

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE BIS{2-[1-HIDROXIPROP-2-EN-1-IL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL) FENIL} DISSELENETO EM CAMUNDONGOS

KETLYN PEREIRA DA MOTTA¹; BRIANA BARROS LEMOS²; FLOYD CUSTODIO DINIZ ANDRADE³; RICARDO SAMUEL SCHWAB⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – mottaketlyn@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – bbl1997@hotmail.com;

³Universidade Federal de São Carlos – floydandrade@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de São Carlos – rschwab28@gamil.com

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

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

1. INTRODUÇÃO

A dor pode ser descrita como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada com uma lesão tecidual real ou potencial (IASP, 1994). Estudos epidemiológicos demonstraram que a prevalência mundial da dor é de aproximadamente 30% (SIQUEIRA et al., 2015; ELZAHAF et al., 2012) e está frequentemente associada à baixa renda, à menores níveis de escolaridade, ao alcoolismo e às alterações da saúde mental. Sendo assim, a dor é considerada um problema de saúde pública (DE MORAES VIEIRA et al., 2012; DE SIQUEIRA et al., 2015).

Nesse sentido, destaca-se que a dor é responsável por causar uma relevante queda na qualidade de vida dos seus portadores. Em vista dos recentes avanços realizados na compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da dor e inflamação, um elevado número de fármacos estão disponíveis para o tratamento desta patologia. No entanto, estes fármacos comumente apresentam efeitos adversos que limitam o seu uso (LACY et al., 2013). Diante disso, muitos esforços têm sido dedicados na busca por moléculas inovadoras que possuam atividade antinociceptiva (PINZ et al., 2016; WILHELM et al., 2017).

Neste contexto, destacam-se os compostos derivados de triazol, uma vez que, estes têm demonstrado importantes ações farmacológicas, incluindo as propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória, anticarcinogênica, anticonvulsivante e ansiolítica (MOHASSAB et al., 2017). Paralelamente, evidenciam-se os compostos orgânicos de selênio os quais possuem um elevado número de efeitos farmacológicos e síntese simples (ANVERSA et al., 2018). De maneira similar, um crescente número de evidências confirmam que os compostos orgânicos de selênio têm demonstrado ações antinociceptivas e anti-inflamatórias em modelos experimentais (NOGUEIRA e ROCHA, 2011; PINZ et al., 2016; WILHELM et al., 2017; SILVA et al., 2017).

Tendo em vista os fatores acima mencionados e considerando (i) a necessidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor e inflamação e (ii) as promissoras atividades biológicas de derivados triazóis e de compostos orgânicos de selênio, o objetivo deste estudo foi verificar a possível ação antinociceptiva do bis{2-[1-hidroxi-prop-2-em-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil}diselênio (BTSe), um composto inédito derivado do triazol substituído com grupamento organoselênio.

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 (CEEA 1289-2016). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss provenientes do Biotério da Universidade Federal de Pelotas. O composto BTSe (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Nanocaracterização da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

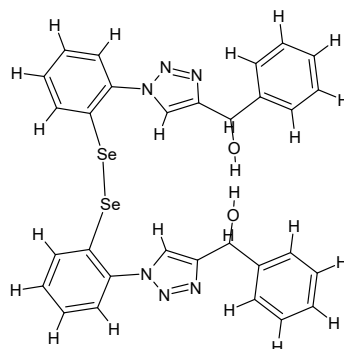


Figura 1. Estrutura química do composto bis[2-[1-hidroxiprop-2-em-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}disseleno (BTSe).

