

## ESTUDO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DA $\alpha$ -FENILSELENO ACETOFENONA EM CAMUNDONGOS

FERNANDA SEVERO SABEDRA SOUSA<sup>1</sup>; PALOMA TABORDA BIRMANN<sup>2</sup>;  
MAURICE NETO DE SOUZA<sup>3</sup>; RENATA AZEVEDO BALAGUEZ<sup>4</sup>; DIEGO ALVES  
<sup>5</sup>; LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Discente do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal de Pelotas – [nandinha\\_sousa4@hotmail.com](mailto:nandinha_sousa4@hotmail.com)

<sup>2</sup> Discente do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal de Pelotas – [paloma\\_birmann@hotmail.com](mailto:paloma_birmann@hotmail.com)

<sup>3</sup> Acadêmico do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Pelotas – [mauricesouza@hotmail.com](mailto:mauricesouza@hotmail.com)

<sup>4</sup> Discente do Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas – [renata.balaguez@gmail.com](mailto:renata.balaguez@gmail.com)

<sup>5</sup> Docente do Laboratório de Síntese Orgânica Limpa-LASOL, Universidade Federal de Pelotas – [diego.alves@ufpel.edu.br](mailto:diego.alves@ufpel.edu.br)

<sup>6</sup> Docente do Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- GPN, Universidade Federal de Pelotas – [luciellisavegnago@yahoo.com.br](mailto:luciellisavegnago@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A dor é caracterizada por desencadear um sentimento desagradável e engloba tanto o componente sensorial, o de sensibilização dos receptores, quanto o componente de percepção, o qual envolve características psicológicas e emocionais (SCHOLZ E WOOLF, 2010). A dor é resultado da ativação de nociceptores, os quais são os receptores característicos dos neurônios sensoriais, envolvidos com a percepção da dor (OSSIPOV, 2010). Esta patologia não possui um tratamento totalmente eficaz, pois apresentam muitos efeitos adversos, isto impulsiona diversos grupos de pesquisas a estudar moléculas que reduzam os estes efeitos, sem perder a eficácia.

Tendo em vista essa constante necessidade pela busca de novos fármacos antiinflamatórios e analgésicos o interesse por compostos orgânicos de selênio tem aumentado gradativamente, visto que tais compostos apresentam aspectos farmacológicos promissores (NOGUEIRA et al., 2004; SONG et al., 2014).

O selênio é um micronutriente que tem sido amplamente estudado devido as suas diversas propriedades biológicas e farmacológicas. Ele é conhecido pela sua atividade antioxidant, aspectos terapêuticos, quimiopreventivos e antiinflamatórios (CHAGAS et al., 2014). Dentre as atividades farmacológicas exercidas por compostos orgânicos de selênio, a atividade antinociceptiva têm se destacado, uma vez que compostos de selênio de diversas classes químicas exercem esse ação (SARI et al., 2014; SAVEGNAGO et al., 2007; WILHELM et al., 2009).

Os compostos da classe arilselenil-acetofenonas são compostos orgânicos de selênio que possuem atividades biológicas interessantes. Estudos têm demonstrado que  $\alpha$ -(fenilseleno) acetofenona (PSAP) (Figura 1) apresenta atividade antioxidante e protege da peroxidação lipídica induzida por nitroprussiato de sódio (GERZSON et al., 2012).

Baseado em tudo que foi exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os mecanismos envolvidos na atividade antinociceptiva do PSAP através do ensaio de indução de nociceção pelo teste do glutamato em camundongos.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Composto

O composto composto  $\alpha$ -fenilseleno acetofenona (PSAP) (Figura 1) utilizado foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas.

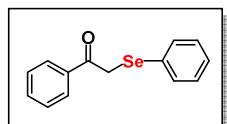


Figura 1. Estrutura química da  $\alpha$ -fenilseleno acetofenona (PSAP).

## 2.2 Animais

Para o desenvolvimento deste estudo, foram utilizados camundongos Swiss albinos machos, pesando entre 25 e 30g, provenientes do Biotério Central, localizado na Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFPEL (CEEA 3301-2015) e todas as medidas necessárias foram tomadas para minimizar ao máximo o sofrimento animal.

## 2.3 Análise do possível mecanismo envolvido na atividade antinociceptiva do PSAP

A fim de tratar do mecanismo envolvido na ação antinociceptiva do PSAP (1 mg/Kg, via oral), grupos distintos de animais foram pré-tratados com diferentes classes de antagonistas. De modo que, o teste de glutamato foi usado para todos os mecanismos testados. Este teste consiste em injetar glutamato (20  $\mu$ mol; 1,87g em 10 ml de água destilada) na pata posterior direita do animal e observar o tempo de lamabida e/ou mordida desta pata durante 15 minutos (BEIRITH et al., 2002).

