

EFEITO DO TIPO ANTINOCICEPTIVO DE UMA BENZAMIDA SELENOPROPARGÍLICA NO TESTE DE IMERSÃO DA CAUDA E NO TESTE DA CHAPA QUENTE EM CAMUNDONGOS

**GUSTAVO D'AVILA NUNES¹; KAUANE NAYARA BAHR LEDEBUHR¹; EVELYN
MIANES BESCKOW¹; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI
BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹**

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – gustavodnunes@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

² Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), Universidade Federal da Fronteira Sul.

1. INTRODUÇÃO

A dor é conceituada como um episódio emocional ou sensorial que pode estar relacionado a lesões existentes em determinados tecidos (LOESER E TREEDE, 2008), onde há a percepção de irritação, inflamação ou latejo (BEAR et al., 2017). Os nociceptores são as terminações nervosas responsáveis pela sensação da dor. Para isso, ocorre o processo de nocicepção, a partir da ativação dos canais iônicos dos nociceptores, por meio de estímulos nocivos que possam causar dano tecidual, como por exemplo, altas temperaturas e ação de substâncias químicas. O sinal gerado é modulado e, posteriormente, encaminhado para o sistema nervoso central, a fim de gerar respostas fisiológicas, como a dor e reflexos (KLAUMANN, 2008). Cabe ressaltar que a nocicepção nem sempre desencadeará a percepção da dor, tendo em vista que, para isso, o limiar da mesma deverá ser superado com estímulos mais fortes (BEAR et al., 2017).

Sabe-se que, embora a dor seja necessária como mecanismo de proteção para o organismo, o fato de ser considerada uma experiência desagradável faz com que os tratamentos para seu controle sejam priorizados, já que a mesma também envolve componentes cognitivos e afetivos, além dos aspectos sensoriais (JARACZ et al., 2016). Atualmente, os analgésicos mais aplicados no tratamento da dor induzem efeitos colaterais ao longo do tempo, além de possuírem uma eficácia reduzida (BRÜNING, 2015). Dessa forma, surge a necessidade da busca por fármacos que garantam segurança para o paciente, além de maior eficiência.

Com isso, estudos indicam que compostos orgânicos sintéticos de selênio possuem propriedades farmacológicas (NOGUEIRA, 2004), como atividade antinociceptiva (BRÜNING, 2015). Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo analisar o efeito do tipo antinociceptivo da benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS), um composto orgânico de selênio recentemente sintetizado, nos testes da chapa quente e da imersão da cauda em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1. Droga

A droga utilizada, BS (Figura 1), foi sintetizada na Universidade Federal da Fronteira do Sul, no Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI).

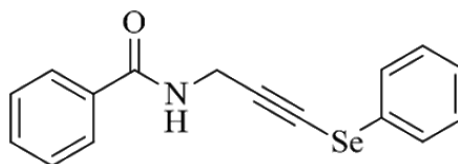


Figura 1 - Molécula da benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (BS).

2.2. Animais

Para os testes comportamentais realizados, foram utilizados camundongos adultos, pesando de 25 a 30g, provindos do Biotério Central da UFPel (comitê de ética 4903 – 2017). Os grupos de animais foram mantidos em caixas, na temperatura de 25°C, em um ciclo de 12h claro e 12h escuro, com água fresca e comida disponibilizadas.

2.3. Delineamento experimental

Os animais foram divididos em 4 grupos. O grupo controle recebeu o veículo óleo de canola e os demais grupos receberam 1 mg/kg, 10 mg/kg e 50 mg/kg da BS, respectivamente, via intragástrica, no volume de 10 ml/kg. Após 26 minutos da administração da BS, os animais foram submetidos ao teste do campo aberto (TCA), a fim de avaliar a atividade locomotora dos animais. Imediatamente após o término do TCA, os testes da imersão da cauda ou o da chapa quente foram realizados, a fim de avaliar o efeito antinociceptivo da BS.

2.4. Testes comportamentais

2.3.1. Teste do campo aberto (TCA): os animais foram colocados em uma caixa com 9 quadrantes iguais e observados durante 4 minutos, quantificando o número de vezes que os quadrantes foram cruzados, assim como o número de elevações de cada animal, conforme WALSH e CUMMINS (1976).

2.3.2. Teste da imersão da cauda: a cauda do animal foi submersa em água na temperatura de 52°C e o tempo para o animal retirar a cauda foi cronometrado antes do tratamento (para avaliar a resposta basal dos animais) e após 30 minutos do tratamento com BS (1, 10 e 50 mg/kg), posterior ao TCA, conforme JANSSEN et al. (1963).

2.3.3. Teste da chapa quente: Os camundongos foram colocados em uma chapa quente a 52°C e o tempo para o animal levantar ou lamber a pata foi cronometrado, conforme FERREIRA et al. (2002).