A fim de avaliar a ação antinociceptiva do BTSe, realizou-se uma curva de dose com o composto no teste da formalina. O modelo químico de nocicepção induzido pela formalina permite avaliar dois tipos distintos de nocicepção: a de origem neurogênica (estimulação direta das fibras nociceptivas) e a de origem inflamatória (caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios). Os camundongos foram tratados previamente com o composto BTSe nas doses de 10, 25 e 50 mg/kg por via intragástrica (i.g.), ou veículo (óleo de canola, 10 ml/kg, i.g.). Trinta minutos após o tratamento com o composto ou veículo, os animais receberam a administração de 20 µl de formalina 2,5% (0,92% de formaldeído) na região intraplantar (i.pl.) da pata posterior direita e 20 µl do veículo (salina 0,9%) na região i.pl. da pata posterior esquerda. Posteriormente, os camundongos foram colocados individualmente em caixas apropriadas e observados por um período de 0-5 minutos (fase neurogênica) e 15-30 minutos (fase inflamatória). Foi cronometrado o tempo em que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata injetada com formalina. A fase neurogênica compreende os 5 primeiros minutos de observação. O procedimento foi realizado conforme descrito por HUNSKAAR e HOLE (1987). Após o teste da formalina, as patas dos animais foram removidas e pesadas para a determinação do edema. Além disso, imediatamente antes do teste da formalina, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto (WALSH e CUMMINS, 1976) com a finalidade de analisar alterações nas atividades locomotora e exploratória.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 2A, na fase neurogênica, o tratamento com o composto BTSe na dose de 50 mg/kg foi reduziu (53%) o tempo de lambida da pata injetada com a formalina, quando comparado ao grupo controle. Na fase inflamatória, os animais tratados com a dose de 50 mg/kg apresentaram uma redução (67,82%) no tempo de lambida da pata injetada com a formalina, quando comparado ao grupo controle (Figura 2B). Adicionalmente, o tratamento com o composto BTSe (50 mg/kg) foi efetivo em reduzir o edema de pata em

56,68%, quando comparado ao grupo controle (Figura 2C). As doses de 10 e 25 mg/kg não apresentaram efeito na fase neurogênica (Figura 2A), na fase inflamatória (Figura 2B) e no edema de pata (Figura 2C). Estes resultados indicam que o BTSe, na dose de 50 mg/kg, tem efeito antinociceptivo e anti-inflamatório em camundongos. Ainda, partir dos resultados obtidos, pode-se inferir que o composto exerceu um considerável efeito periférico e central na modulação da nocicepção aguda no teste da formalina.

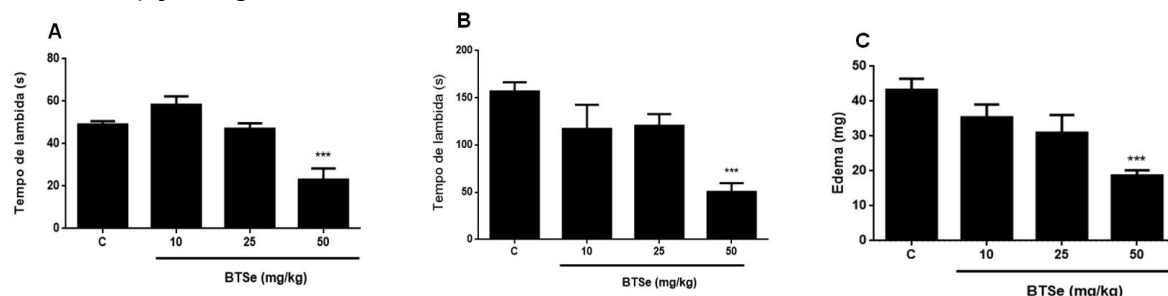


Figura 2. Efeito do composto bis{2-[1-hidroxi-prop-2-em-1-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil}diseleno no teste da formalina em camundongos: (A) primeira fase; (B) segunda fase; (C) edema da pata. Os asteriscos indicam níveis de significância quando comparados ao grupo controle (***) $P < 0,001$. A análise estatística foi realizada utilizando análise de variância (ANOVA) de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls.

O teste do campo aberto revelou que o tratamento com o composto nas doses de 10, 25 e 50 mg/kg não causou nenhuma alteração no número de cruzamentos (Figura 3A) ou elevações (Figura 3B) dos camundongos. Estes resultados indicam que o composto não altera a atividade locomotora e exploratória dos animais.

