

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA ASSOCIADO AO EXERCÍCIO FÍSICO EM UM MODELO DE HIPERALGESIA INDUZIDA POR ADITIVO ALIMENTAR EM CAMUNDONGOS

BÁRBARA GONÇALVES DE FREITAS¹; JAINI JANKE PALTIAN²; ROBERTA KRÜGER³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – UFPel – barbaragf.nutri@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – UFPel – jaini_paltian@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – UFPel – robertinhakruger@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – UFPel – diego.alves@ufpel.edu.br

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

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

1. INTRODUÇÃO

O uso de aditivos alimentares pela indústria vem crescendo substancialmente nos últimos anos. Neste contexto, o glutamato monossódico (GMS) tem sido um importante aditivo utilizado (Zanfirescu, 2018), sendo o seu consumo considerado seguro (Walker e Lupien, 2018). Entretanto há vários relatos clínicos de reações indesejadas como dores de cabeça, fraqueza, palpitações e aumento da sensibilidade mecânica na região pericraniana muscular após consumo de GMS (Shimada et al., 2015). Além disso, o GMS é classificado como uma substância causadora de cefaleia na classificação internacional de cefaleias (ICHD-III beta), aumentando a percepção da dor em humanos saudáveis, bem como, naqueles que sofrem de doenças crônicas (Zanfirescu, 2018).

A dor pode ter início a partir de um estímulo nociceptivo, podendo ser classificada entre dor aguda e crônica. A dor crônica permanece após a resolução da lesão podendo durar de meses a anos, causando sofrimento, depressão e incapacidade de realizar tarefas rotineiras (Brusco et al., 2017). Desta forma, pretende-se estudar compostos que possam diminuir os efeitos ocasionados pelo GMS, em especial, a dor. Visto isso, em estudos recentes foi demonstrado um importante papel do composto derivado de quinolina, 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ), em modelos de nocicepção e inflamação em camundongos. Resultados promissores sugerem um efeito farmacológico do 4-PSQ associado à sua ação antioxidante e à modulação dos sistemas serotoninérgico, nitrérgico e glutamatérgico (Pinz et al., 2018).

Adicionalmente, a prática de exercícios físicos está associada à diminuição da dor neuropática, também por meio de redução de fatores inflamatórios (Okamoto et al., 2001). Os exercícios também são vistos como potentes antioxidantes, por induzirem o sistema antioxidante endógeno protegendo o organismo das consequências de lesões, como a dor crônica, causadas pelo estresse oxidativo (Belviranlim e Gökbil, 2006). Dito isso, o presente estudo teve por objetivo elucidar o potencial farmacológico do composto sintético 4-PSQ, de exercícios de resistência isoladamente ou em conjunto, em um modelo de hiperalgesia induzida por GMS em camundongos.

2. METODOLOGIA

O estudo foi conduzido conforme as diretrizes e as normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo animais. Os procedimentos foram realizados de acordo com as orientações da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEa 31285-2018). Foram utilizados camundongos machos adultos com 02

meses de idade (25-35g), da raça Swiss, provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado de acordo com DUARTE et al., (2017) no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL) da UFPel. O GMS foi obtido na forma comercial.

Os animais foram divididos em 5 grupos: Grupo I – Controle; Grupo II – Induzido; Grupo III – Tratamento I; Grupo IV - Tratamento II e Grupo V - Tratamento III. Os animais do grupo I receberam água destilada e óleo de canola por via intragástrica (i.g.) por gavagem (10 ml/kg). Os camundongos pertencentes aos grupos II e III receberam a indução com GMS (600 mg/kg - solução a 3% mg/ml, i.g.) e posteriormente receberam o óleo de canola (10 ml/kg) ou 4-PSQ (1 mg/kg), via i.g. por gavagem, respectivamente. Os animais pertencentes ao grupo IV receberam a indução com GMS (600 mg/kg - solução a 3% mg/ml, i.g.) e posteriormente foram submetidos à exercícios resistidos. Por fim, os animais pertencentes ao grupo V receberam a indução com GMS (600 mg/kg - solução a 3% mg/ml, i.g.) e foram tratados com o 4-PSQ (1 mg/kg), via i.g. por gavagem e posteriormente submetidos aos exercícios resistido. O exercício resistido consistiu em subida de escada vertical de madeira, com 10 repetições. A escada ficou acoplada a uma caixa de fundo preto, na qual os animais descansaram entre uma série e outra de exercício (Schadock et al., 2017). Os tratamentos foram realizados ao longo de 21 dias de intervenção. Primeiramente foi realizada a avaliação do estado basal dos animais (Dia 0) e ao final do protocolo (21º dia) foi avaliada a hiperalgesia ocasionada pela exposição ao GMS e o efeito do tratamento com o 4-PSQ e/ou exercício resistido. Além disso, avaliou-se as atividades locomotora, exploratória e motora dos animais.

