

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS NO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA EM UM MODELO DE NOCICEPÇÃO AGUDA EM CAMUNDONGOS

VANESSA M. E. DA ROCHA¹; KETLYN P. DA MOTTA²; JULIANO ALEX ROEHRS³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – vnsmacedo@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – mottaketlyn@yahoo.com.br

³Instituto Federal de Pelotas (IFSUL) – julianoroehrs@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – dsalves@gmail.com

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

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

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma função fisiológica vital que protege os organismos contra danos potenciais. A dor nociceptiva aguda desempenha um papel fisiológico fundamental no organismo, apresentando função de alerta do sistema nervoso central e periférico, responsáveis por transmitir importantes informações sensoriais sobre estímulos nocivos externos. Determinados estímulos, incluindo térmicos, químicos ou mecânicos, ativam os nociceptores periféricos, desencadeando potenciais de ação que, por sua vez, são transmitidos até o sistema nervoso central, onde os sinais são processados e geram a percepção da dor (BASBAUM et al., 2009).

A dor aguda geralmente está associada a uma lesão tecidual provocada por trauma, procedimento cirúrgico ou processo patológico de curto prazo, podendo durar de alguns dias a semanas e desaparecendo gradualmente à medida que o dano ou resolução do processo patológico é solucionado. As classes de fármacos mais utilizadas para o tratamento da dor aguda incluem: analgésicos que atuam a nível central e periférico, opioides e anti-inflamatórios não esteroides. Apesar da eficácia, o uso contínuo desses medicamentos, em determinadas dosagens, pode desencadear efeitos adversos (NG e CASHMAN, 2018; TORRES et al., 2019; BINDU et al., 2020).

Diante disso, muitos esforços têm sido dedicados ao estudo dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processamento da dor, com o objetivo de encontrar fármacos mais eficientes e com menores efeitos indesejáveis para o tratamento de condições dolorosas. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa evidenciou um importante potencial farmacológico do 7-cloro-4(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) em modelos de nocicepção e inflamação em camundongos. O 4-PSQ já demonstrou diversas propriedades farmacológicas, tais como a ação antinociceptiva e anti-inflamatória em diferentes modelos experimentais (PINZ et al., 2016; SILVA et al., 2017).

Assim, com o objetivo de aprimorar as propriedades farmacológicas do 4PSQ, neste estudo preliminar, foi avaliado o possível efeito antinociceptivo dos compostos 4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)selanil-7-cloroquinolina (Composto A) e 7-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)selanil]quinolina (Composto B), derivados do 4-PSQ, em um modelo de nocicepção aguda.

2. METODOLOGIA

Os compostos A e B (figura 1) foram sintetizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Todos os

experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (CEEAA 28008-2019). Para este trabalho foram utilizados camundongos machos, adultos, da raça *Swiss* provenientes do Biotério Central da UFPEL.

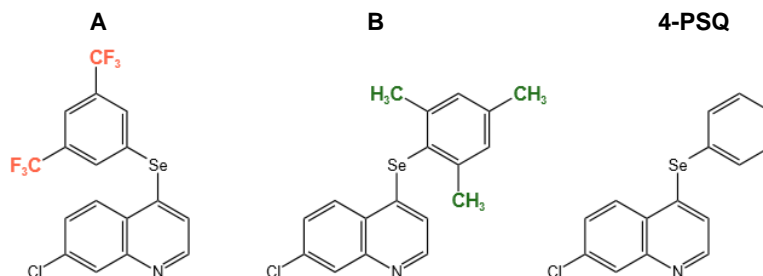


Figura 1. Estruturas químicas dos compostos: **(A)** 4-((3,5bis(trifluorometil)fenil)selanil)-7-cloroquinolina; **(B)** 7-cloro-4-[(2,4,6trimetilfenil)selanil]quinolina e 4-PSQ.

Este estudo preliminar dos compostos **(A-B)**, derivados do 4-PSQ, com modificações estruturais na sua molécula, foi realizado a fim de avaliar brevemente o aprimoramento das propriedades farmacológicas do 4-PSQ. Para isso, a ação antinociceptiva dos compostos **(A-B)** foi avaliada na menor dose (0,1 mg/kg) que o 4-PSQ apresentou atividade antinociceptiva no teste da formalina. O modelo de nocicepção induzida pela formalina permite avaliar dois tipos distintos de nocicepção: a de origem neurogênica (estimulação direta das fibras nociceptivas) e a de origem inflamatória (caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios). Para a avaliação comportamental, os camundongos foram previamente tratados com o composto **A** e composto **B** na dose de 0,1 mg/kg por via intragástrica (i.g.) ou seu veículo (óleo de canola). Após 30 minutos do tratamento com os compostos, os animais receberam a administração de 20 µl de formalina 2,5% (0,92% de formaldeído) na região intraplantar (i.pl.) da pata posterior direita e 20 µl do veículo (salina 0,9%) na região i.pl. da pata posterior esquerda. Os animais foram individualmente observados. O tempo em que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata injetada com formalina foi cronometrado. A fase neurogênica compreende os 5 primeiros minutos de observação. A fase inflamatória se dá entre 15 e 30 minutos após a injeção da formalina (HUNSKAAR e HOLE, 1987). Após o teste da formalina, as patas dos animais foram removidas e pesadas para a determinação do edema.

