

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DO SISTEMA ADRENÉRGICO COM A AÇÃO ANTINOCICEPTIVA DA BENZAMIDA *N*-3-(FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA

KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR¹; CAMILA SIMÕES PIRES²; MARCIA JUCIELE DA ROCHA²; MARCOS PIZZATTO DE AZEREDO²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³

¹ Universidade Federal de Pelotas – kauaneledebhur@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas

³ Universidade Federal de Pelotas – cabruning@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A dor é um fenômeno multidimensional e multifatorial sendo associada a uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão potencial ou real aos tecidos (SCHOLZ; WOOLF, 2002). A dor também é vista como um sério problema de saúde pública, estando presente como efeito secundário em diversas condições médicas (SILVA, 2013). Ela engloba componentes sensoriais, cognitivos e afetivos, como aborrecimento, tristeza, ansiedade e depressão, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes (LEE et al., 2009; AGUERA-ORTIZ et al., 2011). Dessa forma, o desenvolvimento de fármacos para o controle da dor é uma prioridade para a área da saúde, pois ainda não existem tratamentos com total eficácia e os efeitos colaterais presentes nos fármacos existentes estimulam o abandono da terapia (YAKSH et al., 2015). Neste sentido, o composto benzamida *N*-3 (fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS) foi formulado para efeito antinociceptivo, o qual já foi demonstrado em trabalhos anteriores (LEDEBUHR, 2019).

A BS possui em sua composição o núcleo benzamida, que é derivado do ácido benzoico, e foi descoberto através de uma simplificação molecular da cocaína (BARREIRO; FRAGA, 2015) e uma porção de selênio. Ambos os componentes já foram associados a efeitos farmacológicos positivos para a saúde humana (GURGU et al., 2017; NOGUEIRA et al., 2004; NOGUEIRA e ROCHA, 2011).

Devido a intenção de um maior esclarecimento dos mecanismos de ação da BS, está sendo desenvolvido um estudo mais aprofundado sobre a modulação da dor nociceptiva e sua relação com diferentes sistemas de neurotransmissores. Por este motivo, levando em consideração que o corno dorsal espinhal é uma região fundamental na via ascendente da dor e recebe forte inervação das vias noradrenérgicas descendentes (PERTOVAARA, 2013), decidimos avaliar a associação dos receptores alfa-adrenérgicos com a atividade antinociceptiva do composto.

2. METODOLOGIA

A benzamida selenopropargílica (BS) (Figura 1) foi sintetizada Núcleo de Síntese, Aplicação a Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e foi diluída em óleo de canola para administração intragástrica, no volume de 10 ml/kg.

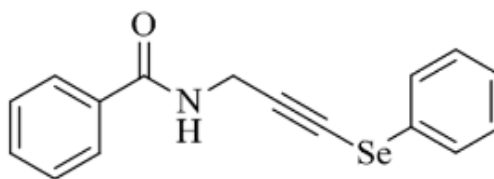


Figura 1. Estrutura química da benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS).

Foram utilizados camundongos machos (25-35g) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da instituição (CEEAA 4903). Foram realizados testes com os antagonistas prazosina (0,15 mg/kg), que é um antagonista alfa 1-adrenérgico seletivo (JESSE et al., 2009) e ioimbina (0,15 mg/kg), que é um antagonista competitivo seletivo do receptor adrenérgico alfa 2 (ZAKARIA et al., 2018). Os animais foram tratados inicialmente com os antagonistas por via intraperitoneal e após 15 minutos, com a BS na dose de 10 mg/kg ou óleo de canola (veículo). Após 30 minutos da administração dos antagonistas foi realizado o teste de imersão da cauda e 4 min antes do teste de imersão da cauda foi realizado teste de campo aberto, que é utilizado com o intuito de descartar qualquer efeito de um possível déficit locomotor causado pelos tratamentos (WALSH; CUMMINS, 1976). O teste de imersão da cauda é utilizado como teste nociceptivo (JANSSEN et al., 1963). Este teste consiste na imersão de três centímetros da cauda do camundongo em água a 52°C e registro do tempo de resposta nociceptiva, representada pela retirada da cauda. Este resultado é comparado com o tempo obtido em um teste basal antes do tratamento ser iniciado, para obtenção de um valor delta de latência. A análise estatística foi realizada com o programa GraphPad. As comparações entre os grupos foram realizadas através de ANOVA de duas vias acompanhada pelo teste post-hoc de Newman-Keuls. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A BS aumentou a latência para a resposta nociceptiva no teste de imersão da cauda, demonstrando efeito antinociceptivo, e a pré-administração da ioimbina bloqueou este efeito (Figura 2), o que indica que o receptor alfa 2 pode estar envolvido no efeito antinociceptivo da BS.

