

ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE UM HIDROGEL CONTENDO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA NÃO INDUZ TOXICIDADE HEPÁTICA E RENAL EM MODELO PRÉ-CLÍNICO DE INFLAMAÇÃO AGUDA

**ADRIANE KERN VILKE¹; MARIA JULIA MILET²; DIÉSSICA DALENOGARE³;
RAFAEL FONSECA NEVES QUADRADO⁴; ANDRÉ RICARDO FAJARDO⁵;
ETHEL ANTUNES WILHELM⁶**

¹Universidade Federal de Pelotas – adriane.vilke@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mariajuliamilleto@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – diessica_dalenogare@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – rafaelnq33@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – drefajardo@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A dor é um processo fisiológico complexo, mediado por nociceptores envolvidos em respostas mecânicas e térmicas, sendo uma característica fundamental da resposta inflamatória (ZHU et al., 2021). Nesse contexto, a dor nociceptiva é uma resposta natural e protetora do organismo a estímulos nocivos. Quando associada a lesões teciduais, pode desencadear um processo inflamatório que, por sua vez, resulta em dor inflamatória, um processo fisiopatológico multifatorial, caracterizado por diversos eventos celulares e moleculares que visam eliminar a causa da lesão, seja ela provocada por patógenos, traumas ou substâncias irritantes (KABDY et al., 2023). A resposta inflamatória pode apresentar-se de forma aguda, quando é pontual e finaliza até a resolução da lesão, ou crônica, quando persistente (VARELA et al., 2018). O processo inflamatório agudo envolve uma série de ações coordenadas, como ativação endotelial, aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de leucócitos, liberação de mediadores inflamatórios e formação de edema (KABDY et al., 2023).

Tratamentos farmacológicos para dor e inflamação envolvem o uso de vários medicamentos com diferentes mecanismos de ação, no entanto, muitos deles estão associados a efeitos adversos significativos (SACRAMENTO et al., 2022). Nesse cenário, modelos pré-clínicos de dor inflamatória aguda mostram-se ferramentas fundamentais na triagem e avaliação de novos compostos com potencial analgésico a anti-inflamatório (ZHU et al., 2021). Entre as alternativas investigadas, compostos orgânicos de selênio têm ganhado destaque devido aos seus promissores efeitos farmacológicos e sua baixa toxicidade (Nogueira; Barbosa; Rocha, 2021). Entre eles, o composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) têm demonstrado atividade anti-inflamatória, antinociceptiva e antioxidante (DA ROCHA et al., 2025; DE OLIVEIRA et al., 2022; PALTIAN et al., 2020; PINZ et al., 2016).

Embora dados promissores tenham sido obtidos em diversos estudos, o composto 4-PSQ apresenta meia vida de ação relativamente curta (PALTIAN et al., 2025), podendo impactar negativamente no seu potencial farmacológico e adesão ao tratamento. Nesse contexto, a administração de fármacos por meio de hidrogéis injetáveis surge como uma estratégia eficaz para prolongar a ação terapêutica, uma vez que proporciona a liberação controlada e sustentada do fármaco, reduzindo a frequência de aplicação e melhorando a adesão ao tratamento (CORREA et al., 2021). Frente a isso, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração do composto 4-PSQ pela via oral ou quando administrado pela via subcutânea a partir de um hidrogel, sobre marcadores de

dano hepático e renal, bem como sobre o índice esplênico, utilizado como indicador indireto de inflamação sistêmica.

2. METODOLOGIA

Para realização deste protocolo foram utilizados camundongos machos da linhagem Swiss, com 60 dias de idade, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Todos os experimentos com animais foram realizados de acordo com as normas estabelecidas pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA 043665/2023-61) da UFPel. O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), conforme metodologia descrita por DUARTE et al., (2017). O hidrogel foi formulado no Laboratório de Tecnologia e Desenvolvimento de Compósitos e Materiais Poliméricos (LaCoPol) conforme descrito por ZHOU et al. (2023) e MAO et al. (2020).

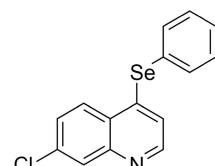


Figura 1: Estrutura química do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ).

