



AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIOXIDANTE E ANTINOCICEPTIVO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO EM CAMUNDONGOS.

VANESSA M. E. DA ROCHA¹; CAROLINA C. MARTINS²; LUCAS E. B. IAROCZ³;
MÁRCIO S. DA SILVA⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – vnsmacedo@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – carol_cristovao@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas- lucas.emmanuel@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas - marciosasi11@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br (coorientadora)

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

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais aos tecidos. O componente fisiológico da dor é denominado nocicepção, o qual consiste em processos de transdução, transmissão e modulação dos sinais neurais provenientes de uma resposta a um estímulo nocivo externo (DE SIQUEIRA et al., 2015). A dor tornou-se um critério obrigatório para avaliar o bem-estar dos pacientes, pois é um sintoma frequente na maioria das doenças. De acordo com estudos epidemiológicos, a prevalência mundial de dor é de cerca de 30% (ELZAHAF et al., 2012). Ainda, a inflamação contribui para o desenvolvimento de diversas condições dolorosas.

Dessa forma, estudos evidenciaram que os quadros de dor e inflamação possuem alguns mecanismos fisiopatológicos em comum, incluindo o estresse oxidativo. O estresse oxidativo é estabelecido quando ocorre um aumento na produção de espécies reativas e/ou uma diminuição nas defesas antioxidantes podendo resultar em dano tecidual (HALLIWELL, 2007). Assim, diversos estudos já relataram que moléculas com atividade antioxidante podem ser consideradas uma alternativa terapêutica para o tratamento da dor (PINZ et al., 2016; REIS, 2019). Apesar dos diversos fármacos disponíveis comercialmente para o manejo da dor, o uso prolongado dos mesmos apresenta riscos elevados aos pacientes.

Diante disso, o desenvolvimento de moléculas com potencial antioxidante tornou-se alvo de estudo, uma vez que estas podem ser utilizadas como agentes terapêuticos em diversas patologias, inclusive como anti-inflamatórios e analgésicos. Dentro desse contexto, os compostos orgânicos de telúrio (Te) são conhecidos por exercerem atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* (JACOB et al., 2000; DE ÁVILA et al., 2006), anti-inflamatória, anticancerígena, dentre outras (NOGUEIRA et al., 2004; AVILA et al., 2010). Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho consiste em investigar o efeito antioxidante de uma nova classe de compostos orgânicos de Te *in vitro*, assim como o efeito antinociceptivo do composto antioxidante mais promissor em um modelo *in vivo*.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese dos compostos e comitê de ética

Os compostos 1a, 1b, 1c e 1d (Figura 1) foram sintetizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (SILVA et al., 2016). Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA 1289-2016). Para isso, foram utilizados camundongos machos

adultos da raça *Swiss* provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas.

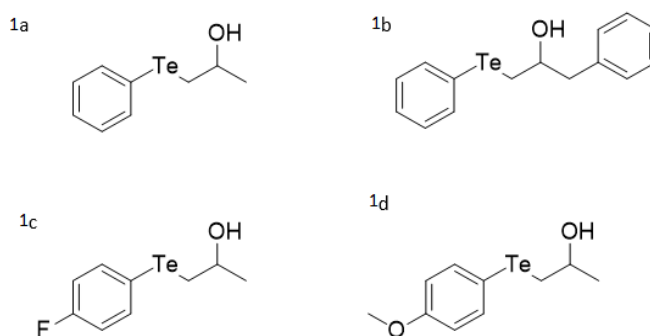


Figura 1. Estruturas químicas dos compostos orgânicos de telúrio: **(1a)** 1-(feniltelanil)propan-2-ol; **(1b)** 1-fenil-3-(feniltelanil)propan-2-ol; **(1c)** 1-((4-fluorofenil)telanil)propan-2-ol e **(1d)** 1-(4-metoxifenil)telanil)propan-2-ol.

2.2 Avaliação do efeito antioxidante *in vitro*:

Atividade scavenger do radical 2,2'-azinobis-(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS) e do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH):

Os ensaios foram realizados para verificar a atividade *scavenger* dos compostos **1a-1d** (1, 10, 100, 200 e 500 μ M) sobre o radical ABTS (RE et al., 1999) ou DPPH (CHOI et al., 2002). Os resultados obtidos foram expressos em porcentagem do controle. As leituras foram determinadas espectrofotometricamente em 734 e 517 nm, respectivamente.