Os antagonistas foram dissolvidos em solução salina (0,9%) (veículo) e administrado por via intraperitoneal (i.p.) em uma única dose. Quinze minutos após os antagonistas foi administrado o PSAP (1 mg/Kg, via intra-gástrica [i.g.]) ou veículo. Após trinta minutos, os camundongos foram submetidos ao teste do glutamato. Para avaliar a possível contribuição do sistema dopaminérgico na ação antinociceptiva do PSAP, os animais foram pré-tratados com SCH23390 (0,05 mg/Kg, i.p., antagonista seletivo do receptor de dopamina do tipo D<sub>1</sub>), sulpirida (5 mg/Kg, i.p., antagonista dos receptores de dopamina do tipo D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>), ou veículo (solução salina).

No objetivo de investigar o papel desempenhado pelo sistema adrenérgicos no efeito antinociceptivo do PSAP no teste de glutamato, os camundongos foram pré-tratados com prazosin (0,15 mg/Kg, i.p., antagonista do adrenoreceptor  $\alpha_1$ -adrenérgico) ou yoimbina (1 mg/Kg, i.p., antagonista do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico) ou veículo (solução salina). Para observar a participação do sistema serotoninérgico na ação antinociceptiva do PSAP foi utilizado o WAY100635 (0,7 mg/Kg, i.p., um antagonista selectivo no receptor 5-HT<sub>1A</sub>), ketanserina (0,3 mg/Kg, i.p., um antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>) e ondansentron (0,5 mg/Kg, i.p., um antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>3</sub>) ou seu respectivo veículo (solução salina).

## 2.4 Análise Estatística

A análise estatística relacionada com o envolvimento dos diferentes sistemas na ação antinociceptiva do PSAP (antagonistas x PSAP) foi avaliada por ANOVA de duas vias e, se apropriado, seguido pelo teste post hoc de Newman-Keuls. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. Todos os resultados foram avaliados utilizando o "software GraphPad" (GraphPad Software, San Diego, CA).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados ilustrados na Figura 2A mostram o pré-tratamento dos camundongos com SCH23390 (0,05 mg/kg, i.p.), o qual não foi capaz de bloquear o efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/kg, i.g.). Por outro lado, o pré-tratamento dos camundongos com sulpirida (5 mg/kg, i.p.) reduziu o efeito antinociceptivo causado pela administração PSAP no teste do glutamato (Figura 2B).

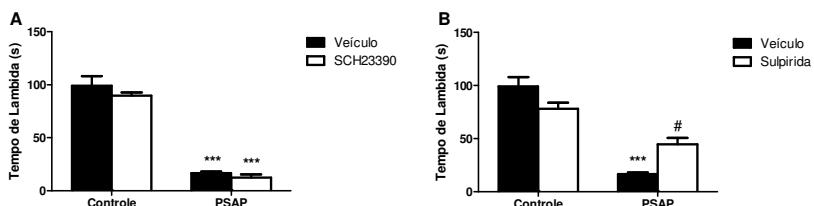


Figura 2. Efeito do pré-tratamento dos camundongos com (A) SCH23390 (0,05 mg/Kg, i.p.) e (B) sulpirida (5 mg/Kg, i.p.) no efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/Kg, i.g.) no teste do glutamato. Cada coluna representa a média  $\pm$  S.E.M. A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keul's. (\*\*\* )  $P < 0,001$  em comparação com o grupo tratado com veículo (controle). (#)  $P < 0,05$  em relação ao grupo PSAP e o veículo.

Na Figura 3A pode-se verificar que o pré-tratamento dos camundongos com prazosin (0,15 mg/Kg, i.p.), administrado 15 minutos antes no tratamento com PSAP, bloqueou o efeito antinociceptivo do composto no teste de nocicepção induzido pelo glutamato. A Figura 3B mostra que o pré-tratamento dos camundongos com yoimbina (1 mg/Kg, i.p.) também bloqueou efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/Kg, i.g.).

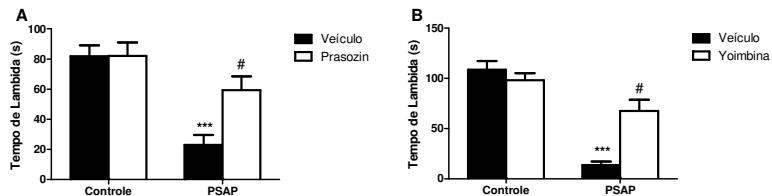


Figura 3. Efeito do pré-tratamento dos camundongos com (A) prazosin (0,15 mg/Kg, i.p.) ou (B) yoimbina (1 mg/Kg, i.p.) no efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/Kg, i.g.) no teste do glutamato. Cada coluna representa a média  $\pm$  S.E.M. A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keul's. (\*\*\* )  $P < 0,001$  em comparação com o grupo tratado com veículo (controle). (#)  $P < 0,05$  em relação ao grupo PSAP e o veículo.

