongos que receberam dieta HFFD apresentaram prejuízos na memória espacial e comportamento do tipo depressivo e tipo ansiogênico. O tratamento com 3-SePh-IP (10 mg/kg; i.p.) atenuou a hipercolesterolemia induzida pela dieta HFFD, além de ter revertido o comportamento do tipo depressivo e ansiolítico induzido pela dieta. Além disso, a administração aguda de 3-SePh-IP, na dose de 100 mg/kg i.p., reduziu o tempo total de imobilidade dos camundongos no teste do nado forçado, indicando uma atividade do tipo antidepressiva. Esses efeitos farmacológicos metabólicos e comportamentais fornecem uma justificativa relevante para estudos adicionais com o 3-SePh-IP, especialmente sobre os mecanismos subjacentes do potencial efeito do tipo antidepressivo.

Palavras-chave: Obesidade. Dieta rica em gordura/frutose. Selênio. Imidazopiridina. Comportamento tipo ansiogênico. Comportamento tipo-depressivo.

ABSTRACT

While chronic high-fat/high-sugar feeding has long been associated with the rising incidence of obesity/type 2 diabetes, recent evidence has established that it is also associated with depressive and anxious-like behaviours. In this regard, multi-target drugs have raised considerable interest as potential therapeutic solutions to complex diseases. Considering the pharmacological properties of the imidazo[1,2-*a*]pyridine moiety, an imidazopyridine derivative, as well as the selenium-containing organic molecules, the combination of both molecules could be a possible strategy for the development of more efficient drugs for the treatment of obesity and its multiple comorbidities, such as dyslipidemia and psychiatric disorders. Thus, the present study sought to investigate the metabolic and the antidepressant- and anxiolytic-like effects of a selanylimidazopyridine compound, 2-Phenyl-3- (phenylselanyl) imidazo [1,2-*a*] pyridine (3-SePh-IP), on mice fed a high-fat/high-fructose diet (HFFD). Overall, our results showed that a short-term HFFD can promote a significant body weight gain, hypercholesterolemia, glucose intolerance and spatial memory deficits and depressive- and anxiety-like behaviour in Swiss mice. Concomitant treatment with 3-SePh-IP (10 mg/kg; i.p.) attenuated the HFFD-induced increase in cholesterol levels, and blunted the depressive- and anxiety-like behaviour in mice. Moreover, acute administration of 3-SePh-IP, at the dose of 100 mg/kg i.p., reduced the total immobility time of mice in the forced swim test, indicating a putative antidepressive-like profile. These multimodal pharmacological effects provide a rationale for further studies with the 3-SePh-IP, in special the underlying mechanisms related to its antidepressive-like effects.

Keywords: Obesity. High-fat/high-fructose diet. Selenium. Imidazopyridine. Anxiogenic behavior. Depressive-like behavior.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Figura esquemática da relação entre obesidade, inflamação e desregulação metabólica.....	15
Figura 2 – Representação esquemática do efeito da nutrição na emoção e função cognitiva ..	20
Figura 3 – A figura mostra a estrutura química representativa de alguns compostos contendo selênio	24
Figura 4 – Núcleo imidazo[1,2-a] piridina	26
Figura 5 – Compostos medicamentosos à base de imidazo [1,2-a] piridina	26
Figura 6 – Estrutura química de 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP)... ..	28
Figura 7 – Efeitos da dieta e tratamento no comportamento exploratório e emocionalidade no teste do campo aberto	38
Figura 8 – Efeitos da dieta e tratamento em comportamentos tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda	39
Figura 9 – Efeitos da dieta e tratamento nas alterações nos comportamentos de autocuidado e motivação no teste de borrifagem de sacarose (<i>Splash Test</i>)	40
Figura 10 – Efeitos da dieta e tratamento nos prejuízos de memória espacial no teste do labirinto em T	40
Figura 11 – Efeito da dieta e tratamento na variação da massa corporal	41
Figura 12 – Efeito da dieta e tratamento nas concentrações plasmáticas de colesterol.....	42
Figura 13 – Efeito da dieta e tratamento nas concentrações de glicose plasmática no teste de tolerância à glicose	43
Figura 14 – Efeito da administração aguda de 3-SePh-IP no teste do nado forçado.....	44
Figura 15– O efeito da administração aguda de 3-SePh-IP no teste Labirinto em Cruz Elevado.	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HFD – Dieta rica em gordura

SeMet – Selenometionina

Se – Selênio

Sec – Seleniocisteína

EROs – Espécies reativas de oxigênio

GPxs –Glutathione Peroxidases

Trx – Tirodrexina

GSH – Glutathione (Forma reduzida)

GABA – Ácido γ -aminobutírico

SNC – Sistema Nervoso Central

ANOVA – Análise de variância

HFFD – Dieta rica em gordura e Frutose

MPI- 3 - [(4-metoxifenil) selanil] -2-fenilimidazo [1,2-a] piridina

BDNF– Fator neurotrófico derivado do cérebro

LPS –Lipopolisacarídeo

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IGT – Tolerância à glicose prejudicada

DA – Doença de Alzheimer

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

SD – Grupo controle

UCMS – Estresse crônico leve imprevisível

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral

DSM-V – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição

WHO – Organização Mundial da Saúde

HPA –Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

NMDA – N -metil D - Aspartato

TDM – Transtorno Depressivo Maior

IMC – Índice de Massa Corporal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 PADRÃO ALIMENTAR E OBESIDADE.....	13
1.2 EFEITOS DE DIETAS ESTILO OCIDENTAL NO COMPORTAMENTO E SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	15
1.3 TRATAMENTO PARA OBESIDADE E COMORBIDADES ASSOCIADAS.....	21
1.4. COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO.....	23
1.5 IMIDAZO[1,2-A] PIRIDINA.....	26
2 JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL.....	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 ANIMAIS.....	31
4.2 DROGAS.....	31
4.3 DIETA.....	31
4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	31
4.4.1 Avaliação do tratamento com 3-SePh-IP sobre as alterações metabólicas e comportamentais induzidas por dieta rica em gorduras e frutose em camundongos <i>Swiss</i> fêmeas.....	31
4.4.2 Avaliação dos putativos efeitos antidepressivos e ansiolíticos da administração aguda de 3-SePh-IP	32
4.5 TESTES COMPORTAMENTAIS.....	32
4.5.1 Teste da Alternância Forçada (Labirinto em T).....	33
4.5.2 Teste do Campo Aberto.....	33
4.5.3 Teste de Borrifagem de Sacarose (Splash Test).....	33
4.5.4 Teste da Suspensão pela Cauda.....	34
4.5.5 Teste do Nado Forçado.....	35
4.5.6 Labirinto em Cruz Elevado.....	36
4.6 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	36
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5 RESULTADOS	38
5.1 EFEITO DO TRATAMENTO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP NOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS SWISS EXPOSTOS A UMA DIETA HFFD.....	38
5.1.1 Efeitos da dieta e tratamento no comportamento exploratório e emocionalidade no teste do campo aberto.....	38
5.1.2 Efeitos da dieta e tratamento em comportamento do tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda.....	39

5.1.3 Efeitos da dieta e tratamento no comportamento de autocuidado e motivação no teste de borrifagem de sacarose (Splash Test).....	39
5.1.4 Efeitos da dieta e tratamento na memória espacial no teste do labirinto em T.....	40
5.2 EFEITO DO TRATAMENTO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP NAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS POR HFFD.....	41
5.2.1 Efeito da dieta e tratamento na variação da massa corporal.....	41
5.2.2 Efeito da dieta e tratamento nas concentrações plasmáticas de colesterol.....	42
5.2.3 Efeito da dieta e tratamento nas concentrações de glicose plasmática no teste de tolerância à glicose.....	42
5.3 EFEITOS PUTATIVOS DO TRATAMENTO AGUDO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP.....	44
5.3.1 Efeito do tratamento agudo com 3-SePh-IP no teste do Nado Forçado.....	44
5.3.2 Efeito do tratamento agudo com 3-SePh-IP no teste Labirinto em Cruz Elevado..	44
6 DISCUSSÃO.....	46
7 CONCLUSÃO.....	55
8 PERSPECTIVAS.....	56
REFERÊNCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

Os hábitos alimentares da sociedade ocidental atual, como o elevado consumo de alimentos processados, ricos em gorduras e açúcares, têm sido associados com problemas de saúde pública, como o crescente aumento da prevalência de obesidade e de doenças crônicas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer (FREESE, 2017; ZOBEL, 2016) e outros problemas de saúde. A prevalência da obesidade tem aumentado significativamente em todo o mundo, sendo a prevalência geral de sobrepeso e obesidade mais alta em mulheres do que em homens (GONZÁLEZ-MUNIESA, et al., 2017). A obesidade é um fator de risco ao desenvolvimento da síndrome metabólica, um estado marcado pelo aparecimento de um conjunto de fatores de risco metabólicos à saúde (KLÖTING; BLÜHER, 2014). Os distúrbios metabólicos induzidos pela alimentação com alto teor de gordura e/ou açúcar em roedores apresentam características semelhantes às alterações metabólicas em humanos (WOODS et al., 2003; LOZANO et al., 2016). Nas últimas décadas, a associação entre obesidade e transtornos neuropsiquiátricos também tem sido reportada. Dados epidemiológicos sugerem que a obesidade e a depressão apresentam mecanismos fisiopatológicos compartilhados (MILANESCHI, 2019), sendo essa associação mais marcante entre as mulheres (WIT et al., 2010). Um estudo de meta-análise evidenciou que os indivíduos com obesidade e sobrepeso apresentam mais sintomas de ansiedade em comparação com pessoas não obesas (AMIRI; BEHNEZHAD, 2019). Além disso, o consumo excessivo de alimentos ricos em gordura, e consequente sobrepeso e obesidade, parece estar associado com prejuízos cognitivos e distúrbios emocionais (SPENCER, et al., 2017).

O desenvolvimento de novos fármacos capazes de atenuar alterações metabólicas metabólicas e comportamentais desencadeadas pelo consumo crônico deste padrão alimentar tem despertado interesse na literatura científica, em geral com o uso de moléculas capazes de modular diferentes alvos farmacológicos (TALEVI, 2015; ZHOU et al., 2019). Os compostos orgânicos contendo a molécula de selênio e os derivados do núcleo imidazo[1,2-a] piridina apresentam diversas atividades biológicas (NOGUEIRA; ROCHA, 2011; VANDA et al., 2019), sendo que a combinação de ambas as moléculas parece ser uma estratégia viável ao desenvolvimento de medicamentos mais eficientes ao tratamento da obesidade e suas múltiplas comorbidades, como dislipidemia e transtornos psiquiátricos. Torna-se importante destacar que diversos estudos avaliaram os efeitos da dieta rica em gordura (HFD) nos comportamentos

associados as emoções em roedores (LLOYD; REYES, 2020), no entanto a maiorias das pesquisas disponíveis tem avaliado esses efeitos apenas em roedores machos. Considerando a relevância do sexo e as diferenças sexuais nos transtornos psiquiátricos, como depressão, é imperativa a realização de mais estudos com roedores fêmeas (KOKRAS; DALLA, 2014).

1.1 PADRÃO ALIMENTAR E OBESIDADE

A obesidade e o sobrepeso¹ são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura representando um risco à saúde do indivíduo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Dados epidemiológicos mostram que a obesidade, no mundo, quase triplicou desde 1975 e, que até 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam acima do peso e destes, mais de 650 milhões eram obesos (WHO, 2020). Ainda, a prevalência da obesidade é maior em mulheres quando comparado com homens (GONZÁLEZ-MUNIESA, et al., 2017; NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016). Estudos mostram que, com a crescente prevalência da obesidade em todo o mundo, há um aumento drástico na incidência de doenças metabólicas (BOTCHLETT et al., 2017), sendo a obesidade um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de síndrome metabólica (KLÖTING; BLÜHER, 2014; SRIKANTHAN et al., 2016). Esta é caracterizada como uma condição definida pela presença de múltiplas comorbidades, incluindo hipertensão, dislipidemia², diminuição da sensibilidade à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia (CORNIER et al., 2008). Embora os fatores genéticos representam um papel importante na regulação da massa corporal, tamanho corporal, e composição corporal, o crescente aumento de obesidade em nível mundial, em um curto período de tempo, não pode ser explicado apenas com base em fatores genéticos (HARIRI; THIBAUT, 2010). A patogênese da obesidade envolve processos complexos, que vão além do aumento da massa corporal, pois envolve fatores genéticos, biológicos, comportamentais e ambientais (SCHWARTZ, 2017). No entanto, há um consenso na literatura científica de que a composição da dieta constitui um fator relevante ao desenvolvimento da obesidade (CERCATO; FONSECA, 2019; BOTCHLETT, 2017).

¹ É considerado sobrepeso quando um indivíduo apresenta um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 e obeso quando este índice está acima de 30. O IMC é um índice definido como o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado de sua altura em metros (kg/m^2) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

² A dislipidemia é caracterizada por anormalidades lipídicas que pode envolver o aumento do colesterol LDL (Lipoproteínas de Baixa Densidade); aumento dos níveis de triglicerídeos ou diminuição do colesterol HDL (Lipoproteína de Alta Densidade) (KOPIN; LOWENSTEIN et al., 2017).

Na sociedade ocidental, a ampla disponibilidade de alimentos processados e de preparo rápido potencializou o consumo de alimentos ricos em açúcares, gorduras saturadas, sal, e deficientes em fibras e nutrientes. Tais hábitos alimentares têm consequências à saúde dos indivíduos e aos sistemas públicos de saúde (MYLES, 2014; FREESE, 2017). Este estilo, popularmente conhecido como dieta ocidental, está associado ao aumento da incidência de obesidade, doenças crônicas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios metabólicos (ZOBEL, 2016; NOLAN, 2011). Acrescenta-se, ainda, que a qualidade da dieta é um dos principais fatores associados à hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, diminuição do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e aumento da circunferência abdominal (RAMALHO et al., 2017; BRONS, et al., 2009).

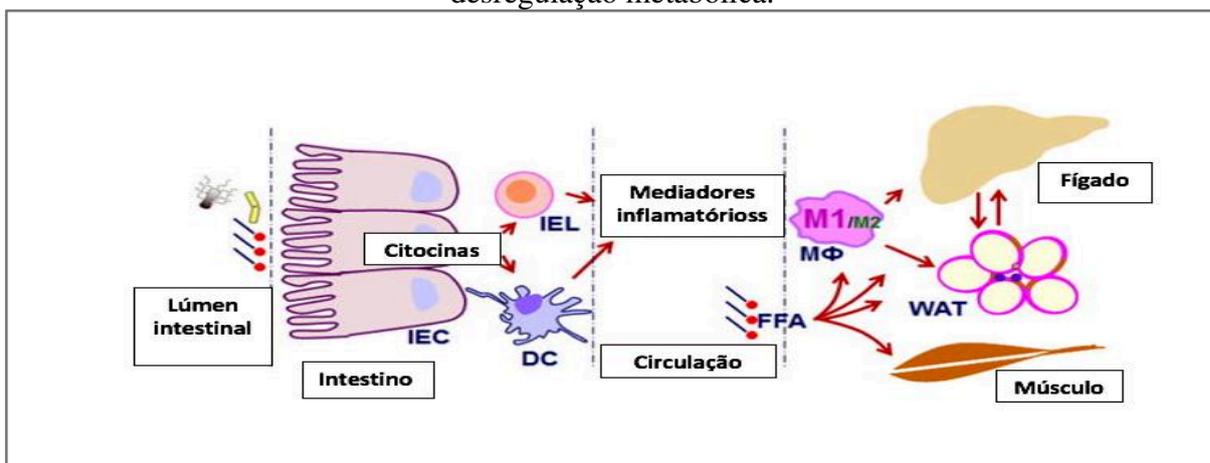
A obesidade e o sobrepeso são resultados de um balanço energético positivo prolongado (MORGEN; SØRENSEN, 2014). O balanço energético envolve ingestão de energia, gasto de energia e armazenamento de energia e, quando a ingestão excede o gasto, ocorre um estado de balanço energético positivo e, conseqüentemente, um aumento na massa corporal (HILL; WYATT; PETERS, 2012). O tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino complexo, dinâmico e que desempenha um papel importante na homeostase corporal (UNAMUNO, et al., 2018). Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da obesidade, e suas comorbidades associadas, incluem a hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, inflamação do tecido adiposo, modificação da matriz extracelular, fibrose e secreção alterada de adipocinas (RODRÍGUEZ, et al., 2015). As adipocinas são proteínas secretadas pelo tecido adiposo e na obesidade há um aumento das adipocinas pró-inflamatórias como a leptina, TNF- α , IL-6, e resistina. A regulação positiva desses fatores está associada com o desenvolvimento de um estado inflamatório e contribui para a disfunção metabólica (OUCHI, et al., 2011). Na obesidade, o excesso de nutrientes inicia ou exacerba a inflamação no intestino, tecido adiposo, fígado e músculo esquelético, sendo que essa alteração contribui ao desenvolvimento da resistência à insulina e desregulação metabólica (BOTCHLETT, et al., 2017) (Figura 1).

Os modelos animais de obesidade induzida por dieta são úteis para a compreensão dos mecanismos envolvidos na obesidade, tendo em vista que os distúrbios metabólicos induzidos pela alimentação com alto teor de gordura e/ou açúcar assemelham-se às características humanas em roedores (WOODS et al., 2003; HARIRI; THIBAUT, 2010; SPEAKMAN, 2019). Além disso, evidências experimentais têm demonstrado que o consumo de dietas ricas em gorduras (HFD, da sigla em inglês *High-Fat Diet*) desencadeia distúrbios metabólicos

característicos da síndrome metabólica em roedores (ESPITIA-BAUTISTA et al., 2017; PRANPRAWIT, 2013).

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que dietas ricas em gordura e/ou com alto teor de açúcar induzem alterações significativas no metabolismo, como diminuição da sensibilidade à insulina, aumento da concentração sanguínea de colesterol, e aumento da massa corporal (BUETTNER et al., 2007; LOZANO et al., 2016). Ainda, estudos pré-clínicos têm evidenciado que dietas HFD podem levar a alterações metabólicas mesmo em um curto período de tempo. Por exemplo, McLean et al. (2019) demonstraram que camundongos machos C57Bl/6J, de 10 semanas de idade, alimentados com HFD (60% de gordura), por apenas três dias, apresentaram aumento significativo na adiposidade e intolerância à glicose.

Figura 1 – Figura esquemática demonstrando a relação entre obesidade, inflamação, e desregulação metabólica.



Durante a obesidade, a sobrecarga de nutrientes inicia ou exacerba a inflamação no intestino, tecido adiposo e fígado. Esta inflamação impacta negativamente nas funções hepáticas, tecido adiposo e músculo esquelético, contribuindo a o desenvolvimento de resistência à insulina e desregulação metabólica. Células epiteliais do intestino (IEC); linfócitos epiteliais do intestino (IEL); células dendríticas (DC); ácidos graxos livres (FFA) e M1/M2, polarização de macrófagos (MΦ); tecido adiposo branco (WAT). Fonte:(Adaptado de BOTCHLETT et al., 2017).

1.2 EFEITOS DE DIETAS ESTILO OCIDENTAL NO COMPORTAMENTO E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O consumo excessivo de alimentos hiperlipídicos/hipercalóricos, e condições de saúde associadas, como obesidade, também estão relacionados a impactos negativos no Sistema Nervoso Central (SNC). Tal situação parece desencadear um processo neuroinflamatório, que

compromete o funcionamento adequado de importantes estruturas do SNC, como hipocampo³ e hipotálamo⁴, e que, quando prejudicadas, estão associadas com comprometimento cognitivo, depressão e ansiedade (SPENCER, 2017) (Figura 2).

