

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA DO 1,2-BIS -(4-METOXIFENILENIL) ESTIRENO EM CAMUNDONGOS

PALOMA TABORDA BIRMAN<sup>1</sup>; ROBERTA GONÇALVES ANVERSA<sup>2</sup>;  
FERNANDA SEVERO SABEDRA SOUSA<sup>1</sup>; DAVID BORBA LIMA<sup>3</sup>, EDER JOÃO  
LENARDÃO<sup>3</sup>; LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas; Programa de Pós Graduação em Bioquímica e Bioprospecção; Grupo de pesquisa em Neurobiotecnologia -paloma\_birmann@hotmail.com; fernandassevero@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas ;Grupo de pesquisa em Neurobiotecnologia- robertaanversa@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas ;Laboratório de Síntese Orgânica Limpa- david.blima@hotmail.com; elenardao@uol.com.br*

### 1. INTRODUÇÃO

A dor é caracterizada por desencadear um sentimento desagradável, que alerta o corpo quando algo ameaça o bem-estar do organismo. Além disso é considerada um fenômeno multifatorial, o qual envolve diferentes componentes como o sensorial, que sensibiliza os receptores e o afetivo-emocional, que provoca reações emocionais à dor (BILEVICIUS; KOLESAR; KORNELSEN, 2016). A farmacoterapia de analgesia existente compreende os opióides e a classe de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). Porém estas classes apresentam efeitos adversos indesejáveis, o que impulsiona a busca por um tratamento que não apresente efeitos colaterais e que seja eficaz (Woodcock et al., 2007, Katzung, 2015).

O interesse por compostos orgânicos de selênio (Se) tem crescido gradativamente, visto que tais compostos apresentam aspectos farmacológicos promissores (Song et al., 2014). Os estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa (Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia-GPN) e colaboradores, apresentaram inúmeras atividades desempenhadas pelos compostos orgânicos de Selênio, tais como, atividade antidepressiva (Brod et al., 2016), anti-inflamatória (Wilhelm et al., 2014) e antinociceptiva (Pinz et al., 2016).

Recentemente nosso grupo de pesquisa demonstrou a atividade antioxidante do 1,2-bis -(4-metoxifenilselenil) estireno (BMOSE) (Figura 1), uma vez que a ação antioxidante é um fator contribuinte para as atividades anti-inflamatórias e antinociceptivas (SARI et al., 2016).

Portanto, o objetivo desde trabalho foi identificar a possível ação antinociceptiva e anti-inflamatória do BMOSE em camundongos, bem como investigar os mecanismos envolvidos em sua ação antinociceptiva.

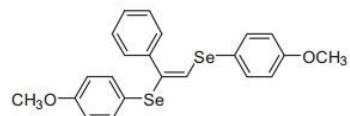
### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Animais

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 4343-2015)

#### 2.2 Síntese BMOSE

O composto BMOSE foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, da UFPel. O antagonista foi obtido através da Sigma-Aldrich. O glutamato foi obtido na WF científica e o meloxicam (MLX) foi obtido em farmácia (Eurofarma).



**Figura 1:** Estrutura química do composto do 1,2-BIS -(4-METOXIFENILSELENIL) ESTIRENO (BMOSE).

### 2.3 Ensaios comportamentais

#### 2.3.1 Nocicepção induzida por glutamato

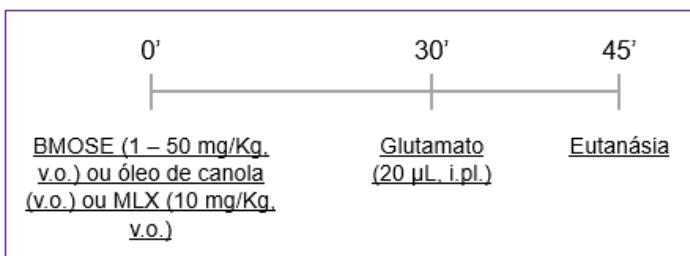
O glutamato é um agente químico indutor de nocicepção (Beirith et al., 2002). Para esse protocolo, os animais foram divididos em seis grupos: O BMOSE (1 - 50 mg/Kg v.o), controle (óleo de canola, 10 mL/Kg v.o) e o meloxicam (MLX, um fármaco de referência, 10 mg/Kg v.o).

Após 30 minutos da administração do BMOSE, o animal foi submetido à injeção de glutamato (20 µmol) na pata direita, para avaliação da possível atividade antinociceptiva do composto. O tempo de lambida durante 15 minutos foi cronometrado como um indicativo de nocicepção.

#### 2.3.2 Avaliação do possível mecanismo serotoninérgico na ação antinociceptiva do BMOSE em camundongos

Para investigar a possível contribuição do sistema serotoninérgico na atividade antinociceptiva do BMOSE, os animais receberam ondansetron (agonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, 0,5 mg/Kg, i.p.).

Após quinze minutos da administração dos antagonistas ou do veículo, os animais foram tratados com o BMOSE (25 mg/Kg) ou com seu veículo (óleo de canola). Após 30 minutos da administração do composto, os animais foram submetidos ao teste do glutamato (Figura 2).



**Figura 2:** Protocolo experimental da avaliação da nocicepção induzida por glutamato em camundongos e possível reversão da mesma por parte da administração do BMOSE.