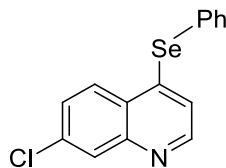


Figura 1. Estrutura química de 4-PSQ.

2.1. Testes Comportamentais:

Para avaliação da ação antinociceptiva/ anti-hiperalgésica do composto 4-PSQ e do exercício, realizou-se o teste da placa quente (Beirith A et al., 2002), onde a latência das respostas nociceptivas como lambear, sacudir as patas ou saltar foi cronometrada durante 45 segundos. O teste de nocicepção mecânica (von frey) foi realizado de acordo com Aley e Levine (2002). A sensibilidade tátil foi avaliada por meio da aplicação de um estímulo representado por uma pressão leve e constante. O teste de campo aberto (*open field*), foi realizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória espontânea (Walsh e Cummins, 1976). Para avaliação da capacidade motora foi aplicado o teste *Rota-Rod*, segundo protocolo utilizado por Shiotsuki et al., (2010).

2.3. Análises Estatísticas:

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). Foi realizada a análise de variância unidirecional (ANOVA) seguida pelo teste de Newman-Keuls quando apropriado. Os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 2A, a administração do GMS causou um prejuízo na atividade locomotora quando comparado ao grupo controle, uma vez

que ocorreu diminuição nos cruzamentos no teste de campo aberto. Contudo os tratamentos com o 4-PSQ ou 4-PSQ associado ao exercício físico, foram capazes de reverter esse prejuízo. O exercício (*per se*) não foi capaz de proteger contra a diminuição no número de cruzamentos induzido pelo GMS. Em relação ao número de elevações (Figura 2B), o que indica atividade exploratória, não ocorreu diferença estatística entre os grupos.

