

4-FENILSULFONIL-7-CLOROQUINOLINA UMA NOVA QUINOLINA SEM TOXICIDADE GÁSTRICA E COM PROPRIEDADE ANTINOCICEPTIVA EM CAMUNDONGOS

MIKAELA P. PINZ¹; ANE G. VOGT²; MANOELA DO SACRAMENTO³, DIEGO ALVES⁴ CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com ²Universidade Federal de Pelotas – aneg.vogt@gmail.com ³Universidade Federal de Pelotas – manodelasacramento@hotmail.com ⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br ⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (orientadora) ⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente prescritos na clínica (PATRIGNANI e PATRONO, 2015). Estes fármacos atuam inibindo as enzimas cicloxigenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2), prevenindo a biossíntese de prostaglandinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para dor e inflamação. Entretanto, estas prostaglandinas também servem para a proteção da mucosa gástrica e manutenção da função renal. Neste contexto, o uso dos AINEs por ser associado a toxicidade renal e gástrica (PATRIGNANI e PATRONO, 2015; WOLKERSTORFER et al. 2016).

Alguns estudos demonstram que quinolinas são potentes inibidores da COX-2 (RATHEESH et al. 2013; EL-FEKY et al. 2015). Dados da relação estrutura/atividade indicam que a presença de substituintes lipofílicos nas quinolinas, bem como o tamanho e natureza do substituinte na posição C-4, são importantes para inibir a atividade da COX-2 (ZARGHI et al. 2009; GHODSI et al. 2010).

Neste sentido, esforços estão sendo realizados pelo nosso grupo de pesquisa no estudo da farmacologia e toxicologia de compostos derivados de quinolinas. Recentemente, WILHELM et al. (2014) e PINZ et al. (2016) demonstraram o efeito anti-inflamatório e antinociceptivo de novos compostos derivados de quinolina. Com isso, o objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antinociceptiva de 4-fenilsulfonil-7-cloroquinolina (PSOQ), um novo composto derivado de quinolina contendo um grupo farmacóforo de COX-2, bem como verificar a possível toxicidade gástrica do composto em camundongos.

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) (CEEAA 1987). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça *Swiss* (20-25 g) provenientes do Biotério da UFPEL.

O composto PSOQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPEL.

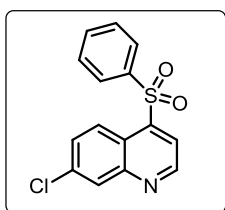


Figura 1. Estrutura química de 4-fenilsulfonil-7-cloroquinolina (PSOQ).

Afim de avaliar a atividade antinociceptiva de PSOQ, foram realizados os testes das contorções abdominais induzidas por ácido acético e da chapa quente.

Para realizar o teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético, os camundongos foram pré-tratados com o PSOQ (0,01; 0,1; 5 ou 10 mg/kg), ou o meloxicam (10 mg/kg) ou o veículo (óleo de canola, 10 ml/kg), pela via oral (p.o.), 30 minutos antes da injeção intraperitoneal de ácido acético (1,6 %, 450 μ L). Este teste 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. O número de contorções abdominais foi cumulativamente quantificado durante um período de 20 minutos (CORREA, 1996).

O teste da chapa quente é um modelo sensível para drogas analgésicas que atuam a nível central. Para este teste, os animais foram colocados sobre uma chapa de metal previamente aquecida a 55 ± 1 °C. Este teste foi realizado conforme descrito por WOOLFRE e MACDONALD (1944). A latência das respostas nociceptivas como lambear, sacudir as patas ou saltar, foi registrado como o tempo de reação. Cada animal, antes dos tratamentos, foi submetido a um pré-teste, para avaliação da nocicepção basal. Vinte e quatro horas após o pré-teste, os camundongos foram pré-tratados com o PSOQ (0,01; 0,1; 5 e 10 mg/kg), ou o meloxicam (10 mg/kg) ou o veículo (óleo de canola, 10 ml/kg), pela via oral (p.o.). Trinta minutos após os pré-tratamentos, os animais foram colocados sobre a chapa quente. A latência das respostas nociceptivas foi calculada de acordo com a fórmula: Δt (s) = latência pós-droga - latência pré-droga.

Para avaliar a tolerabilidade gástrica dos animais após a administração de PSOQ ou meloxicam, os animais foram submetidos a um jejum de 18 horas antes dos tratamentos. Os camundongos foram tratados com PSOQ ou meloxicam, ambos na dose de 10 mg/kg (p.o) ou veículo (óleo de canola, 10 ml/kg, p.o.). Quatro horas após, os animais foram submetidos a eutanásia e seus estômagos foram abertos por corte ao longo da maior curvatura, lavados com solução salina 0,9 % a 4°C e, observados quanto ao desenvolvimento das lesões. Para avaliar as lesões da mucosa gástrica foi utilizado uma escala de 0 a 8 pontos de acordo com WALKER et al. (2008).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostrados na figura 2 revelam que o pré-tratamento com o PSOQ, a partir da dose de 0,1 mg/kg, reduziu o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético. O efeito antinociceptivo do PSOQ nas doses de 1 e 10 mg/Kg foi superior ao fármaco de referência usado, o meloxicam. Estes resultados sugerem que o PSOQ age a nível de sistema nervoso periférico, na produção dos mediadores químicos, ou a nível de sistema nervoso central, bloqueando o influxo da transmissão da dor.

A figura 3 apresenta os resultados do pré-tratamento com PSOQ em diferentes doses (0,01; 0,1; 5 e 10 mg/kg) no teste da chapa quente. O composto, em nenhuma das doses testadas, aumentou a latência de permanência dos animais na chapa quente, mostrando assim, que possivelmente o PSOQ não apresenta efeito antinociceptivo a nível central. O fármaco de referência, o meloxicam (10 mg/kg), também não apresentou efeito no teste da chapa quente.

