

AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DA VIA DOPAMINÉRGICA NO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DA BENZAMIDA *N*-3-(FENILSELENIL) PROP-2-IN-1-ÍLICA EM CAMUNDONGOS

MARCOS PIZZATTO DE AZEREDO¹; KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR²;
MAIRA REGINA GIEHL³; BENHUR DE GODOI⁴; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁵

^{1,2,5} Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – marcos.pizzatto@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

^{3,4} Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), Universidade Federal da Fronteira Sul

1. INTRODUÇÃO

A dor é caracterizada como uma experiência subjetiva associada a uma lesão tecidual real ou potencial, e envolve aspectos fisiológicos, emotivos e cognitivos. Sua função é servir de estímulo para a resposta nociceptiva, com o objetivo de minimizar danos teciduais (JANEIRO, 2017). Contudo, a dor que ocorre sem haver lesão ou persiste mesmo após a cura da lesão inicial, caracteriza-se como uma patologia que pode levar à depressão, insônia, agressividade, entre outros comportamentos que prejudicam a saúde do paciente (MARQUEZ, 2011). Alterações nos níveis de dopamina, um neurotransmissor monoaminérgico, são associadas à dor, sendo que as suas vias de ação no sistema nervoso central são moduladas pelos receptores dopaminérgicos do tipo D₁ e do tipo D₂ (LI *et al.*, 2019). Ainda que a dor esteja presente no cotidiano de muitas pessoas, as terapias existentes não são eficientes, fazendo com que seja necessário o desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais eficazes e com menos efeitos colaterais (YEKKIRALA, 2017).

Assim sendo, o desenvolvimento do composto benzamida *N*-3-(fenilselenil) prop-2-in-1-ílica (BSA), que possui um núcleo benzamida e o elemento selênio na sua composição, ocorreu como resposta a essa necessidade farmacêutica. O núcleo benzamida é um derivado do ácido benzoico descoberto a partir da simplificação molecular da cocaína (BARREIRO; FRAGA, 2015). Compostos que o contêm apresentam uma série de efeitos farmacológicos, como efeito analgésico, antidepressivo, antipsicótico, entre outros (GURGU *et al.*, 2017). Similarmente, o selênio desempenha função neuroprotetiva e atua como modulador de diferentes doenças, dentre as quais a dor, alodínia e inflamação (NAZIROĞLU *et al.*, 2020). Nesse sentido, esse composto demonstrou efeito antinociceptivo em testes laboratoriais com camundongos, entretanto ainda se faz necessário compreender os seus mecanismos de ação (LEDEBUHR, 2019). À vista disso, este trabalho teve como objetivo avaliar a relação da BSA com os receptores dopaminérgicos do tipo D₁ e do tipo D₂ através de experimentos laboratoriais *in vivo*.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos Swiss machos adultos (25-35 g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Os animais foram manejados de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da instituição (CEEA 4903).

A BSA (Figura 1) foi sintetizada pelo Núcleo de Síntese, Aplicação a Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), e foi dissolvida em óleo de canola na dose de 10 mg/kg, em um volume de 10 mL/kg. As drogas SCH-23390 (0,05 mg/kg) e sulpirida (5 mg/kg), por sua vez, foram utilizadas como antagonistas dos receptores dopaminérgicos dos tipos D₁ e D₂, respectivamente (CAETANO, 2012). Ambos os antagonistas foram adquiridos da Sigma-Aldrich.

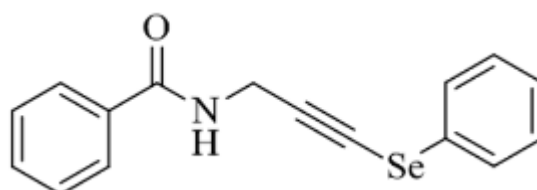


Figura 1. Estrutura química da BSA.

Os animais foram tratados com 10 mg/kg de BSA ou óleo de canola (veículo) por via intragástrica 30 minutos antes da avaliação comportamental e os antagonistas foram administrados 15 minutos antes do composto por via intraperitoneal. Após o tratamento, os animais passaram pelo teste do campo aberto (WALSH; CUMMINS, 1976), com o objetivo de descartar a possibilidade de efeito que leve ao déficit locomotor, e, posteriormente, pelo teste de imersão da cauda (JANSSEN *et al.*, 1963), utilizado como teste do tipo nociceptivo. Nesse teste, ocorre a imersão de 3 cm da cauda do animal em água a 52 °C e registro do tempo para a resposta nociceptiva (momento que a cauda é retirada da água). Inicialmente foi realizado um teste basal antes de qualquer tratamento e um segundo teste foi realizado após a administração das drogas. Os resultados foram comparados para obtenção de um valor delta de latência.

A análise estatística foi realizada no programa GraphPad Prism utilizando a ANOVA de duas vias seguida pelo teste *post-hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com BSA aumentou com significância o tempo de latência para a resposta nociceptiva dos camundongos no teste da imersão da cauda, entretanto, a administração prévia do SCH-23390 impediu essa mudança no parâmetro, demonstrando que existe uma relação entre o efeito do composto e os receptores dopaminérgicos do tipo D₁ (Figura 2).

A Figura 3 demonstra que o tratamento com BSA resultou em aumento do tempo de latência para a resposta nociceptiva, mas o pré-tratamento com sulpirida não influenciou esse parâmetro, demonstrando que possivelmente não existe uma associação do efeito antinociceptivo do composto com os receptores do tipo D₂.

