

4,4-DICLORO DIFENIL DISSELENETO ATENUA A HIPERFAGIA E A PERDA DE CONTROLE DE INGESTÃO ALIMENTAR INDUZIDAS PELA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PROGESTERONA EM CAMUNDONGOS

LUANA RAATZ KLUG¹; MARIANA PARRON PAIM²; TÁCIA KATIANE HALL³;
PÂMELLA DA COSTA⁴; JOSÉ SEBASTIÃO SANTOS NETO⁵; CRISTIANI
FOLHARINI BORTOLATTO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – luanarklug@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – maa_paim@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – taciahall26@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – pamelladacosta2002@gmail.com

⁵Instituto de Química - Universidade Federal de Goiás – zeneto.qmc@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

O transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) é caracterizado por episódios recorrentes de ingestão excessiva de alimentos associados à perda de controle sobre o comportamento alimentar, constituindo um importante problema de saúde e estando relacionado ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade. (KOWALEWSKA et al., 2024). Nesse contexto, a identificação de novas estratégias farmacológicas capazes de modular o comportamento alimentar apresenta relevância científica e tecnológica.

Entre os candidatos com potencial farmacológico, destaca-se o composto organosselênio 4,4'-dicloro difenil disseleneto ($p\text{-ClPhSe}$)₂, que apresenta propriedades farmacológicas relacionadas à regulação do comportamento alimentar. Estudos prévios indicam que o composto pode atuar sobre mecanismos envolvidos no controle da ingestão, incluindo efeitos relacionados à saciedade e à redução do volume das refeições, além de evidências de sua atuação em regiões cerebrais envolvidas na regulação alimentar, como o hipotálamo (BORTOLATTO et al., 2015a; BORTOLATTO et al., 2015b; BORTOLATTO et al., 2017).

Os hormônios sexuais femininos participam da regulação da ingestão alimentar e dos mecanismos relacionados à saciedade. A progesterona, em particular, pode promover alterações no comportamento alimentar e é utilizada em modelos experimentais para indução de hiperfagia, possibilitando a avaliação de potenciais agentes farmacológicos capazes de atenuar esse comportamento (KAUR; KULKARNI, 2002). Nestes modelos, é possível avaliar o comportamento semelhante à compulsão alimentar em murinos, permitindo a investigação de alterações no consumo e na preferência por alimentos hiper palatáveis, bem como a capacidade de substâncias experimentais de interferir nestes processos (MA et al., 2020).

Com base nisso, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do composto ($p\text{-ClPhSe}$)₂ quanto à sua capacidade de reduzir o comportamento semelhante à compulsão alimentar em camundongos, promovendo diminuição do consumo alimentar e da perda de controle frente à alimentos hiper palatáveis.

2. ANÁLISE DE MERCADO

O TCAP representa uma importante demanda em saúde, considerando sua ocorrência e sua associação com sobrepeso, obesidade e alterações metabólicas. Apesar da disponibilidade de tratamentos farmacológicos, as opções terapêuticas ainda são limitadas, evidenciando a necessidade de novas estratégias para o manejo do transtorno (MCCUEN-WURST C et al., 2018). Atualmente, a

lisdexanfetamina (Venvanse®) corresponde a principal opção farmacológica especificamente aprovada para TCAP em determinados países. Entretanto, outras alternativas farmacológicas, como a fluoxetina (Prozac®), também demonstram potencial na redução dos episódios de compulsão alimentar (SIOZIOU et al., 2024). Uma metanálise em rede publicada em 2025 demonstrou que a lisdexanfetamina reduziu significativamente a frequência dos episódios de compulsão em comparação ao placebo (COSTA et al., 2025).

Entretanto, a eficácia dessas terapias é acompanhada por limitações relacionadas à segurança e à tolerabilidade. Em especial, a lisdexanfetamina, por exemplo, está associada à ocorrência de eventos adversos como eventos cardiovasculares graves e o alto potencial de abuso e dependência além de ansiedade, insônia, cefaleia, alterações gastrointestinais e boca seca (COSTA et al., 2025). Dessa forma, permanece relevante a busca por novos candidatos farmacológicos que apresentem mecanismos de ação distintos e possam ampliar as possibilidades terapêuticas no mercado.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

A hiperfagia foi induzida por progesterona em camundongos Swiss fêmeas (~35 dias; 25 g), provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os experimentos foram realizados em condições padronizadas e aprovados pelo CEUA/UFPel (protocolo nº 23110.039343/2024-06).

