

EFEITO ANTINOCICEPTIVO DA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE HIDROGEL CONTENDO 7- CLORO-4-(FENILSELANIL)-QUINOLINA EM MODELO DE DOR INFLAMATÓRIA AGUDA

BRUNA CARDOSO SIMON¹; ADRIANE KERN VILKE²; LETICIA FIGUEIREDO MOURA³; LIVIA JESKE⁴; RAFAEL FONSECA NEVES QUADRADO⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – bruhcs18@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – adriane.vilke@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – leticia.fmoura@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – liviadjeske@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – rafaelnq33@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. A dor aguda, de caráter geralmente protetor, atua como um sinal de alerta frente a lesões ou ameaças, desencadeando respostas adaptativas que favorecem a recuperação, sendo de início rápido e duração limitada (RAJA *et al.*, 2020).

Embora existam diversos tratamentos farmacológicos utilizados no controle da dor e da inflamação, muitos deles ainda apresentam importantes efeitos adversos. Assim, os estudos em modelos animais são fundamentais para elucidar mecanismos e identificar terapias promissoras, com maior eficácia e segurança. (SADLER; MOGIL; STUCKY., 2022). Entre os modelos pré-clínicos, o modelo de indução de dor inflamatória aguda por Adjuvante Completo de Freund (CFA, do inglês *complete Freund's adjuvant*) destaca-se por simular sinais clínicos relevantes da inflamação, como edema, hipersensibilidade e infiltração de células no tecido afetado (DA ROCHA., 2025).

Nesse contexto, os compostos orgânicos de selênio têm chamado atenção na pesquisa pré-clínica farmacológica por suas diversas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e analgésicas (MUSACHIO *et al.*, 2025). Entre esses compostos, destaca-se a 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), uma quinolina funcionalizada com um grupo organosselênio, que vem se mostrando promissora como terapia para distúrbios inflamatórios e neurológicos (PALTIAN *et al.*, 2025).

O composto 4-PSQ, apesar de promissor no tratamento de diversas condições, apresenta meia-vida de ação relativamente curta quando administrado por via oral (PALTIAN *et al.*, 2025). Nesse sentido, o uso de hidrogéis injetáveis surge como uma alternativa eficaz, pois possibilita uma liberação prolongada e controlada do princípio ativo. Essa estratégia terapêutica contribui para aumentar o tempo de ação do fármaco, diminuir a necessidade de doses frequentes e favorecer a adesão ao tratamento (CORREA *et al.*, 2021). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o potencial analgésico da administração subcutânea de um gel contendo o 4-PSQ no alívio da nocicepção inflamatória aguda induzida por CFA em camundongos.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado com camundongos Swiss machos adultos, 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 (2023) e MAO (2024).

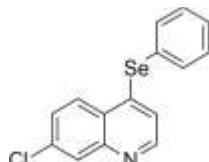


Figura 1: Estrutura química do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ).

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 de injeção intraplantar de 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 com o 4-PSQ diluído em óleo de canola por via intragástrica (10mg/kg) ou 4-PSQ disperso no hidrogel, por via subcutânea, no dorso do animal (10mg/kg).

Para avaliar o potencial antinociceptivo foi realizada uma curva dose-resposta de ação do 4-PSQ. A 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. O pico de ação do composto, administrado por via subcutânea, disperso no hidrogel, foi observado em 96 horas. A capacidade locomotora dos animais foi avaliada por meio do teste do campo aberto, 2 horas após o tratamento, a fim de detectar possíveis efeitos comportamentais agudos, como sedação ou hipoatividade, conforme descrito por Walsh e Cummins (1976). Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) e analisados por meio da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme apresentado na Figura 2, o grupo CFA apresentou uma significativa redução no limiar de retirada da pata em relação ao grupo controle, indicando o estabelecimento de hiperalgesia mecânica após a indução da inflamação. O tratamento com 4-PSQ livre e hidrogel, administrado pela via oral e pela via subcutânea, respectivamente, promoveu aumento do limiar de retirada (redução da nocicepção), com diferenças estatísticas significativas quando comparados ao grupo CFA. Além disso, vale destacar que o hidrogel demonstrou uma ação analgésica prolongada, quando comparado ao grupo 4-PSQ livre.

Assim, a administração subcutânea do hidrogel contendo o composto mostrou-se promissora por proporcionar uma ação mais prolongada, evidenciada pela curva temporal de resposta que se manteve eficaz por até 120 horas. Essa

liberação sustentada é particularmente relevante em terapias que demandam controle contínuo da dor, contribuindo para diminuir a frequência de administração e favorecer a adesão ao tratamento.