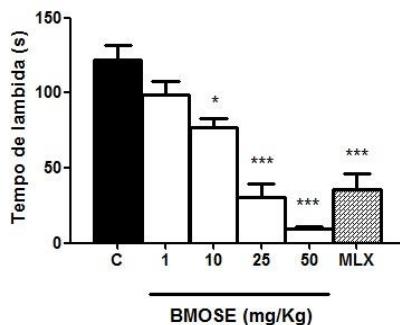
#### 2.3.3 Ensaio do campo aberto

Este teste foi realizado para investigar se a administração do BMOSE causa alteração locomotora nos animais. Os animais foram tratados ou com o BMOSE (1-50 mg/Kg, v.o.) ou com o óleo de canola (v.o.), ou com o ondansetron (i.p.). Após trinta minutos da administração, o animal é colocado no quadrante central da caixa de teste e é contado o número de quadrantes que o animal percorre, cruzando com as 4 patas, durante 5 minutos (Walsh e Cummins, 1976).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. Nocicepção induzida por glutamato

O composto (10, 25 e 50 mg/Kg) foi eficaz em reduzir o tempo de lambida da pata causado pela administração de glutamato (Figura 3). Além disso, o meloxicam (10mg/Kg), fármaco de referência, também foi capaz de reduzir o tempo de lambida quando comparado com o controle.



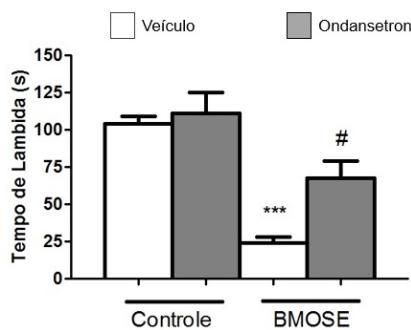
**Figura 3.** Efeito do BMOSE (1-50 mg/Kg) no tempo de lambida da pata induzida por glutamato em camundongos. Abreviações: C: controle, MLX: fármaco de referência, meloxicam (10 mg/Kg, v.o.). Os resultados estão expressos como média ± D.P.M de 10 animais por grupo. Os asteriscos são referentes ao nível de significância de cada resultado obtido quando comparado ao grupo controle, através da avaliação por ANOVA de uma via seguido do teste *post-hoc* de Newman-Keuls. (\*) p<0,05 (\*\*\* p<0,001).

O resultado antinociceptivo do BMOSE no teste da nocicepção induzida por glutamato é de grande importância, tendo em vista que o glutamato desempenha um importante papel no processo nociceptivo tanto à nível periférico quanto central (Fundytus, 2001; Beirith et al., 2002). Baseando-se nos resultados apresentados, pode-se observar claramente que o BMOSE foi eficaz em reduzir a nocicepção induzida por glutamato, demonstrando-se que o sistema glutamatérgico está envolvido com o mecanismo de ação do BMOSE.

### 3.2. Avaliação do possível mecanismo de ação do BMOSE na atividade antinociceptiva

#### 3.2.1 Mecanismo serotoninérgico

A administração do ondansetron (antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>3</sub>) (Figura 4) bloqueou a ação do BMOSE, demonstrando dessa forma, um possível o envolvimento do sistema serotoninérgico na ação antinociceptiva do composto



**Figura 4.** Efeito do pré-tratamento dos animais com Ondansetron na ação antinociceptiva do BMOSE no ensaio de nocicepção induzida por glutamato. Os resultados foram avaliados através de ANOVA de duas vias. Sendo estes considerados significativos estatisticamente quando o \*\*\* p < 0,001 e # p < 0,05.

### 3.3. Ensaio do campo aberto

Nenhuma alteração locomotora foi relatada nos animais, demonstrando que o composto não interferiu na locomoção motora (dados não demonstrados).

#### 4. CONCLUSÕES

Os dados apresentados acima indicam que o BMOSE foi capaz de reduzir a nocicepção induzida através da injeção de glutamato. Além disso, o efeito antinociceptivo do composto parece estar envolvido com o sistema serotoninérgico. Portanto, conclui-se que o BMOSE é um atrativo candidato à composto antinociceptivo e que mais estudos de nocicepção vão ser investigados

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEIRITH, A.; SANTOS, A.R.; CALIXTO, J.B. Mechanisms underlying the nociception and paw edema caused by injection of glutamate into the mouse paw. **Brain Research.** 924. p.219-228, 2002.
- BILEVICIUS, E.; KOLESAR, T.; KORNELSEN, J. Altered Neural Activity Associated with Mindfulness during Nociception: A Systematic Review of Functional MRI. **Brain Science.** 6, n. 2, p. 1-12, 2016.
- BROD, et al, Invelopment of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of (octylseleno)-xylofuranoside in the mouse tail suspension test. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,** 65, 201-207, 2016.
- FUNDYTUS, M.E. Glutamate receptors and nociception: implications for the drug treatment of pain. **CNS Drugs.** 15. p. 29-58, 2001.
- PINZ, Mikaela, et al., 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European journal of pharmacology.** v.780, p.122-128, 2016.
- SARI. M. H. M., et al. Biochemical and histological evaluations of anti-inflammatory and antioxidant p-chloro-selenosteroid actions in acute murine models of inflammation. **European Journal of Pharmacology,** v. 781, n. 1, p. 25-35, 2016.
- SONG, E, et al. Selenium supplementation shows protective effects against patulin-induced brain damage in mice via increases in GSH-related enzyme activity and expression. **Life Sciences.** 109. p. 37-43, 2014.
- WALSH, Roger; Cummins, Robert. The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin.** 83,n.1, p. 482-504, 1976.
- WILHEM, E.A., et al. Organocatalytic synthesis and evaluation of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides as potential antinociceptive, anti-inflammatory and anticonvulsant agent. **RSC Advances.** 4. p. 41437-41445, 2014.
- WOODCOCK, J.; WITTER, J.; DIONNE, R.A. Stimulating the development of mechanism based, individualized pain therapies. **Nature Reviews.** 6. p. 703-710, 2007.