O composto (*p*-ClPhSe)₂ foi sintetizado conforme Paulmier (1986), dissolvido em óleo e administrado nas doses de 1 ou 5 mg/kg (via intraperitoneal, i.p.). A progesterona foi administrada na dose de 10 mg/kg (via subcutânea, s.c.) como um indutor do modelo de hiperfagia e a fluoxetina (10 mg/kg; i.p.) foi utilizada como controle positivo. Para o teste alimentar, os animais foram submetidos a 1 hora de jejum e, após 30 minutos da administração de progesterona, receberam o composto experimental, o controle positivo ou o veículo, conforme o grupo experimental. O teste de conflito claro/escuro foi realizado após seis horas de jejum para avaliação de características compulsivas frente a alimentos altamente palatáveis. Os dados obtidos até o momento foram avaliados por ANOVA de uma via seguida por *post hoc* de Newman Keuls (Software GraphPad Prism 8.2.0). Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.), sendo considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

Os resultados obtidos poderão subsidiar estudos futuros voltados à confirmação da eficácia, à elucidação dos mecanismos de ação e ao aprofundamento da avaliação da segurança do composto. Caso os resultados pré-clínicos sejam favoráveis, etapas posteriores poderão incluir estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, toxicidade crônica e de desenvolvimento farmacêutico.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

A administração aguda de progesterona promoveu aumento da ingestão alimentar em relação ao grupo controle nos diferentes períodos avaliados (30min-2h), confirmando a indução de hiperfagia no modelo experimental (Figura 1). No período de 30 minutos, o tratamento com (*p*-ClPhSe)₂, nas doses de 1 e 5 mg/kg, como a fluoxetina reduziram o consumo em relação ao grupo progesterona [$F_{(4,36)}=7,335$; $p=0.0002$]. Esse efeito foi ainda mais evidente após 1 hora [$F_{(4,36)}=42,57$; $p<0,0001$] e 2 horas [$F_{(4,36)}=33,95$; $p<0,0001$], quando os tratamentos também apresentaram redução da ingestão até mesmo em relação

ao grupo controle. Esses resultados, indicam que o $(p\text{-ClPhSe})_2$ foi capaz de reduzir o aumento da ingestão alimentar induzido pela progesterona, mantendo seu efeito ao longo do período de avaliação. Além disso, a redução da ingestão alimentar observada após a administração de fluoxetina, utilizada como controle positivo, reforça a responsividade do modelo farmacológico empregado, uma vez que esse fármaco é utilizado clinicamente no tratamento da compulsão alimentar e apresenta efeitos anorexígenos agudos.

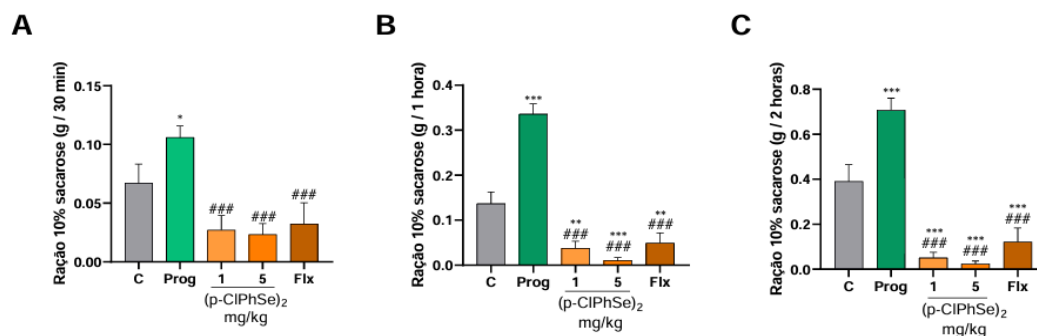


Figura 1. Efeito do $(p\text{-ClPhSe})_2$ sobre o consumo de ração no teste alimentar conduzido após a administração aguda de progesterona em camundongos. (A) consumo alimentar cumulativo nos primeiros 30 min., (B) na primeira hora e (C) na segunda hora. Os dados estão representados como média ± erro padrão da média (E.P.M.). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ em relação ao controle e ### $p < 0,001$ em relação com o grupo progesterona. ANOVA de uma via/Post hoc de Newman Keuls ($n = 8-9$ animais/grupo).

No teste de conflito claro/escuro (Figura 2), a progesterona aumentou o tempo de consumo do alimento palatável [$F_{(4,36)} = 14,76$; $p < 0,0001$] e reduziu a latência para iniciar a alimentação [$F_{(4,36)} = 43,69$; $p < 0,0001$], indicando maior motivação para o consumo diante de um estímulo alimentar de alta palatabilidade mesmo em um ambiente aversivo. O tratamento com $(p\text{-ClPhSe})_2$, em ambas as doses, promoveu aumento da latência e redução do tempo de consumo em relação ao grupo progesterona, demonstrando reversão dessas alterações comportamentais. A dose de 5 mg/kg também reduziu o tempo de permanência no lado claro (onde se encontrava o biscoito), efeito igualmente observado para a fluoxetina [$F_{(4,36)} = 4,435$; $p = 0,0051$].

