

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS METABÓLICOS E BIOQUÍMICOS DE CAMUNDONGOS SWISS MACHOS TRATADOS COM UM GLICOCORTICOIDE: EFEITOS DO SEBZF1

Dianer Nornberg Strelow¹, Mariana Parron Paim², Taís da Silva Teixeira Rech³, José Sebastião Santos Neto⁴, César Augusto Brüning⁵, Cristiani Folharini Bortolatto⁶

¹Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil (strelowdianer@gmail.com)

²Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

³Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

⁴Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

⁵Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

⁶Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

Resumo: O presente estudo avaliou os efeitos do SeBZF1 sobre alterações metabólicas e bioquímicas induzidas por dexametasona (DEX) em camundongos Swiss machos. A DEX aumentou a gordura abdominal e os biomarcadores de dano hepático. O tratamento com SeBZF1 reduziu a gordura abdominal, atividade da AST e ALT e os níveis de colesterol total. Os resultados sugerem efeito protetor e potencial terapêutico do composto frente aos efeitos adversos dos glicocorticoides.

Palavras-chave: dexametasona; risco metabólico; hepatotoxicidade; selênio; benzofurano.

INTRODUÇÃO

O uso de glicocorticoides sintéticos, como a dexametasona (DEX), é amplamente difundido devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (Oray et al., 2016). No entanto, sua administração prolongada está associada a importantes efeitos adversos, incluindo alterações metabólicas, como a resistência insulínica e o acúmulo de gordura abdominal (Askar et al., 2022). Além disso, seu uso crônico pode levar a alterações bioquímicas de função renal, hepática e dislipidemias (Spiers et al., 2015).

Por outro lado, compostos orgânicos de selênio têm se destacado por suas propriedades antioxidantes e citoprotetoras (Hou et al., 2025). Dentre eles, o 2-fenil-3-(fenilselanyl)benzofurano (SeBZF1) apresenta potencial farmacológico relevante, com efeitos previamente demonstrados na redução do estresse oxidativo e na modulação de sistemas biológicos em modelos experimentais (Gall et al., 2020; Strelow et al., 2023). Contudo, seus efeitos sobre alterações metabólicas sistêmicas e danos periféricos induzidos por glicocorticoides ainda são pouco explorados.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do SeBZF1 sobre alterações metabólicas e bioquímicas (função renal, hepática e perfil lipídico) induzidos pela administração subcrônica de DEX em camundongos Swiss machos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos Swiss machos (25-35 g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPe), sendo o projeto aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPe 11074-2020). Os animais foram mantidos em condições padrão, tendo livre acesso à água e comida. O composto SeBZF1 (Figura 1) foi sintetizado de acordo com a metodologia previamente descrita por Blödmern et al. (2022), dissolvido em óleo de canola e administrado pela via intragástrica (i.g.). A DEX foi diluída em solução salina (0,9%) e administrada pela via intraperitoneal (i.p.). Todas as substâncias foram administradas em um volume fixo de 10 ml/kg.

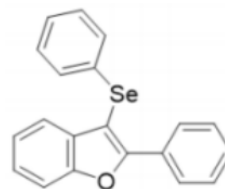


Figura 1. Estrutura química do SeBZF1.

No delineamento experimental, os animais (n = 5 camundongos por grupo) receberam administração diária de DEX (2 mg/kg, i.p.) por um período de 21 dias, ou o respectivo veículo. Entre o 15º e o 21º dia de tratamento, 30 minutos antes da administração de

DEX, os animais foram tratados concomitantemente com SeBZF1 (1 ou 5 mg/kg, i.g.) ou com seu veículo (óleo de canola).

Dessa forma, foram estabelecidos seis grupos experimentais: óleo de canola + salina (controle), SeBZF1 1 mg/kg + salina, SeBZF1 5 mg/kg + salina, óleo de canola + DEX (grupo induzido), SeBZF1 1 mg/kg + DEX e SeBZF1 5 mg/kg + DEX.