Inicialmente, os animais foram divididos em seis grupos experimentais: **I**) controle; **II**) controle placebo; **III**) CFA; **IV**) CFA + 4-PSQ livre (10 mg/kg); **V**) CFA + placebo; e **VI**) CFA + hidrogel com 4-PSQ (10 mg/kg). A indução da inflamação aguda por meio do completo adjuvante de Freund (CFA, do inglês *complete Freund's adjuvant*) CFA (0.1 mL, i.pl.) contendo 10 mg/mL *Mycobacterium tuberculosis* inativado foi realizada conforme descrito por DA ROCHA et al. (2025), nos grupos **III**, **IV**, **V** e **VI**. Após 24 horas da indução, os animais foram tratados uma única vez com o 4-PSQ solubilizado em óleo de canola por via intragástrica (10 mg/kg) ou 4-PSQ disperso em um hidrogel, por via subcutânea, no dorso do animal (10 mg/kg). Foi realizada uma curva tempo-resposta de ação do 4-PSQ, onde a sensibilidade mecânica foi avaliada a fim de determinar o limiar de sensibilidade dos animais. A avaliação da sensibilidade mecânica foi determinada com um analgesímetro digital conforme descrito por ALAMRI et al. (2018) até 120h após o tratamento. Após, foi realizada a eutanásia nos animais, por sobredose de isoflurano, e foram coletados plasma e demais tecidos para posteriores análises bioquímicas.

As atividades de transaminase oxalacética (TGO/AST) e transaminase pirúvica (TGP/ALT) foram determinadas no plasma com kits Labtest® e os níveis plasmáticos de ureia foram quantificados por meio de kit Bioclin®. O índice esplênico (peso do baço/peso corporal) foi calculado conforme Jiang et al. (2021). As análises estatísticas foram realizadas no GraphPad Prism, e os dados são apresentados como média \pm erro-padrão da média (EPM). Para variáveis com distribuição normal (ureia), aplicou-se ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey; para variáveis não normais (TGO, TGP e índice esplênico), utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. Adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com 4-PSQ livre e hidrogel promoveu aumento do limiar de retirada da pata quando comparados ao grupo CFA. O hidrogel demonstrou uma ação analgésica prolongada, quando comparado ao grupo 4-PSQ livre (dados não mostrados). Os resultados obtidos indicam que não há diferença na atividade das enzimas hepáticas TGO (Figura 2A) e TGP (Figura 2B) entre os animais dos grupos experimentais estudados. Tanto a indução inflamatória pelo CFA quanto os tratamentos com 4-PSQ, na forma livre ou disperso no hidrogel, não promoveram alterações na atividade dessas enzimas, sugerindo ausência de toxicidade hepática nas condições testadas. De forma semelhante, a análise dos níveis de ureia não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais (Figura 2C). A ausência de alterações nos níveis de ureia reforça a preservação da função renal frente à indução por CFA e aos tratamentos propostos com 4-PSQ, em ambas as formulações.

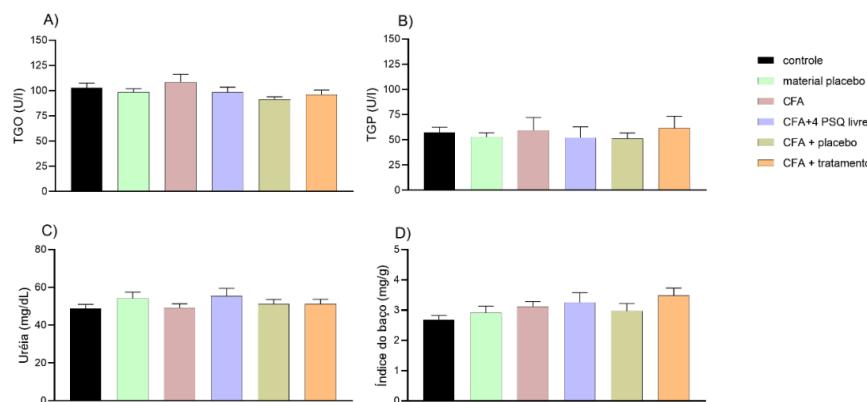


Figura 2: Efeito da administração do composto 4-PSQ pela via oral ou subcutânea na atividade das enzimas transaminase oxalacética (A), transaminase pirúvica (B), níveis de ureia (C) e índice do baço (D).

