

AValiação DA AÇÃO ANTINOCEPTIVA DE 7-CLORO-4 (FENILSELENO)QUINOLINA EM CAMUNDONGOS

ANGÉLICA REIS¹; MIKAELA PINZ²; BRUNA GOLDANI³; DIEGO ALVES⁴,
CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com ²Universidade Federal de Pelotas – mikaelappinz@gmail.com ³Universidade Federal de Pelotas – goldanibruna@gmail.com
⁴Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br ⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (co-orientadora) ⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

Sendo um dos principais sintomas clínicos para a detecção e avaliação de doenças, a dor exerce um importante papel, pois atua como um mecanismo de defesa para manter a integridade do organismo. Por outro lado, a dor é um fenômeno de suprema relevância uma vez que diminui drasticamente a qualidade de vida de seus portadores. A dor causa reações emocionais negativas e, quando persistente, torna-se debilitante e causadora de sofrimento (MILLAN, 1999).

O interesse em identificar novos alvos para o tratamento da dor e inflamação tem aumentado expressivamente nos últimos anos (WELCH et al, 2012; KLECZOWSKA e LIPKOWSKI, 2013; NADAL et al, 2013). Apesar dos avanços recentes ocorridos na compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da dor e inflamação, as terapias disponíveis atualmente possuem apenas resultados parciais e a maior parte das drogas analgésicas e anti-inflamatórias apresenta importantes efeitos colaterais, o que dificulta o uso contínuo.

Os compostos derivados de quinolina tem demonstrado importantes ações farmacológicas, incluindo as propriedades antimaláricas, anti-inflamatória, antitumoral, hipoglicemiante, anticarcinogênica, anti-hipertensivas, anti-asmática, anti-histamínicas e antidepressiva (BHASIN et al., 2010, KAUR et al., 2010, MARELLA, 2013; SHTRYGOL' SIU et al., 2012).

Paralelamente aos compostos derivados de quinolina, destacam-se os compostos orgânicos do selênio, os quais possuem síntese simples e atividades farmacológicas relevantes (NOGUEIRA e ROCHA, 2011). Dentre os organoselênios, o ebselen destaca-se pela sua atividade antioxidante e sua importante ação mimética a atividade da enzima glutathione peroxidase (MULLER et al., 1984). Além disso, o ebselen possui atividade antinociceptiva e anti-inflamatória, as quais podem ser resultantes da sua capacidade de neutralizar o peroxinitrito e inibir a proteína quinase C, a óxido nítrico sintase e a 5-lipoxigenase (COTGREAVE et al., 1989; SCHEWE, 1995; MUGESH, DUMONT e SIES, 2001). De maneira similar, inúmeros compostos orgânicos de selênio exercem ações efetivas sobre a dor e processos inflamatórios em modelos experimentais (NOGUEIRA e ROCHA, 2011). Neste contexto, compostos contendo selênio em sua estrutura são importantes alvos de estudo frente a modelos de nocicepção e inflamação.

Desta forma, considerando (i) a necessidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor e inflamação; (ii) as promissoras atividades biológicas de derivados quinolina e de compostos orgânicos de selênio; torna-se de grande importância o estudo da possível ação

antinociceptiva de compostos inéditos derivados de quinolina substituídos com grupamento organoselênio.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA 1987). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss provenientes do Biotério da Universidade Federal de Pelotas.

O composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina (Figura 1) foi sintetizado de acordo com SAVEGNAGO e colaboradores (2013) no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da Universidade Federal de Pelotas (RS).

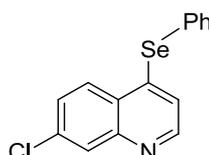


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina

A fim de avaliar a ação antinociceptiva do composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina realizou-se o teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético e o teste da formalina em camundongos.

O teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético é descrito como um modelo típico de nocicepção inflamatória visceral e permite avaliar a atividade antinociceptiva de substâncias que atuam tanto em nível central quanto periférico. A resposta nociceptiva foi induzida pela injeção intraperitoneal (i.p.) de 450 µl de ácido acético (0,6%). As contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão das patas posteriores.

Para isto, os animais foram pré-tratados com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina nas doses de 0,1; 1; 5 e 25 mg/kg pela via oral (p.o.) ou seu veículo (óleo de canola). Após 30 minutos foi realizada a injeção de ácido acético. A seguir, os camundongos foram colocados individualmente em caixas de vidro apropriadas e o número de contorções abdominais foi cumulativamente quantificado durante um período de 20 minutos (CORREA, 1996).

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 tratados previamente com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina nas doses de 0,1; 1; 5 e 25 mg/kg (p.o.) ou seu veículo (óleo de canola). Após 30 minutos 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 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 ente 15 e 30 minutos após a injeção da formalina. O procedimento utilizado foi realizado conforme descrito por HUNSKAAR e HOLE (1987). Após o teste da formalina, as patas dos animais foram removidas e pesadas para a determinação do edema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na Figura 2A, o pré-tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina nas doses de 1, 5 e 25 mg/kg foi efetivo em diminuir o tempo de lambida da pata durante a fase neurogênica do teste da formalina em 36,8%, 72,8% e 95,9%, respectivamente.

Na fase inflamatória, o tempo de lambida da pata diminuiu após o tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina nas doses de 5 e 25 mg/kg (Figura 2B), nas proporções correspondentes a 79,8% e 99,9%, respectivamente. O pré-tratamento com o composto foi efetivo em reduzir 32% e 60% o edema nas doses de 5 e 25 mg/kg, respectivamente (Figura 2C).