Os camundongos foram pesados diariamente e, ao término do protocolo experimental, foram eutanasiados. Em seguida, determinou-se o peso da gordura abdominal e realizou-se a coleta de sangue por punção cardíaca. As amostras sanguíneas foram centrifugadas a 3.500 rpm por 10 minutos para obtenção do plasma, o qual foi utilizado nas análises bioquímicas.

Para as análises bioquímicas, foram avaliados os biomarcadores de lesão hepática, incluindo aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), bem como o marcador de função renal (ureia). Adicionalmente, foram mensurados os níveis de colesterol total e triglicerídeos. As análises foram conduzidas com kits comerciais Labtest®, conforme as instruções do fabricante.

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.2.0). As comparações entre os grupos foram conduzidas por meio de ANOVA de duas vias, seguida do teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.), sendo considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do tratamento com DEX e SeBZF1 em relação ao ganho de peso corporal e à porcentagem de gordura abdominal podem ser vistos na figura 2. A ANOVA de duas vias não identificou interação DEX x SeBZF1 ($p = 0,6438$, $F_{(2, 24)} = 0,4485$), porém revelou um efeito principal do tratamento com DEX no parâmetro de ganho de peso corporal (Fig. 2A) ($p < 0,0001$, $F_{(1, 24)} = 75,01$).

Em relação à porcentagem de gordura abdominal, a ANOVA de duas vias revelou uma interação DEX x SeBZF1 estatisticamente significativa (Fig. 2B) ($p = 0,0029$, $F_{(2, 24)} = 7,515$). O teste *post-hoc* de Newman-Keuls revelou um aumento significativo na porcentagem de gordura abdominal no grupo DEX em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$). Os animais que receberam DEX e SeBZF1 na dose de 1 mg/kg apresentaram uma redução estatisticamente significativa nesse parâmetro em comparação com o grupo DEX ($p < 0,01$). Além disso, o grupo que recebeu DEX e SeBZF1 na dose de 5 mg/kg apresentou diferença estatisticamente significativa

em relação ao grupo que recebeu solução salina e SeBZF1 5 mg/kg, demonstrando o impacto do DEX no aumento da porcentagem de gordura ($p < 0,001$).

Dessa forma, a administração de DEX promoveu aumento significativo da gordura abdominal, mesmo reduzindo o ganho de peso corporal, corroborando seu efeito na redistribuição de gordura e indução de alterações metabólicas presente na literatura (Poggioli et al., 2013). Já o tratamento com SeBZF1 atenuou esse efeito, sugerindo ação moduladora sobre o metabolismo lipídico, especialmente em condições de estresse metabólico.

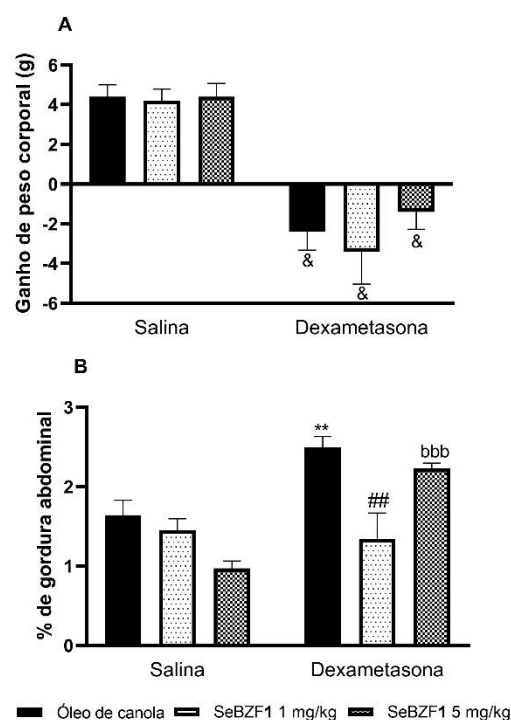


Figura 2. Efeitos da administração subcrônica de SeBZF1 e DEX nos parâmetros ganho de peso corporal (A) e % de gordura abdominal (B) em camundongos machos. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. ($n = 5$ camundongos/grupo para % de gordura abdominal). ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle, ## $p < 0,01$ comparado ao grupo DEX e ^{bbb} $p < 0,001$ em comparação com o grupo SeBZF1 5 mg/kg. & como efeito principal do tratamento com DEX. ANOVA de duas vias/Newman-Keuls.