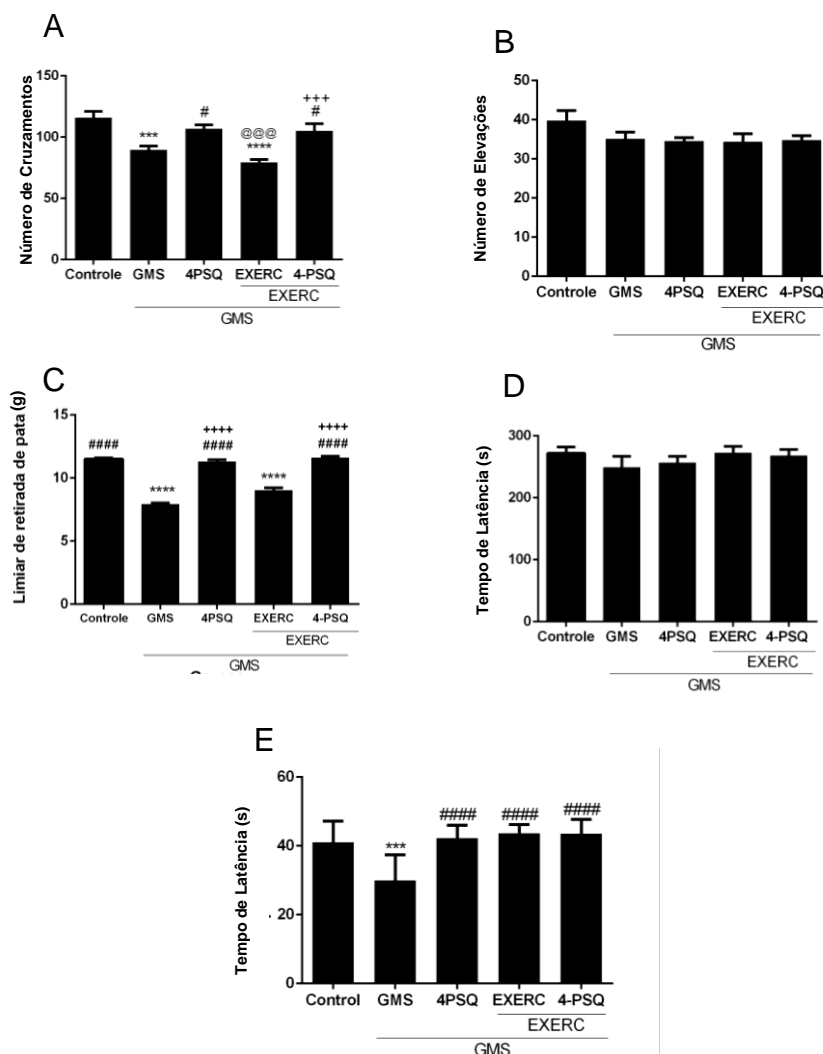


Figura 2. Efeito do 4-PSQ e/ou do exercício de resistência em um modelo de hiperalgesia induzida por glutamato monossódico (GMS) no teste de campo aberto (A e B); no teste de *von frey* (C); no teste de *rota rod* (D); e no teste da placa quente (E). Os dados são relatados como média \pm S.E.M. A análise estatística foi realizada por ANOVA *one-way*, seguida pelo teste de *Newman-Keuls*. (***) $p < 0,001$, (****) $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo controle; (#) $p < 0,05$, (####) $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo GMS; (+++) $p < 0,001$, (****) $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo GMS + EXERC; (@@@) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo GMS + 4-PSQ.

Conforme demonstrado na Figura 2C, o GMS ocasionou uma diminuição no limiar de retirada da pata no teste do *von frey*, quando comparado ao grupo controle. O tratamento com o 4-PSQ isoladamente ou associado ao exercício físico foi capaz de reverter a hiperalgesia induzida pelo GMS, quando comparado ao grupo controle. Nenhuma alteração na atividade motora dos animais foi

observada após os tratamentos (Figura 2D). Como demonstrado na Figura 2E, o GMS aumentou a sensibilidade térmica dos camundongos, quando comparado ao grupo controle. Sobretudo os tratamentos foram eficazes em reverter a hipersensibilidade quando comparado ao grupo induzido.

4. CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos, pode-se concluir que o 4-PSQ e a sua associação com o exercício físico são eficientes em reduzir a hiperalgesia causada pela exposição ao GMS. Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação farmacológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEY KO, MCCARTER G, LEVINE JD: Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. **J Neurosci** v.18, p.7008-7014, 1998.
- BEIRITH, A., SANTOS, A. R., CALIXTO, J. B. Mechanisms underlying the nociception and paw o edema caused by injection of glutamate into the mouse paw. **Brain. Research.** v. 924: n 219, p. 228, 2002
- BRUSCO I, CAMPONOGARA C, CARVALHO FB, et al. α -Spinasterol: a COX inhibitor and a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist presents an antinociceptive effect in clinically relevant models of pain in mice. **Br J Pharmacol.** v.174,n.23,p.4247–62,2017.
- FREITAS BG, SCHADOCK I, et al. Supplementation with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate impacts glucose homeostasis and increases liver size in trained mice. **Int J Vitam Nutr Res.** v.14, p. 1-11, 2018.
- KING NB, FRASER V. Untreated Pain, Narcotics Regulation, and Global HealthIdeologies. **PLoS Med.** v.10,n.4, p.100-141, 2013.
- OKAMOTO K, MARTIN DP, SCHMELZER JD, MITSUI Y, LOW PA. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. **Exp Neurol.** v. 169,n. 2, p. 386- 91, 2001.
- PINZ MP, DOS REIS AS, VOGT AG, KRÜGER R, ALVES D, JESSE CR, et al. Current advances of pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline: Prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer's disease model. **Biomed Pharmacother.** v.105, p. 1006-14, 2018.
- SAVEGNAGO L, VIEIRA AI, SEUS N, GOLDANI BS, et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline- chalcogenium compounds. **Tetrahedron Lett.**v. 45, n.1, p. 40-4, 2013.
- SHIOTSUKI H et al., A rotarod test for evaluation of motor skill learning **JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHOD** v.189, p. 180-185, 2010.
- SHIMADA A, BAAD-HANSEN L, CASTRILLON E, GHAFOURI B, STENSSON N, GERDLE B, et al. Differential effects of repetitive oral administration of monosodium glutamate on interstitial glutamate concentration and muscle pain sensitivity. **Nutrition.** v.31, n.2, p.315–23, 2015.
- ZANFIRESCU A, CRISTEA AN, NITULESCU GM, VELESCU BS, GRADINARU D. Chronic monosodium glutamate administration induced hyperalgesia in mice.**Nutrients.** v. 10, n.1, p1 – 9, 2018.
- WALKER R, LUPIEN JR. The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. **J Nutr.**v.130 n.4, p.1049S-1052S. 2018.
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. Open-Field Test critical review. **Psychological Bulletin.** v. 83, p. 482 – 504, 1976.