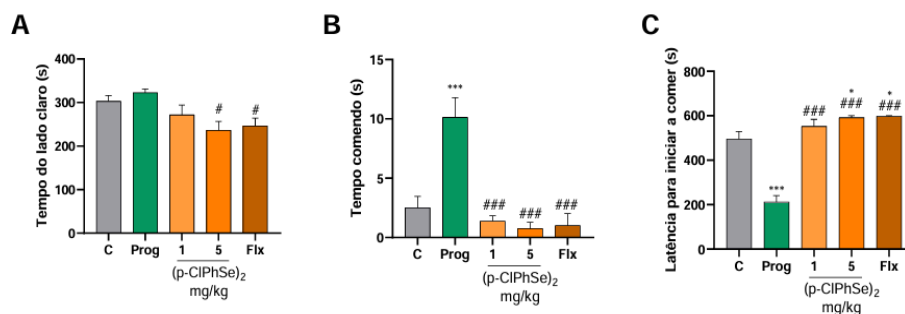


Figura 2. Efeito do $(p\text{-ClPhSe})_2$ sobre o comportamento alimentar no teste de conflito claro/escuro em camundongos. Os dados estão representados como média ± erro padrão da média (E.P.M.). * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ em relação ao controle e # $p < 0,05$ e ### $p < 0,001$ em relação com o grupo progesterona. ANOVA de uma via/Post hoc de Newman Keuls ($n = 8-9$ animais/grupo).

A convergência dos resultados obtidos nos dois testes relacionados à ingesta sugere que o $(p\text{-ClPhSe})_2$ não atua apenas sobre a quantidade de alimento consumida, mas pode também interferir em aspectos comportamentais relacionados à motivação para o consumo de alimentos palatáveis. Esse perfil é particularmente relevante considerando que alterações na regulação da ingestão e da resposta a alimentos de alta palatabilidade estão envolvidas em transtornos do comportamento alimentar. Do ponto de vista tecnológico, os resultados obtidos fornecem evidências iniciais de atividade farmacológica do $(p\text{-ClPhSe})_2$ em um modelo de hiperfagia induzida hormonalmente, contribuindo para sua validação como candidato a uma nova abordagem terapêutica.

5. CONCLUSÕES

O $(p\text{-ClPhSe})_2$ apresentou resultados pré-clínicos promissores na redução da hiperfagia e de comportamentos associados à compulsão alimentar. Esses achados reforçam o potencial inovador do composto como candidato para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento do TCAP.

Os resultados obtidos justificam a continuidade das investigações sobre seu mecanismo de ação, perfil de segurança e eficácia em modelos experimentais complementares. Nesse contexto, o avanço dessa linha de pesquisa poderá ser potencializado por parcerias científicas e institucionais voltadas ao desenvolvimento e à validação de novas alternativas farmacológicas para os transtornos alimentares.

REFERÊNCIAS

- BORTOLATTO, C. F. et al. Effects of diphenyl and p-chloro-diphenyl diselenides on feeding behavior of rats. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 13, p. 2239-2249, 2015a.
- BORTOLATTO, C. F. et al. Evidence for the contribution of multiple mechanisms in the feeding pattern of rats exposed to p-chloro-diphenyl diselenide-supplemented diets. **Physiology & Behavior**, v. 151, p. 298-307, 2015b.
- BORTOLATTO, C. F. et al. Hypothalamic pathways regulate the anorectic action of p-chloro-diphenyl diselenide in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 815, p. 241-250, 2017.
- COSTA, G. P. A. et al. Pharmacotherapies for binge eating disorder: systematic review and network meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 9, e13936, 2025.
- KAUR, G.; KULKARNI, S. K. Evidence for serotonergic modulation of progesterone-induced hyperphagia, depression and algesia in female mice. **Brain Research**, v. 943, n. 2, p. 206-215, 2002.
- KOWALEWSKA, E. et al. Comorbidity of binge eating disorder and other psychiatric disorders: a systematic review. **BMC Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 556, 2024.
- MA, R. et al. Ovarian hormones and reward processes in palatable food intake and binge eating. **Physiology**, v. 35, n. 1, p. 69-78, 2020.
- MCCUEN-WURST, C. et al. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1411, n. 1, p. 96-105, 2018.
- SIOZIOU, A. L. et al. Antidepressants compared to placebo for people with binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 84, p. 5-15, 2024.