Os parâmetros bioquímicos avaliados são mostrados nas Figuras 3 e 4. A ANOVA de duas vias demonstrou uma interação DEX x SeBZF1 estatisticamente significativa nos parâmetros AST (Figura 3A) ($p = 0,0061$, $F_{(2, 24)} = 6,357$), ALT (Figura 3B) ($p = 0,0033$, $F_{(2, 24)} = 7,319$), ureia (Fig. 3C) ($p = 0,0037$, $F_{(2, 24)} = 7,153$) e colesterol total (Fig. 4B) ($p = 0,0385$, $F_{(2, 24)} = 3,740$). Por outro

lado, não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de triglicerídeos (Fig. 4A) (efeito principal de DEX $p = 0,2372$, $F_{(1, 24)} = 1,470$; efeito principal de SeBZF1 $p = 0,2646$, $F_{(2, 24)} = 1,406$; interação DEX x SeBZF1 $p = 0,9891$, $F_{(2, 24)} = 0,01097$).

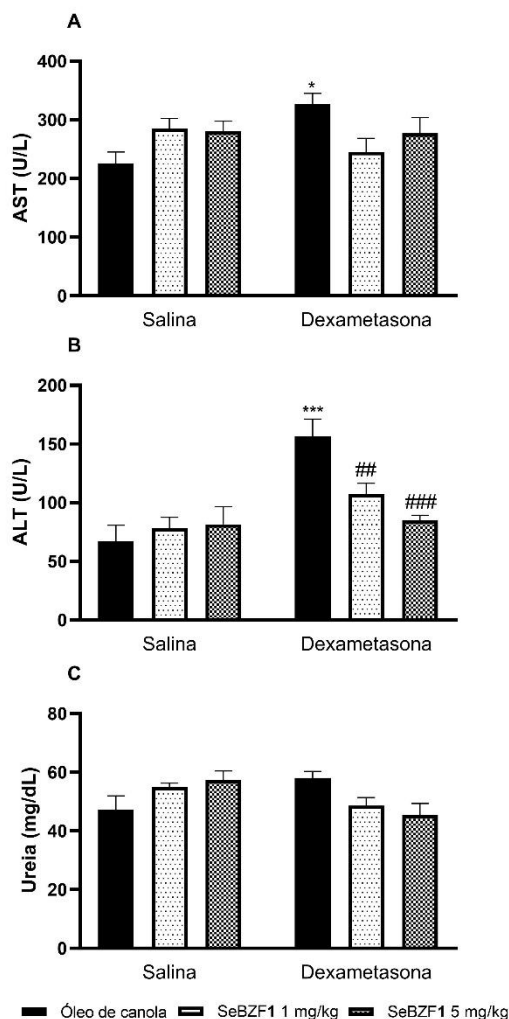


Figura 3. Efeitos da administração subcrônica de SeBZF1 e DEX sobre os biomarcadores de dano hepático, AST (A), ALT (B), e renal, ureia (C). Os valores são expressos como média ± E.P.M. (n = 5 camundongos/grupo). * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle e ## $p < 0,01$ e ### $p < 0,001$ em comparação com o grupo DEX. ANOVA de duas vias/Newman-Keuls.

O teste *post-hoc* de Newman-Keuls revelou que os animais do grupo DEX apresentaram um aumento significativo nos biomarcadores de lesão hepática, AST e ALT ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente). Nesse contexto, os grupos tratados com DEX e SeBZF1 apresentaram redução estatisticamente significativa na atividade de ALT nas doses de 1

mg/kg ($p < 0,01$; 31,58%) e 5 mg/kg ($p < 0,001$; 45,79%) em comparação ao grupo DEX. Em relação à AST, observou-se apenas uma tendência de redução em comparação ao grupo DEX ($p > 0,05$; 24,90% e 15,22%, respectivamente).