Estudos epidemiológicos indicam uma correlação positiva entre a obesidade e a depressão. Por exemplo, um estudo com base em dados epidemiológicos, que buscaram investigar a associação entre sintomas depressivos e obesidade, sugeriu que ambos podem apresentar mecanismos fisiopatológicos compartilhados (MILANESCHI et al., 2019). Concomitantemente, uma meta-análise de estudos longitudinais encontrou evidências da associação bidirecional entre obesidade e depressão, de modo que a obesidade aumenta o risco de depressão e a depressão é preditiva para o desenvolvimento da obesidade (LUPPINO et al., 2010). Além disso, uma meta-análise de 17 estudos transversais relatou uma associação positiva entre obesidade e depressão, de forma mais evidenciada no sexo feminino (de WIT et al., 2010). Dados epidemiológicos também indicam uma associação bidirecional entre a síndrome metabólica e a depressão. Por exemplo, em um estudo de base populacional em adultos jovens, mulheres com síndrome metabólica na infância apresentaram níveis mais altos de sintomas depressivos na idade adulta, e a gravidade desses sintomas aumentou de acordo com a exposição à síndrome metabólica ao longo da vida (PULKKI-RABACK et al., 2009). Ao tratar farmacologicamente os pacientes idosos com depressão, o estudo de MULVAHILL et al., (2017) demonstrou que os indivíduos que também eram afetados pela síndrome metabólica estavam associados com maior gravidade dos sintomas e cronicidade da depressão, além de obterem um tempo prolongado para a remissão dos sintomas. De acordo com o MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS-V (DSM-V) os transtornos depressivos são caracterizados pela presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam de forma significativa o funcionamento do indivíduo. O transtorno depressivo maior (TDM) é a condição mais clássica dentre os transtornos depressivos, caracterizado por alterações significativas no afeto, na cognição e sintomas vegetativos (DSM-V; OTTE et al., 2016). Entre os critérios para o diagnóstico de TDM, devem se considerar episódios depressivos há pelo menos duas semanas,

³ O hipocampo é uma importante estrutura responsável pela formação de memória e aprendizagem (KNIERIM, 2015; JARRARD, 1993) e parece desempenhar um papel de relevância na depressão (LIU et al., 2017).

⁴ O hipotálamo é estrutura cerebral que consiste em muitos núcleos que controlam diversas funções endócrinas, autonômicas e comportamentais (GAO; SUN, 2016).

com a presença de humor deprimido, perda de interesse ou prazer (DSM-V). Dentre os fatores ambientais que levam à depressão, incluem-se, perda de emprego, insegurança financeira, problemas de saúde com risco de vida, violência física e emocional, entre outras (OTTE et al., 2016). A neurobiologia do TDM, está relacionada a diminuição do volume hipocampal, prejuízo na neuroplasticidade, neuroinflamação, disfunção no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e alterações no sistema monoaminérgico (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; OTTE et al, 2016). Em termos estruturais, o hipocampo, uma das regiões do SNC mais frequentemente estudadas na depressão, faz parte do sistema límbico e se conecta com regiões envolvidas nas emoções, como amígdala e córtex pré-frontal (LIU et al, 2017). Acrescenta-se que o desenvolvimento da resistência à insulina no cérebro de indivíduos com diabetes tipo 2 parece compartilhar mecanismos envolvidos na depressão, como prejuízos na neurogênese hipocampal e plasticidade sináptica, além de afetar o eixo HPA e o sistema de recompensa (LYRA, et al., 2019). Além disso, estudos pré-clínicos têm demonstrado que o consumo de dietas HFD e/ou ricas em açúcar induz comportamentos do tipo depressivo. Por exemplo, um estudo mostrou que a ingestão de HFD, em camundongos C57Bl/6, de 5 e 6 semanas de idade, por 6 semanas, causou ganho de massa corporal, intolerância à glicose, e comportamento do tipo depressivo nos testes do campo aberto, suspensão pela cauda e nado forçado (FST, do inglês *forced swim test*) (WU, et al., 2018). Em conformidade, um experimento realizado com camundongos machos C57Bl/6, com sete semanas de idade, expostos a uma dieta HFD (45% de gordura), por até 16 semanas, induziu aumento da massa corporal, hiperglicemia, intolerância à glicose, e comportamento do tipo ansiogênico, observado por meio do teste do campo aberto, e comportamento do tipo depressivo, observado no teste de borrifagem de sacarose (ZEMDEGS et al., 2016). Ainda neste mesmo estudo, verificou-se que houve uma diminuição da concentração de serotonina no hipocampo (ZEMDEGS et al., 2016). Ainda, um estudo realizado por GANCHEVA et al. (2017), com ratos Wistar machos, de 6 semanas de idade, alimentados com dieta rica em gordura (banha 20% p/p), adicionada com frutose 10% na água de beber, por 8 semanas, apresentaram um aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado, sugerindo que a dieta induziu comportamento do tipo depressivo.

Estudos sugerem uma associação positiva entre a obesidade e ansiedade. Por exemplo, um estudo de revisão sistemática e meta-análise analisou 25 trabalhos, dentre eles 22 estudos transversais e 3 estudos de coorte prospectiva, e buscou investigar a frequência de sintomas de ansiedade em pessoas com sobrepeso e obesas, indicando que os indivíduos com obesidade e

sobrepeso apresentam mais sintomas de ansiedade em comparação com pessoas não obesas (AMIRI; BEHNEZHAD, 2019). Os transtornos de ansiedade representam um grupo de transtornos que tem como fator comum medo e ansiedade, sendo esta última associada a tensão muscular, vigilância em preparação para o perigo futuro, cautela e esquivia (DSM-V). Estudos pré-clínicos demonstram uma associação positiva entre consumo de dietas HFD e ricas em açúcar com o desenvolvimento de comportamentos ansiosos (DUTHEIL et al., 2016; REBOLLEDO-SOLLEIRO et al., 2017). Por exemplo, em um estudo realizado com ratos Wistar, de 8 semanas de idade, tratados com sacarose 20% na água de beber, por 24 semanas, foi demonstrado que os grupos que receberam dieta rica em sacarose apresentaram um aumento no comportamento de enterrar no teste de enterramento defensivo em reação à sonda de choque, redução da exploração central no teste campo aberto, e aumento significativo do *freezing* (comportamento de congelamento), sugerindo que a dieta induziu um comportamento do tipo ansiogênico (REBOLLEDO-SOLLEIRO et al., 2017). Ainda, Can et al. (2012), demonstraram que ratos Sprague-Dawley, alimentados com dieta 65% de gordura, durante o período pré e pós-natal (14 semanas), apresentaram comportamento do tipo ansiogênico, observados pela diminuição no tempo e número de entradas nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. Ademais, um experimento realizado com camundongos C57Bl/6J, com 3 à 4 semanas de idade, alimentados com HFD (60% de gordura), por 6 semanas, mostrou que os camundongos tiveram prejuízos na memória no teste de reconhecimento de objeto e no teste de localização de objeto após três semanas de dieta (GAINEY, et al., 2016). No mesmo estudo, foi demonstrado que os camundongos apresentaram comportamento do tipo-ansiogênico, observado pela diminuição no tempo no centro no teste campo aberto, e diminuição no tempo de exploração nos braços abertos no teste labirinto em cruz elevado (GAINEY, et al., 2016).

Estudos prévios também relatam que a obesidade parece ser um fator de risco ao desenvolvimento de demência, principalmente a doença de Alzheimer (DA) (PUGAZHENTHI; QIN; REDDY, 2017). Além disso, estudos relacionam o consumo de dietas ricas em gorduras e açúcares simples com o aumento da incidência de DA (BERRINO, 2002; SOLFRIZZI, et al., 2011). A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada principalmente pelo comprometimento progressivo das funções comportamentais e cognitivas, como memória, linguagem e raciocínio (KUMAR et al., 2020). A fisiopatologia da doença é caracterizada, principalmente, pelo acúmulo de proteína beta-amilóide (A β) e hiperfosforilação da proteína tau, formando emaranhados neurofibrilares no cérebro e morte neural (POZO et al., 2011;

KUMAR et al., 2020). Evidências epidemiológicas e clínicas apontam para uma correlação positiva entre dislipidemias e o desenvolvimento da DA esporádica (SPARKS et al., 1994; SOLOMON et al., 2009). Estudos epidemiológicos longitudinais demonstraram que a obesidade e diabetes aumentam o risco de desenvolvimento da DA (PROFENNO; PORSTEINSSON; FARAONE, 2010). Em um experimento feito com camundongos 3xTg-AD⁵ (machos/fêmeas, oito semanas de idade) foi demonstrado que estes animais, quando alimentados com HFD (60% de gordura), apresentaram déficits cognitivos e neuroquímicos mais acentuados quando comparados com camundongos 3xTg-AD alimentados com dieta padrão (ROLLINS et al., 2019).

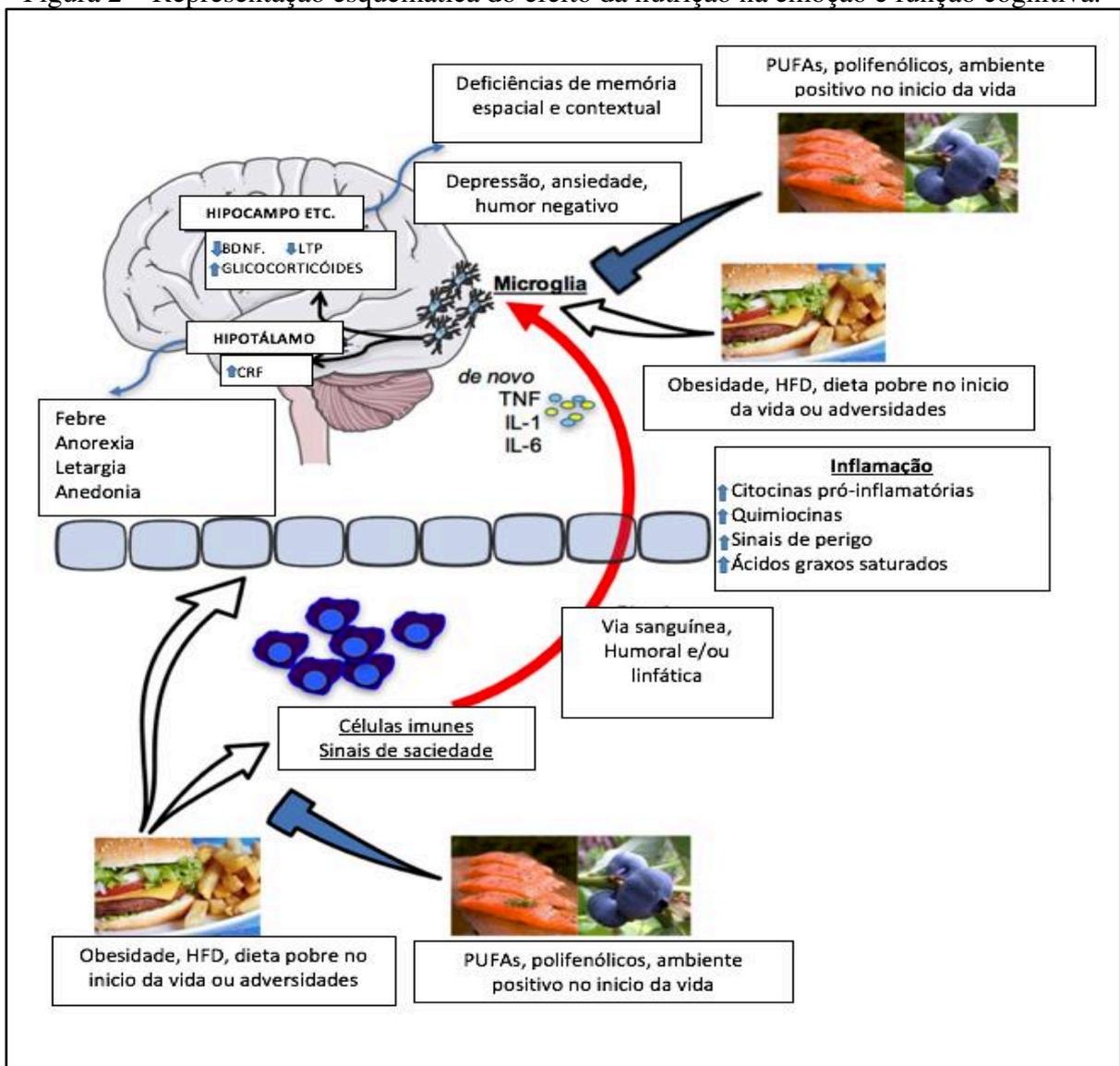
Consistente com os achados clínicos foi demonstrado que animais expostos à dietas hiperlipídicas apresentaram prejuízos relacionados à aprendizagem e memória dependentes do hipocampo (STRANAHAN, et al., 2008; MOREIRA, et al., 2014; FREEMAN, et al., 2014; CORDNER; TAMASHIRO, 2015). Um estudo realizado por Park et al. (2010) mostrou que uma dieta rica em gordura induziu aumento da peroxidação lipídica, diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e comprometeu a neurogênese no hipocampo de camundongos. Ainda, Acebes et al. (2011), mostraram que camundongos C57BL/6J, com quatro semanas de idade, tratados com HFD (45 % de gordura), durante oito semanas, tiveram prejuízo na aprendizagem e memória dependentes do hipocampo, observado no teste labirinto radial de 8 braços (RAM). Ademais, uma meta análise de um estudo longitudinal avaliou a associação entre os padrões alimentares e o volume do hipocampo em humanos e, como resultado, o estudo mostrou uma associação entre o volume do hipocampo diminuído e uma alimentação do estilo ocidental, ou seja, rica em carboidratos e gorduras saturadas (JACKA et al, 2015).

Em geral, estudos com roedores têm demonstrado que a obesidade, induzida por dieta HFD e rica em carboidratos simples, está associada a prejuízos cognitivos, como prejuízo na plasticidade sináptica (KANOSKI, 2011; KOTHARI, et al., 2017; LIU, et al., 2015), modificação morfológica neuronal, diminuição da sobrevivência dos neurônios e neuroinflamação no hipocampo (WU, et al., 2018). Neste sentido, os estudos acerca dos mecanismos neuroquímicos pelos quais as dietas hiperlipídicas poderiam levar aos prejuízos de

⁵ Os camundongos triplos (3gx-DA) são modelos animais utilizados para os estudos da doença de Alzheimer, visto que desenvolvem alterações na produção da proteína beta-amilóide ($A\beta$), proteína TAU, disfunção sináptica, marcadores característicos dessa doença (ODDO, et al., 2003).

aprendizagem e memória e comportamentos do tipo ansioso e depressivo em roedores têm reportado: disfunção vascular (RAMÍREZ et al., 2011), neuroinflamação (THIRUMANGALAKUDI et al., 2008), estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (de OLIVEIRA et al., 2011; SHARMA et al., 2015), perda da integridade dendrítica e diminuição de neurogênese (GRANHOLM et al., 2008), aumento da atividade das enzimas cerebrais acetilcolinesterase (MOREIRA et al., 2014) e monoamina oxidase (ENGEL et al., 2016), alterações nos níveis de neurotransmissores (ULLRICH et al., 2010) e alterações na microbiota intestinal (CANI; DELZENNE, 2009) como possíveis eventos subjacentes.

Figura 2 – Representação esquemática do efeito da nutrição na emoção e função cognitiva.



Moléculas pró-inflamatórias periféricas (citocinas, quimiocinas, sinais de perigo, ácidos graxos) sinalizam as células imunológicas do cérebro (microglia) por via sanguínea, humoral e/ou linfática. Essa sinalização pode

sensibilizar ou ativar a microglia levando à produção de moléculas pró-inflamatórias, como interleucina-1beta (IL1 β), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) dentro de importantes estruturas do cérebro como hipocampo e hipotálamo. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), potenciação de longa duração (LTP), fator liberador de corticotrofina (CRF). Fonte:(Adaptado de SPENCER, et al., 2017).

1.3 TRATAMENTO PARA OBESIDADE E COMORBIDADES ASSOCIADAS

As doenças crônicas são condições de saúde de origem multifatorial, desencadeadas por fatores genéticos e ambientais, como, por exemplo, distúrbios de humor, doenças neurodegenerativas, inflamação crônica, diabetes ou câncer (TALEVI, 2015). No entanto, o tratamento para estas condições de saúde apresenta diversas limitações. Por exemplo, o manejo terapêutico da obesidade é complexo e envolve uma série de abordagens que incluem mudança no estilo de vida, mudança nos padrões alimentares, uso de medicamentos e, em alguns casos, intervenção cirúrgica (BRAY et al, 2016). Nos Estados Unidos, existem vários medicamentos disponíveis ao tratamento da obesidade em curto e longo prazo, como a Fentermina (liberador de norepinefrina), o Orlistate (inibidor da lipase pancreática e gástrica), e o Liraglutide (Agonista do receptor GLP-1, Glucagon-Like Peptide-1) (GADDE, et al, 2018; WILLIAMS; NAWAZ; EVANS, 2020). No Brasil, os medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade são a Sibutramina (inibidor de recaptção de noradrenalina e serotonina), o Orlistate, a Liraglutida, e a Lorcasserina (Agonista do receptor 5HT2c) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2020; Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO, 2016). De acordo com as diretrizes da *Endocrine Society* o tratamento farmacológico da obesidade deve ser recomendado apenas para pacientes com risco moderado ou alto (IMC > 30 kg/m² ou IMC > 27 kg/m² se houver comorbidades) (APOVIAN, 2015; GONZÁLEZ-MUNIESA, 2017). Além disso, o tratamento deve ser acompanhado de uma dieta balanceada e exercício físico regular (GONZÁLEZ-MUNIESA, 2017; GADDE, et al., 2018; WHO, 2020). A cirurgia bariátrica é uma opção de tratamento para obesidade severa e apresenta diversos benefícios, como perda de peso significativo, melhora da resistência à insulina, e inflamação (GONZÁLEZ-MUNIESA, et al., 2017; BIOBAKU et al, 2020). No entanto, para este procedimento deve ser considerado o seguinte critério: (IMC > 40 kg/m² ou um IMC > 35 kg/m² com comorbidades, como hipertensão ou dislipidemia) (GONZÁLEZ-MUNIESA, et al., 2017).

A ineficácia farmacológica para o tratamento da obesidade, e suas comorbidades, como depressão, pode estar relacionada com a multifatoriedade da doença. Por exemplo, o desafio para o tratamento da depressão é ainda agravado devido a suas comorbidades como ansiedade, dor, e distúrbios do sono (KESSLER et al., 2008). Ressalta-se, ainda, que os fármacos para o tratamento da depressão são capazes de alcançar remissão em apenas 30% dos pacientes (TRIVEDI et al., 2008). Além disso, uma das hipóteses bem estabelecidas para depressão são alterações no sistema monoaminérgico, tendo em vista que os antidepressivos convencionais agem inibindo a recaptção de monoaminas (PEREZ-CABALLERO, et al., 2017). Acrescenta-se que novos agentes antidepressivos, como a cetamina, demonstram atuar como antagonistas do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) (MOLERO et al., 2018). De fato, a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novos fármacos neuropsiquiátricos se mostra uma tarefa especialmente árdua e complexa (NUTT; GOODWIN, 2011). Nesse sentido, para o manejo de doenças multifatoriais, torna-se necessário a modulação simultânea de múltiplos alvos (SCOTT et al., 2019).