Os tratamentos com BSA e/ou antagonistas não apresentaram efeito na atividade locomotora nos testes comportamentais (dados não apresentados), o que descarta que alterações locomotoras tenham afetado o comportamento dos animais do teste de imersão da cauda.

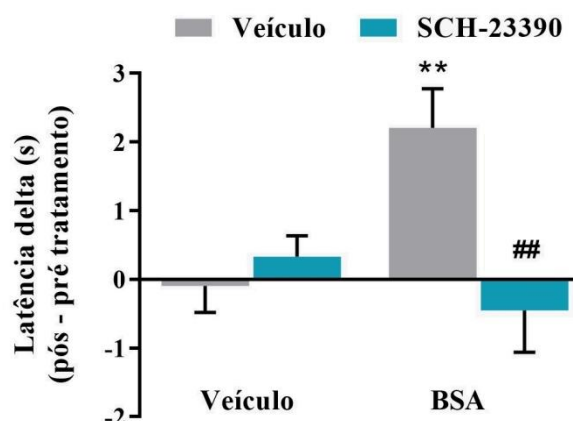


Figura 2. Efeito da BSA juntamente com o antagonista SCH-23390 na resposta nociceptiva. $n = 8-9$. Onde ** $p < 0,05$ em comparação com o grupo veículo-veículo e ## $p < 0,05$ em comparação com o grupo BSA-SCH.

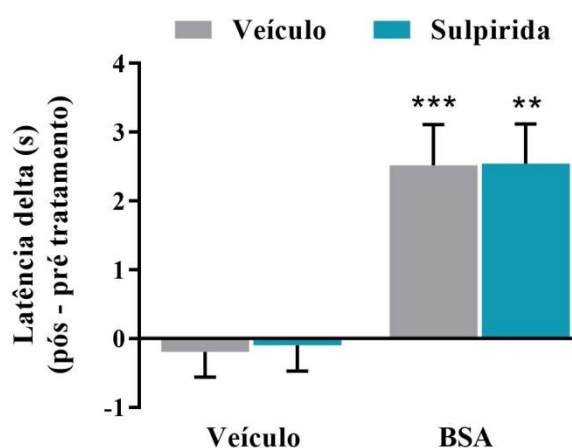


Figura 3. Efeito da BSA juntamente com o antagonista sulpirida na resposta nociceptiva. $n = 8-9$. Onde ** $p < 0,05$ e *** $p < 0,05$ em comparação com o grupo veículo-veículo.

4. CONCLUSÕES

Como a BSA não foi capaz de aumentar o tempo de latência para a resposta nociceptiva no teste de imersão da cauda após a administração do SCH-23390, antagonista do receptor D_1 , mas foi capaz de aumentar esse tempo com o pré-tratamento da sulpirida, antagonista do receptor D_2 , compreende-se então que o efeito antinociceptivo do composto BSA possa depender da via dopaminérgica, mais especificamente pelos receptores do tipo D_1 , pois não houve efeito antinociceptivo quando o antagonista se ligou a esses receptores. Outros estudos ainda são necessários para melhor compreender os mecanismos pelos quais a BSA possui efeito antinociceptivo, para que a mesma possa ser indicada como uma alternativa terapêutica para a dor.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química medicinal as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

CAETANO, K.A.S. **Envolvimento de mecanismos dopaminérgicos na expressão do medo condicionado contextual em ratos**. 2012. 57f. Dissertação (Mestrado em Psicobiologia) – Universidade de São Paulo, 2012.

GURGU, H.; NUȚĂ, D.; CĂPROIU, M.; DRĂGHICI, C.; CHIFIRIUC, M.; MISSIR, A.; LIMBAN, C. Synthesis and biological evaluation of new *N*-(2-dimethylaminoethyl)-*N*-((un)substituted phenyl-2-(4-methyl/methoxy-phenoxy)methyl) benzamides. **Farmacia**, v. 65, n. 4, 2017.

JANEIRO, I.M.I. **Fisiologia da dor**. 2017. 52f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2017.

JANSSEN, P.J.; NIEMEGER, C.J.E.; DONY, J.G.H. The inhibition effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. **Arzneimittel-Forschung**, n. 13, p. 502-507, jun. 1963.

LEDEBUHR, K.N.B. **Avaliação do efeito antinociceptivo da benzamida *N*-3-(fenilselenil) prop-2-in-1-ílica em camundongos**. 2019. 74f. TCC (Bacharelado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Pelotas, 2019.

LI, C.; LIU, S.; LU, X.; TAO, F. Role of descending pathways in pain modulation. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 12, p. 1176-1182, dez. 2019.

MARQUEZ, J.O. A dor e os seus aspectos multidimensionais. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 2, p. 28-32, abr. 2011.

NAZIROĞLU, M.; ÖZ, A.; YILDIZHAN, K. Selenium and neurological diseases: focus on peripheral pain and TRP channels. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 6, p. 501-517, jun. 2020.

WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.

YEKKIRALA, A.S.; ROBERSON, D.P.; BEAN, B.P.; WOOLF, C.J. Breaking barriers to novel analgesic drug development. **Nature Review Drug Discovery**, v. 16, p. 545-564, jun. 2017.