

FEFEITO ANTINOCICEPTIVO E DE MELHORA DO PREJUÍZO COGNITIVO DA 4-(FENILSELANIL)-2H-CHROMEN-2-ONA EM UM MODELO PRÉ-CLÍNICO DE ARTRITE REUMATÓIDE

LÍGIA DA SILVA CAVALCANTE¹; CAREN ALINE RAMSON²; VINICIUS COSTA PRADO³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴; LETÍCIA CRUZ⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM^{6*}

¹Universidade Federal de Pelotas – ligia.scavalcante@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – carenramson@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – vini132007@gmail.com

⁴Universidade Federal de Santa Maria - ricardo.schumacher@uol.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas - leti.cs@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e autoimune que compromete principalmente as articulações, causando dor intensa, rigidez e limitações funcionais significativas (MUELLER *et al.*, 2021). Além do impacto físico, estudos demonstram que pacientes com AR podem apresentar prejuízos cognitivos relacionados à memória, possivelmente associados à inflamação sistêmica (ZHANG *et al.*, 2022). Apesar da disponibilidade de terapias farmacológicas, como corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e drogas modificadoras do curso da doença, esses tratamentos estão frequentemente associados a efeitos adversos, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes (PRASAD *et al.*, 2022). Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem investigado as propriedades farmacológicas do 4-(fenilselanil)-2H-chromen-2-ona (4-PSCO), cuja estrutura está representada na Figura 1, um composto orgânico de selênio, em modelos experimentais com roedores. Os resultados obtidos até o momento demonstraram que o 4-PSCO apresenta atividades anti-inflamatória e antinociceptiva (DA FONSECA *et al.*, 2025; DA FONSECA *et al.*, 2024). Apesar do seu potencial, a elevada lipofilicidade da molécula compromete sua biodisponibilidade. Assim, o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados, como as nanocápsulas, surge como uma estratégia tecnológica promissora para alavancar o potencial terapêutico do 4-PSCO. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o potencial terapêutico do 4-PSCO na forma livre e nanoencapsulada em um modelo pré-clínico de artrite reumatoide.

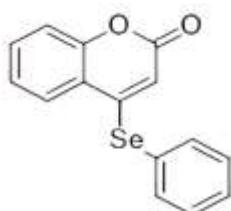


Figura 1. Estrutura química do 4-PSCO

2. METODOLOGIA

O composto 4-PSCO foi sintetizado conforme a metodologia previamente descrita (PADILHA *et al.*, 2017). A suspensão de nanocápsulas contendo o composto 4-PSCO (4-PSCO NC) foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado, utilizando etilcelulose como constituinte da membrana polimérica e triglicerídeos de cadeia média (TCM) como núcleo oleoso. Para fins comparativos, suspensões de nanocápsula sem o composto foram desenvolvidas e denominadas como placebo (NC P). O modelo *in vivo* de AR foi induzido através de uma única administração de Adjuvante Completo de Freund

(CFA). O protocolo experimental teve duração de 16 dias. Camundongos Swiss fêmeas foram distribuídos aleatoriamente em 8 grupos ($n= 7$ /grupo): I) Controle; II) Nanocápsula Placebo (NC P); III) 4-PSCO livre; IV) Suspensão de nanocápsula contendo 4-PSCO (4-PSCO NC); V) CFA; VI) CFA + NC P; VII) CFA + 4-PSCO livre, VIII) CFA + 4-PSCO NC. Para a indução de AR (dia experimental 1), os animais dos grupos V, VI, VII e VIII receberam CFA (0,1 mL) através de uma injeção intraplantar na pata esquerda (BAZAN *et al.*, 2024; MAKUCH; WIĘCEK; WOŹNIAK, 2021). Para fins comparativos, os animais dos grupos I, II, III e IV receberam solução salina (0,9%) nas mesmas condições experimentais. A partir do quinto dia do protocolo, o composto 4-PSCO na forma livre (solubilizado em óleo de canola) ou nanoencapsulada foi administrado diariamente na dose de 1 mg/Kg através da via intragástrica (i.g.) até o 15º dia do protocolo experimental. Nos dias experimentais 0, 5, 10 e 15, a sensibilidade mecânica dos animais foi avaliada com um analgesímetro digital conforme descrito por ALAMRI *et al.* (2018). Além disso, a memória de curto prazo (MCP) e a memória de longo prazo (MLP) dos animais foi avaliada através do teste de reconhecimento do objeto no dia experimental (STANGUERLIN *et.al.* 2009). Todos os experimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPEL (CEUA número: 13049-2021).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da avaliação da sensibilidade mecânica estão apresentados na Figura 2. As medidas da hiperalgesia mecânica no dia 5 demonstram que a administração do CFA reduziu significativamente o limiar para a retirada da pata em todos os grupos quando comparado com o seu respectivo controle. No dia 10, o tratamento com o composto 4-PSCO na forma livre e nanoencapsulada foi efetivo em aumentar o limiar da retirada da pata e, portanto, atenuar a sensibilidade mecânica induzida pela administração de CFA. De forma similar, as medidas realizadas no dia experimental 15 evidenciam o mesmo efeito do tratamento com o composto na forma livre ou nanoencapsulada em reduzir a nocicepção demonstrado pelo aumento no limiar de retirada da pata.