A combinação de fármacos com diferentes alvos terapêuticos, que incluam efeitos tanto nas alterações metabólicas periféricas, como também em nível de sistema nervoso central, é uma abordagem farmacológica promissora. Por exemplo, os medicamentos multialvos tem ganhado atenção como possibilidade de tratamentos para doenças crônicas ou condição associada à resistência a medicamentos⁶. O desenvolvimento de medicamentos que modulam múltiplos alvos vem despertando considerável interesse nos últimos anos como fonte alternativa ao modelo tradicional de apenas um alvo (TALEVI, 2015). O modelo clássico chave-fechadura dedica-se na identificação de medicamentos seletivos únicos que têm como finalidade modular um único alvo; ou seja, identificar ligantes ('chaves') que se encaixam em alvos específicos ('fechadura') (MEDINA-FRANCO, 2013). Embora essa abordagem seja útil para diversas condições de saúde, ela apresenta limitações para doenças multifatoriais. Para Ramsay et al. (2018), devido a complexidade das doenças atuais, os fármacos de alvo único são inadequados para atingir um efeito terapêutico. Por outro lado, o modelo de fármacos multialvos é projetado para modular múltiplos alvos de relevância para uma determinada doença (MORPHY; KAY; RANKOVIC, 2004). Dentre as vantagens dos fármacos multialvos incluem-se melhor adesão

⁶ O termo resistência ao medicamento trata-se da redução na eficácia do medicamento definido pela capacidade dos micróbios de suportar ou tolerar a dosagem do medicamento que, de outra forma, inibiria o crescimento ou mataria o patógeno (HAYES, 1990).

do paciente e menor risco de interações medicamentosas (TALEVI, 2015). Ressalta-se que a abordagem multialvos tem sido útil para o tratamento de diversas condições de saúde como câncer (PETRELLI; GIORDANO, 2008), doença de Alzheimer (GONZÁLEZ et al., 2019), e esquizofrenia (KONDEJ et al., 2018). Considerando esses aspectos e dada a carga global em expansão do consumo de alimentos hiperlipídicos e hipercalóricos e os problemas de saúde relacionados (e.g., obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, depressão, ansiedade e comprometimento cognitivo), o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes é imprescindível.

1.4. COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO

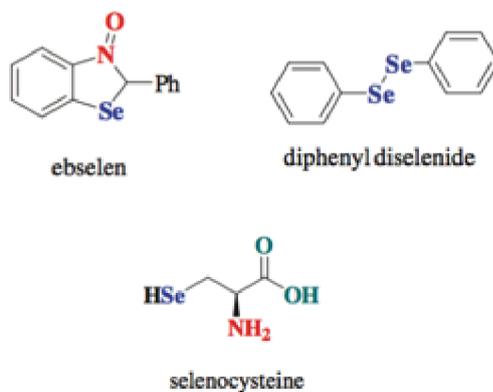
O selênio (Se) consiste em um elemento essencial e imprescindível para a saúde humana, sendo identificado pela primeira vez em 1818 pelo químico sueco Berzelius quando trabalhou com resíduos de ácido sulfúrico (PAPP et al., 2007; BALTACI et al., 2016). Inicialmente, o interesse de estudo sobre o selênio estava relacionado à sua toxicidade, mas somente em meados dos anos 50 surgiram evidências de que o selênio poderia ser um elemento essencial (WHANGER, 2002). Assim, no final da década de 1960, o papel do selênio na saúde humana começou a atrair atenção e sua importância tornou-se reconhecida por estar envolvido em uma variedade de processos metabólicos, incluindo o metabolismo do hormônio tireoidiano, proteção contra o estresse oxidativo e funções imunes (BALTACI et al., 2016). No entanto, o estado de selênio para o organismo é crítico, pois a deficiência desse nutriente pode levar a declínio cognitivo e deficiências imunológicas, em contrapartida, níveis excedentes podem aumentar o risco de diabetes tipo 2 (RAYMAN, 2012).

O (Se) entra para a cadeia alimentar por meio das plantas que o convertem de forma inorgânica para orgânica, como o aminoácido selenometionina (SeMet) e selenocisteína (Sec) (PAPP et al., 2007). O selênio é adquirido por meio da dieta principalmente como selenoaminoácidos, nos quais o Se substitui o enxofre, sendo encontrado em grãos de cereais, plantas e proteínas animais, nas quais o conteúdo de Se depende da área de crescimento (SCHOMBURG, 2004). O Se encontra-se presente como resíduo de selenocisteína no sítio ativo das enzimas antioxidantes glutathiona peroxidase (GPx), que atua catalisando a redução de

uma variedade de hidroperóxidos usando glutathiona (GSH)⁷ como redutor, protegendo as células contra o dano oxidativo (FLOHÉ et al., 1973; NOGUEIRA, 2004), e tioredoxina redutase (TRx) (HOLMGREN, 1985), ambas importantes reguladores do sistema redox intracelular (NOGUEIRA, 2004).

O interesse pela síntese de compostos orgânicos de selênio aumentou consideravelmente devido ao fato de muitos destes compostos, como por exemplo o ebselen, disseleneto de difenila, e selenocisteína, apresentarem propriedades farmacológicas em modelos experimentais, tais como atividade antidepressiva, antioxidante, antifúngica, antibacteriana, antinociceptiva, anti-inflamatória, anti-câncer, entre outras (YAMAGUSHI et al., 1998; MUGESH; MONT; SIES, 2001; NOGUEIRA et al., 2004; GANDIN et al., 2018; NOGUEIRA; ROCHA, 2011) (Figura 3). Por exemplo, estudos pré-clínicos e clínicos foram realizados para avaliação do perfil farmacológico dos compostos contendo selênio com potencial efeito para o tratamento do câncer (EVANS et al, 2020; ZAKHARIA; BHATTACHARYA; RUSTUM, 2018). Acrescenta-se que a suplementação com selênio reduziu a resistência à insulina e os marcadores de risco cardio-metabólico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (RAYGAN, 2018).

Figura 3 – Estrutura química representativa de alguns compostos contendo selênio.



Fonte: (Adaptado de NOGUEIRA; ROCHA, 2011).

O estresse oxidativo é causado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade do sistema biológico de desintoxicar esses

⁷ Glutathiona (GSH) é o mais importante tiol celular que participa das reações redox celulares e na formação de tioéter (SIES, 1999).

intermediários reativos (BHABAK; MUGESH, 2010). Compostos orgânicos de selênio são capazes de propagar o ciclo redox do selênio, com a propriedade de mimetizar a química fisiológica redox dos grupos selenol/selenolato, complementando as defesas celulares naturais contra os agentes oxidantes (NOGUEIRA; ROCHA, 2011). O Ebselen é um composto orgânico de selênio descrito na literatura científica como um agente que imita a atividade da glutathione peroxidase, com potencial farmacológico como propriedades anti-inflamatórias, antiateroscleróticas e citoprotetora (SCHEWE, 1995). Este composto multifuncional catalisa várias reações essenciais para a proteção de componentes celulares contra danos oxidativos e de radicais livres, sendo relevante para estudos da compreensão dos mecanismos redox (AZAD; TOMAR, 2014; PARNHAM, SIES, 2013; NOGUCHI, 2016). Em paralelo, um estudo de BEM et al. (2008), demonstrou que o disseleneto de difenila, um simples composto orgânico de selênio, reduziu significativamente os níveis de colesterol, bem como a produção de espécies oxidativas no sangue e no cérebro de coelhos hipercolesterolêmicos. Ademais, foi mostrado que o tratamento com difenil disseleneto também atenuou condições metabólicas e de estresse oxidativo em modelos experimentais de diabetes (BARBOSA et al., 2006; KADE; NOGUEIRA; ROCHA, 2009).

O Se parece desempenhar um importante papel no sistema nervoso central, como desempenho motor, coordenação, humor, memória e cognição, com um possível envolvimento do selênio e selenoproteínas nas vias de sinalização cerebral (BENTON, 2002; SHER, 2007; SOLOVYEV, 2015). De fato, estudos com compostos contendo Se têm demonstrado atividade do tipo antidepressiva e ansiolítica. Por exemplo, POSSER et al. (2009) mostraram o efeito antidepressivo do Ebselen em camundongos *Swiss* machos adultos, reduzindo o tempo de imobilidade no teste do nado forçado, sugerindo um possível envolvimento do sistema monoaminérgico, um importante alvo para estudo da fisiopatologia e tratamento para depressão (MILLAN, 2004; ELHWUEGI, 2004). Por outro lado, um experimento agudo com ratos Wistar adultos tratados com o composto difenil disseleneto, na dose (50 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.), mostrou diminuição dos bolos fecais no teste do campo aberto e aumento no tempo e número de entrada nos braços abertos no teste labirinto em cruz elevado, demonstrando efeito do tipo ansiolítico (GHISLENI et al., 2008). Deste modo, os compostos contendo o selênio são relevantes na função biológica, tanto em nível periférico, quanto central.

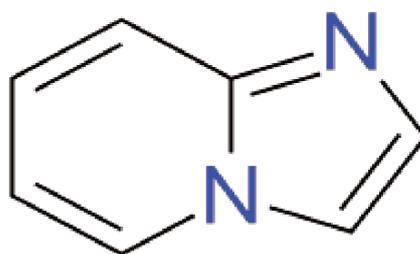
Apesar das vantagens demonstradas nos estudos com uso de compostos de selênio ele apresenta algumas limitações. Dentre as restrições no desenvolvimento de compostos de

orgânicos de selênio incluem, sua instabilidade, quando estão na forma intermediária de selenol, sua baixa solubilidade em água e o ciclo de tiol oxidase fútil que consome o tiol sem decompor o peróxido (NOGUEIRA; ROCHA, 2011).

1.5 IMIDAZO[1,2-A] PIRIDINA

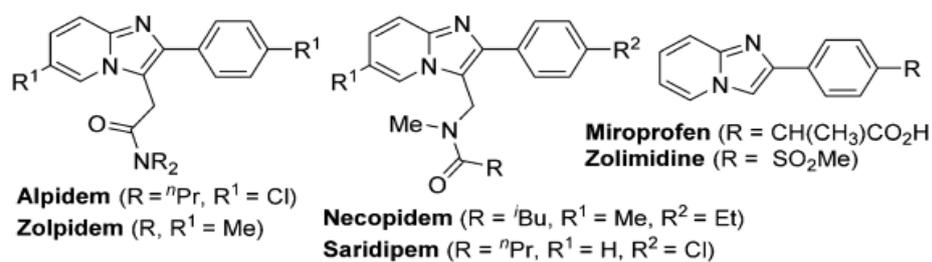
As imidazopiridinas são uma classe de moléculas caracterizadas quimicamente por conterem um anel imidazol fundido com uma porção piridina, sendo reconhecidas por apresentarem compostos com diferentes atividades biológicas (KRAUSE et al., 2017). Dentre as atividades farmacológicas apresentadas pelas imidazopiridinas, pode-se destacar a anti-inflamatória, antiparasitária, antiviral, antibacteriana, anticonvulsivante, analgésica e antifúngica (BARTHOLINI, 1993; CHEN et al., 2012; BIRADAR et al., 2014). Essa classe de compostos tem sido estudada por serem agonistas do receptor GABA (BARTHOLINI, 1993), inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) e por exercerem atividade anti-câncer (INGERSOLL et al., 2015). A porção IP (Figura 4) representa um importante bloco de construção na síntese química, apresentando importante aplicação na indústria farmacêutica (MOHANA; ROOPAN et al., 2016). De fato, diversos fármacos apresentam o núcleo imidazo[1,2-a] piridina (IP) em sua estrutura central, por exemplo, o alpidem (ansiolítico), zolpidem (hipnótico), necopidem e saripidem (sedativo e ansiolítico), miroprofeno (analgésico), zolimidine (para tratamento úlcera péptica) (Figura 5) (RAFIQUE et al., 2016).

Figura 4 – Núcleo imidazo[1,2-a] piridina.



Fonte: (MOHANA; ROOPAN et al., 2016).

Figura 5 – Compostos medicamentosos à base de imidazo [1,2-a] piridina.



Fonte: (RAFIQUE et al., 2016).

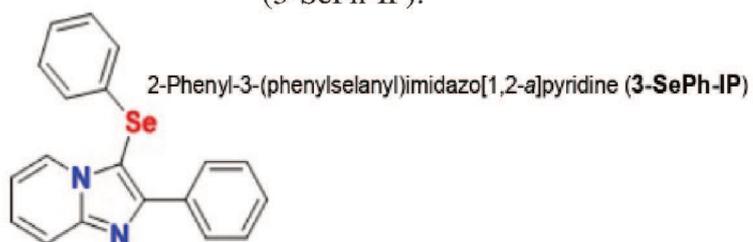
No campo das purinas e de seus bioisómeros, as imidazopiridinas têm surgido como um dos fármacos mais promissores. As imidazopiridinas são divididas em quatro grupos, imidazo [1,2-a] piridina, imidazo [1,5] piridina, imidazo [4,5-b] piridina e imidazo [4,5-c] piridina, todas são categorizadas como imidazopiridinas, porém diferem em suas propriedades físico-químicas (VANDA et al., 2019). Dentre esse grupo de imidazopiridinas, a imidazo [1,2-a] piridina é o tipo mais comum de todas as imidazopiridinas, reconhecidas por interagir especificamente com diferentes alvos do SNC (VANDA et al., 2019).

No campo dos moduladores do SNC, o interesse pelas imidazopiridinas iniciou por volta dos anos 80, se destacando principalmente após a aprovação do medicamento zolpidem, um derivado de imidazo [1,2-a] piridina, em 1992 (VANDA et al., 2019). O zolpidem é um agente hipnótico não-benzodiazepínico amplamente utilizado para o tratamento da insônia, após a administração oral é rapidamente absorvido, apresentando biodisponibilidade de 70%, com concentrações plasmáticas máximas alcançadas após 1 hora, e tempo de meia vida de eliminação entre 1,5 a 3,0 horas (SANGER; DEPOORTERE et al., 1998). O Zolpidem aumenta a transmissão do neurotransmissor GABA, atuando como agonista seletivo dos receptores do tipo (GABA_A), com interação preferencial para subunidade $\alpha 1$ (DEPOORTERE et al., 1986; SANGER; DEPOORTERE, 1998; CRESTANI et al., 2000). Destaca-se que os receptores do tipo (GABA_A) são importantes alvos de drogas no tratamento de várias condições neuropsiquiátricas (SIEGHART, 2015).

Considerando a relevância biológica dos compostos orgânicos contendo selênio e o amplo espectro de propriedades terapêuticas dos compostos contendo o núcleo imidazo[1,2-a]piridina, conforme supracitado, fora recentemente desenvolvido um protocolo sintético para a calcogenação do carbono 3 (C3) de imidazo[1,5-a]piridinas (RAFIQUE et al., 2018; SABA et al., 2018). Tal estratégia obteve a molécula 2-Fenil-3- (fenilselanyl) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP) (Figura 6). Diante das propriedades farmacológicas dos compostos orgânicos de

selênio e das moléculas contendo o núcleo imidazo[1,2-a] piridina, o estudo dessas moléculas pode ser uma estratégia oportuna para o desenvolvimento de medicamentos mais eficientes ao tratamento da obesidade e suas múltiplas comorbidades.

Figura 6 – Estrutura química de 2-Fenil-3- (fenilselanyl) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP).



2 JUSTIFICATIVA

Dietas com altos teores de gordura saturada e açúcares, popularmente conhecidas como dietas de estilo ocidental, estão associados ao desenvolvimento de doenças crônicas (e.g. obesidade, síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, e doenças psiquiátricas), tornando-se um problema emergente na sociedade moderna. A prevalência geral de sobrepeso e obesidade, que vem aumentando ao longo dos anos, é maior em mulheres do que em homens em todas as faixas etárias (GONZALEZ-MUNIESA et al., 2017; BLÜHER, 2019; CHOOI, DING; MAGKOS, 2019). Dados epidemiológicos demonstraram que o excessivo consumo de dietas com altos teores de gorduras e açúcar, e o subsequente ganho de peso/obesidade, está associado com o desenvolvimento de distúrbios de memória e emocional, como ansiedade ou depressão (PETRY et al., 2008; GADALLA, 2009; SPENCER et al., 2017). Cabe ressaltar que a ligação cruzada entre depressão e obesidade na população em geral parece ser mais acentuada nas mulheres (de WIT et al., 2010). Ainda, Mulugeta et al. (2018) mostrou que mesmo depois de controlar as associações concorrentes, a obesidade parece afetar o risco, em longo prazo, de sintomas depressivos entre mulheres, mas não em homens, fornecendo um grupo-alvo importante para a implementação de estratégias preventivas. É digno de nota que vários estudos avaliaram os efeitos da dieta rica em gordura (HFD) no comportamento relacionado às emoções em roedores (LLOYD; REYES, 2020), embora a maioria dos estudos tenha examinado os efeitos predominantemente em machos. Embora as informações não clínicas e clínicas sobre os efeitos neurológicos adversos do consumo de HFD e obesidade induzida por HFD em fêmeas/mulheres estejam disponíveis, elas são um tanto limitadas em comparação com os dados disponíveis para machos/homens. Dada a importância do sexo como uma variável biológica e as diferenças sexuais nos transtornos de humor e na resposta ao estresse, a falta de estudos, incluindo roedores fêmeas, é um grande lapso. O uso de fêmeas aumenta a validade dos modelos animais e contribui para a prevenção, diagnóstico e tratamento de distúrbios metabólicos e psiquiátricos orientados para o gênero (KOKRAS; DALLA, 2014). Portanto, objetivamos avaliar os efeitos antidepressivos, ansiolíticos e metabólicos de um composto de 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP), em camundongos fêmeas alimentados com uma dieta rica em gordura saturada / rica em frutose (HFFD; do inglês *high-fat high-fructose diet*).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos do composto 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP) sobre as alterações metabólicas e comportamentais induzidas por consumo de dieta rica em gordura e frutose (HFFD) em camundongos *Swiss* fêmeas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Parâmetros metabólicos:
 - Acompanhar diariamente alterações da massa corporal;
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento na ação da insulina, por meio do teste de tolerância à glicose;
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento nos níveis plasmáticos de colesterol plasmático.
- b) Parâmetros comportamentais:
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento na memória espacial no teste do labirinto em T;
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento no comportamento de autocuidado e motivação no teste de borrifagem de sacarose;
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento nos comportamentos tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda;
 - Avaliação dos efeitos da dieta e tratamento no comportamento exploratório e emocionalidade no teste do campo aberto;
 - Avaliação dos putativos efeitos do tipo antidepressivo e tipo ansiolítico de administração aguda do composto 3-SePh-IP nos testes do nado forçado e teste do labirinto em cruz elevado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, com três meses de idade, ao início dos experimentos, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Os animais foram alojados em gaiolas coletivas (42 x 34 x 17 cm), com 8 animais cada, mantidos num ambiente de temperatura controlada, entre 22 a 24°C. Todos os animais tiveram livre acesso à água e comida. O ciclo de luminosidade claro/escuro foi de 12h, iniciando o ciclo claro às 6h da manhã. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética para o uso de Animais (CEUA/UFSC), sob número de protocolo de 4642220419.

4.2 DROGAS

O composto 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP) (Figura 6) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Multicomponente (LaSiMC-UFSC) (RAFIQUE et al., 2018; SABA et al., 2018), e dissolvido em uma solução salina contendo 5% de Tween 80. Como controles farmacológicos foram utilizados os fármacos Fluoxetina (EMS Sigma Pharma, Hortolândia, Brasil) e Diazepam (Dienpax, Sanofi-Winthrop Lab., Brasil), ambos dissolvidos em solução salina. Todas as soluções foram preparadas diariamente.

4.3 DIETA

Foram utilizados dois tipos de dieta: (1) Dieta padrão para roedores (Nuvilab CR1, Nuvital; Quimtia Nutrientes SA, Colombo, PR, Brasil) com água potável filtrada pura ou (2) Dieta hiperlipídica com 61 kJ% de gordura saturada (Rhoister Indústria e Araçoiaba da Serra, SP, Brasil) com água potável filtrada contendo 15% de frutose (p/v; LabSynth, Diadema, SP, Brasil).

