



UFRJ

ATIVIDADE ANTI-AGREGANTE PLAQUETÁRIA DE NOVAS N-ACILIDRAZONAS PIRIMIDÍNICAS.

Fumian, M. M.; Lopes, A. B.; Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J.; Miranda, A.L.P.

LASSBio, Depto. de FÁrmacos, Faculdade de Farmácia, UFRJ.

<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>

email: millamf@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A agregação plaquetária é um processo relacionado a patologias como trombose, isquemia, infarto do miocárdio e aterosclerose. Este processo envolve diferentes etapas: adesão, ativação, mudança de forma, exposição de receptores, secreção dos grânulos densos, alfa e lisossômicos, liberação do ácido araquidônico, a partir dos fosfolípidos de membrana, e a agregação plaquetária propriamente dita. (MITCHELL & COTRAN, 2000; PREVOST et al., 2003).

Diversos agonistas estão envolvidos na agregação plaquetária. A maior parte desses agonistas libera o ácido araquidônico, cujo metabólito TXA₂, é um dos mais importantes indutores. Os mais importantes mecanismos intracelulares envolvidos na agregação plaquetária são o aumento dos níveis de Ca²⁺ e a diminuição dos níveis de nucleotídeos cíclicos, AMPc e GMPc. (HERMAN, 1998; JACKSON et al., 2003) (Figura 1).

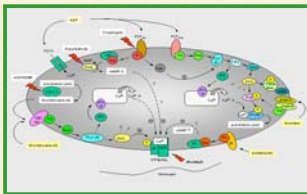


Figura 1 - Receptores e Vias de Sinalização nas Plaquetas.

OBJETIVOS

Uma nova série de derivados N-acilidrazônicos (NAH) pirimidínicos (LASSBio 1079 - 1090) foi planejada e sintetizada como candidatos a protótipos de fármacos anti-inflamatórios e analgésicos, baseada no bioesterismo clássico de anéis e numa série de derivados NAH imidazo-[1,2a]-piridínico (RIBEIRO et al, 1998) (Figura 2).

Este trabalho teve como objetivo a avaliação da atividade anti-agregante plaquetária, considerando o efeito anti-plaquetário já observado para outras NAH (Barreiro et al, Quim. Nova 25, 129, 2002) e buscando inferir uma ação desta série ao nível da cascata do ácido araquidônico (CAA).

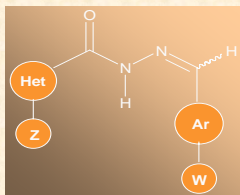


Figura 2 - Estrutura Geral dos Novos Derivados N-Acilidrazônicos Pirimidínicos.

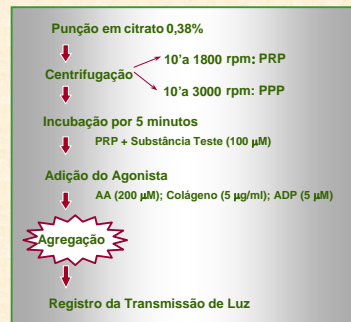
AGRADECIMENTOS

FAPERJ, FUJB, PRONEX, CNPq.

METODOLOGIAS

Ensaio de Agregação Plaquetária

- Ensaio in vitro em plasma rico em plaquetas (PRP) citratado de sangue de coelho.
- Método turbidimétrico de Born & Cross (1963).



DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

□ As plaquetas constituem um modelo interessante para avaliar a ação de compostos sobre a CAA, pois quando ativadas por este agonista (AA) agregam via formação de TXB₂ pelas enzimas COX-1 e TXS.

□ Nenhum dos compostos apresentaram atividade significativa na agregação plaquetária induzida pelo ADP, cuja agregação em plaquetas de coelho independe da formação de TXB₂ (Gráfico 1).

□ Na agregação induzida pelo colágeno, LASSBio 1088 e 1090 (100 µM) foram os mais ativos, apresentando porém uma inibição em torno de 50% (Gráfico 2).

□ Dentre os 16 compostos testados, os derivados LASSBio 1079, 1080, 1081 e 1082, na concentração de 100 µM, foram capazes de inibir a agregação plaquetária induzida por AA em 90-100%. Porém, os mesmos não inibiram a agregação induzida por colágeno, cuja ativação depende em 60% da formação de TXB₂ além de outras vias (Gráfico 3).

□ As diferenças encontradas na agregação induzida por COL e AA podem estar relacionadas à concentração ou à mecanismos distintos na plaqueta.

Podemos concluir, com os resultados obtidos, que algumas destas novas NAH possivelmente estariam agindo na CAA, predizendo a possibilidade de apresentarem atividades anti-inflamatória e analgésica. Podemos destacar mais uma vez a importância e o caráter farmacofórico da função NAH para processos que envolvam a participação do AA e seus metabólitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIRO E. J. et al – Quim. Nova 25: 129, 2002.
- BORN G. V. R. & CROSS M. J. - J. Physiol. 168: 178, 1963.
- HERMAN A. G. - Thrombosis Research 92: S17-S21, 1998.
- JACKSON, S. P. et al. - J. Thromb. & Haemost. 1: 1602, 2003.
- MITCHELL R. N. et al. - Robbins - Patologia Estrutural e Funcional, 6th ed, p. 101, 2000.
- PREVOST N. et al. - J. Thromb. & Haemost., 1: 1613, 2003.
- RIBEIRO I.G. et al – Eur. J. Med. Chem. 33: 225, 1998.

RESULTADOS

Gráfico 1
Efeito dos derivados N-acilidrazônicos pirimidínicos na agregação plaquetária induzida por ADP (5 µM)

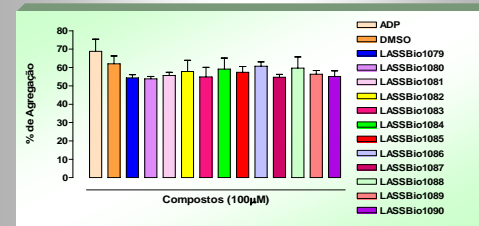


Gráfico 2
Efeito dos derivados N-acilidrazônicos pirimidínicos na agregação plaquetária induzida por colágeno (5 µg/ml)

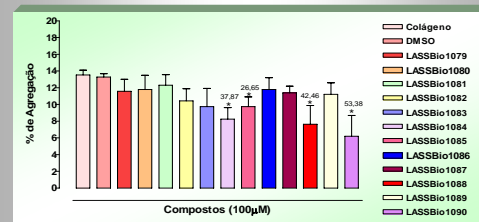
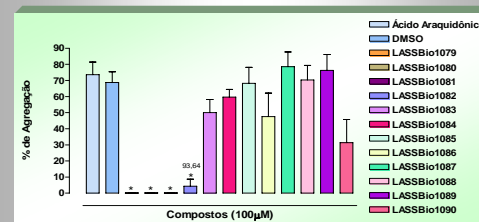


Gráfico 3
Efeito dos derivados N-acilidrazônicos pirimidínicos na agregação plaquetária induzida por AA (200 µM)



Os resultados estão expressos em média ± epm; n = 3-5 (número de experimentos independentes realizados em duplicata); * p<0,05 comparado ao controle veiculo (teste t de Student).

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas