

AVALIAÇÃO DO EFEITO TIPO-ANSIOLÍTICO DE 7- CLORO - 4 - (FENILSELENO)QUINOLINA EM CAMUNDONGOS

**ANGÉLICA REIS¹; MIKAELA PINZ²; LUIS F. B. DUARTE³; DIEGO ALVES⁴,
CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL A. WILHELM⁶**

¹ Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com ² Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com ³ Universidade Federal de Pelotas – mano_hank@yahoo.com.br

⁴ Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br ⁵ Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (co-orientadora) ⁶ Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade normalmente é uma resposta adaptativa normal do indivíduo e uma emoção básica que é essencial ao desenvolvimento. Contudo, em determinadas condições, essa resposta se agrava e alcança graus patológicos. Sendo assim, a ansiedade constitui-se como um distúrbio psiquiátrico, o qual pode gerar alterações em diferentes aspectos da vida (FUCHS; WANMCHER; FERREIRA, 2006). Dependendo da natureza e da severidade das desordens de ansiedade, estas podem levar a debilidade das funções diárias e perda da qualidade de vida (LOCHNER et al., 2003; GHAEDI et al., 2010).

Os sintomas decorrentes do transtorno de ansiedade são caracterizados por ansiedade excessiva na ausência de perigo, além de irritabilidade e depressão decorrentes da incapacidade em lidar com alterações fisiológicas que ocorrem com o organismo em tais situações (GAZZANIGA; HEATHENTON, 2005). Atualmente, a farmacoterapia disponível para tratar as desordens decorrentes da ansiedade tem como base o uso de fármacos ansiolíticos, entretanto, estes apresentam efeitos adversos relevantes, além de limitações à prescrição.

Nesse sentido, destacam-se os compostos derivados de quinolina, os quais tem sido alvo de diversas pesquisas devido as relevantes propriedades farmacológicas que têm apresentado. Entre as quais, cabe destacar, a antioxidante, antimalária, anti-inflamatória, antitumoral, hipoglicemiente, anticarcinogênica, anti-hipertensiva, anti-asmática, anti-histamínica e antidepressiva (SAVEGNAGO et al., 2013; BHASIN et al., 2010; KAUR et al., 2010; MARELLA, 2013; SHTRYGOL SIV et al., 2012).

Adicionalmente aos compostos derivados de quinolina, destacam-se os compostos orgânicos de selênio, visto que, estes possuem síntese simples, bem como, importantes ações farmacológicas (NOGUEIRA; ROCHA, 2011). Entre as atividades previamente relatadas, salientam-se, a ação antioxidante, antinociceptiva, anti-inflamatória, neuroprotetora e antidepressiva (NOGUEIRA; ROCHA, 2011).

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo das propriedades farmacológicas do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina, tais como antioxidante (SAVEGNAGO et al., 2013) e antinociceptiva (dados não publicados).

Diante disso, e considerando (i) que a ansiedade é uma desordem de saúde que atualmente acomete a sociedade; (ii) a necessidade da descoberta de terapias alternativas para o tratamento da ansiedade; (iii) as promissoras propriedades farmacológicas das moléculas quinolínicas e de compostos orgânicos de selênio; o presente trabalho teve como objetivo avaliar a possível

atividade do tipo-ansiolítica do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina frente a modelos preditivos de ansiedade.

2. METODOLOGIA

O composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da Universidade Federal de Pelotas (LASOL) (SAVEGNAGO et al., 2013).

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pelo Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (nº CEEA 4224-2015).

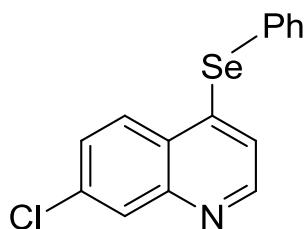


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina

Foram utilizados camundongos machos adultos Swiss (20-25 g). Os animais foram pré-tratados pela via oral (p.o.) com o composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina em diferentes doses (25 e 50 mg.Kg⁻¹) ou veículo (óleo de canola) ou diazepam (1 mg.Kg⁻¹). Após 30 minutos de pré-tratamento realizaram-se os testes comportamentais.

O labirinto em cruz elevada foi utilizado para avaliar a possível ação do tipo-ansiolítica do composto. O teste do labirinto em cruz elevada consiste de um aparelho com o formato de cruz com dois braços abertos e outros dois fechados, os quais ficam a uma determinada altura do chão. Estudos demonstraram que os animais não tratados com um fármaco ansiolítico, com eficiência comprovada, costumam permanecer na área protegida, ou seja, nos braços fechados. Essa conduta é decorrente do comportamento ansiogênico apresentado naturalmente pelos camundongos. Neste teste, os animais foram colocados no centro do labirinto virados para o braço aberto. Logo, foi observado o número de entradas dos animais nos braços abertos, o número de mergulhos, e o tempo de permanência nos braços abertos, durante 5 minutos (PELLOW et al., 1985).

Adicionalmente, o teste do campo aberto foi realizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória dos animais, a fim de descartar resultados falso-positivos no teste anteriormente citado. O aparato utilizado para este teste consiste de uma caixa de madeira (50 x 50 x 50 cm), com a base subdividida em 12 quadrantes de tamanho igual. Cada camundongo individualmente foi colocado no centro do aparato, e durante 4 minutos foi avaliado o número de cruzamentos e levantamentos (WALSH; CUMMINS, 1976).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O pré-tratamento com o 7-cloro-4- (fenilseleno)quinolina nas doses de 25 e 50 mg.Kg⁻¹ foi efetivo em aumentar o percentual de entrada (Figura 2A) e o tempo de permanência (Figura 2B) dos animais nos braços abertos, de maneira similar

ao diazepam (controle positivo). Entretanto, não houve alterações no número de mergulhos em nenhum dos grupos (Figura 2C).