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

4.4.1 Avaliação do tratamento com 3-SePh-IP sobre as alterações metabólicas e comportamentais induzidas por dieta rica em gorduras e frutose em camundongos *Swiss* fêmeas.

Utilizaram-se camundongos *Swiss* fêmeas de três meses de idade, que foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais, G1 (dieta padrão/água), G2 (dieta rica em

gordura/frutose), G3 (dieta padrão/água + tratamento com 3-SePh-IP) G4 (dieta rica em gordura/frutose + tratamento com 3-SePh-IP) sendo ($n= 8$ por grupo), os quais foram alimentados diariamente com as duas diferentes dietas durante 16 dias. Os animais foram concomitantemente tratados, diariamente, com solução salina ou 3-SePh-IP (10 mg/kg; *intraperitonealmente*, i.p.). Após 11 dias, os camundongos foram submetidos a uma bateria de testes comportamentais, incluindo o teste de campo aberto (dia 11), o teste de borrifagem de sacarose (dia 12), o teste de alternância forçada (labirinto em T; dia 13) e o teste de suspensão pela cauda (dia 14). Todos os testes comportamentais foram conduzidos por um experimentador cego para os grupos experimentais. Um dia após o final dos testes comportamentais, os camundongos foram privados de alimento por seis horas e posteriormente submetidos ao teste de tolerância à glicose (dia 15). Um dia depois, os animais foram novamente privados de alimentos por seis horas e anestesiados via i.p através da administração de cetamina-xilazina e a coleta de sangue por punção cardíaca foi realizada para determinar os níveis plasmáticos de colesterol (dia 16) (Figura 7B).

4.4.2 Avaliação dos putativos efeitos antidepressivos e ansiolíticos da administração aguda de 3-SePh-IP

No segundo protocolo experimental, objetivou-se a avaliação dos putativos efeitos do tipo antidepressivo e ansiolítico da administração aguda de 3-SePh-IP. Os animais foram tratados com veículo ou 3-SePh-IP, nas doses de 1, 10 ou 100 mg/kg, por meio da via intraperitoneal, com volume de 0,1 ml/100 g de peso corporal, 30 minutos antes dos testes do nado forçado e do labirinto em cruz elevado (grupos independentes de animais em cada teste). O fármaco ansiolítico diazepam (1 mg/kg; i.p.) e o fármaco antidepressivo fluoxetina (10 mg/kg; i.p.) foram utilizados como controles positivos.

4.5 TESTES COMPORTAMENTAIS

Todos os testes comportamentais foram conduzidos durante a fase clara (13h – 18h). Os experimentos foram realizados em uma sala com temperatura controlada (23°C, umidade entre 40% - 60%), com baixa intensidade de luz (12 lux). Além disso, os vídeos foram gravados (webcam Microsoft VX 3000) e analisados visualmente através de cronômetros por dois observadores distintos. A fim de minimizar as pistas olfativas, todos os aparatos utilizados nos

experimentos, foram higienizados cuidadosamente com etanol 10%, antes de iniciar o protocolo experimental e a cada troca de animal.

4.5.1 Teste da alternância forçada (Labirinto em T)

A memória espacial é adquirida através do comportamento exploratório, um comportamento preservado e observado em diversas espécies. Os labirintos são frequentemente usados para o estudo da memória espacial em roedores e o labirinto em T por exemplo, tornou-se um dos mais utilizados (PAUL; MAGDA; ABEL, 2009).

Este protocolo de alternância forçada adaptado foi conduzido utilizando-se um labirinto em T simétrico, feito de madeira pintada de preto. Cada braço do aparato tinha 30 cm de comprimento, 9 cm de largura e 12 cm de altura, e a parede localizada no final de cada braço era demarcada com um fundo padrão preto e branco diferente. A fim de minimizar o estresse dos animais, a luz na área de teste foi reduzida para 30 ± 5 lux. O presente protocolo de alternância forçada foi baseado em De Souza et al. (2019) e teve como objetivo avaliar a memória espacial de curto prazo dos animais.

A aplicação desse paradigma comportamental consistiu em expor os animais individualmente em uma sessão de treinamento de 5 minutos, seguido por uma sessão teste de 5 minutos, com um intervalo de 30 minutos entre as sessões para cada animal. Na sessão de treinamento, o camundongo foi colocado no final do braço inicial, longe do centro e de frente para a parede. O camundongo tinha oportunidade para explorar, dois braços do labirinto em T, enquanto a entrada no terceiro braço foi bloqueada. Ao término desta sessão o camundongo foi devolvido à caixa de habitação e 30 minutos após iniciou-se a segunda sessão (teste). Na sessão de teste, o braço 3, que estava bloqueado, foi liberado, e o camundongo foi novamente colocado no braço inicial e, em seguida, permitido o acesso a todos os três braços do labirinto. O número de entradas (definido quando o animal estava com as quatro patas em um braço) e o tempo gasto em cada braço foram registrados. Tempo no braço novo [%] foi definido como o tempo gasto no braço novo dividido pelo tempo gasto em todos os braços durante a sessão de teste. Alternância forçada [%] foi definida como a porcentagem de camundongos entrando primeiro no braço novo durante a sessão de teste.

4.5.2 Teste do Campo Aberto

O teste do Campo Aberto foi proposto originalmente por Hall (1934) como medida de avaliação da emocionalidade em ratos. E desde então este paradigma comportamental tornou-se um modelo clássico para avaliar possíveis efeitos na locomoção e padrão exploratório dos animais. O teste consiste em colocar o camundongo em uma caixa com paredes maiores que seu ambiente natural, de modo que vivencie uma situação de conflito entre explorar a novidade e esquivar-se frente ao estresse provocado pelo ambiente novo. Tratamentos ansiogênicos tendem a diminuir a exploração do animal no centro do aparato enquanto intervenções ansiolíticas tendem a aumentar a frequência de exploração do centro. Assim, este teste tem sido amplamente empregado para o estudo do comportamento do tipo ansioso e para o desenvolvimento de fármacos ansiolíticos, sedativos, estimulantes e epileptogênicos (PRUT; BELZUNG, 2003).

O aparato, feito de madeira, tinha 50 cm de largura x 50 cm de profundidade x 40 cm de altura. Cada camundongo foi colocado no centro de campo aberto e permitiu-se que explorassem livremente o aparato por 5 minutos. Foram avaliados os seguintes parâmetros comportamentais: % de cruzamentos no centro, número total de cruzamentos, tempo no centro e levantamentos verticais.

4.5.3 Teste de borrifagem de sacarose (*Splash Test*)

Indicativos de falta de autocuidado e comportamento motivacional são considerados como comportamentos do tipo depressivo (MORETTI et al., 2012). Para investigar o autocuidado e motivação nos camundongos foi utilizado o teste de borrifagem de sacarose. Neste teste, foi borrifado 1mL de solução de 10% de sacarose no dorso do animal, que foram dispostos, individualmente, em uma caixa acrílica (30 x 30 x 20 cm). Devido à sua viscosidade, a solução de sacarose “suja” o pelo do animal, induzindo um comportamento de autolimpeza (grooming) do mesmo. Depois de aplicar a solução de sacarose, a frequência (duração) e a latência para o início do comportamento de grooming foram observadas por 5 minutos (ISINGRINI et al., 2010).

4.5.4 Teste da Suspensão pela Cauda

O teste da suspensão pela cauda avalia a estratégia de enfrentamento a um estresse agudo inevitável (COMMONS et al., 2017). Este teste tem como base a hipótese de que um

animal, ao ser submetido a uma situação aversiva e inescapável, apresenta dois tipos de comportamentos alternados, a agitação característica da movimentação para fuga da situação aversiva e imobilidade. Este padrão temporal de movimentação também pode ser chamado comportamento de busca, caracterizado por intensa atividade motora e gasto de energia e comportamento de espera com imobilidade e menor gasto de energia (STERU et al., 1985). Este teste comportamental é amplamente utilizado para avaliação de fármacos antidepressivos, no qual seu potencial foi relatado por diminuir o tempo de imobilidade e aumentar a tentativa de escapar da situação aversiva. (CRYAN; MOMBÉREAU; VASSOUT, 2005).

Neste teste os camundongos foram suspensos individualmente 30 cm acima do chão por fita adesiva colocada a aproximadamente um centímetro da ponta da cauda ao suporte. A duração do teste por animal foi de 6 minutos e a latência e o tempo de imobilidade foram registrados manualmente por dois observadores experientes.

4.5.5 Teste do Nado Forçado

O teste do nado forçado foi desenvolvido por Porsolt et al. (1977), como um modelo de "desespero comportamental". Nesse teste os animais são colocados para nadar em um recipiente com água onde é impossível escapar (ALMEIDA, 2006). Inicialmente, há uma tentativa desesperada de sair da situação quando os animais apresentam vigorosa atividade seguida por momentos em que permanecem imóveis, limitando-se aos movimentos necessários para manter suas cabeças fora da água (ALMEIDA, 2006). O teste do Nado Forçado tem sido amplamente utilizado para avaliação de fármacos com potencial efeito antidepressivo, de modo que potencializam estratégias de enfrentamento, diminuindo o tempo de imobilidade (COMMONS, et al., 2017; CASTAGNÉ, et al., 2011).

Nesse protocolo experimental, os camundongos foram forçados a nadar individualmente por um tempo de 6 minutos em um recipiente cilíndrico (tubo) de plástico (diâmetro 10 cm, altura 25 cm), preenchido com água a $25 \pm 1^\circ \text{C}$ até 19 cm. Os comportamentos analisados foram latência para o início da imobilidade e o tempo de imobilidade, definido pela ausência da tentativa de escape, quando o animal faz apenas os movimentos necessários para manter a cabeça fora da água.

4.5.6 Labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevado é um teste bem estabelecido para avaliar o comportamento relacionado à ansiedade. Este teste baseia-se na premissa de que o roedor ao ser colocado neste novo ambiente irá vivenciar um conflito entre tendência natural de exploração e o medo evocado pela novidade (RODGERS; DALVI, 1997). Neste paradigma comportamental, o roedor tem acesso livre a todos os braços, mas tipicamente entrará com maior frequência nos braços fechados. Agentes ansiolíticos aumentam a preferência nos braços abertos e agentes ansiogênicos o inverso. O labirinto em cruz elevado representa uma ferramenta útil para estudos de comportamentos relacionados à ansiedade, em especial para rastreamento de novos fármacos (LISTER, 1987).

O aparato consistiu em quatro braços dispostos em forma de sinal da cruz. Feito de madeira, cada braço possui 18 x 6 cm elevados a 60 cm da base. Dois braços opostos eram cercados por paredes de 6 cm de altura (braços fechados); ao passo que os outros dois braços eram desprovidos de paredes (braços abertos). A área de junção que conectava os quatro braços (plataforma central) tinha 6 x 6 cm. O protocolo experimental consistiu em colocar os camundongos (individualmente) na plataforma central de frente para o um braço fechado e foram observados durante um período de 5 minutos. Os seguintes parâmetros foram analisados: o número de entradas nos braços abertos e nos braços fechados, o tempo gasto nos braços abertos e nos braços fechados (foi considerada uma entrada quando as quatro patas do animal estavam no interior do braço). O número de entradas no braço fechado foi usado como uma medida de atividade locomotora (RODGERS; DALVI, 1997).

4.6 ANÁLISE BIOQUÍMICA

O teste de tolerância à glicose foi realizado após 6 horas de jejum calórico (jejum iniciado às 7h:00min e o início do teste às 13h:00min). A glicemia em jejum foi medida por meio da coleta de uma gota de sangue após punção da cauda dos animais (tempo 0) sendo medida com glicosímetro (Accu-check, Roche). Após essa coleta, foi feita a administração intraperitoneal de D-(+) -glicose (Sigma Aldrich, St Louis, MO) na concentração de 2g/kg de massa corporal. A concentração de glicose no sangue foi aferida nos tempos 15, 30, 60 e 120 minutos após a aplicação. Os resultados foram expressos em mg/dl. Um dia depois, os camundongos foram novamente privados de alimentos por seis horas e, posteriormente, fora

realizada coleta de sangue por punção cardíaca, sendo o sangue centrifugado a $1.000 \times g$ e o plasma congelado a -80°C . O colesterol total (CT) foi medido no plasma usando kit enzimático de acordo com as instruções do fabricante (Gold Analisa Diagnóstica Ltda, Minas Gerais, Brasil).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos com média + erro padrão da média (EPM). O teste de alternância forçada (labirinto em T) foi analisado pelo teste t para determinar se a porcentagem de tempo gasto no braço novo diferia do desempenho casual (33%). As diferenças estatísticas entre os grupos experimentais foram detectadas com análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias seguida pelo Teste *post hoc* de Newman Keuls ou o teste de Dunnett. Os efeitos dos controles positivos foram comparados separadamente com o grupo controle veículo usando o teste t de Student não pareado. O nível de significância aceito para todos os testes foi $P \leq 0,05$. Todos os testes foram realizados com o pacote de software STATISTICA ® (StatSoft Inc, Tulsa, OK, EUA).

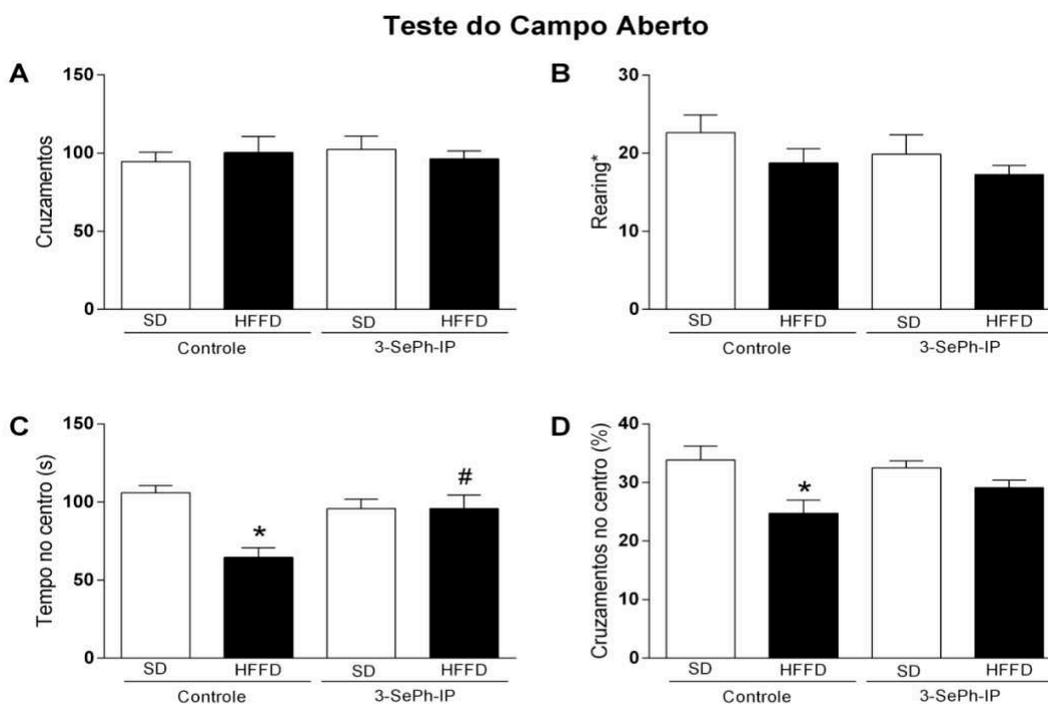
5 RESULTADOS

5.1 EFEITO DO TRATAMENTO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP NOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS SWISS EXPOSTOS A UMA DIETA HFFD

5.1.1 Efeitos da dieta e tratamento no comportamento exploratório e emocionalidade no teste do campo aberto

A análise estatística por meio da ANOVA de duas vias não indicou efeitos significativos no número total de cruzamentos (Figura 7A) e no número de levantamento vertical (Figura 7B). Por outro lado, indicou um efeito significativo do fator dieta em relação ao tempo no centro do aparato [$F(1, 28) = 9,78, p < 0,05$] (Figura 7C). Comparações *post hoc* posteriores revelaram uma diminuição significativa no tempo gasto no centro do aparato no grupo alimentado com HFFD em comparação com o grupo controle (SD) e com o grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP ($p < 0,05$). Além disso, a ANOVA de duas vias indicou um efeito significativo da dieta em relação à porcentagem de cruzamentos no centro [$F(1, 28) = 11,12, p < 0,05$] (Figura 7D). As comparações *post hoc* mostraram uma diminuição significativa na porcentagem de cruzamentos centrais no grupo HFFD em comparação com o grupo SD ($p < 0,05$).

Figura 7 – Efeitos da dieta e tratamento no comportamento exploratório e emocionalidade no teste do campo aberto.

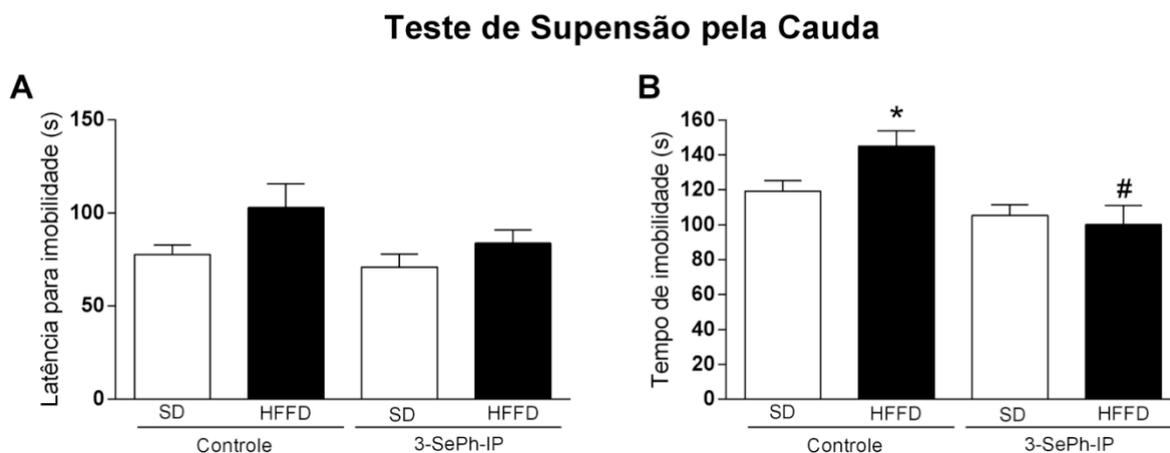


(A) Cruzamentos totais, (B) Número de levantamentos verticais (*rearing*), (C) Tempo (no centro (s), (D) Cruzamentos no centro (%). Os valores estão expressos em média + erro padrão da média (n = 8 animais por grupo). * p < 0,05 quando comparado com o grupo SD/Controle e # p < 0,05 quando comparado com o grupo HFFD/Controle (ANOVA de duas vias seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.1.2 Efeitos da dieta e tratamento em comportamento do tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda

A análise estatística da ANOVA de duas vias mostrou um efeito significativo para o fator dieta na latência para imobilidade [F (1, 28) = 4,87, p < 0,05] (Figura 8A). Além disso, a ANOVA de duas vias indicou um efeito significativo para o fator tratamento no tempo de imobilidade [F (1, 28) = 12,75, p < 0,05]. A análise *post hoc* subsequente revelou um aumento significativo no tempo de imobilidade no grupo HFFD em comparação com o grupo SD e com o grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP (p < 0,05) (Figura 8B).

Figura 8 – Efeitos da dieta e tratamento no comportamento do tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda.