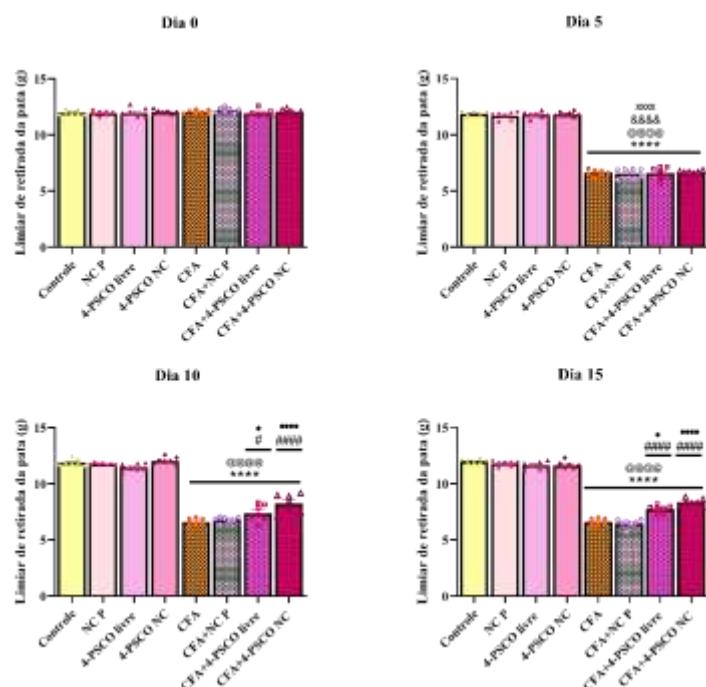


Figura 2: Efeitos do composto 4-PSCO livre ou nanoencapsulado sobre a hiperalgesia mecânica em camundongos. Cada ponto representa um animal e foi gerada a média de 7 camundongos por grupo. (****) $p < 0,0001$ indicam diferenças significativas em relação ao grupo Controle; (#) $p < 0,05$ (####) $p < 0,0001$ em relação ao grupo CFA; (@@@@) $p < 0,0001$ em relação ao grupo NC P; (&&&&) $p < 0,0001$ em relação ao grupo 4-PSCO livre; (xxxx) $p < 0,0001$ em relação ao grupo 4-PSCO NC; (•) $p < 0,05$ e (•••) $p < 0,0001$ em relação ao grupo CFA+NC P. Os dados foram analisados por meio de ANOVA de uma via, seguida pelo pós teste de Tukey.

A Figura 2 apresenta os parâmetros avaliados no teste de reconhecimento de objetos. Durante a fase de treinamento (A), não foram observadas diferenças na preferência exploratória entre os grupos. De forma semelhante, a memória de curto prazo (B) não foi afetada pela indução do modelo de artrite induzido por CFA, sem diferenças estatísticas significativas. No entanto, na avaliação da memória de longo prazo (C), os animais do grupo induzido apresentaram maior preferência pelo objeto familiar, indicando declínio cognitivo em relação ao grupo controle. O tratamento diário com 4-PSCO, livre ou nanoencapsulado, reverteu essa alteração, restaurando o comportamento exploratório dos animais.

