

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

ANGÉLICA REIS<sup>1</sup>; MIKAELA PINZ<sup>2</sup>; BRUNA GOLDANI<sup>3</sup>; DIEGO ALVES<sup>4</sup>,  
CRISTIANE LUCHESE<sup>5</sup>; ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ge\\_schiavon@hotmail.com](mailto:ge_schiavon@hotmail.com) <sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [mikaelappinz@gmail.com](mailto:mikaelappinz@gmail.com) <sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [goldanibruna@gmail.com](mailto:goldanibruna@gmail.com)  
<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - [diego.alves@ufpel.edu.br](mailto:diego.alves@ufpel.edu.br) <sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [cristiane\\_luchese@yahoo.com.br](mailto:cristiane_luchese@yahoo.com.br) (co-orientadora) <sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ethelwilhelm@yahoo.com.br](mailto: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 glutatona 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.

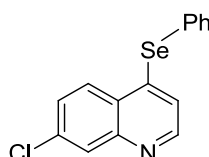
Desta forma, considerando (i) a necessidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor e inflamação; (ii) as promissoras atividades biológicas de derivados quinolina e de compostos orgânicos de selênio; torna-se de grande importância o estudo da possível ação

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  $\mu$ l 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).

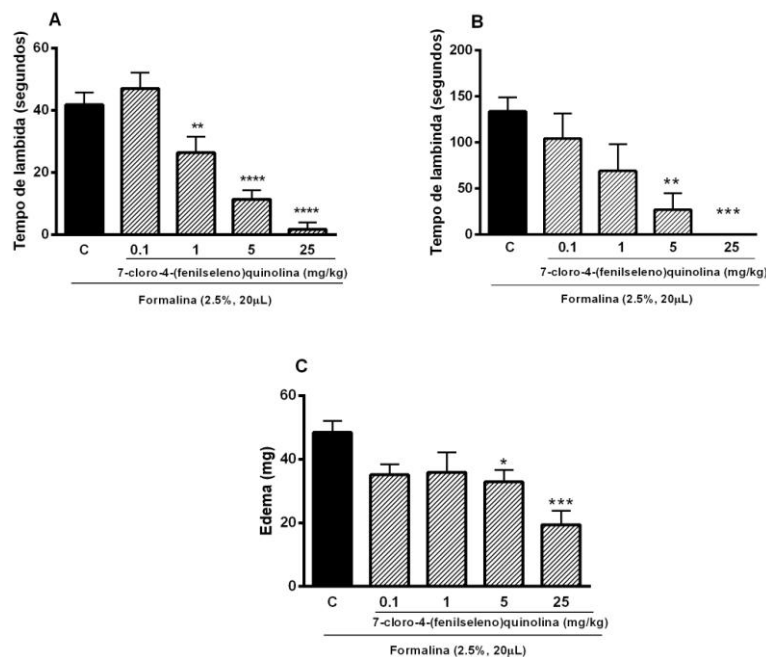
O modelo de nocicepção induzida pela formalina permite avaliar dois tipos distintos de nocicepção: a de origem neurogênica (estimulação direta das fibras nociceptivas) e a de origem inflamatória (caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios). Para a avaliação comportamental, os camundongos 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  $\mu$ l de formalina 2,5% (0,92% de formaldeído) na região intraplantar (i.pl.) da pata posterior direita e 20  $\mu$ l 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

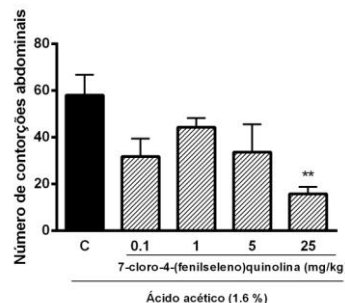
Como demonstrado na Figura 2A, o pré-tratamento com o composto 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina nas doses de 1, 5 e 25 mg/kg foi efetivo em diminuir o tempo de lambida da pata durante a fase neurogênica do teste da formalina em 36,8%, 72,8% e 95,9%, respectivamente.

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

nocicepção 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.