

## AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA OPIOIDE NO EFEITO DA BENZAMIDA N-3(FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA

KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR<sup>1</sup>; GUSTAVO D'AVILA NUNES<sup>2</sup>; MARCELO PRESA<sup>3</sup>; BENHUR GODOI<sup>4</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>5</sup>; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular - Universidade Federal de Pelotas –  
kauaneledebuhr@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas - gustavodnunes@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas - marcelopres123@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal da Fronteira do Sul - benhur.godoi@uffs.edu.br

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

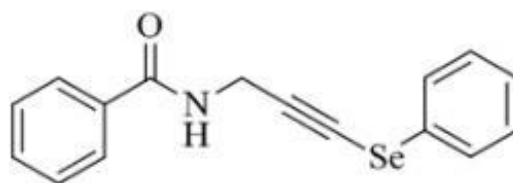
A dor é uma condição médica presente em diversas patologias como um efeito secundário e incapacitante, além de ser um fenômeno multidimensional e multifatorial, que engloba componentes sensoriais, cognitivos e afetivos, como aborrecimento, tristeza, ansiedade e depressão, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes (LEE et al., 2009; AGUERA-ORTIZ et al., 2011). Diferentes sistemas de neurotransmissores estão envolvidos na modulação da dor, incluindo o sistema opioide, cujos receptores estão intimamente envolvidos na analgesia espinhal, supra espinhal e periférica (GRAY; COUPAR; WHITE, 2006).

O desenvolvimento de medicamentos para o controle da dor é uma prioridade no setor da saúde, pois ainda não existem tratamentos totalmente eficazes e a presença de efeitos adversos estimula o abandono do tratamento (YAKSH et al., 2015). Nesse sentido, o composto benzamida N-3(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB) foi formulado para o estudo de seu efeito analgésico, o qual já foi demonstrado em trabalhos anteriores (LEDEBUHR, 2019; LEDEBUHR et al., 2022). Sua estrutura contém um núcleo benzamida, que é um derivado do ácido benzóico (BARREIRO; FRAGA, 2015), e o átomo de selênio. Esses dois componentes têm sido associados a efeitos farmacológicos positivos na saúde humana (GURGU et al., 2017; NOGUEIRA et al., 2004; NOGUEIRA e ROCHA, 2011). A SePB apresentou efeito antinociceptivo em diferentes testes comportamentais e esse efeito foi relacionado à modulação do sistema serotoninérgico (LEDEBUHR et al., 2022).

No entanto, levando em consideração a importante associação do sistema opioide com a dor (AKIL et al., 1984; MATTHES et al., 1996), torna-se relevante elucidar a possível relação desse sistema com o efeito analgésico da SePB. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a relação do sistema opioide com o efeito antinociceptivo do composto SePB no teste da imersão da cauda.

### 2. METODOLOGIA

A benzamida N-3(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB) (Figura 1) foi sintetizada no 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.



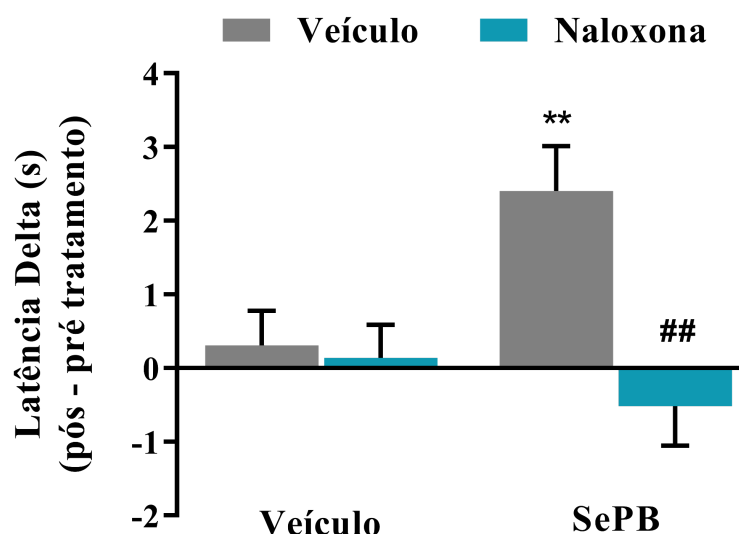
**Figura 1.** Estrutura química da benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB).

