

EFEITO ANTINOCICEPTIVO E ANTI-EDEMATOGÊNICO DO 4-(FENILSELANIL)-2H-CROMEN-2-ONA EM CAMUNDONGOS

AMANDA FERREIRA DA SILVA¹; CAREN ALINE RAMSON DA FONSECA²;
ANDREI LUCCA BELLADONA³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴;
CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – afferiradasilva0407@gmail.com

²Universidade Federal de Santa Maria – carenramson@hotmail.com

³Universidade Federal de Santa Maria – andrei.belladona@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – ricardo.schumacher@ufsm.br

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

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

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma condição multifatorial de difícil compreensão, definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido” (IASP, 2020). O componente fisiológico da dor é denominado nocicepção, que envolve o processo de transdução, transmissão sináptica e modulação dos sinais neuronais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo (STEEDS, 2013). Em vista disso, a resposta à dor repetida aumenta quando os riscos de danos são elevados (sensibilização) e diminui na ausência de tais riscos (habituação) (VLAEYEN et al. 2020).

Nesse contexto, a dor pode afetar o bem-estar psicológico, o estado físico e social dos pacientes, interferindo drasticamente na qualidade de vida dos portadores. Atualmente, estão disponíveis uma série de medicamentos analgésicos para o tratamento da dor, no entanto, apesar da eficácia comprovada desses fármacos, a maioria possui efeitos adversos acentuados, dificultando assim o uso contínuo (VAN DE DONK et al. 2019). Consequentemente, é de extrema importância o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento dessa condição.

Frente a isso, muitos esforços têm sido dedicados na busca por moléculas inovadoras que possuam atividade antinociceptiva. Nesse sentido, a versatilidade dos compostos orgânicos de selênio tem atraído grande atenção no campo do desenvolvimento de novos fármacos. Em estudos com modelos animais, os compostos orgânicos de selênio revelaram ações anti-inflamatória, antinociceptiva (PINZ et al. 2017, SILVA et al. 2017, VOSS et al. 2018), antioxidante (WILHELM et al. 2017, VOGT et al. 2018) e comportamento ansiolítico em camundongos (REIS et al. 2017). Paralelamente, os derivados cumarínicos também vêm se destacando, uma vez que se apresentam como moléculas estáveis, solúveis e de baixo peso molecular. Além dessas condições, os compostos cumarínicos apresentam ações antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias e antinociceptivas, o que os tornam moléculas promissoras para o tratamento da dor (CHERIY et al. 2017; MISHRA et al. 2020; SALEEM et al. 2021). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito antinociceptivo e anti-edematogênico do composto 4-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (4-PCO) em camundongos.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da

Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) (CEEA 13049-2021). Para a realização deste estudo foram utilizados camundongos machos adultos da raça *Swiss* (25-35 g) provenientes do Biotério Central da UFPeL. O composto orgânico de selênio, 4-PSCO (Figura 1) foi sintetizado e caracterizado por pesquisadores do Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). O glutamato monossódico foi adquirido comercialmente da Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA).

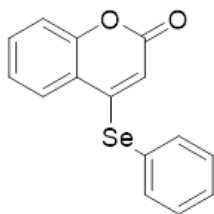


Figura 1. Estrutura química do 4-PSCO.

Com o intuito de avaliar o efeito antinociceptivo do composto e identificar se os aminoácidos excitatórios estão envolvidos na sua ação farmacológica, foi avaliada a nocicepção induzida pelo glutamato (BEIRITH et al. 2002). Este teste é amplamente utilizado para rastrear novos medicamentos com efeito antinociceptivo. Dessa forma, os camundongos foram pré-tratados com o composto 4-PSCO nas doses de 0,1; 1 e 5 mg/kg (via intragástrica (i.g.)) ou seu 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%, p/v; 20 μ l/pata) na pata traseira esquerda. Os animais foram colocados em caixas individuais e observados durante 15 minutos após a injeção do agente flogístico. Dessa forma, foi cronometrado o tempo que os camundongos lambem ou mordem a pata injetada. Após o período de observação, os animais foram submetidos a eutanásia e as patas foram coletadas para a determinação do edema. O edema da pata foi avaliado comparando a diferença de peso entre a pata injetada com glutamato e a pata contralateral (tratada com solução salina 0,9%). Os resultados obtidos foram representados em peso (mg).