Os resultados mostrados na Figura 3 revelam que o pré-tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina na dose de 25 mg/kg reduz 73% o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

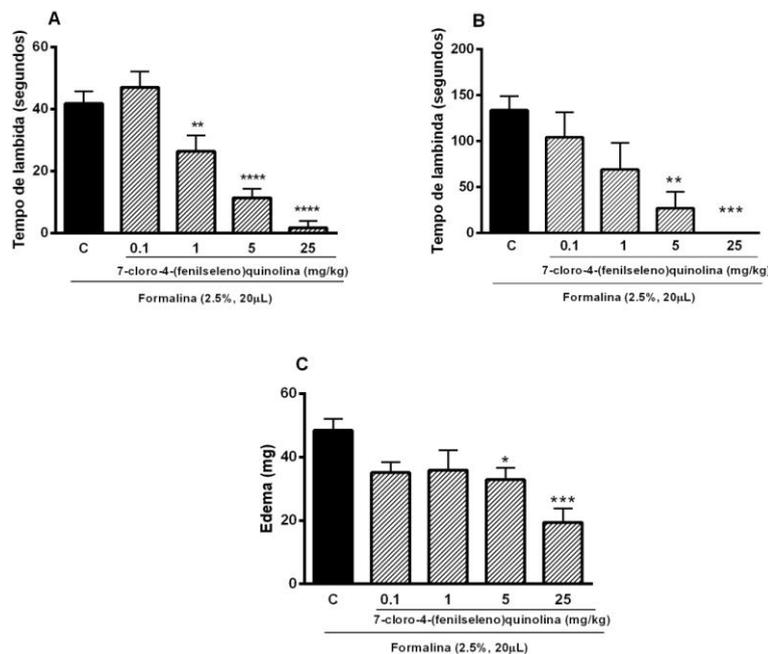


Figura 2. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina no teste da formalina em camundongos: (A) primeira fase; (B) segunda fase; (C) edema de pata.

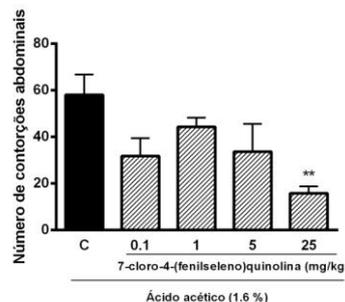


Figura 3. Efeito do composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, pode-se sugerir que o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina exerce um efeito central na modulação da

nociceção aguda e desta forma, representa uma possível estratégia terapêutica para o tratamento da dor. Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação. Além disso, estudos em modelos de dor crônica e avaliação da toxicidade deste composto são necessários.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHASIN, K. K. Synthesis and characterization of novel quinolone selenium compounds: X-ray structure of 6-methoxy-3H-[1,2]diselenolo[3,4-b]quinoline. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, p.1065-1068, 2010.
- CORREA, C.R.; KYLE, D.J.; CHAKRAVERTY, S.; CALIXTO, J.B. Antinociceptive profile of the pseudopeptide B2 bradykinin receptor antagonist NPC 18688 in mice. **British Journal of Pharmacology**, v.117, p.552–558, 1996.
- COTGREAVE, I.A. et al. Studies on the anti-inflammatory activity of Ebselen. Ebselen interferes with granulocyte oxidative burst by dual inhibition of NADPH oxidase and proteinkinase C. **Biochemical Pharmacology**, v.38, p.649 – 656, 1989.
- HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v.30, p.103–114, 1987.
- KAUR, K. et al. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p.3245- 3264, 2010.
- KLECZKOWSKA, P.; LIPKOWSKI, A.W. Neurotensin and neurotensin receptors: Characteristic, structure-activity relationship and pain modulation-A review. **European Journal of Pharmacology**, v.716, p.54-60, 2013.
- MARELLA, A. T., O. P. et al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.21, p.1-12, 2013.
- MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v.57, p.1 – 164, 1999.
- MUGESH, G.; DU MONT, W.W.; SIES, H. Chemistry of biologically important Organoselenium compounds. **Chemical Review**, v.101, p.2125 – 2179, 2001.
- MULLER, A. et al. A novel biologically active selenoorganic compound I. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ51 (Ebselen). **Biochemical Pharmacology**, v.33, p.3235 – 3239, 1984.
- NADAL, X. et al. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: New insights from knockout studies. **European Journal of Pharmacology**, v.716, p.142-157, 2013.
- 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.
- SAVEGNAGO, L. et al. Antinociceptive properties of diphenyl diselenide: Evidences for the mechanism of action. **Eur J Pharmacol**, v.555, p.129-138. 2007.
- SAVEGNAGO, L. et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v.54, p.40–44, 2013.
- SCHEWE, T. Molecular actions of ebselen – an anti-inflammatory antioxidant. **General Pharmacology**, v.26, p.1153 – 1169, 1995.
- SHTRYGOL' SIU. et al. 2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties. **Eksp Klin Farmakol**, v.75, p.7-9, 2012. Russian.
- WELCH, S.P.; SIM-SELLEY, L.J.; SELLEY, D.E. Sphingosine-1-phosphate receptors as emerging targets for treatment of pain. **Biochemical Pharmacology**, v.84, p.1551-1562, 2012.