Em relação aos níveis de colesterol total, embora não estatisticamente significativo, o grupo DEX apresentou um aumento de 36,21% em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os animais que receberam DEX e SeBZF1 em doses de 1 ou 5 mg/kg apresentaram uma redução significativa nos níveis de colesterol total de 42,55% ($p < 0,05$) e 50,49% ($p < 0,01$), respectivamente, em comparação com o grupo DEX.

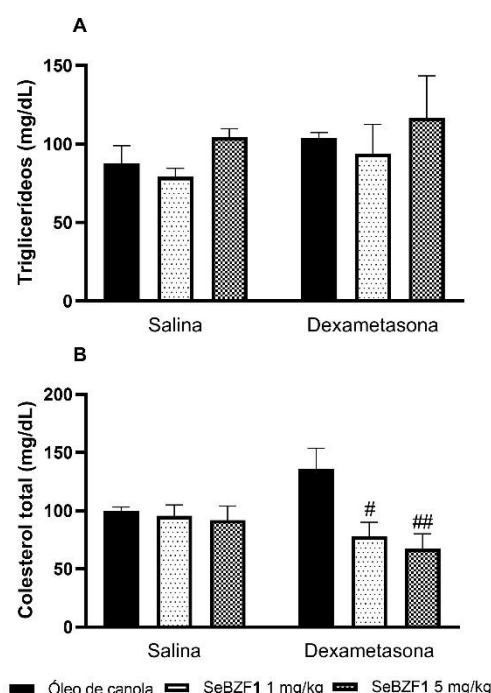


Figura 4. Efeitos do tratamento com SeBZF1 e DEX sobre os níveis de triglicerídeos (A) e colesterol total (B). Os valores são expressos como média ± E.P.M. (n = 5 camundongos/grupo). # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$ em comparação com o grupo DEX. ANOVA de duas vias/Newman-Keuls.

Em resumo, o presente protocolo de tratamento com DEX elevou os parâmetros bioquímicos AST e ALT, corroborando com a literatura (Reagan et al., 2012) e sugerindo um potencial dano hepatocelular. Por outro lado, o SeBZF1 reduziu significativamente os níveis de ALT, evidenciando efeito hepatoprotetor que pode estar, em parte, relacionado à sua atividade antioxidante. Além disso, o composto diminuiu os níveis de colesterol total, reforçando seu potencial na modulação metabólica.



CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, sugere-se que o SeBZF1 atenua as alterações metabólicas e bioquímicas induzidas pela administração subcrônica de DEX em camundongos Swiss machos. Esses achados indicam, de forma inédita, o potencial hepatoprotetor e modulador do metabolismo do SeBZF1 em animais machos, reforçando sua relevância como um possível candidato para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento aos órgãos de fomento para este estudo, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

- Askar, M.M.M. et al. Dexamethasone-induced metabolic syndrome: re-evaluation of an underestimated experimental model. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut*, v. 45, n. 2, p. 989-1003, 2022.
- Blödorn, G.B. et al. Trichloroisocyanuric acid (TCCA): a suitable reagent for the synthesis of selanylbenzo[b]chalcogenophenes. *European Journal of Organic Chemistry*, v.40, e202200775, 2022.
- Gall, J.I. et al. Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 102, p. 109956, 2020.
- Hou, X. et al. Selenium Compounds and Their Bioactivities: Molecular Mechanisms and Prospects for Functional Food and Therapeutic Applications. *Plants*, v. 14, n. 17, p. 2622, 2025.
- Oray, M. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 15, n. 4, p. 457-465, 2016.
- Poggioli R. et al. Dexamethasone reduces energy expenditure and increases susceptibility to diet-induced obesity in mice. *Obesity (Silver Spring)*, v. 21, n. 9, E415-20, 2013.
- Reagan, W.J. et al. Metabolic adaptive ALT isoenzyme response in livers of C57/BL6 mice treated with dexamethasone. *Toxicologic Pathology*, v. 40, n. 8, p. 1117-1127, 2012.

Spiers, J.G. et al. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Frontiers in Neuroscience*, v. 19, p. 456, 2015.

Strelow, D.N. et al. Depressive-like behavior and cognitive impairment induced by acute administration of dexamethasone: Pharmacological effects of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in female Swiss mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 125, n. 110772, 2023.