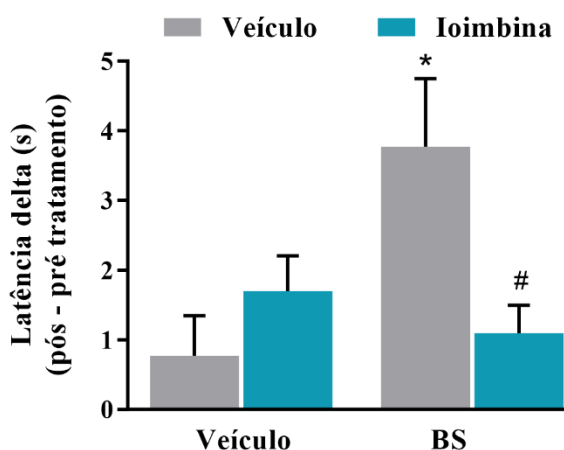


Figura 2 - Efeito do antagonista loimbina na ação antinociceptiva da BS no teste de imersão da cauda. Os dados estão demonstrados como média \pm erro padrão da média. Onde * $p < 0,05$ em relação aos grupos controle e # $p < 0,05$ quando comparado ao grupo BS-Veículo. N: 9-10 animais por grupo.

O pré-tratamento dos camundongos com prazosina, por sua vez, não bloqueou o efeito antinociceptivo da BS (Figura 3), o que demonstra que a classe de receptores adrenérgicos alfa 1 não está envolvida no efeito antinociceptivo da BS.

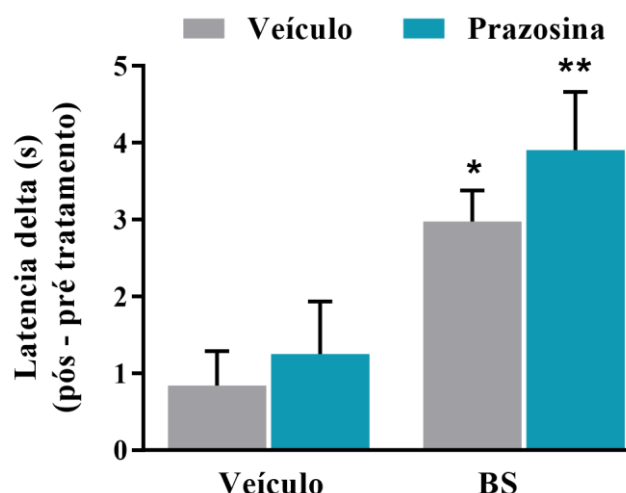


Figura 3 - Efeito do antagonista Prazosina na ação antinociceptiva da BS no teste de imersão da cauda. Os dados estão demonstrados como média \pm erro padrão da média. Onde * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ em relação aos grupos controle. N: 9-10 animais por grupo.

Os testes comportamentais não apresentaram efeito na atividade locomotora (dados não apresentados).

4. CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram a participação do sistema adrenérgico no efeito antinociceptivo da BS, mais especificamente o receptor alfa 2, enquanto que os receptores alfa 1 não apresentaram associação com a atividade antinociceptiva da BS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PERTOVAARA, A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy. **European Journal of Pharmacology**, 716(1-3), 2–7. 2013.
- SCHOLZ, J; WOOLF, C. J. Can we conquer pain?. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 11, p. 1062-1067, 2002.
- SILVA, M. A. S. et al. Pain assessment and training: the impact on pain control after cardiac surgery. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 1, p. 84-92, 2013.

LEE, P. et al. Frequency of painful physical symptoms with major depressive disorder in asia: relationship with disease severity and quality of life. **Journal of Clinical Psychiatry**, 70, 83-91, 2009.

AGUERA-ORTIZ, L. et al. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. **Journal of Affective Disorders**, 130, 106-112, 2011.

YAKSH, T. L. et al. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. **F1000prime reports**, v. 7, 2015.

LEDEBUHR, K. N. B. Avaliação do efeito antinociceptivo da benzamida N-3-(fenilselenil) prop -2-in-1-ílica em camundongos. **Trabalho de conclusão de curso – Graduação em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas**. 70f. 2019.

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

NOGUEIRA, C. W., ROCHA, J. B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, 85, 1313-1359, 2011.

NOGUEIRA, C. W., ZENI, G., ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, 104, 6255-6285, 2004.

GURGU, H. et al. Synthesis and biological evaluation of new N-(2dimethylaminoethyl)—((n)substituted phenyl-2-(4methyk/methoxy-phenoxy-mthyl) Benzamides. **Farmacia**, v. 65, n. 4, p. 494, 2017.

JESSE C. R. et al. Further analysis of the antinociceptive action caused by p-methoxyl-diphenyl diselenide in mice. **Pharmacol Biochem Behav**. 91(4):573-580, 2009.

ZAKARIA Z. A. et al. Antinociceptive Activity of Methanolic Extract of Clinacanthus nutans Leaves: Possible Mechanisms of Action Involved. **Pain Research & Management**. V. 2018, 2018.

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

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.