Conforme apresentado na Figura 2 D, não foram observadas diferenças entre os grupos experimentais em relação ao índice esplênico. Esses resultados indicam que nem a administração de CFA, nem os tratamentos com o composto 4-PSQ (pela via oral ou subcutânea), ou ainda o material placebo, promoveram alterações hepáticas, renais ou sistêmicas detectáveis por esses parâmetros.

O índice esplênico, que corresponde à razão entre o peso do baço e o peso corporal, é comumente utilizado como marcador indireto de ativação imunológica ou inflamação sistêmica (JIANG et al. (2021)). Ainda que não tenha havido aumento significativo neste parâmetro, sua avaliação permanece relevante para monitoramento de possíveis efeitos sistêmicos. A ausência de alterações nos marcadores bioquímicos reforça que, nas condições testadas, não foram detectados sinais de toxicidade sistêmica ou inflamação exacerbada.

4. CONCLUSÕES

Em conjunto, os resultados indicam que o tratamento com o 4-PSQ, pela via oral ou pela via subcutânea, não promoveu alterações na função hepática ou renal, tampouco no índice esplênico quando comparado aos animais do grupo controle. Esses achados sugerem que, nas condições testadas, não houve evidência de toxicidade sistêmica ou ativação imunológica exacerbada. Ainda assim, análises complementares, como avaliações histológicas e imunológicas, são recomendadas para aprofundar a caracterização dos possíveis efeitos locais e sistêmicos do tratamento.

5. 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, 15 jan. 2018.
- CORREA, S. *et al.* Translational Applications of Hydrogels. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 18, p. 11385–11457, 22 set. 2021.
- DA ROCHA, V. M. E. *et al.* Structure-Activity Relationship of 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline: Novel Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects in Mice. **Chemistry and Biodiversity**, v. 22, n. 3, p. e202301246, 1 mar. 2025.
- DE OLIVEIRA, R. L. *et al.* Prospecting for a quinoline containing selenium for comorbidities depression and memory impairment induced by restriction stress in mice. **Psychopharmacology** 2021 239:1, v. 239, n. 1, p. 59–81, 11 jan. 2022.
- DUARTE, L. F. B. *et al.* A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 33, p. 3319–3322, 16 ago. 2017.
- KABDY, H. *et al.* Antiarthritic and Anti-Inflammatory Properties of Cannabis sativa Essential Oil in an Animal Model. **Pharmaceuticals** 2024, Vol. 17, Page 20, v. 17, n. 1, p. 20, 22 dez. 2023.
- MAO, Q. *et al.* Self-contracting oxidized starch/gelatin hydrogel for noninvasive wound closure and wound healing. **Materials & Design**, v. 194, p. 108916, 1 set. 2020.
- NOGUEIRA, C. W., BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 1179–1226, 1 abr. 2021.
- PALTIAN, J. J. *et al.* The anxiolytic effect of a promising quinoline containing selenium with the contribution of the serotonergic and GABAergic pathways: Modulation of parameters associated with anxiety in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 393, p. 112797, 1 set. 2020.
- PALTIAN, J. J. *et al.* 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline incorporation into polymeric nanocapsules improves its pharmacological action: Physicochemical, toxicological, and behavioral studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 673, p. 125370, 30 mar. 2025.
- PINZ, M. *et al.* 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 122–128, 5 jun. 2016.
- SACRAMENTO, M. *et al.* Synthesis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Edematogenic and Antinociceptive Properties of Selenium-Sulfa Compounds. **ChemMedChem**, v. 17, n. 4, p. e202100507, 16 fev. 2022.
- VARELA, M. L. *et al.* Acute Inflammation and Metabolism. **Inflammation**, v. 41, n. 4, p. 1115–1127, 1 ago. 2018.
- JIANG, W. *et al.* Association between cellular immune response and spleen weight in mice with hepatocellular carcinoma. **Oncology letters**, v. 22, n. 2, p. 625, 2021.
- ZHOU, Y. *et al.* Oxidized hydroxypropyl cellulose/carboxymethyl chitosan hydrogels permit pH-responsive, targeted drug release. **Carbohydrate Polymers**, v. 300, 15 jan. 2023.
- ZHU, X. *et al.* Mechanism of Cdk5-synaptophysin-SNARE pathway in acute and chronic inflammatory pain. **American Journal of Translational Research**, v. 13, n. 3, p. 1075, 2021.