O teste de campo aberto foi realizado de acordo com a metodologia descrita por WALSH; CUMMINS (1976) e teve como objetivo avaliar a capacidade locomotora e exploratória dos animais. Esse teste baseia-se em uma caixa de madeira (30 x 40 x 40 cm), dividida em 9 quadrantes (3 fileiras de 3 quadrados cada). Cada um dos animais foi inserido individualmente no quadrante central da caixa e foi observado por 4 minutos. A observação tem como objetivo avaliar a locomoção do camundongo, por meio do número de quadrantes que o animal cruza com as quatro patas, assim como a atividade exploratória do animal, expressa pelo número de levantamento sobre as patas traseiras.

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D' Agostino e Pearson. Os resultados foram analisados por ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Tukey, quando apropriado. Os dados foram de média \pm E.P.M. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que os animais pré-tratados com 4-PSCO, nas doses de 1 e 5 mg/kg, apresentaram uma redução significativa do tempo de lambida da pata quando comparado ao grupo veículo, exibindo um decréscimo do comportamento nociceptivo. Frente a isso, os resultados sugerem que o composto apresenta ação antinociceptiva e que a modulação do sistema

glutamatérgico pode estar envolvida no seu mecanismo de ação (Figura 2A). Por sua vez, a administração do composto (0,1; 1 e 5 mg/kg) nos animais, trinta minutos antes da injeção intraplantar de glutamato, também foi capaz reduzir o edema da pata em comparação ao grupo veículo, evidenciando a ação anti-edematogênica do 4-PSCO (Figura 2B).

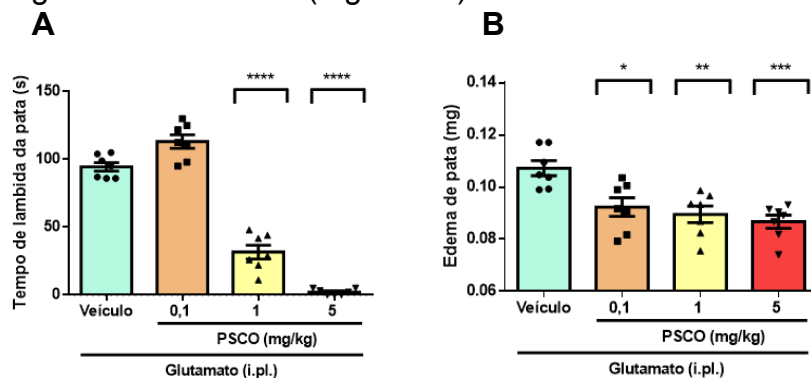


Figura 2. Efeito do tratamento oral com 4-PSCO na nocicepção induzida por glutamato (A) e na formação do edema (B) em camundongos. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de 7 camundongos em cada grupo. (****) $p < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle.

Conforme ilustrado na figura 3A e 3B, o pré-tratamento com o 4-PSCO, nas três doses estudadas, não alterou o comportamento exploratório e a capacidade locomotora dos animais no teste do campo aberto, descartando resultados falso-positivos no teste anteriormente citado (Figura 3A e 3B).

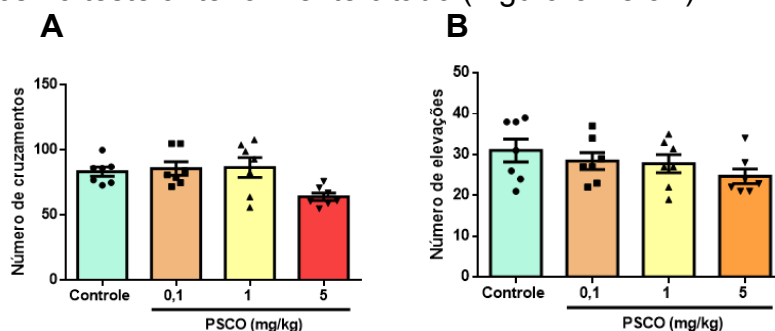


Figura 3. Efeito do tratamento oral com 4-PSCO no teste do campo aberto em camundongos, (A) representa o número de cruzamentos e (B) representa o número de elevações. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de 7 camundongos em cada grupo.