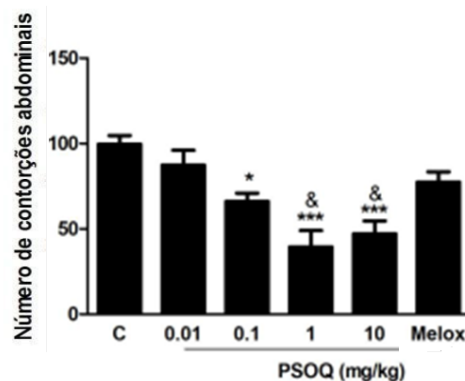


Figura 2. Avaliação da resposta antinociceptiva de 4-fenilsulfonil-7-cloroquinolina (PSOQ) no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético. (*) e (***) indicam $p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente, quando comparado ao grupo controle (C); e (&) indica $p < 0,05$, quando comparado com o grupo meloxicam (Melox). (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls)

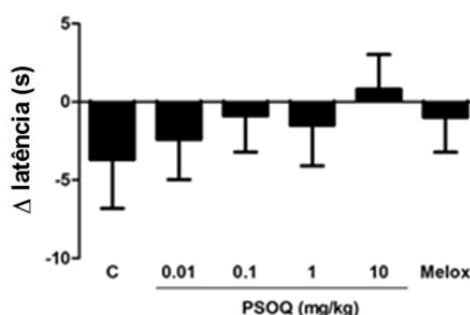


Figura 3. Efeito do composto 4-fenilsulfonil-7-cloroquinolina (PSOQ) no teste da chapa quente em camundongos. (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls)

De acordo com a tabela 1, pode-se observar que o composto PSOQ (10mg/kg) e o meloxicam (10mg/kg) não causaram lesões na mucosa gástrica.

Tabela 1 – Atividade ulcerogênica após a administração oral de 4-fenilsulfonil-7-cloroquinolina (PSOQ) ou meloxicam (10 mg/Kg) em camundongos.

	Controle	PSOQ	Meloxicam
Pontos			
0 (sem lesão)	11/ 10	11/ 8	11/10
1 (modificação de cor)	11/ 1	11/ 2	11/0
2 (algumas petéquias / alterações de vilosidades)	11/ 0	11/ 1	11/1
3 (1-3 lesões pequenas, ≤ 1 mm de comprimento)	11/ 0	11/ 0	11/0
4 (1-3 lesões grandes, comprimento ≤ 1 mm)	11/ 0	11/ 0	11/0
5 (1-3 lesões grandes, > 1 mm)	11/ 0	11/ 0	11/0
6 (mais do que três lesões pequenas)	11/ 0	11/ 0	11/0
7 (mais do que três lesões grandes)	11/ 0	11/ 0	11/0
8 (mais do que três lesões profundas)	11/ 0	11/ 0	11/0

Os dados foram analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunns, quando apropriado.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra que o PSOQ apresenta efeito antinociceptivo em camundongos. Além disso, o composto não causa danos gástricos. No entanto, outros estudos são necessários para avaliar o efeito do composto em modelos de inflamação, bem como na atividade das enzimas COX-2 e mieloperoxidase.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-HOURANI, J.B.; SHARMA, S.K.; SURESH, M.; WUEST, F. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a literature and patent review (2009 - 2010). **Expert Opin. Ther.**, v.21, p. 1339-1432, 2011.
- 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.
- EL-FEKY, S.A.; ABD EL-SAMII, Z.K.; OSMAN, N.A.; LASHINE, J.; KAMEL, M.A.; GHODSI, R.; ZARGHI, A.; DARAEI, B.; HEDAYATI, M. Design, synthesis and biological evaluation of new 2,3-diarylquinoline derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1029–1033, 2010.
- PATRIGNANI, P.; PATRONO, C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. **Biochimica et Biophysica Acta** v. 1851, p. 422–432, 2015.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.J.; GOLDANI, B.S.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **Eur. J. Pharmacol.** v.780, p.122-128, 2016.
- RATHEESH, M.; SINDHU, G.; HELEN, A. Anti-inflammatory effect of quinoline alkaloid skimmianine isolated from *Ruta graveolens* L. **Inflamm. Res**, v. 62, p. 367-376, 2013.
- WALKER, C.I.; TREVISAN, G.; ROSSATO, M.F.; FRANCISCATO, C.; PEREIRA, M.E.; FERREIRA, J.; et al. Antinociceptive activity of *Mirabilis jalapa* in mice. **J. Ethnopharmacol.** v. 120, p. 169-175, 2008.
- WILHELM, E.A.; MACHADO, N.C.; PEDROSO, A.B.; GOLDANI, B.S.; SEUS, N.; MOURA, S.; SAVEGNAGO, L.; JACOB, R.G.; ALVES, D. Organocatalytic synthesis and evaluation of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazolylcarboxamides as potential antinociceptive, anti-inflammatory and anticonvulsant agent. **RSC Adv**, v. 04, p. 41437-41445, 2014.
- WOLKERSTORFER, A.; HANDLER, N.; BUSCHMANN, H. New approaches to treating pain. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 1103–1119, 2016.
- 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.
- ZARGHI, A.; GHODSI, R.; AZIZI, E.; DARAEI, B.; HEDAYATI, M.; DADRASS, O.G. Synthesis and biological evaluation of new 4-carboxyl quinoline derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 17, p. 5312–5317, 2009.