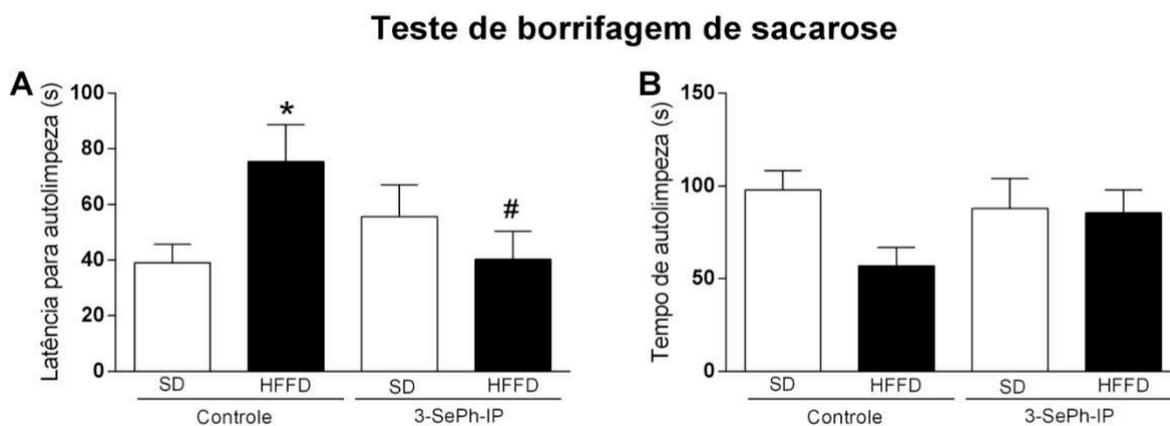
(A) Latência para imobilidade (s), (B) Tempo de imobilidade (s). Os dados estão representados como média + erro padrão da média (n = 8 animais por grupo). * p < 0,05 quando comparado com o grupo SD/Controle e # p < 0,05 quando comparado com o grupo HFFD/Controle (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.1.3 Efeitos da dieta e tratamento no comportamento de autocuidado e motivação no teste de borrifagem de sacarose (*Splash Test*)

A análise estatística da ANOVA de duas vias indicou um efeito significativo para a interação entre os fatores dieta e tratamento com relação à latência para o comportamento de autolimpeza [F (1, 28) = 5,85, p < 0,05]. A análise *post hoc* revelou um aumento significativo da latência para a autolimpeza (s) no grupo HFFD em relação ao grupo SD, sendo que o

tratamento com 3-SePh-IP foi capaz de reverter essa alteração comportamental induzida pela dieta ($p < 0,05$) (Figura 9A). Em relação ao tempo de autolimpeza, os resultados no ANOVA de duas vias não mostraram efeitos significativos para nenhum fator (Figura 9B).

Figura 9 – Efeitos da dieta e tratamento nas alterações nos comportamentos de autocuidado e motivação no teste de borrifagem de sacarose (*Splash Test*).



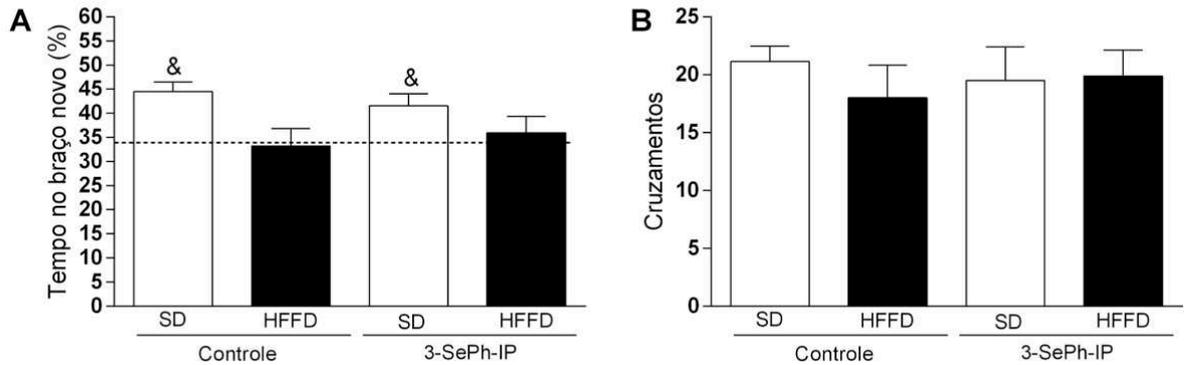
(A) Latência para o início do comportamento de autolimpeza (s), (B) Tempo total do comportamento de autolimpeza (s). Os dados estão representados como média + erro padrão da média ($n = 8$ animais por grupo). * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo SD/ Controle e # $p < 0,05$ quando comparado com o grupo HFFD/ Controle (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.1.4 Efeitos da dieta e tratamento na memória espacial no teste do labirinto em T

Em relação aos cruzamentos totais entre os braços do aparato não foi observado diferença entre os grupos na fase de treinamento (dados não mostrados) e na fase de teste conforme mostra a Figura 10B. Por outro lado, como mostrado na Figura 10A, a exploração do novo braço nos grupos alimentados com HFFD e tratados com solução salina ou SePh-IP foi significativamente prejudicada, uma vez que não houve diferença entre o percentual do tempo gasto na exploração do novo braço e o nível de chance (33%) ($t = 0,070$, $df = 7$, $p = 0,94$; $t = 0,89$, $df = 7$, $p = 0,40$, respectivamente). Para ambos os grupos de controle (SD- salina e SD-3-SePh-IP), a porcentagem de tempo gasto na exploração do novo braço foi significativamente aumentada em comparação ao percentual de 33% ($t = 5,82$, $df = 7$, $p < 0,05$ et $t = 3,49$, $df = 6$, $p < 0,05$, respectivamente), demonstrando aprendizado da tarefa.

Figura 10 – Efeitos da dieta e tratamento na memória espacial no teste do labirinto em T.

Labirinto em T



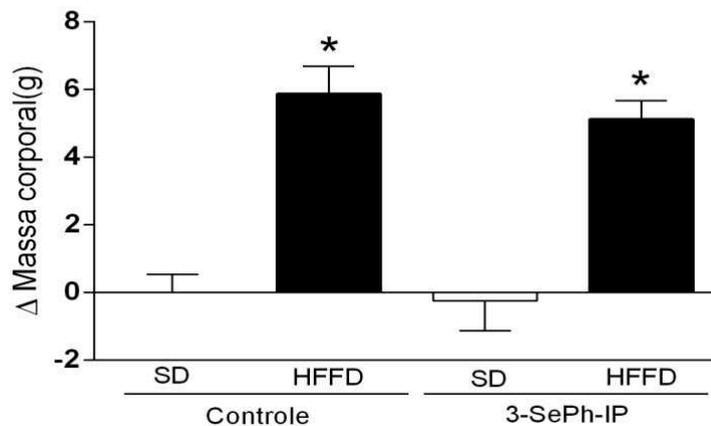
A) Tempo que animal permaneceu explorando o novo braço (fase teste) e (B) referente ao número de cruzamentos totais (fase teste). Os dados estão representados como média + erro padrão da média, & $P < 0,05$ quando comparado com o nível de chance (33% de tempo gasto explorando o braço novo). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura / rica em frutose).

5.2 EFEITO DO TRATAMENTO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP NAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS POR HFFD.

5.2.1 Efeito da dieta e tratamento na variação da massa corporal

A ANOVA de duas vias revelou um efeito significativo do fator dieta [$F(1, 28) = 62,58$, $p < 0,05$] com relação à variação da massa corporal (Figura 11). A análise *post hoc* subsequente revelou um ganho significativo de massa corporal (g) no grupo (i) HFFD quando comparado com o grupo SD e (ii) o grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP quando comparado com o grupo SD tratado com 3-SePh-IP ($p < 0,05$).

Figura 11 – Efeito da dieta e tratamento na variação da massa corporal.

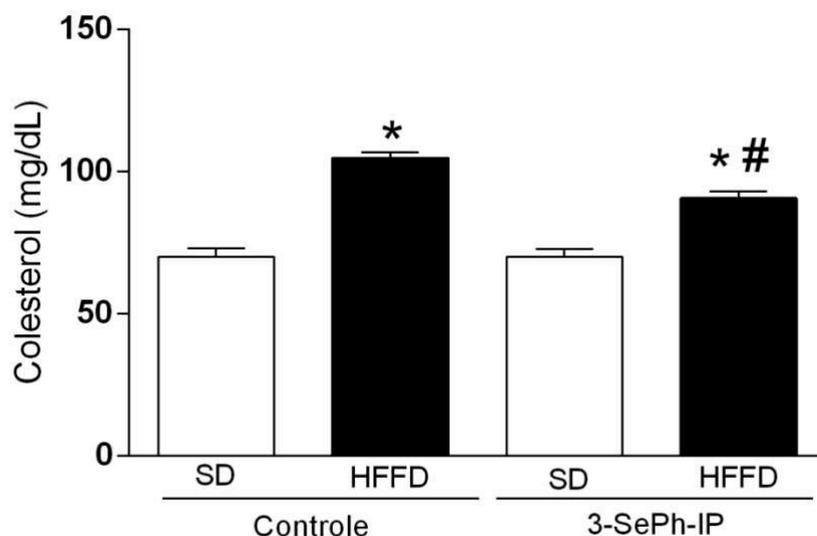


Os valores estão expressos em média + erro padrão da média. * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo SD/Controle (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.2.2 Efeito da dieta e tratamento nas concentrações plasmáticas de colesterol

A ANOVA de duas vias mostrou um efeito significativo do fator dieta [$F(1, 28) = 123,68$, $p < 0,05$], do fator tratamento [$F(1, 28) = 8,09$, $p < 0,05$] e da interação entre os fatores dieta e tratamento [$F(1, 28) = 8,01$, $p < 0,05$] na concentração plasmática de colesterol (Figura 12). Posteriormente, a análise *post hoc* revelou um aumento significativo na concentração plasmática de colesterol no grupo HFFD e no grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP quando comparado com seus respectivos grupos controle (SD) ($p < 0,05$). Além disso, indicou uma redução significativa na concentração plasmática de colesterol no grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP quando comparado com o grupo HFFD ($p < 0,05$).

Figura 12 – Efeito da dieta e tratamento nas concentrações plasmáticas de colesterol.



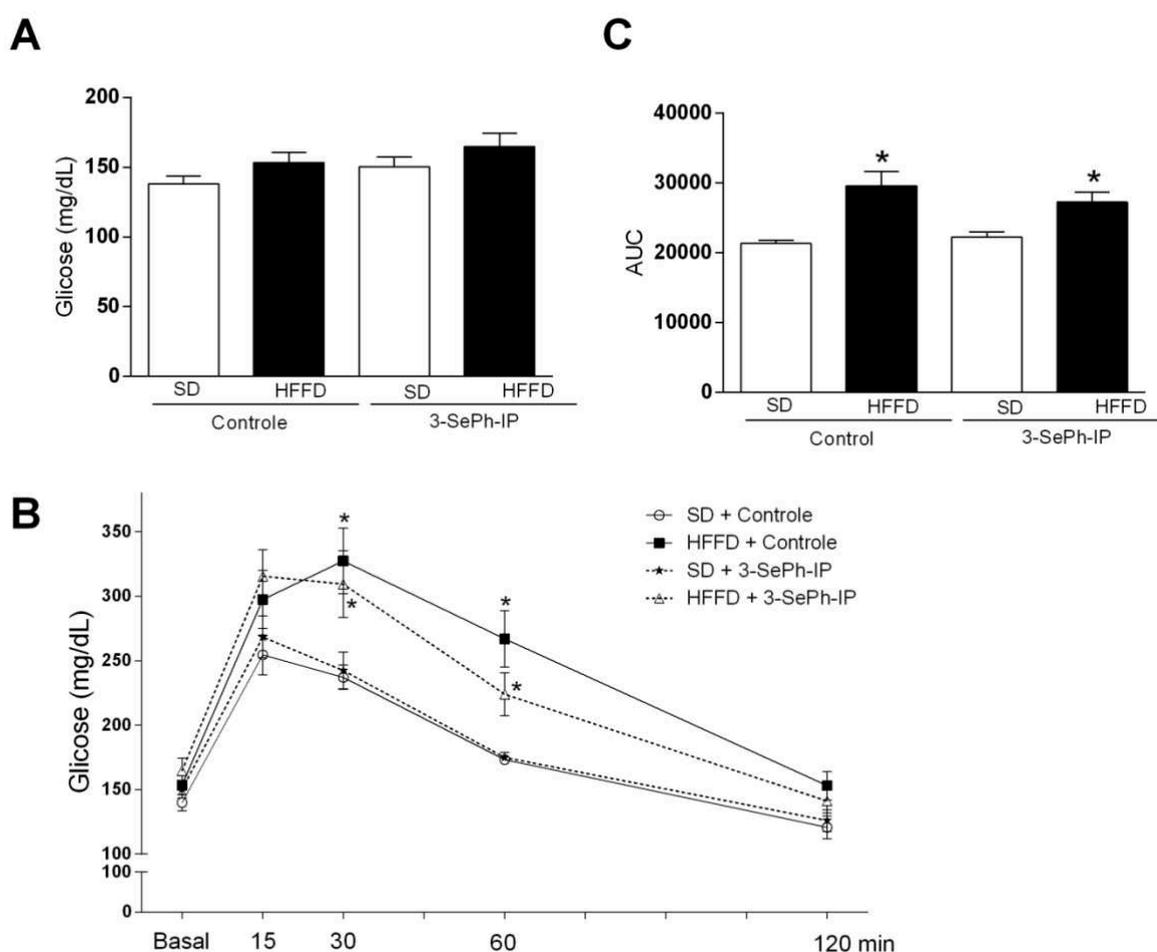
Os valores estão expressos em média + erro padrão da média. * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo SD/Controle e # $p < 0,05$ quando comparado com o grupo HFFD/Controle (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.2.3 Efeito da dieta e tratamento nas concentrações de glicose plasmática no teste de tolerância à glicose

A ANOVA de duas vias não indicou efeitos significativos na concentração basal de glicose (Figura 13A). Além disso, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas indicou efeito significativo para o fator dieta [$F(1, 28) = 22,28$, $p < 0,05$], repetição [$F(4, 112) = 124,12$, $p < 0,05$].

0,05] e interação entre dieta e repetição [$F(4, 112) = 5,23, p < 0,05$] com relação ao teste de tolerância à glicose (mg/dL). A análise post hoc subsequente revelou um significativo aumento na concentração sanguínea de glicose nos grupos HFFD e HFFD tratado com 3-SePh-IP quando comparado com os respectivos grupos controle (SD) após 30 e 60 minutos da sobrecarga de glicose ($p < 0,05$) (Figura 13B). Finalmente, a ANOVA de duas vias revelou um efeito significativo do fator dieta [$F(1, 28) = 24,13, p < 0,05$] na área sob a curva (AUC) (Figura 13C), que foi baseado nos valores de glicose no sangue da Figura 13B. A análise post hoc subsequente revelou uma elevação significativa da AUC no grupo HFFD e no grupo HFFD tratado com 3-SePh-IP, quando comparados com os respectivos grupos controle (SD) ($p < 0,05$).

Figura 13 – Efeito da dieta e tratamento nas concentrações plasmáticas de colesterol.



Efeito da dieta e tratamento nas concentrações de glicose plasmática no teste de tolerância à glicose. (A) Análise dos níveis de glicose (ANOVA de duas vias). (B) Análise posterior no *post hoc* dos níveis de glicose nos tempos 0, 15, 30, 60 e 120 min. (C) A área sob a curva (AUC) referente aos efeitos da dieta baseado na glicose sanguínea.

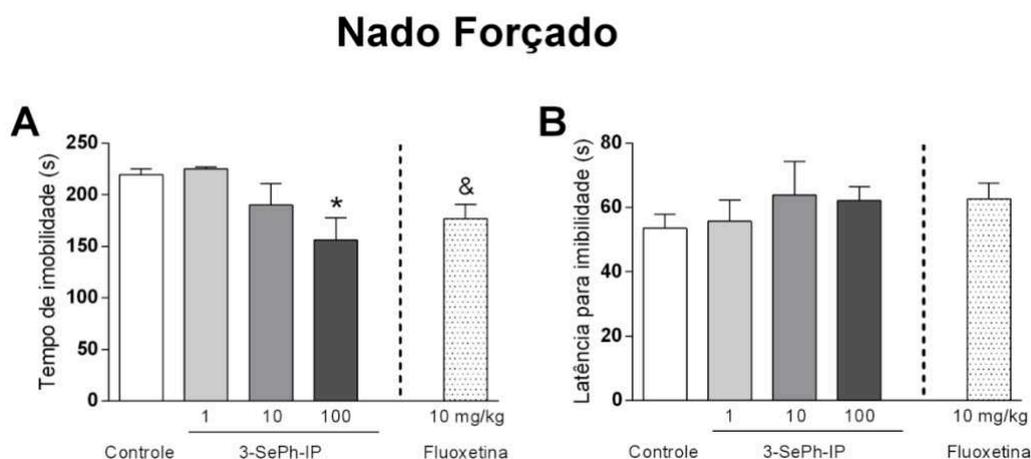
Os valores estão expressos em média + erro padrão da média. * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo SD/ Controle (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls). SD (dieta padrão); HFFD (dieta rica em gordura /frutose).

5.3 EFEITOS PUTATIVOS DO TRATAMENTO AGUDO COM O COMPOSTO 3-SEPH-IP.

5.3.1 Efeito do tratamento agudo com 3-SePh-IP no teste do Nado Forçado

A ANOVA de uma via revelou um efeito significativo do tratamento com 3-SePh-IP no tempo de imobilidade no teste do nado forçado (Figura 14A). O teste de Dunnett indicou que 3-SePh-IP (na dose de 100 mg/kg; i.p.) reduziu significativamente o tempo total de imobilidade ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle. Como esperado, o fármaco antidepressivo fluoxetina, usado como controle positivo, diminuiu o tempo total de imobilidade ($t = 2,78$; $p < 0,05$) em relação ao grupo controle. Por outro lado, a ANOVA de uma via não indicou efeitos significativos do tratamento com 3-SePh-IP na latência para imobilidade, assim como o teste t não indicou diferenças entre o grupo controle e o grupo tratado com o fármaco fluoxetina (Figura 14B).

Figura 14 – Efeito da administração aguda de 3-SePh-IP no teste do nado forçado.

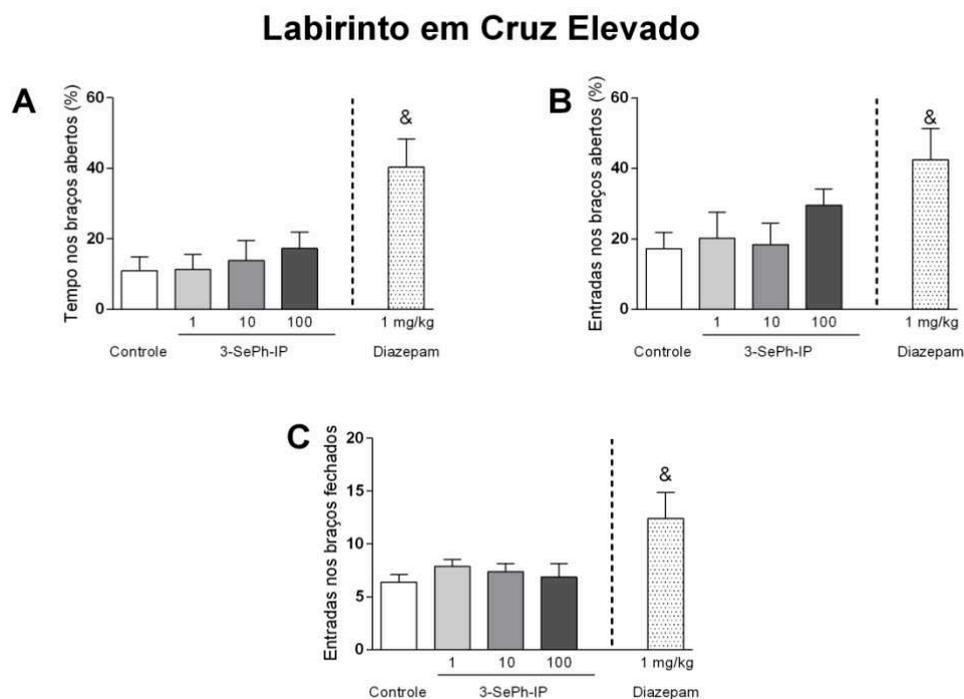


(A) Tempo total de imobilidade (s) e (B) Latência para imobilidade (s). Nesse teste foi injetado 3-SePh-IP pela via intraperitoneal (i.p.), as doses de (1, 10 ou 100 mg/kg) em um volume de 0,1 ml/100g de peso corporal, 30 minutos antes do início do experimento e a Fluoxetina 10mg/kg (i.p.) foi utilizado como fármaco controle positivo). Os valores estão expressos em média + erro padrão da média. Diferenças significativas estão indicadas como * $p < 0,05$ quando comparado com grupo controle (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett) e & $p < 0,05$ quando comparado com grupo controle (teste T de Student).