2.3 Avaliação do efeito antinociceptivo:

Os camundongos receberam uma injeção intraplantar (i.pl.) de Completo Adjuvante de Freund (CFA) (1 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis*, 20 μ l) na pata posterior direita e solução salina (0,9%, 20 μ l/pata) na pata esquerda. Após 24h, os animais receberam o veículo (óleo de canola, via oral (v.o.)) ou o composto **1a** (0,1, 1,0 e 10 mg/kg). Transcorridos 30 min, foi verificada a resposta nociceptiva através do teste do von Frey. Este teste, descrito por BORTOLANZA et al. (2002), determina a hiperalgesia mecânica por meio do limiar de retirada da pata. Após a realização do teste comportamental, os animais foram submetidos à eutanásia e ambas as patas posteriores foram removidas na região da articulação do tornozelo para serem imediatamente pesadas em uma balança analítica. O edema da pata foi quantificado através da diferença entre o peso da pata tratada com CFA e o peso da pata contralateral.

2.4 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.). Os dados foram analisados por ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Newman-Keuls quando apropriado. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Tabelas 1 e 2 demonstram que todos os compostos avaliados foram capazes de estabilizar ambos os radicais evidenciando, assim, que estes apresentam ação antioxidante. Diante disso, baseado na estrutura química e nos resultados obtidos por meio dos ensaios *in vitro*, o composto **1a** foi escolhido para os demais estudos.

Ainda, os resultados ilustrados na Figura 2A demonstram que o composto **1a**, nas doses de 1 e 10 mg/kg, reduziu a hiperalgesia mecânica quando comparado ao grupo tratado com o CFA. Além disso, o resultado representado na Figura 2B indica que a administração do composto **1a**, na maior dose testada (10 mg/kg) foi capaz de reduzir a formação do edema na pata de camundongos induzidos com CFA, sugerindo, desta forma, que o mesmo exerce efeito anti-inflamatório. Diante do exposto, sugere-se que a atividade antioxidante atribuída ao composto **1a** pode contribuir para o seu efeito antinociceptivo e antiedematogênico.

Tabela 1 - Efeito dos Compostos 1a-1d na atividade *scavenger* do radical ABTS.

	Controle	1 μ M	10 μ M	100 μ M	200 μ M	IC ₅₀ μ M
1a	100 $\pm$ 0,58	92,09 $\pm$ 2,3	41,8 $\pm$ 6,9****	3,3 $\pm$ 3,18****	2,43 $\pm$ 2,43****	7,59 $\pm$ 0,19
1b	100 $\pm$ 0,58	96,34 $\pm$ 0,8	59,3 $\pm$ 1,2****	0,75 $\pm$ 0,64****	14,65 $\pm$ 6,74*	13,32 $\pm$ 0,26
1c	100 $\pm$ 0,58	99,04 $\pm$ 3,9	49,2 $\pm$ 2,7**	0,43 $\pm$ 0,26****	96,34 $\pm$ 0,79****	9,85 $\pm$ 0,91
1d	100 $\pm$ 0,58	102,9 $\pm$ 3,0	59,9 $\pm$ 13,3	2,96 $\pm$ 0,39****	2,26 $\pm$ 1,10****	10,72 $\pm$ 0,03

Os asteriscos indicam níveis de significância quando comparados ao grupo controle (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$. Os dados são expressos como a média $\pm$ SEM. IC₅₀ = concentração (μ M) para diminuir 50% de formação do radical ABTS. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls.

Tabela 2 - Efeito dos Compostos 1a-1d na atividade *scavenger* do radical DPPH.

	Controle	1 μ M	10 μ M	100 μ M	200 μ M	IC ₅₀ μ M
1a	100 $\pm$ 0,58	96,9 $\pm$ 4,31	80,1 $\pm$ 1,92	15,7 $\pm$ 8,5****	12,04 $\pm$ 8,04****	29,69 $\pm$ 0,19
1b	100 $\pm$ 0,58	96,59 $\pm$ 1,64	77,9 $\pm$ 6,68**	30,4 $\pm$ 4,8****	18,74 $\pm$ 3,9*	39,99 $\pm$ 0,08
1c	100 $\pm$ 0,58	96,79 $\pm$ 0,05	84,4 $\pm$ 0,71*	17,4 $\pm$ 6,3****	8,01 $\pm$ 3,57****	33,14 $\pm$ 0,13
1d	100 $\pm$ 0,58	96,94 $\pm$ 2,33	71,2 $\pm$ 0,79****	6,01 $\pm$ 1,7****	4,84 $\pm$ 1,94****	18,22 $\pm$ 0,11

Os asteriscos indicam níveis de significância quando comparados ao grupo controle (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$ e (****) $p < 0,0001$. Os dados são expressos como a média $\pm$ SEM. IC₅₀ = concentração (μ M) para diminuir 50% de formação do radical DPPH. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA de única via seguido pelo teste de Newman-Keuls.