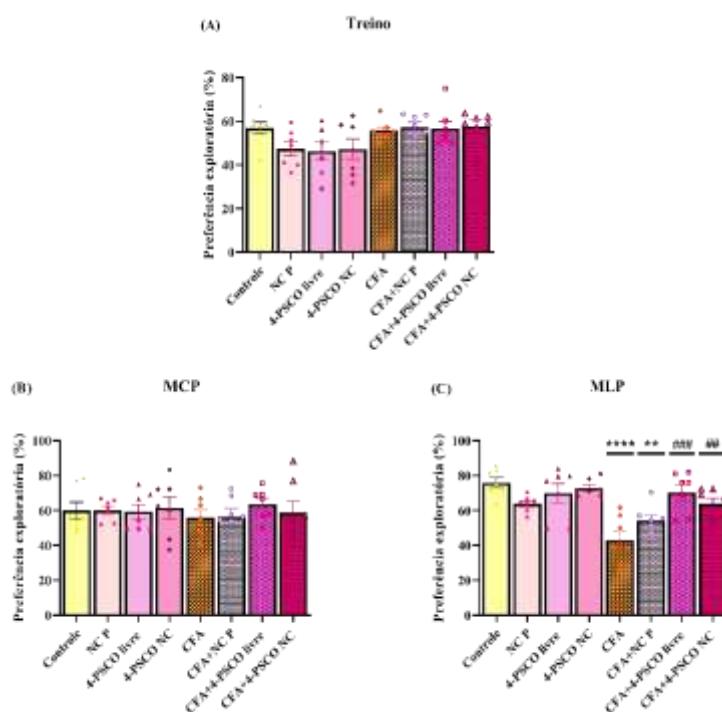


Figura 3: Efeitos do composto 4-PSCO livre ou nanoencapsulado sobre a memória de curto prazo (MCP) (B) e memória de longo prazo (MLP) (C) em camundongos. Cada ponto representa a média de 7 camundongos machos e fêmeas em cada grupo. (**) $p < 0,01$ e (****) $p < 0,0001$ representam os níveis de significância em comparação com o grupo Controle; (##) $p < 0,01$ e (###) $p < 0,001$ demonstram os níveis de significância em comparação com o grupo CFA. Os dados foram analisados através de ANOVA de uma via seguida pelo pós teste de Tukey.

4. CONCLUSÕES

Portanto, nossos resultados demonstram que o composto 4-PSCO modula a nocicepção e o prejuízo cognitivo no modelo pré-clínico de AR. Apesar dos resultados promissores, mais estudos serão delineados para compreender os mecanismos de ação envolvidos, assim como o perfil de toxicidade do composto e da formulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMRI, F. F. *et al.* Applicability of the grip strength and automated von Frey tactile sensitivity tests in the mouse photothrombotic model of stroke. **Behavioural Brain Research**, v. 336, p. 250–255, 2018.
- DA FONSECA, C. A. R. *et al.* Aging is a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis in Rats: Therapeutic Potential of 4-(Phenylselanyl)-2H-chromen-2-one, 2025.
- BAZAN, H. A. *et al.* Transcriptomic signature, bioactivity and safety of a non-hepatotoxic analgesic generating AM404 in the midbrain PAG region. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1–35, 2024.
- DA FONSECA, C. A. R. *et al.* 4-(Phenylselanyl)-2H-chromen-2-one-Loaded Nanocapsule Suspension—A Promising Breakthrough in Pain Management: Comprehensive Molecular Docking, Formulation Design, and Toxicological and Pharmacological Assessments in Mice. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 2, 2024.
- MAKUCH, S.; WIĘCEK, Kamil; WOŹNIAK, Marta. The immunomodulatory and anti-inflammatory effect of curcumin on immune cell populations, cytokines, and in vivo models of rheumatoid arthritis. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 4, 2021.
- MUELLER, A. L. *et al.* Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. **Cells**, v. 10, n. 11, 2021.
- PADILHA, G. *et al.* Convenient Michael addition/β-elimination approach to the synthesis of 4-benzyl- and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 10, p. 985–990, 2017.
- PRASAD, P. *et al.* Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. **Molecular and Cellular Biochemistry** 2022 **478:1**, v. 478, n. 1, p. 69–88, 2022.
- STANGHERLIN, E. C.; ROCHA, J. B. T.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl ditelluride impairs short-term memory and alters neurochemical parameters in young rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 91, n. 3, p. 430-435, 2009.
- ZHANG, N. Y. *et al.* Ibuprofen treatment ameliorates memory deficits in rats with collagen-induced arthritis by normalizing aberrant MAPK/NF-κB and glutamatergic pathways. **European Journal of Pharmacology**, v. 933, 2022.