5.3.2 Efeito do tratamento agudo com 3-SePh-IP no teste Labirinto em Cruz Elevado

A ANOVA de uma via não indicou efeitos significativos do tratamento com 3-SePh-IP na porcentagem do tempo de braços abertos (Figura 15A), porcentagem de entradas de braços abertos (Figura 15B) e no número total de entradas de nos braços fechados (Figura 15C). Como esperado, o fármaco ansiolítico diazepam, usado como controle positivo, aumentou a porcentagem de tempo e de entradas nos braços abertos ($t = 3,48$; $p < 0,05$; $t = 2,55$; $p < 0,05$, respectivamente), embora tenha aumentado o número total de entradas nos braços fechados ($t = 2,52$; $p < 0,05$).

Figura 15 – O efeito da administração aguda de 3-SePh-IP no teste Labirinto em Cruz Elevado.



Foi injetado 3-SePh-IP pela via intraperitoneal nas doses (1, 10 ou 100 mg/kg) num volume de 0,1 ml/100g de peso corporal, 30 minutos antes do do início do experimento e o Diazepam 1 mg/kg, (i.p.) foi utilizado como fármaco controle positivo. O gráfico (A) mostra a porcentagem de tempo que o animal explorou os braços abertos, (B) porcentagem de entradas nos braços abertos e (C) refere se ao número total de entradas nos braços fechados. Os valores estão expressos em média + erro padrão da média. & $p < 0,05$ quando comparado com grupo controle. A estatística foi realizada por análise de variância (ANOVA de uma via) e Teste T de Student.

6 DISCUSSÃO

O consumo de dietas com alto teor de gorduras saturadas e/ou alto teor de açúcares tem sido associado ao desenvolvimento de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (LOVEJOY, 2002; NELSON, 2013). Diversos estudos com roedores demonstram que a exposição à dietas ricas em gorduras ou com altos teores de açúcares, como a frutose, promovem uma série de alterações metabólicas e comportamentais (HERBERG et al., 1974; HILL 2000; WOODS et al., 2004; LÊ; TAPPY, 2006; TAPPY et al., 2010; MORTERA; BAINS; GUGLIUCCI, 2019). O crescente interesse científico acerca dos efeitos da nutrição na função cerebral (FREEMAN et al., 2014; JIMÉNEZ-MALDONADO et al., 2018) é demonstrado por estudos que relacionam a exposição à dietas ricas em gordura e frutose com alterações comportamentais, e.g., comportamentos do tipo depressivo e tipo ansiogênico (RIO et al., 2016; APRYATIN et al., 2017; WU et al., 2018; GANCHEVA, 2017; DE SOUZA et al., 2020) e prejuízos cognitivos (ACEBES, 2011; VAN DER BORGHT K et al, 2011) em roedores. Considerando que estudos clínicos também indicam que obesidade e síndrome metabólica estão associadas com o desenvolvimento de transtornos de humor e de ansiedade (HRYHORCZUK et al., 2013), estudos com roedores são úteis ao desenvolvimento de novos compostos e estratégias terapêuticas para tais condições (TEODORO et al., 2014).

Considerando esses aspectos, o presente estudo investigou os efeitos do tratamento com o composto 2-Fenil-3- (fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (3-SePh-IP) nas alterações metabólicas e comportamentais induzidas por dieta rica em gordura e frutose. Como Gancheva e colegas (2017), utilizamos dietas suplementadas com gordura saturada e frutose, de modo a mimetizar a chamada dieta ocidental. Estudos apontam que dietas ricas em gordura, suplementadas com frutose, potencializam os efeitos deletérios no metabolismo, em comparação com dietas ricas apenas em gorduras (WILSON et al., 2007). Particularmente, nossos resultados mostraram que o tratamento com dieta rica em gordura/frutose, por um curto período de tempo, é capaz de induzir ganho de massa corporal, hipercolesterolemia, intolerância à glicose e prejuízos comportamentais, i.e., déficits de memória, comportamento do tipo depressivo e do tipo ansiogênico em camundongos. Demonstramos que o tratamento concomitante com o 3-SePh-IP atenuou a hipercolesterolemia e reverteu os comportamentos do tipo depressivo e do tipo ansiogênico induzidos pela HFFD. Em contrapartida, o 3-SePh-IP falhou em impedir o ganho de massa corporal, a intolerância à glicose e os déficits de memória

induzidos pela HFFD.

Em nossos resultados, observamos que a exposição à dieta HFFD induziu um efeito do tipo ansiogênico nos camundongos, como observado no teste de campo aberto. De acordo com Bourin (2017), a redução na proporção do número de quadrados visitados no centro em relação ao número de quadrados visitados na periferia é um indicativo de comportamento do tipo ansiogênico. Em contrapartida, o aumento do tempo gasto na parte central, bem como da razão locomoção central/total, ou diminuição da latência para entrar na parte central, são indicativos de comportamento do tipo ansiolítico (PRUT; BELZUNG, 2003). Observamos que o grupo que recebeu a dieta HFFD teve uma diminuição significativa na porcentagem de cruzamentos no centro e o tempo gasto no centro do aparato. Em consonância com esta evidência, Gancheva e colegas (2017) mostraram que ratos Wistar tratados com dieta hiperlipídica (banha 20% p/p), adicionada com frutose 10% na água de beber, por 8 semanas, apresentaram comportamento do tipo ansiogênico no teste de campo aberto, observado pela diminuição no tempo no centro e no número de entradas no centro do aparato. De fato, diversos estudos têm mostrado que uma dieta rica em alimentos gordurosos e carboidratos estão relacionados com a diminuição do volume do hipocampo, comprometimento cognitivo, e maior propensão à depressão e à ansiedade (KANOSKI; DAVIDSON; 2011; JACKA et al., 2015).

O grupo imidazopiridinas contém compostos conhecidos por exercerem diferentes atividades biológicas e, em geral, são agonistas do receptor GABA_A, um importante alvo terapêutico (FOSTER, 2006; KRAUSE, 2017). Essa modulação GABAérgica talvez possa explicar os dados obtidos no paradigma comportamental do campo aberto, em que nossos resultados demonstraram que o composto 3-SePh-IP atenuou o comportamento do tipo ansiogênico induzido pela dieta HFFD em camundongos. De acordo com a literatura científica, diversas evidências relatam que os derivados da porção imidazo [1,2-a] piridina possuem afinidade seletiva para receptores benzodiazepínicos periféricos e centrais, o que corroborou para o desenvolvimento de derivados com atividades ansiolíticas (SERRA et al., 1999; WU et al., 2004). Por exemplo, o zolpidem – (N, N-dimetil-2- [6-metil-2- (4-metilfenil) imidazo [1,2-a] piridin-3-il] acetamida) – é um medicamento comumente prescrito para tratar insônia e distúrbios relacionados ao sono (NICHOLSON; PASCOE, 1986; VANDA et al., 2019). O mecanismo de ação do zolpidem envolve aumento na transmissão do neurotransmissor GABA, um dos principais neurotransmissores inibitórios no SNC de mamíferos (SANGER; DEPOORTERE, 1998). Em paralelo, foi relatado que alguns compostos orgânicos de selênio

possuem várias atividades biológicas, incluindo efeitos do tipo antidepressivos e ansiolíticos. Por exemplo, o difenil disseleneto é um composto orgânico contendo selênio com propriedades do tipo antidepressiva e ansiolítica (SAVEGNAGO et al., 2008). Além disso, DOMINGUES et al. (2019) mostraram que a selanilimidazopiridina 3 - [(4- metoxifenil) selanil] -2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (MPI; 10 mg/kg) foi eficaz na redução de comportamentos do tipo ansiogênicos em camundongos submetidos a um modelo experimental de estresse agudo. ROSA et al. (2016) também evidenciaram que o composto difenil disseleneto apresentou um efeito do tipo ansiolítico, com uma possível modulação da recaptação de serotonina no hipocampo.

Com base nos resultados obtidos no teste do campo aberto mencionado acima, nosso objetivo posterior foi avaliar os possíveis efeitos do tipo ansiolítico após a administração aguda deste composto, usando o teste de labirinto em cruz elevado. Este teste tem sido amplamente utilizado como uma ferramenta experimental para triagem de drogas com atividade ansiolítica (BELZUNG, 2001; BOURIN, 2015). Ao contrário de outros testes comportamentais, o teste labirinto em cruz elevado é baseado na aversão natural dos roedores para espaços abertos e elevados e sua tendência natural à exploração, assim o teste propicia um conflito comportamental espontâneo entre esquiva e exploração, sem condicionamento prévio (BOURIN, 2007). No entanto, o tratamento agudo com 3-SePh-IP nas doses de 1, 10 ou 100 mg/kg não influenciou o comportamento dos camundongos no teste do labirinto em cruz elevado. Por outro lado, o diazepam, usado como controle positivo de referência, exerceu um efeito do tipo ansiolítico, como esperado.

Para modelar a depressão patológica humana em roedores, uma ampla gama de paradigmas de teste comportamental foi desenvolvida. No entanto, não existem modelos animais ideais de depressão, e cada teste existente possui idiosincrasias importantes. O teste de suspensão pela cauda e o teste de natação forçada são testes padrão para avaliar comportamentos de desespero, que são considerados como reflexos de comportamentos de tipo depressivo (YEHUDA et al., 2006). Embora "tipo depressivo" seja um jargão, usado para reconhecer as limitações dos sistemas do modelo, essa terminologia simplifica demais a biologia complexa e deturpa a utilidade e as limitações do teste de suspensão pela cauda e do teste de natação forçada. Por exemplo, o teste de suspensão pela cauda e o teste de natação forçada fornecem pouca validade de construção ou de face para apoiar uma interpretação como comportamento "semelhante à depressão". Ambos os testes medem a estratégia de

enfrentamento do estresse agudo inevitável (COMMONS et al., 2017). Os testes são baseados na observação de que quando os roedores se deparam com uma situação aversiva inevitável, eles podem eleger diferentes estratégias de enfrentamento que podem ser pontuadas como ativas ou passivas. A principal observação que trouxe esses testes para uso generalizado foi a descoberta de que antidepressivos eficazes na clínica tinham a capacidade de aumentar o número de estratégias ativas adotadas pelo animal no teste de suspensão pela cauda e no teste de natação forçada, ou seja, validade preditiva. No entanto, a observação de que o comportamento no teste de suspensão da cauda e no teste de natação forçada é influenciado não apenas por antidepressivos, mas também por manipulações potencialmente indutoras de depressão, sugere que as redes neurais que controlam as estratégias de enfrentamento em resposta ao estresse agudo provavelmente se sobrepõem fortemente àquelas afetadas em depressão. Essas manipulações incluem uma predisposição genética (EL YACOUBI et al., 2003), diabetes experimental (MIYATA et al., 2003) ou ativação imunológica (YAMANO et al., 2000).

Nossos resultados mostraram que os grupos que receberam dieta rica em gordura e frutose tiveram um aumento no tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda, ou seja, sugerindo um comportamento passivo de enfrentamento ao estresse promovido por esse paradigma. De acordo com a literatura científica, uma dieta rica em gordura comparada com a dieta padrão de laboratório, em roedores, leva a alterações comportamentais como por exemplo, comportamentos do tipo depressivo no teste de suspensão pela cauda (WU, et al., 2018; WU, et al, 2019). Por exemplo, Wu e colegas (2018) mostraram que camundongos C57BL/6 machos, de 5-6 semanas de idade, alimentados com dieta rica em gordura (banha a 10% e colesterol a 2%), por três semanas, apresentaram um aumento na porcentagem de tempo de imobilidade no teste de suspensão da cauda.

Por outro lado, a redução da motivação, um componente da depressão, é modelada medindo os comportamentos de autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose, ou seja, a validade de face (PLANCHEZ et al., 2019). As características de palatabilidade e viscosidade da solução de sacarose pulverizada na camada dorsal de camundongos induzem o comportamento de autolimpeza (DUCOTTET; BELZUNG, 2004). A este respeito, uma diminuição no tempo de autolimpeza neste teste é considerada um comportamento de depressão semelhante à anedonia. A autolimpeza é um comportamento inato que é representado na maioria das espécies animais e é uma parte particularmente importante do repertório

comportamental de roedores (KALUEFF; TUOHIMAA, 2004; GREER; CAPECCHI, 2002). Em nossos resultados demonstramos que o consumo de HFFD induziu anedonia nos camundongos, como observado no teste de borrifagem de sacarose. Estes dados estão coerentes com estudos anteriores que demonstraram que camundongos BALB/c, expostos ao estresse leve crônico imprevisível (UCMS), e tratados por um período de sete semanas com uma dieta de (45%) gordura, também demonstraram redução na frequência do comportamento de autocuidado no teste de borrifagem de sacarose (INSIGRINI et al., 2010).

Uma vez que o 3-SePh-IP atenuou o comportamento do tipo depressivo e efeito anedônico induzido por HFFD em camundongos, torna-se importante mencionar que o grupo imidazo [1,2-a] piridinas são o tipo mais comum de imidazopiridinas relatadas com capacidade de interagir especificamente com diferentes alvos do sistema nervoso, como canais iônicos e receptores de neurotransmissores (VANDA et al., 2019). Domingues et al. (2019) mostraram que tratamento com selanilimidazopiridina MPI (10 mg/kg), em camundongos *Swiss* machos, de 6-8 semanas, submetidos ao estresse agudo de contenção, impediu o aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado e aumentou o comportamento de auto-limpeza no teste de borrifagem de sacarose, sugerindo um efeito do tipo antidepressivo do MPI. Além disso, Domingues et al. (2018) demonstraram em camundongos *Swiss* machos o efeito antidepressivo do MPI no comportamento depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS), sendo que tal efeito do MPI pode estar relacionado com suas propriedades antioxidantes, uma vez que impediu o dano oxidativo induzido por LPS, reduzindo a formação de espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica no córtex pré-frontal e hipocampo. Ressalta-se que estudos pré-clínicos e clínicos indicaram que moléculas orgânicas contendo selênio apresentam atividade biológica e moduladora redox (SPENGLER et al., 2019). É digno de nota que a ligação cruzada entre depressão e obesidade pode ter mecanismos fisiopatológicos interconectados (SOCZYNSKA et al., 2011). Por exemplo, a obesidade induzida por dieta está associada à neuroinflamação em áreas do cérebro associadas à regulação do humor, como o hipocampo (DUTHEIL et al., 2016). Essa condição pode ser gerada e mantida no tecido adiposo pelo excesso de nutrientes, espécies reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios. Esse ciclo vicioso de oxidação e inflamação pode se espalhar para um nível sistêmico, contribuindo para complicações relacionadas à dieta rica em gordura (HUNSCHE et al., 2019). Nesse sentido, a lesão neural induzida por dieta rica em gordura geralmente está associada a um aumento nas citocinas inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF- α (DUTHEIL et al., 2016). Assim, com

base nas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias dos compostos organosselênicos, mais estudos são necessários para elucidar o papel da neuroinflamação nos efeitos antidepressivos de 3-SePh-IP em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura / rica em frutose.

Com base nos achados mencionados acima e nos resultados obtidos no teste de suspensão da cauda e teste de borrifagem de sacarose, objetivamos, posteriormente, avaliar os possíveis efeitos antidepressivos do tratamento agudo com o 3-SePh-IP, usando o teste do nado forçado. Este teste é baseado na observação de que quando roedores são expostos à água, após um intenso comportamento inicial direcionado à fuga, como nadar e escalar, eles param de lutar e mostram um comportamento imóvel passivo (PORSOLT et al., 1977). Foi demonstrado que uma ampla gama de tratamentos antidepressivos reduz o tempo de imobilidade no teste, aumentando os comportamentos de fuga ativos (CRYAN; MOMBÉREAU, 2004). Em nossos resultados, o tratamento agudo com 3-SePh-IP, na dose de 100 mg/kg, reduziu o total tempo de imobilidade dos camundongos no teste do nado forçado, indicando atividade do tipo antidepressiva. Os efeitos antidepressivos do 3-SePh-IP aqui observados podem estar relacionados à sua estrutura contendo um átomo de selênio e um anel de imidazopiridina. De fato, diversos compostos orgânicos contendo selênio são reconhecidos por sua atividade antidepressiva. Por exemplo, foi demonstrado que o efeito da administração aguda do Ebselen (dose 10-20 mg/kg) em camundongos *Swiss* causou uma diminuição significativa no tempo de imobilidade no teste do nado forçado, sugerindo um perfil antidepressivo deste composto de selênio (POSSER et al., 2009). Ainda, no mesmo estudo demonstrou-se o possível envolvimento do sistema monoaminérgico nos efeitos antidepressivos do Ebselen (POSSER et al., 2009). Além disso, esse composto é reconhecido por mimetizar a atividade de glutathione peroxidase, uma selenoenzima que desempenha um papel fundamental reduzindo uma grande variedade de hidroperóxidos, contribuindo com o sistema de defesa que protege as células contra danos oxidativos (SIES, 1984; FLOHÉ, 1988). No entanto, as bases moleculares para as ações do 3-SePh-IP não foram investigadas em nosso estudo. De acordo com Vanda et al. (2019), o núcleo imidazo [1,2-a] piridina é reconhecido por interagir com diversos alvos moleculares localizados no sistema nervoso central, e algumas possibilidades incluem interação direta com canais dependentes de voltagem e receptores de neurotransmissores, como receptores metabotrópicos de glutamato (TRABANCO et al., 2012), histamina (BREITENCUCHE et al., 2001), serotonina (XIONG et al., 2009) e dopamina (ENGUEHARD-GUEIFLIÉ et al., 2006).

Ademais, a literatura científica tem evidenciado ao longo dos últimos anos que o consumo crônico de dieta HFFD está relacionado com o desenvolvimento de déficits cognitivos em modelos clínicos e pré-clínicos (KANOSKI; DAVIDSON 2011; KOTHARI, et al., 2017). Além disso, alguns estudos mais recentes também associaram a alta ingestão de gordura saturada e açúcares simples ao aumento da incidência de doença de Alzheimer, assim como também formas mais leves de comprometimento cognitivo (KANOSKI; DAVIDSON, 2011; PASINETTI; EBERSTEIN, 2008; BERRINO, 2002). Nesse sentido, objetivamos avaliar a memória espacial e os efeitos do tratamento com 3-SePh- IP no teste do labirinto em T. Este paradigma comportamental é validado para o estudo da memória espacial dependente do hipocampo (GERLAI, 1998). Nossos resultados demonstraram que a dieta induziu prejuízos de memória, entretanto o 3-SePh-IP não foi capaz de impedir o comprometimento da memória espacial induzida pela exposição ao HFFD. Neste sentido, STRANAHAN et al. (2008) demonstraram que o consumo de dieta rica em gordura e frutose prejudicou a aprendizagem dependente do hipocampo, a plasticidade sináptica e a densidade da coluna dendrítica. Esses efeitos adversos na função cerebral foram associados a níveis reduzidos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Em consonância, outros trabalhos demonstraram que dieta HFD pode levar déficits de memória, inflamação cerebral e prejudicar a plasticidade neuronal (SPENCER et al., 2017; PISTELL et al., 2010; MOLTENI et al., 2002).

