

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTINOCICEPTIVA DE 3-AMINOPIRIDIN-2-ILSELANILMETIL-1,3-DIOXOLAN-2-ONA EM CAMUNDONGOS

GUILHERME TEIXEIRA VOSS¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²; KARLINE DA COSTA RODRIGUES³; CAREN ALINE RAMSON DA FONSECA⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – gui_voss@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – line.karline@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – carenramson@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma condição de alerta do organismo contra uma lesão e muitas vezes é o único sintoma a se manifestar em diversas doenças. Geralmente a dor tem uma função protetora, porém em muitos casos é uma condição que limita a produtividade e reduz a qualidade de vida de seus portadores. A percepção corporal da dor é denominada nocicepção, processo neural de codificação e processamento de estímulos nocivos (LOESER e TREEDE, 2008).

Embora muitos medicamentos para o tratamento da dor estejam disponíveis, existe uma preocupação quanto à sua segurança e efeitos colaterais, tornando seu uso clínico limitado (JAGE, 2005; WHITTLE, 2003). Com isso, nos últimos anos, consideráveis esforços foram realizados para a descoberta de novos agentes analgésicos com maior eficácia e perfis de efeitos secundários aprimorados (WELCH et al, 2012; KLECZOWSKA e LIPKOWSKI, 2013).

Compostos derivados de piridina estão atraindo atenção no campo do desenvolvimento de fármacos (LEE et al., 2017; XI et al., 2017). Deve-se considerar que vários estudos abordaram os potenciais efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios de derivados da piridina (HA et al., 2013; MENEGATTI et al., 2006). Paralelamente aos compostos derivados de piridina, destacam-se os compostos orgânicos de selênio, os quais possuem síntese simples e atividades farmacológicas relevantes (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; PINZ et al., 2016).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a ação antinociceptiva do composto 3-aminopiridin-2-ilselanilmetil-1,3-dioxolan-2-ona (PSD), um derivado de piridina contendo selênio, bem como, investigar o envolvimento do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) nesta ação.

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) (CEE 1289). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss provenientes do Biotério da UFPEL. O composto PSD (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPEL.

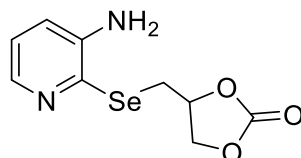


Figura 1. Estrutura química de 3-aminopiridin-2-ilselanilmetil-1,3-dioxolan-2-ona (PSD).

O teste do glutamato é amplamente utilizado para pesquisar novas drogas, com efeito antinociceptivo e foi realizado conforme BEIRITH et al. (2002). Os camundongos foram tratados com PSD (50 mg/kg, por via intragastrica (i.g.)) ou veículo (óleo de canola, 10 ml/kg, i.g.) 30 minutos antes da injeção intraplantar (i.pl.) de glutamato (20 μ mol/pata, 20 μ l) na pata traseira direita, e solução salina (0,9%, 20 μ l/pata) na pata esquerda. Os camundongos foram observados individualmente durante 15 min após a injeção de glutamato, e o tempo de lambida da pata foi registrado com um cronômetro e foi considerado como um comportamento nociceptivo.

Paralelamente foi realizado o teste da chapa quente com objetivo de avaliar o efeito a nível central do composto PSD, 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 $52 \pm 1^\circ\text{C}$. O tempo, em segundos, que o animal levou para lambear, morder ou levantar as patas dianteiras sobre a chapa previamente aquecida, foi cronometrado e considerado como indicativo de efeito nociceptivo (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 segundos 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 tratados com o composto PSD (50 mg/kg, i.g.), ou veículo (óleo de canola, 10 ml/kg, i.g.). 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: $\Delta t(s) = \text{latência pós-droga} - \text{latência da droga pré-estabelecido}$.

O envolvimento do receptor NMDA na ação antinociceptiva de PSD foi investigado usando MK-801 (0,02 mg/kg, por via intraperitoneal (i.p.), um antagonista não competitivo do receptor NMDA) (MEYMANDI et al., 2015). Quinze minutos após a administração de MK-801 ou veículo (10 ml/kg, i.p.), os animais receberam o PSD (50 mg/kg, i.g.) e após 30 min, a injeção intraplantar de glutamato (conforme descrito acima no teste do glutamato).

O dados foram analisados usando teste t não pareado e expressos como média \pm S.E.M. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na Figura 2a, o pré-tratamento com o composto PSD na dose de 50 mg/kg foi efetivo em reduzir o tempo de lambida no teste do glutamato, demonstrando efeito antinociceptivo a nível periférico, além de sugerir um possível envolvimento do sistema glutamatérgico. Na Figura 2b, o composto aumenta o tempo de permanência na chapa quente, mostrando assim o efeito antinociceptivo a nível central.