2.5. Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'Agostino e os mesmos foram demonstrados como média $\pm$ erro padrão. Os grupos foram comparados por ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Newman-Keuls. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 2, referente ao teste de imersão da cauda, demonstra que a BS aumentou significativamente a latência para o primeiro episódio de estímulo nociceptivo em todas as doses testadas, quando comparado ao grupo controle. Sendo assim, estes dados demonstram que o composto apresentou efeito

antinociceptivo. Cabe ressaltar que não foram observadas alterações na atividade locomotora dos animais no TCA (dados não mostrados).

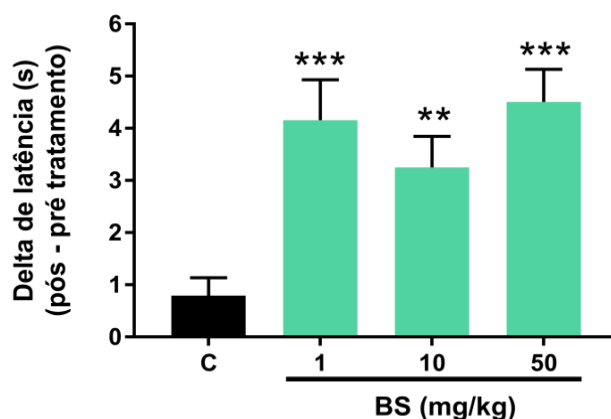


Figura 2 - Curva de dose da BS (1, 10 e 50 mg/kg) no teste de imersão da cauda. Os resultados são apresentados como média +/- erro padrão da média. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

Os resultados obtidos no teste da chapa quente, demonstrados na figura 3, também indicam que a BS apresenta efeito antinociceptivo, tendo em vista a ocorrência de significativo aumento da latência para a resposta ao estímulo nociceptivo (comportamento de lambar ou levantar as patas) após o tratamento com BS nas concentrações de 10 e 50 mg/kg, em relação ao grupo controle. A dose de 1 mg/kg não apresentou efeito. Não houve alterações locomotoras nos camundongos no TCA (dados não mostrados).

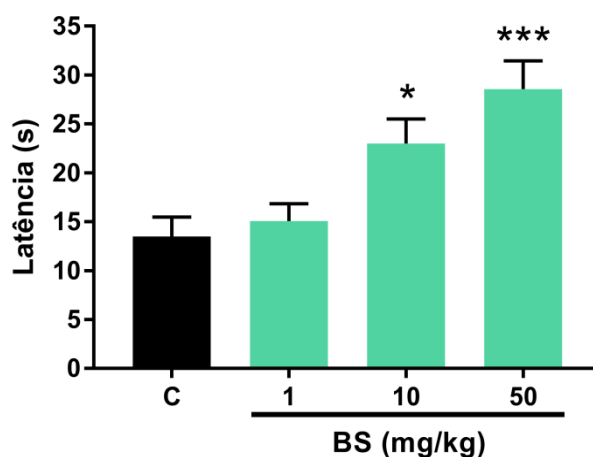


Figura 3 - Curva de dose da BS (1, 10 e 50 mg/kg) no teste de chapa quente. Os resultados são apresentados como média +/- erro padrão da média. (*) $p < 0.05$ e (***) $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle.

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que a BS apresenta efeito do tipo antinociceptivo em camundongos, sem causar alterações na atividade locomotora dos mesmos. Levando em consideração que os atuais analgésicos utilizados na prática clínica causam efeitos colaterais ao longo do seu uso, torna-se necessária a pesquisa de novos compostos que possam ter boa eficácia, com menos riscos aos pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências – Desvendando o sistema nervoso**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BRÜNING, C.A. **Efeito farmacológico do disseleneto de m-trifluormetil-fenila na comorbidade entre dor e depressão em camundongos**. 2015 Data de publicação. Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria.

FERREIRA, J.; CAMPOS, M.M.; ARAÚJO, R.; BADER, M.; PESQUERO, J.B. The use of B1 and B2 receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. **Neuropharmacology**, v. 43, p. 1188 – 1197, 2002.

JARACZ, J.; GATTNER, K, JARACZ, K.; GÓRNA, K. Unexplained Painful Physical Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Prevalence, Pathophysiology and Management. **CNS Drugs**. p. 293–304, 2016.

JANSSEN, P.A.J.; NIEMEGEERS C.J.E.; DONY J.H.G.; The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. **Arzneimittelforschung**, v. 13, p. 502-507, 1963.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, Washington, v.137, p.473-477, 2008.

NOGUEIRA, C. W., ZENI, G., ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, 104, 6255-6285, 2004.

WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A.; The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin**, v.83, n. 3, p. 482-504, 1976.