4. CONCLUSÕES

Baseado nas evidências apresentadas nesse estudo, pode-se inferir que o composto 4-PSCO apresentou efeito antinociceptivo e anti-edematogênico em camundongos, sem alterar as atividades locomotora e exploratória. Esses dados sugerem que o 4-PSCO tem um potencial terapêutico para o tratamento de condições clínicas dolorosas. Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação farmacológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASHIR, A., ASIF, J., ARIF, M., KHAN, I. U., KHAN, R. U. Investigation of in vivo anti-inflammatory and anti-angiogenic attributes of coumarin-rich ethanolic extract of *Melilotus indicus*. *Inflammopharmacol*, v. 29, p. 281-293, 2021.

- 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, n. 2, p. 219-228, 2002.
- MISHRA, S.; PANDEY, A.; MANVATI, S. Coumarin: An emerging antiviral agent. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. e03217, 2020.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; LEIVAS, R.; VOSS, G. T.; VOGT, A. G.; DO SACRAMENTO, M.; ROEHRS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 7-Chloro-4-phenylsulfonyl quinoline, a new antinociceptive and antiinflammatory molecule: Structural improvement of a quinoline derivate with pharmacological activity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 90, p. 72-77, 2017.
- REIS, A.S, PINZ, M., DUARTE, L. F. B., ROEHRS, J. A., ALVES, D., LUCHESE, C., WILHELM, E. A. 4-phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **Journal of psychiatric research**, v. 84, p. 191-199, 2017.
- SALEEM, M., ASIF, M., PARVEEN, A., YASEEN, H. S., SAADULLAH, M., BASHIR, A., ASIF, J., ARIF, M., KHAN, I. U., KHAN, R. U. Investigation of in vivo anti-inflammatory and anti-angiogenic attributes of coumarin-rich ethanolic extract of *Melilotus indicus*. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 281-293, 2021.
- CHERIYAN, B.V. Sr; KADHIRVELU, P.K. Sr; NADIPELLY, J. Jr; SHANMUGASUNDARAM, J.; SAYELI, V. Sr; SUBRAMANIAN, V. Sr. Anti-nociceptive effect of 7-methoxy coumarin from *Eupatorium Triplinerve vahl* (Asteraceae). **Pharmacognosy magazine**, v. 13, n. 49, p. 81, 2017.
- SILVA, V. D.; REIS, A. S.; PINZ, M.; 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**. 2017.
- STEEDS, C. E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery**. v. 31, n. 2, p. 49-53, 2013.
- VAN DE DONK, T., NIESTERS, M., KOWAL, M. A., OLOFSEN, E., DAHAN, A., VAN VELZEN, M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. **Pain**, v. 160, n. 4, p. 860, 2019.
- VLAEYEN, J. W. S.; CROMBEZ, G. Behavioral conceptualization and treatment of chronic pain. **Annual review of clinical psychology**, v. 16, p. 187-212, 2020.
- VOGT, A. G.; VOSS, G. T.; DE OLIVEIRA, R. L.; PALTIAN, J. J.; DUARTE, L. F. B.; ALVES, D.; JESSE, C. R. ROMAN, S. S.; ROEHRS, J. A.; WILHELM, E. A.; LUCHESE, C. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenenyl-quinoline. **Chemico-Biological Interactions**. v. 25, p. 282-287, 2018.
- VOSS, G.T.; OLIVEIRA, R.L.; DE SOUZA, J.F.; DUARTE, L.F.B.; FAJARDO, A.R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselenenyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. **Materials Science and Engineering C**. v. 84, p. 90-98, 2018.
- 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. P.; DOS REIS, A.; 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 Ciências**. v. 89, p. 457-467, 2017.