Foram utilizados camundongos machos (25-35g) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEl), de acordo com as normas da do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da instituição (CEEAA 4903). Foram realizados testes com o antagonista específico do sistema opioide naloxona na dose de 1 mg/kg (BRUNING et al., 2010). Os animais foram tratados inicialmente com o antagonista por via subcutânea e após 15 minutos, o SePB foi administrado na dose de 10 mg/kg ou óleo de canola (veículo). Após 30 minutos da administração foi realizado o teste de imersão da cauda e 4 min antes do teste de imersão da cauda foi realizado o 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 consiste na imersão de uma porção da cauda do animal (aproximadamente três centímetros) em água aquecida a 52°C e registro do tempo de resposta nociceptiva, representada pela tentativa de retirada da cauda. O teste possui dois resultados distintos, sendo o primeiro um resultado basal (realizado no início do teste antes de qualquer aplicação) e um valor final (após a administração). Estes resultados são utilizados para a obtenção de um valor delta de latência (JANSSEN et al., 1963). 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 SePB aumentou a latência para a resposta nociceptiva no teste de imersão da cauda, demonstrando efeito antinociceptivo, e a pré-administração da naloxona bloqueou este efeito (Figura 2), o que indica que o sistema opioide está envolvido em seu efeito antinociceptivo.

A naloxona é um antagonista competitivo dos receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$ . A ativação dos receptores opioides acoplados à proteína G inibitória leva à supressão da nocicepção, podendo influenciar na analgesia de forma espinal e supraespinal (BANNISTER; DICKENSON, 2020; SUN; CHEN; PAN, 2020). Devido a ocorrência de dependência e tolerância com o uso de opioides convencionais, se torna indispensável realizar futuros estudos que avaliem esses possíveis efeitos da SePB (DAMIESCU, 2021). No teste do campo aberto não ocorreram diferenças significativas entre os grupos (dados não mostrados).



**Figura 2** - Efeito do antagonista naloxona na ação antinociceptiva da SePB no teste de imersão da cauda. Os dados estão demonstrados como média  $\pm$  erro padrão da média, onde \*\* $p < 0,01$  em relação ao grupo controle e #  $p < 0,05$  em relação ao grupo SePB + Veículo. Foram utilizados 9-10 animais por grupo.

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram o envolvimento do sistema opioide no efeito antinociceptivo do composto SePB. Não obstante, mais testes devem ser realizados com o intuito de avaliar a associação de receptores opioides específicos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SUN, J.; CHEN, S.; PAN, H.  $\mu$ -Opioid receptors in primary sensory neurons are involved in supraspinal opioid analgesia. **Brain research**, v. 1729, p. 146623, 2020.
- BANNISTER, K., DICKENSON, A.H. Central Nervous System Targets: Supraspinal Mechanisms of Analgesia. **Neurotherapeutics**, v. 17, p. 839–845, 2020.
- GRAY, A. C.; COUPAR, I. M.; WHITE, P. J. Comparison of opioid receptor distributions in the rat central nervous system. **Life sciences**, v. 79, n. 7, p. 674-685, 2006.
- AKIL, H. et al. Endogenous opioids: biology and function. **Annual review of neuroscience**, 1984.
- MATTHES H. W. et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene. **Nature**, v. 383, n. 6603, p. 819-823, 1996.
- 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**, v.70, p.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. et al. Antinociceptive effect of N-(3-(phenylselanyl) prop-2-yn-1-yl) benzamide in mice: Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptors. **Chemico-Biological Interactions**, v. 359, p. 109918, 2022.

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**, v.85, p.1313-1359, 2011.

NOGUEIRA, C. W., ZENI, G., ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Review**, v.104, p.6255-6285, 2004.

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.

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

BRÜNING, C. A. et al. Evidence for the involvement of  $\mu$ -opioid and  $\delta$ -opioid receptors in the antinociceptive effect caused by oral administration of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in mice. **Behavioural Pharmacology**, v. 21, n. 7, p. 621-626, 2010.

DAMIESCU, R. et al. Health (care) in the crisis: reflections in science and society on opioid addiction. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 1, p. 341, 2021.