

## **AVALIAÇÃO DA AÇÃO CENTRAL E DURAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE 7-CLORO-4 (FENILSELENO)QUINOLINA EM CAMUNDONGOS**

**MIKAELA PINZ<sup>1</sup> ; ANGÉLICA SCHIAVON<sup>2</sup>; LUIS F. B. DUARTE<sup>3</sup>; DIEGO  
ALVES<sup>4</sup>, CRISTIANE LUCHESE<sup>5</sup>; ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas- mikaelappinz@gmail.com – <sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas  
ge\_schiavon@hotmail.com <sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – mano\_hank@yahoo.com.br  
<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br <sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas –  
cristiane\_luchese@yahoo.com.br (co-orientadora) <sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas –  
ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

### **1. INTRODUÇÃO**

A dor é descrita pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com danos nos tecidos, que pode estar relacionado ou não com a inflamação (IASP,1994). A dor exerce um importante papel, atuando como mecanismo de defesa e deixando o organismo em estado de alerta. A percepção corporal é denominada nocicepção, processo neural de codificação e processamento de estímulos nocivos (LOESER e TREEDE, 2008). Estes estímulos são capazes de comprometer a integridade física. Assim, a dor é um fenômeno relevante, uma vez que diminui drasticamente a qualidade de vida de seus portadores, causando reações emocionais negativas e, quando persistente, torna-se debilitante e causadora de sofrimento (MILLAN, 1999).

Com isso, tem aumentado expressivamente nos últimos anos, o interesse em identificar novos alvos para o tratamento da dor e inflamação (WELCH et al, 2012; KLECZOWSKA e LIPKOWSKI, 2013; NADAL et al, 2013). Apesar dos avanços recentes ocorridos na compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da dor e inflamação, as terapias disponíveis atualmente, como os fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, possuem importantes efeitos adversos, dificultando assim o uso contínuo.

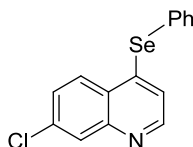
Os compostos derivados de quinolina tem demonstrado importantes ações farmacológicas, incluindo as propriedades antimaláricas, anti-inflamatórias, antitumorais, hipoglicemiantes, anticarcinogênicas, anti-hipertensivas, anti-asmáticas, anti-histamínicas e antidepressivas (BHASIN et al., 2010, KAUR et al., 2010, MARELLA, 2013; SHTRYGOL' SIU et al., 2012). Paralelamente aos compostos derivados de quinolina, destacam-se os compostos orgânicos de selênio, os quais possuem síntese simples e atividades farmacológicas relevantes (NOGUEIRA e ROCHA, 2011). Inúmeros compostos orgânicos de selênio exercem ações efetivas sobre a dor e processos inflamatórios em modelos experimentais (NOGUEIRA e ROCHA, 2011). Os compostos contendo selênio em sua estrutura são importantes alvos de estudo aplicados em modelos de nocicepção e inflamação (WILHELM et al., 2009).

Estudos realizados anteriormente com o composto do presente estudo, o 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina, demonstrou resultados promissores na redução da nocicepção e inflamação. Desta forma, buscou-se ampliar os estudos da ação antinociceptiva do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina através da (i) identificação da ação antinociceptiva do composto no teste da chapa quente; e (ii) avaliação da duração da ação farmacológica observada através de uma curva de tempo da resposta antinociceptiva.

## 2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEa 1987). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss provenientes do Biotério da UFPel.

O composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina (Figura 1) foi sintetizado de acordo com SAVEGNAGO e colaboradores (2013) no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPel.



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

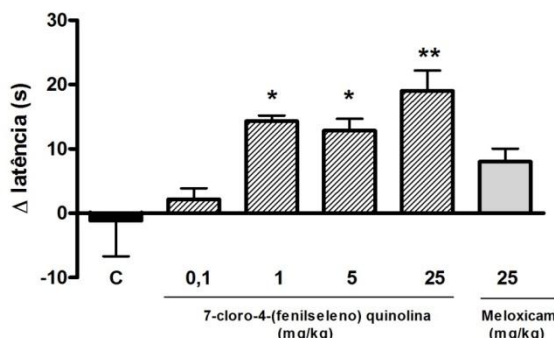
O teste da chapa quente é um modelo muito sensível para drogas analgésicas que atuam a nível central. Este ensaio foi realizado conforme descrito por WOOLFRE MACDONALD (1944). Os animais foram colocados em um cilindro de acrílico sobre a superfície de uma chapa de metal previamente aquecida a  $52 \pm 1$  °C. O tempo, em segundos, que o animal levou para lamber, morder ou levantar as patas dianteiras sobre a chapa previamente aquecida, foi cronometrado e considerado como indicativo de efeito antinociceptivo (EDDY e LEIMBACK, 1953). Cada animal foi selecionado conforme sua resposta ao modelo (pré-teste: 24 horas antes do teste), sendo desprezados aqueles que permaneceram acima dos 20 s na chapa aquecida sem reagir ao estímulo térmico. O tempo máximo permitido de permanência dos animais na chapa quente foi de 30 segundos para evitar danos teciduais aos animais, o qual é considerado como índice total de analgesia. Os animais foram pré-tratados com o composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina (0,1; 1; 5 e 25 mg/kg, per oral (p.o.)) , com o meloxicam (25 mg/kg, p.o.) ou veículo (óleo de canola, 10 ml/kg, p.o.). Após 30 minutos, os animais foram colocados sobre a chapa quente. O tempo de permanência dos animais na chapa quente foi calculado para cada animal de acordo com a fórmula:  $\Delta t$  (s) = latência pós-droga - latência da droga pré-estabelecido.