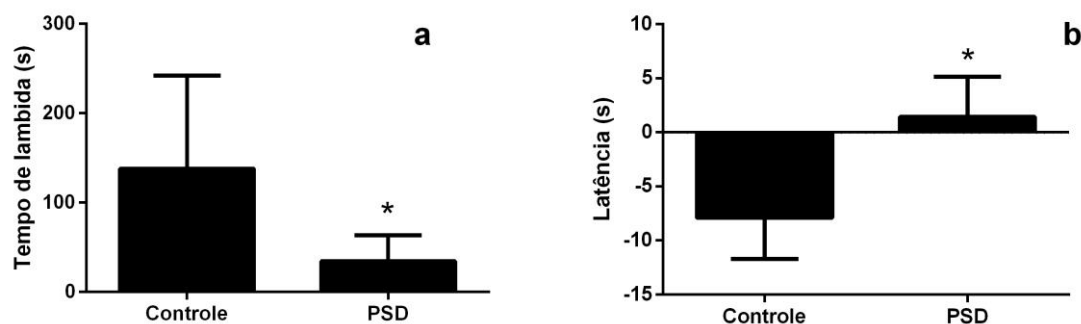


Figura 2. Efeito do composto PSD no teste do (a) glutamato e (b) da placa quente em camundongos. (*) $p < 0,05$ quando comparado com o controle.

Os resultados mostrados na figura 3, demonstram o envolvimento do receptor NMDA na ação antinociceptiva exercida pelo composto PSD na dose de 50 mg/Kg, já que o pré-tratamento de animais com MK-801 bloqueou a antinocicepção causada por PSD no teste do glutamato.

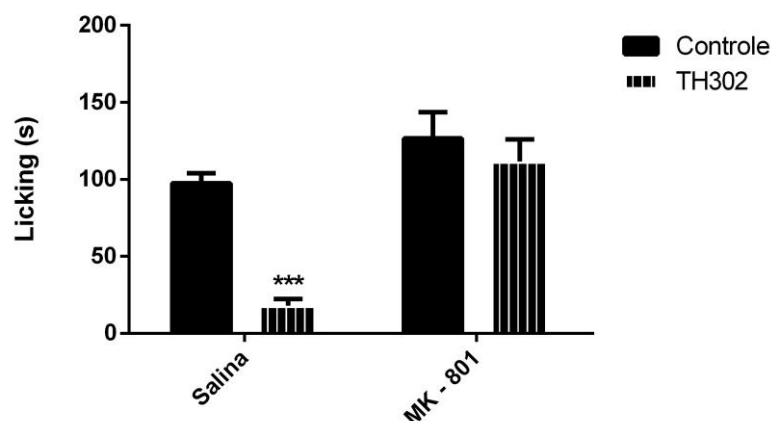


Figura 3. Efeito do MK-801 (0,02 mg/Kg i.p.) na ação antinociceptiva exercida pelo composto PSD (50 mg/Kg i.g.) no teste do glutamato. (*) $p < 0,05$ quando comparado com o controle.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o composto PSD exerce ação antinociceptiva com efeito central e periférico, além de um possível envolvimento do receptor NMDA em sua ação. 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

- BEIRITH, A.; SANTOS, A.R.; CALIXTO, J.B. Mechanisms underlying the nociception and paw oedema caused by injection of glutamate into the mouse paw. **Brain Research**. V. 924, p. 219-228, 2002.
- EDDY, N. B.; LEIMBACK, D. Synthetic analgesics: II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 107, p. 385-393, 1953.

- HA, T.H.; RYU, H.; KIM, S.E.; KIM, H.S.; ANN, J.; TRAN, P.T.; HOANG, V.H.; SON, K.; CUI, M.; CHOI, S.; BLUMBERG, P.M.; FRANK, R. TRPV1 antagonist with high analgesic efficacy: 2-Thio pyridine C-region analogues of 2-(3-fluoro-4-methylsulfonylaminophenyl) propanamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 6657-6664, 2013.
- JAGE, J. Opioid tolerance and dependence. Do they matter? **European Journal Pain**, v. 9, p.157-162, 2005.
- 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.
- LEE, S.; KANG, D.W.; RYU, H.; KIM, C.; ANN, J.; LEE, H.; KIM, E.; HONG, S.; CHOID, S.; BLUMBERG, P.M.; FRANK-FOLTYN, R.; BAHRENBURG, G. t-Butyl pyridine and phenyl C-region analogues of 2-(3-fluoro-4-methylsulfonylaminophenyl) propanamides as potent TRPV1 antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 2451-2462, 2017.
- MENEGATTI, R.; SILVA, G.M.; ZAPATA-SUDO, G.; RAIMUNDO, J.M.; SUDO, R.T.; BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of new neuroactive pyrazolo [3, 4-b] pyrrolo [3, 4-d] pyridine derivatives with in vivo hypnotic and analgesic profile. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 632-640, 2006.
- MEYMANDI, M.S.; KEYHANFAR, F.; YAZDANPANA, O.; HERAVI, G. The role of NMDARs ligands on antinociceptive effects of pregabalin in the tail flick test. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 5, p.289-268, 2015.
- 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.
- PINZ, M.; REIS, A. S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.; GOLDANI, B.; 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. **European journal of pharmacology**, USA, v.780, n.5, p.122-128, 2016.
- 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.
- WHITTLE, BJR. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 17, p. 301-313, 2003.
- 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.
- 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.
- XI, J.B.; FANG, Y.F.; FRETT, B.; ZHU, M.L.; ZHU, T.; KONG, Y.N.; GUAN, F.J.; ZHAO, Y.; ZHANG, H.Y.; MA, M.L. Structure-based design and synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as novel and potent Nek2 inhibitors with in vitro and in vivo antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 1083-1106, 2017