Em relação aos parâmetros metabólicos, observamos que a exposição HFFD ao longo de 16 dias levou a um aumento significativo da massa corporal e intolerância à glicose. Esses resultados vão de encontro com achados da literatura científica, em que a dieta hiperlipídica e hipercalórica representa uma relação direta com alterações metabólicas e obesidade (WOODS et al., 2003; HARIRI; THIBAUT, 2010). No entanto, o 3-SePh-IP não impediu o ganho de massa corporal induzido por HFFD ou intolerância à glicose. Vale ressaltar que alguns estudos indicaram comprometimento cognitivo em indivíduos não diabéticos com formas leves de intolerância à glicose prejudicada (KAPLAN et al., 2000). Além disso, um estudo anterior de Maesako et al. (2012) demonstrou que o exercício voluntário melhora a intolerância a glicose e comprometimento cognitivo induzido por dieta rica em gordura. Assim, pode-se supor uma conexão entre tais eventos, ou seja, 3-SePh-IP falhou em impedir a intolerância à glicose e a déficits de memória induzidos por HFFD. Nesse sentido, Barbosa et al. (2006) examinaram o efeito dos compostos orgânicos de selênio, difenil disseleneto e ebselen, na atenuação da hiperglicemia e outras alterações bioquímicas em ratos Wistar diabéticos. Foi demonstrado que

o difenil disseleneto causou uma diminuição transitória nos níveis de glicose plasmática. Ao contrário, o ebselen não teve um efeito anti-hiperglicêmico consistente. De acordo com os autores, o efeito de difenil disseleneto pode estar diretamente relacionado às suas propriedades de atenuação da hiperglicemia (BARBOSA et al., 2006).

Por fim, nossos resultados demonstraram que a dieta rica em gorduras e frutose aumentou significativamente a concentração de colesterol plasmático nos camundongos. Neste sentido, demonstrou-se que o composto 3-SePh-IP atenuou o aumento da concentração plasmática de colesterol induzido pela dieta HFFD. Anteriormente, foi mostrada uma correlação positiva entre os níveis de colesterol plasmático, estresse oxidativo cerebral e disfunção mitocondrial em um modelo experimental de camundongo de hipercolesterolemia familiar (de OLIVEIRA et al. 2011). A esse respeito, de Oliveira et al. (2013) demonstraram ainda que a administração de disseleneto de difenila preveniu efetivamente a inibição das atividades mitocondriais do complexo I e II no córtex cerebral de camundongos C57BL/6, com 3 meses de idade, alimentados com dieta rica em gordura/colesterol. Além do mais, salienta-se que a ingestão de selênio está inversamente correlacionada com a incidência de aterosclerose e doença cardíaca coronária (SUADICANI et al., 1992). De bem e colegas (2009) demonstraram que a administração oral de um composto orgânico de selênio, difenil disseleneto, reduziu o colesterol total sérico em coelhos hipercolesterolêmicos. Além disso, foi demonstrado que este composto orgânico de selênio inibiu a formação de lesão aterosclerótica (HORT et al., 2011), associada a uma melhoria nas defesas antioxidantes cardiovasculares (MANCINI et al., 2014). Assim, são necessárias pesquisas adicionais para investigar o (s) mecanismo (s) de ação, bem como a eficácia de 3-SePh-IP como um agente antiaterogênico, além do aprofundamento dos mecanismos adjacentes aos seus efeitos comportamentais e metabólicos.

No geral, nossos resultados mostraram que uma dieta de curto prazo com alto teor de gordura/alta frutose pode promover um ganho significativo de peso corporal, hipercolesterolemia, intolerância à glicose e comportamento depressivo e ansioso em camundongos. O tratamento concomitante com 3-SePh-IP atenuou o aumento induzido por HFFD nos níveis de colesterol e atenuou o comportamento do tipo depressivo e de ansiedade em camundongos. Os efeitos observados do 3-SePh-IP podem estar relacionados à sua estrutura química, que combina selênio e imidazopiridina. Por outro lado, os compostos de organosselênio possuem várias atividades biológicas, incluindo antioxidantes, anti-inflamatórios e antidepressivos (NOGUEIRA; ROCHA, 2011). Além disso, as

imidazopiridinas também apresentam várias atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antiviral, analgésica, antidepressiva, hipnóticas e ansiolíticas (BAGDI et al., 2015). Essas propriedades multimodais fornecem subsídios para estudos adicionais com o 3-SePh-IP, especificamente para avaliação dos mecanismos subjacentes relacionados aos seus efeitos hipocolesterolêmicos e comportamentais do tipo antidepressivo e ansiolítico.

7 CONCLUSÃO

- O consumo de HFFD por 16 dias levou a um aumento significativo da massa corporal, no entanto o tratamento com 3-SePh-IP não foi capaz de impedir esse efeito em camundongos *Swiss* fêmeas;
- O consumo de HFFD resultou em um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de colesterol. O tratamento com 3-SePh-IP reduziu significativamente esse aumento induzido por HFFD;
- O consumo de uma dieta HFFD levou a intolerância à glicose. O tratamento com 3-SePh-IP não preveniu a intolerância a glicose induzida pela dieta HFFD;
- A exposição à dieta HFFD diminuiu significativamente a latência para o comportamento de autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose. O tratamento com 3-SePh-IP foi capaz de reverter essa alteração comportamental induzida pela dieta;
- A exposição a dieta HFFD levou a um aumento significativo da latência e tempo de imobilidade no teste suspensão pela cauda, sendo que o tratamento com 3-SePh-IP foi capaz de reduzir essas alterações comportamentais induzida pela dieta e de maneira significativa em relação ao tempo de imobilidade;
- A exposição a dieta HFFD levou a diminuição significativa em relação a porcentagem de cruzamentos e o tempo gasto no centro no teste do campo aberto. O tratamento com 3-SePh-IP aumentou o tempo de exploração no centro do aparato;
- A exposição a dieta HFFD levou déficits de memória significativo como observado do teste labirinto em T, no entanto, o tratamento com 3-SePh-IP não foi capaz de impedir esses déficits;
- O tratamento agudo de 3-SePh-IP (na dose de 100 mg/kg; i.p.) reduziu o tempo de imobilidade no teste nado forçado, mas não apresentou efeito significativo no teste labirinto em cruz elevado.

8 PERSPECTIVAS

- Investigar o mecanismo de ação envolvido no efeito antidepressivo de 3-SePh-IP conforme verificado nos testes suspensão pela cauda, teste de borrifagem de sacarose e nado forçado;
- Avaliar o ciclo estral das fêmeas durante a realização dos testes comportamentais;
- Investigar o possível efeito de 3-SePh-IP (na dose de 10 mg/kg; i.p.) antes de iniciar o tratamento.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa>> Acesso em novembro, 2020.
- ALMEIDA, Reinaldo de Nóbrega. Psicofarmacologia: Fundamentos práticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- AMIRI, S.; BEHNEZHAD, S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychiatr**, v.33, n.2 p.72-89, 2019.
- APOVIAN, C.M. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, V.100, n.2., p.42-62, 2015.
- APRYATIN, S.A. et al. Neuromotor Activity, Anxiety and Cognitive Function in the In Vivo Model of Alimentary Hyperlipidemia and Obesity. **Bull Exp Biol Med**, v.163, n.1, p.37-41, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA: DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE 2016. Disponível em <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>> Acesso em novembro, 2020.
- AZAD, G.K, Tomar R.S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. **Mol Biol Rep**, v.41, n.8, p.4865-4879, 2014.
- BAGDI, A.K, Santra S, Monir K, Hajra A. Synthesis of imidazo[1,2-a] pyridines: a decade update. **Chem Commun (Camb)**, v.51, p.1555-1575, 2015.
- BALTACI, A.K; Mogulkoc, R.; Akil M, Bicer M. Review - Selenium - Its metabolism and relation to exercise. **Pak J Pharm Sci**, v.29, p.1719-1725, 2016.
- BARBOSA, N.B. et al. Diphenyl diselenide reduces temporarily hyperglycemia: possible relationship with oxidative stress. **Chem Biol Interact**, v. 163, n.3, p.230-238, 2006.
- BARTHOLINI, G. Imidazopyridines: a new family of hypnoselective and anxiolytic drugs Imidazopyridines in anxiety disorders. **Raven Press**; 1-6.ed., 1993.
- BELZUNG, C.; Griebel,G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. **Behav Brain Res**, v.125, n.1-2, p.141-149, 2001.
- BENTON, D. Selenium intake, mood and other aspects of psychological functioning. **Nutr Neurosci**, v.5, n.6, p.363-374, 2002.
- BERRINO, F. La dieta occidentale e la demenza di Alzheimer [Western diet and Alzheimer's disease]. **Epidemiol Prev**, v.26, n.3, p.107-115, 2002.

- BHABAK, K. P.; Mugesh, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. **Accounts of Chemical Research**, v.43, n.11, p. 1408–1419, 2010.
- BIOBAKU, F. et al. Bariatric Surgery: Remission of Inflammation, Cardiometabolic Benefits, and Common Adverse Effects. **J Endocr Soc**, v.4, n. 9, bvaa049, 2020.
- BIRADAR, J.S; Rajesab P.; Somappa S.B. Microwave Assisted Synthesis of Novel Imidazolopyridinyl Indoles as Potent Antioxidant and Antimicrobial Agents. **Journal of Chemistry**, 2014; 2014.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v.15, p.288-298, 2019.
- BOTCHLETT, R. et al. Nutritional approaches for managing obesity-associated metabolic diseases. **J Endocrinol**, v.233, n.3, p. R145-R171, 2017.
- BOURIN, M. et al. Animal models of anxiety in mice. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.21, n.6, p.567–574, 2007.
- BOURIN, M. Modelos animais para o rastreamento de drogas do tipo ansiolítico: uma perspectiva. **Diálogos Clin Neurosci**, v.17, n.3, p.295-303, 2015.
- BRAY, G. A. et al. Management of obesity. **The Lancet**, v.387, p.1947–1956, 2016.
- BREITENBUCHER, G.J. et al. Method for using 2-or 3-aryl substituted imidazo[1,2-A]pyridines as H3 antagonists. WO 01/74813 A2, 2001.
- BRØNS, C. et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. **J Physiol**, v.587(Pt 10), p.2387-97, 2009.
- BUETTNER, R.; Schölmerich, J.; Bollheimer, L.C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n.4, p.798-808, 2007.
- CAN, O.D. et al. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. **Behav Pharmacol**, v.23, n.5, p. 582-592, 2012.
- CANI P, D.; Delzenne N. M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. **Curr opin pharmacol**, v.9 n. 6, p.737-43, 2009.
- CANI P, D.; Delzenne N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Curr Pharm**, v. 15, n.13, p. 1546-58, 2009.
- CASTAGNÉ, V. et al. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. **Curr Protoc Neurosci**. v.55, n.1, 2011.

- CERCATO C.; Fonseca F.A. Cardiovascular risk and obesity. **Diabetol Metab Syndr**, v.11, n.74, 2019.
- CHEN, G. et al. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel benzimidazole and imidazopyridine derivatives. **ACS Med Chem Lett**, v.21, N.4 p. 69–74, 2012.
- CHOOI ,Y.C. et al. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v.9, n.2, p.6-10, 2019.
- COMMONS, K.G. et al. The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. **ACS Chem Neurosci**, v.8, n.5, p.955-960, 2017.
- CORDNER, Zachary A.; TAMASHIRO, Kellie L.K. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. **Physiology & Behavior**, v. 152, p. 363-371, 2015.
- CORNIER, M.A, et al (2008). The metabolic syndrome. **Endocr Rev**, v.29, n7, p.777-822, 2008.
- CRESTANI, F.; Martin, J.R; Möhler, H. Rudolph, U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol*, v.131, n.7, p.1251-1254, 2000.
- CRYAN, J.F.; Holmes, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nat rev drug discov**, v.4, n.9, p. 775-90, 2005.
- CRYAN, J.F.; Mombereau, C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. **Mol Psychiatry**, v.9, n.4, p.326-357, 2004.
- DE BEM, A.F et al. Diphenyl diselenide, a simple glutathione peroxidase mimetic, inhibits human LDL oxidation in vitro. **Atherosclerosis**, v.201, n.1, p. 92-100, 2008.
- DE OLIVEIRA, J. et al. Diphenyl Diselenide Prevents Cortico-cerebral Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress Induced by Hypercholesterolemia in LDL Receptor Knockout Mice. **Neurochemical Research**, v.38, p.2028-2036, 2013.
- DE OLIVEIRA, J. et al. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Neuroscience**, v. 197, p. 99-106, 2011.
- DE SOUZA, L. et al. Impact of different fructose concentrations on metabolic and behavioral parameters of male and female mice. **Physiol Behav**, v.228, n.113187, 2020.
- DE SOUZA, R.M. et al. Behavioural, metabolic and neurochemical effects of environmental enrichment in high-fat cholesterol-enriched diet-fed mice. **Behav Brain Res**, v.359, p.648-656, 2019.

DE WIT, L. et al. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. **Psychiatry Res**, v.178, n.2, p.230-235, 2010.

DEL Rio D, et al. Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. **Behav Brain Res**, v.311, p.167-172, 2016.

DEPOORTERE, H. et al. Zolpidem, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. I. Neuropharmacological and behavioral effects. **J Pharmacol Exp Ther**, v.237, n.2, p.649-658, 1986.

DOMINGUES, M. et al. Effects of a selanylimidazopyridine on the acute restraint stress-induced depressive- and anxiety-like behaviors and biological changes in mice. **Behav Brain Res**, v.366, p.96-107, 2019.

DOMINGUES, M. et al. Selanylimidazopyridine Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in Mice by Targeting Neurotrophins and Inflammatory/Oxidative Mediators. **Front Neurosci**, v.12, n.486, 2018.

DUCOTTET, C.; Belzung, C. Behaviour in the elevated plus-maze predicts coping after subchronic mild stress in mice. **Physiol Behav**, v.81, n.3, p.417-426, 2004.

DUTHEIL, S. et al. High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. **Neuropsychopharmacology**, v.41, n.7, p.1874- 1887, 2016.

EL YACOUBI, M.C. et al. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. **Br J Pharmacol**, v134, n. 68-7, 2003.

ELHWUEGI, A. S. Central monoamines and their role in major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.28, n.3, p.435-51, 2004.

ENGEL, Daiane Fátima. EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A HIPERCOLESTEROLEMIA E A DEPRESSÃO: ENVOLVIMENTO DA NEUROGÊNESE HIPOCAMPAL ADULTA. Tese de doutorado - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.

ENGUEHARD-GUEIFFIER, C. et al. 2- [(4- 21phenylpiperazin-1 yl) methyl] imidazo(di)azines as selective D4-ligands. Induction of penile erection by 2-[4-(2-methoxyphenyl) piperazin-1- ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a potent and selective D4 partial agonist. **J Med Chem**, v.49, n.13, p.3938-3947, 2006.

ESPITIA-BAUTISTA, E. et al. Social jet-lag potentiates obesity and metabolic syndrome when combined with cafeteria diet in rats. **Metabolism**, v.72, p.83-93, 2017.

EVANS, S.O. Et al. Comparison of three oral selenium compounds in cancer patients: Evaluation of differential pharmacodynamic effects in normal and malignant cells. **J Trace Elem Med Biol**, v.58, n.126446, 2020.

FLOHÉ, L. Glutathione peroxidase. **Basic Life Sci**, v.49, p.663-668, 1988.

FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H.H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. **FEBS Lett**, v.32, n.1, p.32-4, 1973.

FOSTER, A.; Kemp, J. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. **Current Opinion in Pharmacology**, v.6, n.1, p. 7–17, 2006.

FREEMAN, Linnea, R. et al. Damaging effects of a high-fat diet to the brain and cognition: a review of proposed mechanisms. **Nutritional neuroscience**, v. 17, n. 6, p. 241-251, 2014.

FREESE, J. et al. The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility? **F1000Res**, v.6, 1787, 2017.

GADALLA, et al. Association of obesity with mood and anxiety disorders in the adult general population. **Chronic diseases in Canada**, v.30, p.29-36, 2009.

GADDE, K. M. et al. Obesity. **Journal of the American College of Cardiology**, v.71, n.1, p.69–84, 2018.

GAINNEY, S.J. et al. Short-Term High-Fat Diet (HFD) Induced Anxiety-Like Behaviors and Cognitive Impairment Are Improved with Treatment by Glyburide. **Front Behav Neurosci**, n.10:156, 2016.

GANCHEVA, S.; Galunska, B.; Zhelyazkova-Savova, M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? **Int J Exp Pathol**, v.98, n.5, p.296-306, 2017.

GANDIN, V. et al. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment. **Free Radic Biol Med**, v127, p.80-97, 2018.

GAO, Y.; Sun, T. Molecular regulation of hypothalamic development and physiological functions. **Mol Neurobiol**, v.53, n.7, p.4275-85, 2016.

GERLAI, R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. **Behav Brain Res**, v.95, n.1, p.91-101, 1998.

GHISLENI, G. et al. Diphenyl diselenide exerts anxiolytic-like effect in Wistar rats: putative roles of GABAA and 5HT receptors. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.32, n.6, p.1508-1515, 2008.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v.3, n.17034, 2017.

GONZÁLEZ J.F, et al. Developments with multi-target drugs for Alzheimer's disease: an overview of the current discovery approaches. **Expert Opin Drug Discov**, v.14, n.9, p.879-891, 2019.

GRANHOLM, A. C. et al. Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. **J Alzheimers Dis**, v. 14, n. 2, p. 133-45, 2008.

GREER, J.M.; CAPECCHI, M.R. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. **Neuron**, v.33, n1, p.23-34, 2002.

HALL, C. S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v18, n.3, p.385, 1934.

HARIRI N.; Thibault, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutr Res Rev**, v.23, n.2, p.270-299, 2010.

HAYES, J.D; Wolf, C.R. Molecular mechanisms of drug resistance. **Biochem J**, v.272, n.2, p.281-95, 1990.

HERBERG, L. et al. (1974) Dietary- induced hypertrophic–hyperplastic obesity in mice. **J Lipid Res**, v.15, p.580–585, 1974.

HILL, J.O.; Melanson, E.L.; Wyatt, H.T. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. **J Nutr**, v.130, 2000.

HILL, J.O.; Wyatt, H.R.; Peters, J.C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v.26, n.1, p.126-32, 2012.

HOLMGREN, A. Thioredoxin. **Annu Rev Biochem**, v.54, p.237-271, 1985.

HORT, M.A. et al. Diphenyl diselenide effectively reduces atherosclerotic lesions in LDLr -/- mice by attenuation of oxidative stress and inflammation. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.58, n.11, p.91-101, 2011.

HRYHORCZUK, C.; Sharma, S.; Fulton, S.E. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. **Front Neurosci**, v.7, p.177, 2013.

HUNSCHE, I. et al. Impacts of the late adulthood diet-induced obesity onset on behavior, immune function, redox state and life span of male and female mice. **Brain Behav Immun**, v.78, n.65-77, 2019.

INGERSOLL, M. A. et al. (2015) Novel Imidazopyridine Derivatives Possess Anti-Tumor Effect on Human Castration-Resistant Prostate Cancer Cells. **PLoS ONE**, v. 10 n.6, e 0131811, 2015.

ISINGRINI E, et al. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. **PLoS One**, v. 28, n.5. p.4 e 10404, 2010.