Para avaliar a duração do efeito farmacológico, uma curva de tempo foi realizada. Na avaliação da curva de tempo da resposta antinociceptiva, os camundongos receberam previamente o composto na dose de 25 mg/kg pela via p.o. ou veículo (óleo de canola). Após 0,25; 0,5; 1; 4 ou 24 h, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de 450 µl de ácido acético (1,6 %). O teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético é descrito como um modelo típico de nocicepção inflamatória visceral e permite avaliar a atividade antinociceptiva de substâncias que atuam tanto em nível central quanto periférico. Os camundongos foram colocados individualmente em caixas de vidro apropriadas e o número de contorções abdominais foi cumulativamente quantificado durante um período de 20 minutos (CORREA, 1996).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

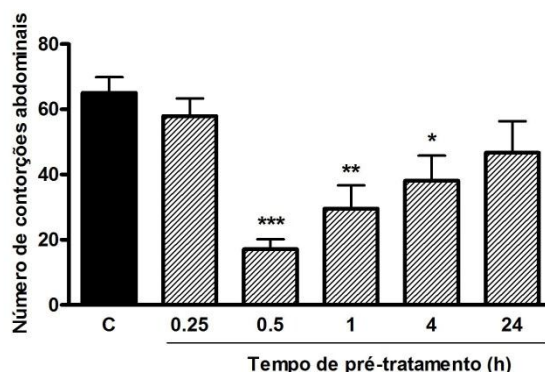
Como demonstrado na Figura 2, o pré-tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina nas doses de 1; 5 e 25 mg/kg foi efetivo em aumentar o

tempo de permanência na chapa quente, mostrando assim o efeito antinociceptivo do composto a nível central. O controle positivo, o meloxicam, na dose de 25 mg/kg não apresentou efeito no teste da chapa quente.



**Figura 2.** Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina no teste da Placa quente em camundongos. (\*)  $p<0,05$  e (\*\*)  $p<0,01$  quando comparado com o controle (C).

Os resultados mostrados na Figura 3 revelam que o pré-tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina na dose de 25 mg/kg reduziu o número de contorções abdominais induzido por ácido acético a partir de 0,5 h. A ação antinociceptiva permaneceu até 4h após o pré-tratamento.



**Figura 3.** Avaliação da curva de tempo da resposta antinociceptiva do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético. (\*)  $p<0,05$ , (\*\*)  $p<0,01$ , (\*\*\*)  $p<0,001$  quando comparado com o controle (C).

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina exerce ação antinociceptiva até 4h e um efeito central na modulação da nocicepção. Desta forma, o composto representa uma possível estratégia terapêutica para o tratamento da dor. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta 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.
- CORREA, C.R.; KYLE, D.J.; CHAKRAVERTY, S.; CALIXTO, J.B. Antinociceptive profile of the pseudopeptide B2 bradykinin receptor antagonist NPC 18688 in mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 117, p 552–558, 1996.
- EDDY, N. B.; LEIMBACK, D. Synthetic analgesics: II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 107, p. 385-393, 1953.
- International Association for the Study of the Pain Task Force on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, WA: **IASP Press**; 1994.
- 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.
- KLECZKOWSKA, P.; LIPKOWSKI, A.W. Neurotensin and neurotensin receptors: Characteristic, structure-activity relationship and pain modulation-A review. **European Journal of Pharmacology**, v.716, p.54-60, 2013.
- LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The kyoto protocol of iasp basic pain terminology. **Pain**, v. 137, p. 473–477, 2008
- MARELLA, A.; TANWAR, O.P.; SAHA, R.; ALI, M.R.; SRIVASTAVA, S.; AKHTER, M.; SHAGUIGUZZAMAN, M.; ALAM, M.M. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p.1-12, 2013.
- MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p. 1 – 164, 1999.
- MUGESH, G.; DU MONT, W.W.; SIES, H. Chemistry of biologically important Organoselenium compounds. **Chemical Review**, v. 101, p. 2125 – 2179, 2001.
- NADAL, X.; LA PORTA, C.; ANDREEA BURA, S.; MALDONADO, R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: New insights from knockout studies. **European Journal of Pharmacology**, v.716, p. 142-157, 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.
- 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, I.N.; GRITSENKO, I.S. 2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties. **Eksp Klin Farmakol**, v. 75, p. 7-9, 2012. Russian.
- WELCH, S.P.; SIM-SELLEY, L.J.; SELLEY, D.E. Sphingosine-1-phosphate receptors as emerging targets for treatment of pain. **Biochemical Pharmacology**, v. 84, p.1551-1562, 2012.
- WOOLFRE, G.; MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 80, p.300–307, 1944.
- WILHELM, E. A.; JESSE, C. R.; BORTOLATTO, C. F.; NOGUEIRA, C.W.; SAVEGNAGO, L. Antinociceptive and anti-allodynic effects of 3-alkynyl selenophene on different models of nociception in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. v.93, p. 419–425, 2009.