Os resultados representados na Figura 4 mostram o pré-tratamento dos camundongos com WAY100635 (0,7 mg/Kg, i.p.), ketanserina (0,3 mg/Kg, ip) e ondansetron (0,5 mg/Kg, i.p.), o qual não teve a capacidade de bloquear o efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/Kg, i.g.) no teste de glutamato.

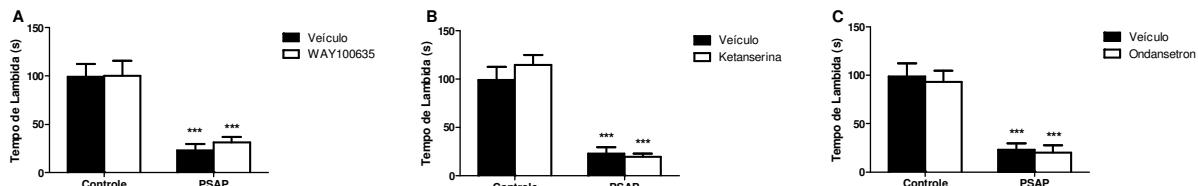


Figura 4. Efeito do pré-tratamento dos camundongos com (A) WAY100635 (0,7 mg/Kg, i.p.), (B) ketanserina (0,3 mg/Kg, i.p.) ou (C) o ondansetron (0,5

mg/Kg, i.p.) no efeito antinociceptivo do PSAP (1 mg/Kg, i.g.) no teste do glutamato. Cada coluna representa a média  $\pm$  S.E.M. A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keul's. (\*\*\*)  $P < 0,001$  em comparação com o grupo tratado com veículo (controle). (#)  $P < 0,05$  em relação ao grupo PSAP e o veículo.

Através deste estudo, foi possível observar que a ação antinociceptiva do PSAP pode estar envolvida com os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico e não com o serotoninérgico.

#### 4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos verifica-se que o PSAP apresenta atividade antinociceptiva no teste de nocicepção induzido por glutamato. Além disso, também foi observado que há a contribuição dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico no efeito antinociceptivo desta molécula.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAGAS, P. M.; ROSA, S. G.; SARI, M. H. M.; OLIVEIRA, C. E. S.; CANTO, R. F. S.; DA LUZ, S. C. A.; BRAGA, A. L.; NOGUEIRA, C. W. Evaluation of the pharmacological properties of salicylic acid-derivative organoselenium: 2-Hydroxy-5-selenocyanatobenzoic acid as an anti-inflammatory and antinociceptive compound. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.118, p. 87 - 95, 2014.
- GERZSON, M.; VICTORIA, F.; RADATZ, C.; GOMES, M.; BOEIRA, S.; JACOB, R.; ALVES, D.; JESSE, C.; SAVEGNAGO L. In vitro antioxidant activity and in vivo antidepressant-like effect of  $\alpha$ -(phenylselanyl) acetophenone in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 102, p. 21 - 29, 2012.
- NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: pharmacology and toxicology. **Chemistry Review**, v. 104, p. 6255 - 6286, 2004.
- OSSIPOV, M.; Central modulation of pain. **Journal of Clinical Investigation**, v.11, p.3779 - 3787, 2010.
- SARI, H.M.M.; SOUZA, A.C.G.; SUZAN, R.G.; SOUZA, D.; RODRIGUES, O.E.D.; NOGUEIRA, C.W. Contribution of dopaminergic and adenosinergic systems in the antinociceptive effect of p-chloro-selenosteroid. **European Journal of Pharmacology**, v. 725, p. 79 - 86, 2014.
- SAVEGNAGO, L.; PINTO, L.G.; JESSE, C.R.; ALVES, D.; ROCHA, J.B.T.; NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G. Antinociceptive properties of diphenyldiselenide: evidences for the mechanism of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 555, p. 129 - 138, 2007.
- SCHOLZ, J.; WOOLF, C.J. Can we conquer pain? **Nature Neuroscience supplement**, v. 5, p. 1062 - 1067, 2010.
- SONG, E.; CHUANYANG, U.; JUALING, F.; XIAOMIN, X.; SIYU, Y.; CONGXUE, X.; BIN, L.; HONGJUN, C.; ZHIYIN S.; SHANMEI W.; YANG, S. Selenium supplementation shows protective effects against patulin-induced brain damage in mice via increases in GSH-related enzyme activity and expression. **Life Sciences**, v. 109, p. 37 - 43, 2014.
- 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.