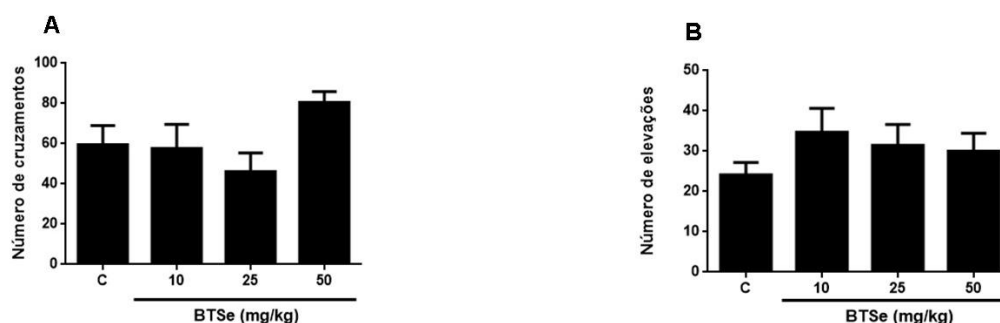


Figura 3. Efeito do composto bis{2-[1-hidroxi-prop-2-em-1-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil}diseleno no teste do campo aberto em camundongos: (A) número de cruzamentos; (B) número de elevações. A análise estatística foi realizada utilizando análise de variância (ANOVA) de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls.

4. CONCLUSÕES

O composto BTSe, na dose de 50 mg/kg, exerceu ação anti-inflamatória e antiedematogênica em camundongos, sem alterar a atividade locomotora e exploratória. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar o efeito do composto em outros modelos de nocicepção, bem como os mecanismos de ação do BTSe.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVERSA, R. G., SOUSA, F. S. S., BIRMANN, P. T., LIMA, D. B., LENARDÃO, E. J., BRUNING, C. A., SAVEGNAGO, L. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of 1,2-bis-(4 methoxyphenylselenanyl) styrene in mice: involvement of the serotonergic system. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 901-909, 2018.
- DE MORAES VIEIRA, E. B. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. **Journal Pain Symptom Management**, v. 44, n. 2, p. 239-251, 2012.
- ELZAHAF, R. A., TASHANI, O. A., UNSWORTH, B. A., JOHNSON, M. I. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 28, n. 7, p. 1221-1229, 2012.
- HUNSKAAR, S., HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain, v. 30, n. 1, p. 103 –114, 1987.
- International Association for the Study of the Pain, 1994. Task Force on Taxonomy, in: Harold, M., Bogduk, N., (Eds.), Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed., Seattle, WA: IASP Press.
- LACY, B. E., WANG, F., BHOWAL, S., SCHAEFER, E. On-demand hyoscine butylbromide for the treatment of self-reported functional cramping abdominal pain. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 48, n. 8, p. 926-935, 2013.
- MOHASSAB, A. M., HASSAN, H. A., ABDELHAMID, D., ABDEL-AZIZ, M., BALBY, K. N., KAOUD, T. S. Novel quinoline incorporating 1,2,4-triazole/oxime hybrids: Synthesis, molecular docking, anti-inflammatory, COX inhibition, ulcerogenicity and histopathological investigations. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, n. 1, p. 242-259, 2017.
- NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, n. 11, p. 1313-1359, 2011.
- PINZ, M., REIS, A. S., DUARTE, V., DA ROCHA, M. J., GOLDANI, B. S., WILHELM, E. A. 4-Phenylselenenyl-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.
- SILVA, V. D., REIS, A. S., PINZ, M. P., DA FONSECA, C. A., DUARTE, L. F. B., ROEHRS, J. A., ALVES, D., LUCHESE, C., WILHELM, E. A. Further analysis of acute antinociceptive and anti-inflammatory actions of 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline in mice. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 31, n. 5, p. 513-525, 2017.
- SIQUEIRA, S. R. D. T., VILELA, T. T., FLORINDO, A. A. Prevalence of headache and orofacial pain in adults and elders in a Brazilian community: an epidemiological study. **Gerodontology**, v. 32, n. 2, p. 123-131, 2015.
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. The open-field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.
- WILHELM, E. A., FERREIRA, A. T., PINZ, M., REIS, A. S., VOGT, A. G., STEIN, A. L., ZENI, G., LUCHESE, C. Antioxidant effect of quinoline derivatives containing or not selenium: Relationship with antinociceptive action quinolines are antioxidant and antinociceptive. **ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS**, v. 89, n. 1, p. 457-467, 2017.