Os resultados deste estudo foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). Os dados foram analisados por ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Tukey. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento dos animais com o composto **A** e composto **B**, na dose de 0,1 mg/kg, na fase neurogênica, reduziu a nocicepção induzida pela formalina em 56% e 43% (figura 2A). Na fase inflamatória, os animais tratados com os compostos **A** e **B**, na dose de 0,1 mg/kg, apresentaram uma redução de 82% e 86%, no tempo de lambida da pata induzida com formalina, respectivamente (figura 2B). Adicionalmente, os compostos **A** e **B** (0,1 mg/kg) foram efetivos em reduzir o edema

de pata em 45% e 42%, respectivamente, quando comparado ao grupo controle (figura 2C). Estes resultados indicam que o composto **A** e composto **B**, na dose de 0,1 mg/kg, tem efeito antinociceptivo e anti-inflamatório em camundongos. Ainda, a partir dos resultados obtidos, pode-se inferir que os compostos estudados exercem um considerável efeito periférico e central na modulação da nocicepção aguda no teste da formalina.

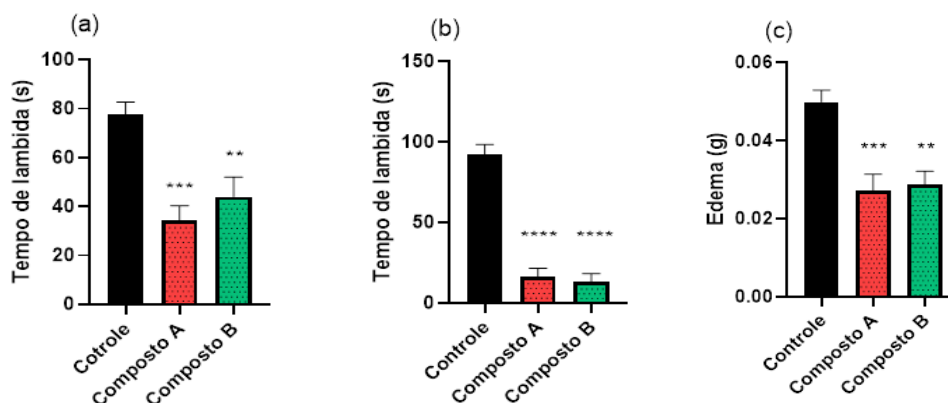


Figura 2. Efeito do composto **A** e composto **B** no teste da formalina em camundongos machos: (a) fase neurogênica; (b) fase inflamatória; (c) edema da pata. Os asteriscos indicam níveis de significância quando comparados ao grupo controle (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$. ANOVA de única via seguido pelo teste de Tukey.

Conforme os resultados demonstrados na tabela 1, o tratamento dos animais com o 4-PSQ na dose de 0,1 mg/kg, na fase neurogênica, apresentaram uma redução de 14% no tempo de lambida da pata induzida com formalina, quando comparado com o grupo controle. Na fase inflamatória, os animais tratados com 4PSQ na dose de 0,1 mg/kg apresentaram uma redução de 43% no tempo de lambida da pata induzida com formalina, quando comparado ao grupo controle. Adicionalmente, o tratamento dos animais com o 4-PSQ foram efetivos em reduzir o edema de pata em 28%, quando comparado ao grupo controle.

Diante disso, esses resultados (figura 2 e tabela 1) indicam o potencial efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do composto **A** e composto **B**, derivados do 4PSQ, em uma dose baixa de 0,1 mg/kg, em camundongos. Neste sentido, ressaltase que as modificações químicas na molécula do 4-PSQ foram responsáveis por melhorar sua atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em camundongos, no teste da formalina. De fato, esses dados reforçam que pequenas alterações estruturais são responsáveis por grandes modificações nas atividades farmacológicas de moléculas.

Tabela 1. Porcentagens dos efeitos do 4-PSQ no teste da formalina em camundongos.

Dose 0,1 mg/kg	Fase Neurogênica	Fase Inflamatória	Edema
4-PSQ	14%	43%	28%

Os dados foram retirados de PINZ et al., 2016.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista as evidências apresentadas neste estudo, pode-se sugerir que a inserção dos grupamentos CF_3 e CH_3 na molécula do 4-PSQ resultou no aprimoramento da atividade antinociceptiva, anti-inflamatória e anti-edematogênica do composto no teste da formalina. Entretanto, mais estudos são necessários para a melhor compreensão da relação estrutura-atividade do composto **A** e composto **B**, derivados do 4-PSQ.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVERSA, Roberta Gonçalves et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of 1, 2-bis-(4 methoxyphenylselenanyl) styrene in mice: involvement of the serotonergic system. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 901909, 2018.
- BASBAUM, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). In Cell (Vol.139, Issue 2, pp. 267–284). Elsevier B.V.
- BEIRITH, Alessandra; SANTOS, Adair RS; CALIXTO, João 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.
- BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020.
- HUNSKAAR, Steinar; HOLE, Kjell. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, n. 1, p. 103-114, 1987. NG, NG, Lenny; CASHMAN, Jeremy. The management of acute pain. **Medicine**, v. 46, n. 12, p. 780-785, 2018.
- PIETROVSKI, Evelise F. et al. Antinociceptive properties of the ethanolic extract and of the triterpene 3β , 6β , 16β -trihidroxilup-20 (29)-ene obtained from the flowers of *Combretum leprosum* in mice. *Pharmacology biochemistry and behavior*, v. 83, n. 1, p. 90-99, 2006.
- PINZ, Mikaela et al. 4-Phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 122-128, 2016.
- 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-7chloroquinoline in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2017.
- TORRES, L. V. et al. *Revista de ciências da saúde Nova Esperança*, v. 17, n.1, p. 93-99, 2019.
- WOOLFE, G.; MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 80, n. 3, p. 300-307, 1944.