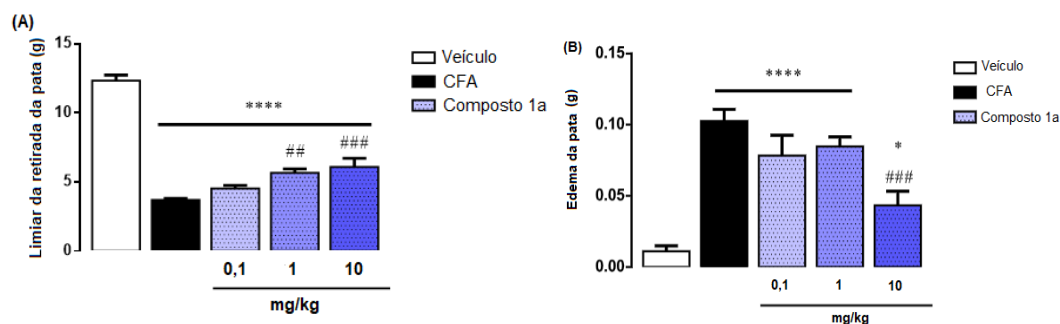


Figura 2. Efeito do composto **1a** na hiperalgesia mecânica (A) e na formação do edema da pata (B) induzida pelo CFA na pata de camundongos. (*) $p < 0,05$ e (****) $p < 0,0001$ denota níveis de significância quando comparados ao grupo controle (##) $p < 0,01$ e (###) $p < 0,001$ indicam níveis de significância em relação ao grupo CFA. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA de única via seguido pelo teste de Newman-Keuls.



4. CONCLUSÕES

Dentre os compostos estudados, o composto **1a** apresentou atividade antioxidantes *in vitro* promissora. Além disso, o efeito antioxidante do composto parece contribuir para o seu efeito antinociceptivo e anti-inflamatório através da redução da hiperalgesia mecânica e da formação do edema na pata de camundongos tratados com CFA. Entretanto, mais estudos são necessários para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos farmacológicos do composto **1a**.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVILA, Daiana S. et al. A possible neuroprotective action of a vinylic telluride against Mn-induced neurotoxicity. **Toxicological Sciences**, v. 115, n. 1, p. 194-201, 2010.
- BORTOLANZA, Léslei Bauermann et al. Atividade antinociceptiva do triterpeno ácido tormêntico isolado das cascas da *Vochysia divergens* (vochysiaceae) em modelos de nocicepção aguda e crônica, em camundongo. 2002.
- CHOI, C. W. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay – guided comparasion. **Plant Science, Daejeon**, p. 1161-1168, 2002.
- DE AVILA, Daiana Silva et al. Diethyl 2-phenyl-2 tellurophenyl vinylphosphonate: an organotellurium compound with low toxicity. **Toxicology**, v. 224, n. 1-2, p. 100-107, 2006.
- DE SIQUEIRA, Silvia Regina DT; VILELA, Talissa Tavares; FLORINDO, Alex Antonio. Prevalence of headache and orofacial pain in adults and elders in a B razilian community: an epidemiological study. **Gerodontology**, v. 32, n. 2, p. 123-131, 2015.
- ELZAHAF, Raga A. et al. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. **Current medical research and opinion**, v. 28, n. 7, p. 1221-1229, 2012.
- HALLIWELL, By.; **Bioquímica do estresse oxidativo**. *Biochem Soc Trans* 1 de novembro de 2007; 35 (5): 1147–1150
- JACOB, Claus et al. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxynitrite and release of zinc from metallothionein. **Chemical research in toxicology**, v. 13, n. 1, p. 3-9, 2000.
- NOGUEIRA, Cristina W.; ZENI, Gilson; ROCHA, Joao BT. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286, 2004.
- PINZ, Mikaela et al. 4-Phenylselenenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European journal of pharmacology**, v. 780, p. 122-128, 2016.
- RE R, PELLEQRINI N, PROTEQQENTE A, PANNALA A, YANG M, RICE-EVANS C: Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radic Biol Med**, p. 1231-1237. 1999.
- REIS, Angélica S. et al. Modulation of COX-2, INF- γ , glutamatergic and opioid systems contributes to antinociceptive, anti-inflammatory and anti-hyperalgesic effects of bis (3-amino-2-pyridine) diselenide. **Chemico-biological interactions**, p. 108790, 2019.
- SILVA, Patrícia C. et al. A simple and non-conventional method for the synthesis of selected β -arylalkylchalcogeno substituted alcohols, amines and carboxylic acids. **Arkivoc**, v. 376, p. 389, 2016.