

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

MIKAELA PINZ¹; ANGÉLICA SCHIAVON²; LUIS F. B. DUARTE³; DIEGO ALVES⁴, CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

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

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

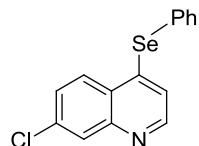


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina

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 e WOOLFRE MACDONALD (1944). Os animais foram colocados em um cilindro de acrílico sobre a superfície de uma chapa de metal previamente aquecida a 52 ± 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: Δt (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.

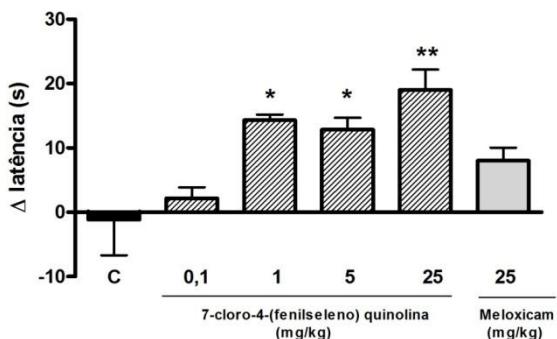


Figura 2. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina no teste da Placa quente em camundongos. (*) $p<0,05$ e (**) $p<0,01$ quando comparado com o controle (C).

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.

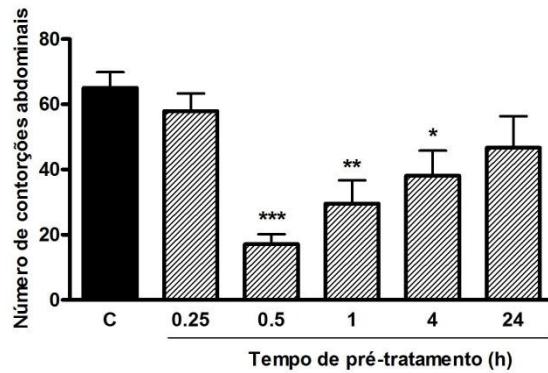


Figura 3. Avaliação da curva de tempo da resposta antinociceptiva do composto 7-cloro-4-(fenilseleno)quinolina no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético. (*) $p<0,05$, (**) $p<0,01$, (***) $p <0,001$ quando comparado com o controle (C).

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.
- KLECKOWSKA, P.; LIPKOWSKI, A.W. Neuropeptides and neuropeptidase receptors: Characteristic, structure-activity relationship and pain modulation-A review. **European Journal of Pharmacology**, v.716, p.54-60, 2013.
- LOESER, J.D.; TREDE, 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.