O número de cruzamentos e elevações não foram alterados em nenhum dos grupos tratados (dados não mostrados). Desta forma, os resultados demonstraram que o 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina e o diazepam não alteraram a atividade locomotora e exploratória dos animais.

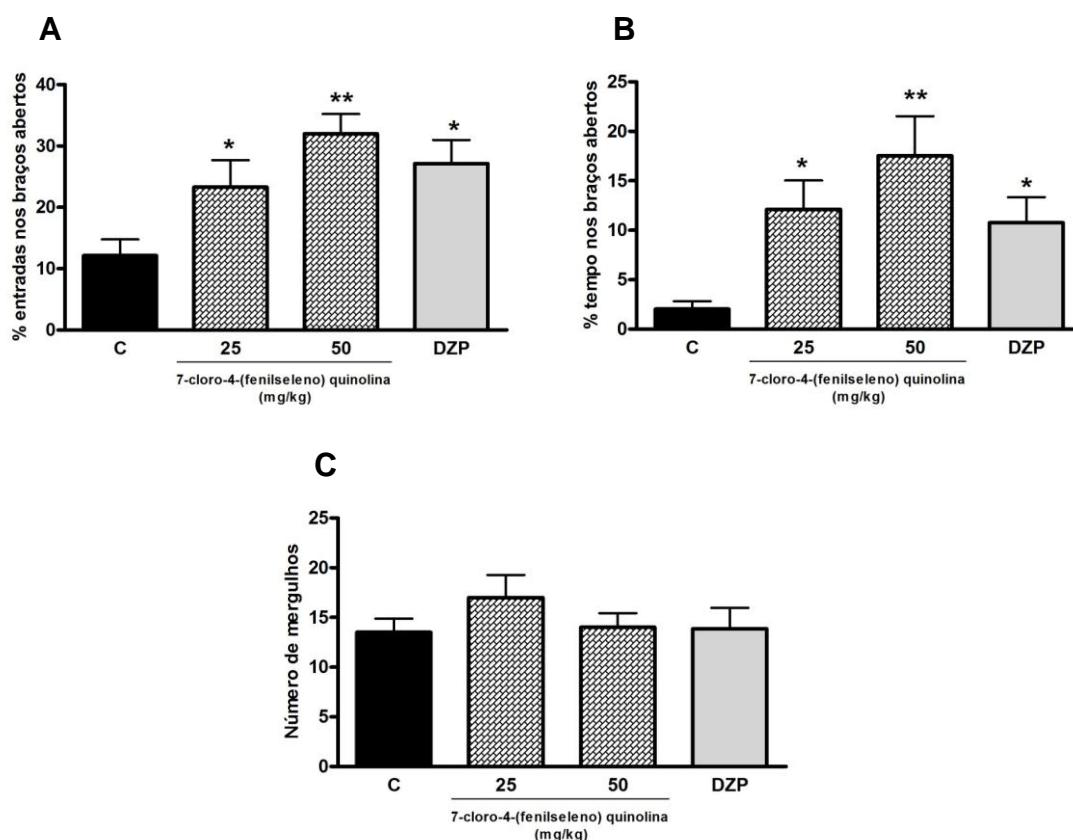


Figura 2. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina (A) na percentagem de entradas e (B) tempo de permanência nos braços abertos, e (C) número de mergulhos no teste do labirinto em cruz elevado.

4. CONCLUSÕES

O composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina exerce um efeito do tipo-ansiolítico em camundongos, podendo representar uma possível estratégia terapêutica para o tratamento da ansiedade. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar os mecanismos envolvidos nessa ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHASIN, K. K. Synthesis and characterization of novel quinolone selenium compounds: X-ray structure of 6-methoxy-3H-[1,2]diselenolo[3,4-b]quinoline. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, p 1065-1068, 2010.
- FUCHS, F., WANMACHER, L., FERREIRA, M.B. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapia racional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- GAZZANIGA, M., HEATHERTON, T. **Ciência Psicológica: mente, cérebro e comportamento**. São Paulo: Artmed, 2005.
- GHAEDI, G.H., TAVOLI, A., BAKHTIARI, M., MELYANI, M., SAHRAGARD, M. Quality of life in college students with and without social phobia. **Social Indicators Research**, v. 97, 247-256, 2010.
- KAUR, K., JAIN, M., REDDY, R. P., & JAIN, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p. 3245- 3264, 2010.
- LOCHNER, C., MOGOTSI, M., DU TOIT, P.L., KAMINER, D., NIEHAUS, D.J., STEIN, D.J. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. **Psychopathology**, v. 36, p. 255-262, 2003.
- MARELLA, A., TANWAR, O. P., SAHA, R., ALI, M. R., SRIVASTAVA, S., AKHTER, M., & ALAM, M. M. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p.1-12, 2013.
- NOGUEIRA, C.W., ROCHA, J.B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 1313-1359, 2011.
- PELOW, S., CHOPIN, P., FILE, S. E., & BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of neuroscience methods**, v. 14, n. 3, p. 149-167, 1985.
- SAVEGNAGO, L., VIEIRA, A.I., SEUS, N., GOLDANI, B.S., CASTRO, M.R., LENARDÃO, E.J., ALVES, D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 40–44, 2013.
- SHTRYGOL' SIU, ZUBKOV, V.A., PODOL'SKIĬ IN, GRITSENKO, I.S. 2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties. **Eksp Klin Farmakol**, v. 75, p. 7-9, 2012.
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. The open-field test: A critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.