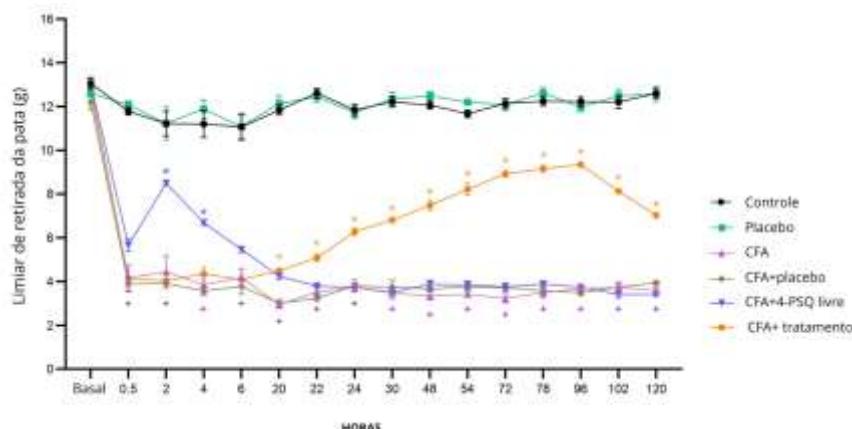


Figura 2: Efeito do composto 4-PSQ (10mg/kg) sobre a nocicepção mecânica. (+) $p<0,0001$ denota nível de significância quando comparado ao grupo controle, e (*) $p<0,0001$ denota nível de significância quando comparados ao grupo CFA. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA unidirecional seguida do pós teste de Tukey.

Na Figura 3A, observa-se que não houve diferença entre os grupos no número de cruzamentos entre quadrantes no teste do campo aberto, demonstrando que a administração subcutânea do hidrogel contendo 4-PSQ não comprometeu a locomoção espontânea dos animais. Essa observação é fundamental para demonstrar que o efeito analgésico observado no teste de Von Frey não está relacionado à sedação ou prejuízo motor.

Na Figura 3B, observa-se que o número de elevações (atividade exploratória vertical) não apresentou diferença estatística entre os grupos. A inclusão dessa análise, complementar à avaliação locomotora, é fundamental para excluir possíveis efeitos sedativos ou inibitórios dos tratamentos sobre o comportamento espontâneo dos animais.

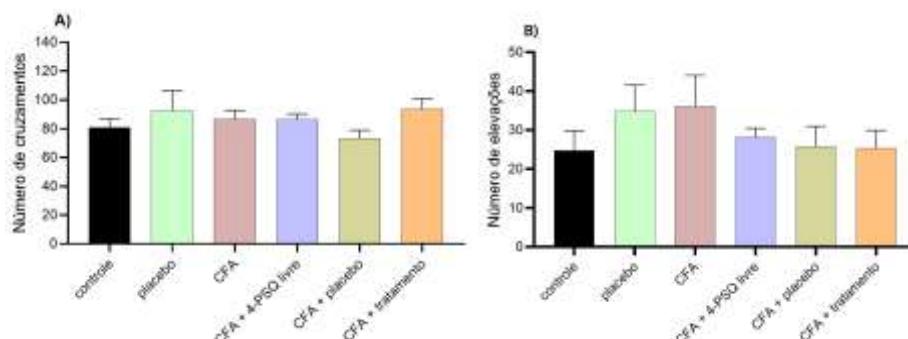


Figura 3: Efeito do composto 4-PSQ (10mg/kg) no teste do campo aberto, número de cruzamentos (A) e número de elevações (B). A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA unidirecional seguida do pós teste de Tukey.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos neste estudo, foi observada uma ação analgésica prolongada do 4-PSQ disperso em hidrogel, administrado por via subcutânea, no modelo de dor inflamatória aguda induzida por CFA em camundongos. Além disso, os testes comportamentais indicaram que o tratamento

com 4-PSQ não compromete a locomoção nem a atividade exploratória dos animais. Dessa forma, os dados obtidos apontam para o potencial terapêutico do 4-PSQ, especialmente na formulação com hidrogel, como uma estratégia eficaz e segura para o manejo da dor inflamatória aguda.

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. **ACS Publications**. v. 121. Edição 12. 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.
- 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, p. 3319-3322, 2017.
- MAO, Qin et al. Self-contracting oxidized starch/gelatin hydrogel for noninvasive wound closure and wound healing. **Materials & Design**, v. 194, p. 108916, 1 set. 2020.
- MUSACHIO, E. et al. 7-chloro-4-(phenylselanyl)quinoline exerts protective effect on acrylamide-induced neurotoxicity in the fly *Drosophila melanogaster* through modulation of acetylcholinesterase and oxidative stress. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**. V.296. 2025.
- 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. 2025.
- RAJA, S. N. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.
- SADLER, K. E.; MOGIL, J. S.; STUCKY, C. L. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. **Nature Reviews Neuroscience**. p. 70–85. 2022.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open field test: a critical review. **Psychological Bulletin**. 83 (3), 482–504. 1976.
- ZHOU, Yang et al. Oxidized hydroxypropyl cellulose/carboxymethyl chitosan hydrogels permit pH-responsive, targeted drug release. **Carbohydrate Polymers**, v. 300, 15 jan. 2023.