JACKA, F.N, et al. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. **BMC Med**, v. 13, n. 215, 2015.

JARRARD, L.E. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. **Behav Neural Biol**, v. 60, n.1, p. 9-26, 1993.

JIMÉNEZ-MALDONADO, A. et al. Short-term fructose ingestion affects the brain independently from establishment of metabolic syndrome. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v.1864, n.1, p.24-33, 2018.

KADE, I.J; Nogueira, C.W, Rocha, J.B. Diphenyl diselenide and streptozotocin did not alter cerebral glutamatergic and cholinergic systems but modulate antioxidant status and sodium pump in diabetic rats. **Brain Res**, v.1284, p.202-211, 2009.

KALUEFF, A. V.; Tuohimaa, P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. **Brain Research Protocols**, v.13, n.3, p.151–158, 2004.

KANOSKI, S.E, Davidson, T.L. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. **Physiol Behav**, v.103, n.1, p.59-68, 2011.

KAPLAN RJ, Greenwood CE, Winocur G, Wolever TM. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n.3, p.825-836, 2000.

KLÖTING, N.; Blüher, M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. **Rev Endocr Metab Disord**, v.15, n.4, p.277-287, 2014.

KNIERIM, J.J. The hippocampus. **Curr Biol**, v.25, n.23, R1116-R1121, 2015.

KOKRAS, N.; Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. **Br J Pharmacol**, v.171, p.4595-619, 2014.

KONDEJ, M.; STEPNIICKI, P.; KACZOR, A.A. Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia. **Int J Mol Sci**, v.19, n.10, 2018.

KOPIN, L.; LOWENSTEIN, C. Dyslipidemia. **Ann Intern Med**, v.167, n.11, ITC81-ITC96, 2017.

KOTHARI, V. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v.1863, n.2, p.499-508, 2017.

KRAUSE, M; Foks, H.; Gobis, K. Pharmacological Potential and Synthetic Approaches of Imidazo[4,5-b] pyridine and Imidazo[4,5-c] pyridine Derivatives. **Molecules**, v.22, n.3, p.399, 2017.

KUMAR, et al. Alzheimer Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>> Acesso em outubro, 2020.

KUPFER, D. J.; Frank, E.; Phillips, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. **The Lancet**, v.379, n.9820, p.1045–1055, 2012.

LÊ, K.A.; Tappy, L. Metabolic effects of fructose. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.9, n.4, p.469–475, 2006.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 92, n. 2, p.180-5, 1987.

LIU, W. et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. **Neural Plast.** V.2017, n.6871089, 2017.

LIU, Z. et al. High-fat diet induces hepatic insulin resistance and impairment of synaptic plasticity. **PLoS One**, v.10, n.5, p. e0128274, 2015.

LLOYD, K.R; Reyes, T.M. Treading water: mixed effects of high-fat diet on mouse behavior in the forced swim test. **Physiology & Behavior**, v.223, 112965, 2020.

LOVEJOY, J.C. The influence of dietary fat on insulin resistance. **Curr Diab Rep**, v.2, n.5, p.435-440, 2002.

LOZANO, I. et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. **Nutr Metab (Lond)**, v.13, n.15, 2016.

LUPPINO, Floriana S. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220- 229, 2010.

LYRA, E. Silva N.M. et al. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. **Front Psychiatry**, n.10:57, 2019.

MAESAKO, M. et al. Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced A β deposition and memory deficit in APP transgenic mice. **Neurobiol Aging** v.33, n.5, p.1011.e1011-1023, 2012.

MANCINI, G. et al. Diphenyl diselenide differently modulates cardiovascular redox responses in young adult and middle-aged low- density lipoprotein receptor knockout hypercholesterolemic mice. **J Pharm Pharmacol**, v.66, p. 387-397, 2014.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS - DSM-5. **American Psychiatric Association**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MCLEAN, F.H, et al. A high-fat diet induces rapid changes in the mouse hypothalamic proteome. **Nutr Metab (Lond)**, v.16, n.26, 2019.

MEDINA-FRANCO, J.L. et al. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. **Drug Discov Today**, v.18 n. (9-10), p.495-501, 2013.

MILANESCHI, Y, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. **Mol Psychiatry**, v.24, n.1, p.18-33, 2019.

MILLAN, M.J. The role of monoamines in the actions of established and "novel" antidepressant agents: a critical review. **Eur J Pharmacol**, v.500, n.1-3, p.371-84, 2004.

MIYATA, S. et al. Diabetes attenuates the antidepressant-like effect mediated by the activation of 5-HT(1A) receptor in the mouse tail suspension test. **Neuropsychopharmacology**, v.29, n3, p. 461-9, 2003.

MOHANA, Roopan, S.; PATIL, S. M.; PALANIRAJA, J. Recent Synthetic Scenario on imidazo[1,2-a] pyridines Chemical Intermediate. **Res. Chem. Intermed.** v.42, n.4, p.2749–2790, 2016.

MOLERO, P. et al. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. **CNS Drugs**, v.32, n.5, p.411-420, 2018.

MOLTENI, R. et al. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. **Neuroscience**, v. 112, n.4, p.803-814, 2002.

MOREIRA, E.L. et al. Hypercholesterolemia induces short-term spatial memory impairments in mice: up regulation of acetylcholinesterase as an early and causal event? **Journal of Neural Transmission**, v.121, p.415-26, 2014.

MOREIRA, G.C. et al. Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. **PLoS one**, v.9, n.9, e 105056, 2014.

MORETTI, et al. Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. **J Psychiatr Res**, v.46, p.3, p.331-40, 2012.

MORPHY, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. From magic bullets to designed multiple ligands. **Drug Discov Today**. v.9, n.15, p.641-51, 2004.

MORGEN, C. S.; SØRENSEN, T. I. A. Global trends in the prevalence of overweight and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v.10, n.9, p. 513–514, 2014.

MORTERA, R.R.; BAINS, Y.; GUGLIUCCI, A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. **Front Biosci** (Landmark Ed). v24, p.186-211, 2019.

MUGESH, G.; Du Mont, W.W.; Sies, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chem Rev**, v.101, n.7, p.2125-2179, 2001.

MULUGETA, A. et al. Obesity and depressive symptoms in mid-life: a population-based cohort study. **BMC Psychiatry**, v.18, n.297, 2018.

MULVAHILL, J.S. et al. Effect of metabolic syndrome on late-life depression: associations with disease severity and treatment resistance. **J Am Geriatr Soc**, v.65, n.12, p.2651-2658, 2017.

MYLES, I.A. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. **Nutr J**, v.13, n.61, 2014.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet**, v.387, p.1377-1396, 2016.

NELSON, R.H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. **Prim Care**, v.40, n.1, p.195-211, 2013.

NICHOLSON, A.N.; Pascoe, P.A. Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). **Br J Clin Pharmacol**, v21, p.205-211, 1986.

NOGUCHI, N. Ebselen, a useful tool for understanding cellular redox biology and a promising drug candidate for use in human diseases. **Arch Biochem Biophys**, v.595, p.109-112, 2016.

NOGUEIRA, C. W.; Zeni, G.; Rocha J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, v.104, p. 6255-6285, 2004.

NOGUEIRA, C.W.; Rocha, J.B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Arch Toxicol**, v.85, n.11, p.1313-59 2011.

NOLAN, C.J. et al.. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to 368 prevention and management. **Lancet**, v.378, n.9786, p.169-181, 2011.

NUTT, D.; Goodwin, G. ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: report prepared for ECNP by David Nutt and Guy Goodwin. *Eur Neuropsychopharmacol*. v.21 n.7, p.495-9, 2011.

OBESITY. World Health Organization. Disponível em < <https://www.who.int/health-topics/obesity>> Acesso em 14 de agosto de 2020.

ODDO S. et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. **Neuron**, v.39, n.3, p.409-421, 2003.

- OTTE, C, et al. Major depressive disorder. **Nat Rev Dis Primers**, v2, n.16065, 2016.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v.11, n.2, p.85-97, 2011.
- PAPP, L. V. et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. **Antioxid Redox Signal**, v.9, p.775-806, 2007.
- PARK, H.R. et al. A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. **Neurosci Lett**. v482, n.3, p.235-239, 2010.
- PARNHAM, M.J.; Sies, H. The early research and development of ebselen. **Biochem Pharmacol**. v.86, n.9, p.1248-1253, 2013.
- PASINETTI, G.M.; Eberstein, J.A. Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. **J Neurochem**, v.106, n.4, p.1503-1514, 2008.
- PAUL, C.M.; MAGDA G.; ABEL, S. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. **Behav Brain Res**, v203, n.2, p.151-164, 2009.
- PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**, v.377, n. 1, p.107-113, 2019.
- PETRELLI, A.; Giordano, S. From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage. **Curr Med Chem**, v.15, n.5, p.422-32, 2008.
- PETRY, N.M, et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. **Psychosom Med**, v 70, p.288-29, 2008.
- PISTELL PJ, Morrison CD, Gupta S, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. **J Neuroimmunol**, v.219, p.25-32, 2010.
- PLANCHEZ, B. et al. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. **Journal of Neural Transmission**, v.126, p.1383-1408, 2019.
- PORSOLT RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v.266, n. 5604, p.730-732, 1977.
- PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, v. 229, n. 2, p. 327-336, 1977.
- POSSER, T. et al. Antidepressant-like effect of the organoselenium compound ebselen in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. **Eur J Pharmacol**, v.602, n.1, p.85-91, 2009.

- PRANPRAWIT, A. et al. Short-term and long-term effects of excessive consumption of saturated fats and/or sucrose on metabolic variables in Sprague Dawley rats: a pilot study. **J Sci Food Agric**, v.93, n.13, p.3191-3197, 2013.
- PROFENNO, L.A.; PORSTEINSSON, A.P.; FARAONE, S.V. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. **Biol Psychiatry**, v.67, n.6, p.505-12, 2010.
- PRUT, L.; Belzung, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur J Pharmacol**, v.28 n.463, (1-3):3-33, 2003.
- PUGAZHENTHI, S.; QIN L.; REDDY, P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v.1863, n.5, p.037-1045, 2017.
- PULKKI-RÅBACK L, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. **Health Psychol**, v.28, n.1, p.108-16, 2009.
- RAFIQUE, Jamal. et al. Direct, Metal-free C (sp 2) –H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO 3. **Chemistry-a European Journal**, v. 24, p. 4173-4180, 2018.
- RAFIQUE, J. et al. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-a]pyridines by Employing I2 /DMSO as the Catalytic Oxidation System. **Chemistry - A European Journal**, v.22, n.33, p.11854–11862, 2016.
- RAMALHO, et al. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. **Nutr Diabetes**, v. 13, n.7, p.3 e 245, 2017.
- RAMÍREZ, C. et al. ApoB100/LDLR-/- hypercholesterolaemic mice as a model for mild cognitive impairment and neuronal damage. **PLoS One**, v. 6, n.7, e22712, 2011.
- RAMSAY, R.R. et al. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. **Clin Transl Med**, v.7, n.1, e3, 2018.
- RAYGAN, F. et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Br J Nutr**, v.120, n.1, p.33-40, 2018.
- RAYMAN, M.P. Selenium and human health. **Lancet**, v.379, p.1256-1268, 2012.
- REBOLLEDO-SOLLEIRO D. et al. Increased anxiety-like behavior is associated with the metabolic syndrome in non-stressed rats. **PLoS One**, v.12, n.5, e0176554, 2017.
- RODGERS, R. J.; DALVI, A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.21, n.6, p.801–810, 1997.

RODRÍGUEZ, A. et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.309, n.8, E691-714, 2015.

ROLLINS, C.P.E. et al. Contributions of a high-fat diet to Alzheimer's disease-related decline: A longitudinal behavioural and structural neuroimaging study in mouse models. **Neuroimage Clin**. v.21:101606, 2019.

ROSA, S.G. et al. Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. **Physiol Behav**, v.155, p.1-8, 2016.

SABA, S. et al. Rose Bengal catalysed photo- induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: a metal free approach. **Org Biomol Chem**, v. 16, n.6, p.880-885, 2018.

SANGER, D.J.; Depoortere, H. The Pharmacology and Mechanism of Action of Zolpidem. **CNS Drug Rev**, v.4, n.4, p.323-340, 1998.

SAVEGNAGO, L. et al. Diphenyl diselenide exerts antidepressant-like and anxiolytic-like effects in mice: involvement of L- arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway in its antidepressant-like action. **Pharmacol Biochem Behav**, v.88, n.4, p.418-426, 2008.

SCHEWE, T. Molecular actions of ebselen--an antiinflammatory antioxidant. **Gen Pharmacol**. v.26, n.6, p.1153-1169, 1995.

SCHOMBURG, L.; Schweizer, U.; Köhrle, J. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. **Cell Mol Life Sci**, v.61, p.1988-1995, 2004.

SCHWARTZ, M.W. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocr Rev**, v.38, n.4, p.267-296, 2017.

SCOTTI, L.; Scotti, M.T. Multi-Target Drugs Against Metabolic Disorders. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 19, n.4, p.389–390, 2019.

SERRA, M. et al. 2-Phenyl-imidazo[1,2-a] pyridine derivatives as ligands for peripheral benzodiazepine receptors: stimulation of neurosteroid synthesis and anticonflict action in rats. **Br J Pharmacol**, v.127, n.1, p.177-187, 1999.

SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v.1, n.1, a006189, 2011.

SHARMA, K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. **Diabetes**, v.64, n.3, p.663-672, 2015.

SHER, Leo. Possible role of selenium deficiency in the neurobiology of depression and suicidal behavior in patients with alcohol use disorders. **International Journal On Disability And Human Development**, v6, n.3, 2007.

SIEGHART, W. Allosteric modulation of GABAA receptors via multiple drug-binding sites. **Adv Pharmacol.** v.72, p.53-96, 2015.

SIES, H. Glutathione and its role in cellular functions. **Free Radical Biology and Medicine**, v.27, n. (9-10), p.916–921, 1999.

SIES, H.; Akerboom, T.P. Glutathione disulfide (GSSG) efflux from cells and tissues. **Methods Enzymol**, v.105, p.445-451, 1984.

SOCZYNSKA, J.K. et al. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. **NeuroMolecular Med**, v.13, n.2. p.93-116, 2011.

SOLFRIZZI, V. et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. **Expert Rev Neurother**, v.11, n.5, p.677-708, 2011.

SOLOMON, A. et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v.28, n1, p.75- 80, 2009.

SOLOVYEV, N.D. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. **J Inorg Biochem**, v.153, p.1-12, 2015.

SPARKS, D.L, et al. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. **Exp Neurol**, v.126, n.1, p.88-94, 1994.

SPEAKMAN, J.R. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. **Int J Obes (Lond)**, v.43, n.8, p.1491-1492, 2019.

SPENCER, S.J. et al. High-fat diet and aging interact to produce neuroinflammation and impair hippocampal- and amygdalar-dependent memory. **Neurobiol Aging**, v.58, p.88-101, 2017.

SPENGLER, G. et al. Organoselenium Compounds as Novel Adjuvants of Chemotherapy Drugs-A Promising Approach to Fight Cancer Drug Resistance. **Molecules**, v.24, n.2, 2019.

SRIKANTHAN, et al. systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. **Int J Med Sci**, v.13, p.25-38, 2016.

STERU, L. et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v.85, n.3, p.367–370, 1985.

STRANAHAN, Alexis. M. et al. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. **Hippocampus**, v.18, n.11, p.1085- 1088, 2008.

SUADICANI, P.; Hein, H.O.; Gyntelberg, F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. **Atherosclerosis**, v.96, n.1, p.33-42, 1992.

- TALEVI, A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the "skeleton key approach" from a medicinal chemist perspective. **Front Pharmacol**, v.6, n.205, 2015.
- TAPPY et al. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. **Nutrition**, v.26, n.11-12, p.1044-1049, 2010.
- TEODORO, J.S. et al. High-fat and obesogenic diets: current and future strategies to fight obesity and diabetes. **Genes Nutr**, v.9, n.4, p.406, 2014.
- THIRUMANGALAKUDI, L. et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. **J Neurochem**, v.106, n.1, p.475-85, 2008.
- TRABANCO, A. A. et al. Imidazo [1,2- a]pyridines: orally active positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate 2 receptor. **J Med Chem**, v.55, n.6, p.2688-2701, 2012.
- TRIVEDI ,M.H. et al. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*, v.69, n.2, p.246-258, 2008.
- ULLRICH, C.; PIRCHL, M.; HUMPEL, C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. **Mol Cell Neurosci**, v.45, n.4, p.408-17, 2010.
- UNAMUNO, X. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. **Eur J Clin Invest**, v.48, n.9, e12997, 2018.
- VALLADOLID-ACEBES, I.; Stucchi, P.; Cano V, et al. High-fat diets impair spatial learning in the radial-arm maze in mice. **Neurobiol Learn Mem**, v.95, p.80-85, 2011.
- VAN DER BORGHT, K. et al. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. **Regul Pept**, 2011 Feb 25;167(1):26-30, 2011.
- VANDA, D.; Zajdel, P; Soral, M. Imidazopyridine-based selective and multifunctional ligands of biological targets associated with psychiatric and neurodegenerative diseases. **Eur J Med Chem**, v.181:111569, 2019.
- WHANGER, P.D. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. **J Am Coll Nutr**, v.21, p.223-232, 2002.
- WILLIAMS, D.M.; Nawaz, A.; Evans, M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. **Diabetes Ther**. v.11, n.6, p.1199-1216, 2020.
- WILSON, C.R. et al. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats. **Biochem J**, v.406, n.3, p.457-467, 2007.

WOODS, S.C. et al. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. **J Nutr**, v.133, n.4, p.1081-1087, 2003.

WOODS, S.C. et al. Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. **Physiol Behav**, v.83, n.4, p.573-578, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em <https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1> Acesso em outubro, 2020.

WU, H. et al. Normal diet Vs High fat diet - A comparative study: Behavioral and neuroimmunological changes in adolescent male mice. **Metab Brain Dis**. v.33, n.1, p.177-190, 2018.

WU, H. et al. Simvastatin therapy in adolescent mice attenuates HFD-induced depression-like behavior by reducing hippocampal neuroinflammation. **J Affect Disord**, v.243, p.83-95, 2019.

WU, W.N.; Mckown, L.A.; Reitz, A.B. Metabolism of the new nonbenzodiazepine anxiolytic agent, RWJ-51204, in mouse, rat, dog, monkey and human hepatic S9 fractions, and in rats, dogs and humans. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet**, v.29, n.4, p.263-268, 2004.

YAMAGUCHI, T. et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Ebselen Study Group.Stroke**, v.29 p.12-7, 1998.

YAMANO, M.H. et al. Corticotropin-releasing hormone receptors mediate consensus interferon-alpha YM643-induced depression-like behavior in mice. **J Pharmacol Exp Ther**, v.292, p.181-18, 2000.

YEHUDA, R. et al. Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure. **Ann N Y Acad Sci**. v.1071, p.379-396, 2006.

XIONG, Y. et al. Imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as modulators of the 5-HT_{2A}11 serotonin receptor useful for the treatment of disorders related thereto. WO512 2009/023253 A2 2009.

ZAKHARIA, Y.; BHATTACHARYA, A.; RUSTUM, Y. M. Selenium targets resistance biomarkers enhancing efficacy while reducing toxicity of anti-cancer drugs: preclinical and clinical development. **Oncotarget**. v.9, n.10765-10783, 2018.

ZEMDEGS, J. et al. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice. **Br J Pharmacol**, v.173, p.2095-2110, 2016.

ZHOU, J. et al. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms. **J Med Chem**, v.62, n.20, p.8881-8914, 2019.

ZOBEL, E.H. et al. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. **Curr Obes Rep**, v.5, p.449-455, 2016.