

ESTUDO DO PERFIL ANTIINFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO DO COMPOSTO LASSBio 930

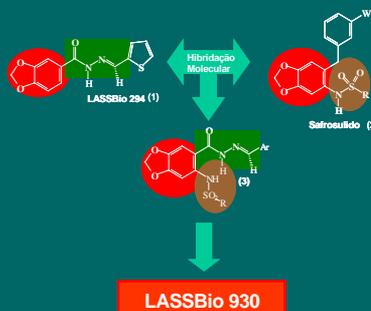
Tributino, J.L.M.^{1,2}; Duarte, C.M.^{1,3}; Lacerda, D.I.^{1,2}; Fraga, C.A.M.¹; Barreiro, E.J.¹; Castro, N.G.²; Miranda, A.L.P.¹.

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)- Faculdade de Farmácia, UFRJ. ²Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ. ³Instituto de Química, UFRJ

www.farmacia.ufrj.br/lassbio

1. INTRODUÇÃO

Estudos prévios feitos no laboratório evidenciaram o composto LASSBio 294 (1) como um importante protótipo de fármaco antiinflamatório e analgésico em diversos modelos *in vivo* e *in vitro* (Miranda et al.2002). Tendo em vista esse perfil e utilizando-se estratégias de hibridação molecular realizou-se a síntese uma nova série de derivados N-acilidrazônicos sulfonilamínicos (3) obtidos pela hibridação molecular do composto LASSBio 294 com o safrósulido (2), um importante composto antiinflamatório sintetizado em nosso laboratório. Após a triagem farmacológica inicial no modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina foi selecionado o composto LASSBio 930 como o mais promissor da série.



2. OBJETIVOS

Avaliar o perfil analgésico e antiinflamatório do composto LASSBio 930 em modelos *in vivo* e *in vivo* com objetivo de elucidar o seu mecanismo de ação.

3. METODOLOGIAS

3.1. Edema de pata de rato induzido por carragenina



3.2. Edema de orelha induzido por AA e TPA em camundongos

3.2.a) Edema de orelha induzido Por AA



3.2.b) Edema de orelha induzido por TPA (éster de forbol)



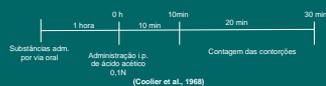
3.3. Ensaio de formalina em camundongos



3.4. Ensaio de hiperalgesia induzida por carragenina em ratos (placa quente modificada)



3.5. Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos



3.6. Ensaio da placa quente em camundongos



3.7. Perfil inibitório sobre a COX-1 em sangue humano total

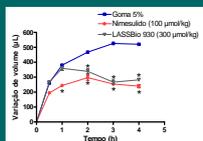


3.8. Perfil inibitório sobre a COX-2 em sangue humano total



4. RESULTADOS

4.1. Edema de pata de rato induzido por carragenina



Edema temporal do composto LASSBio 930. *p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. n=8 por grupo. Compostos administrados por via oral.

Composto	DE ₅₀ (µmol/kg) Calculado na 3ª hora do edema	Efeito máximo aproximado (% de inibição)
Nimesulido	22,7	60
Celecoxib	87,5	35
LASSBio 930	99,1	55

Valores de DE₅₀ calculados pela inibição do edema na terceira hora

4.2. Edema de orelha induzido por AA e TPA em camundongos

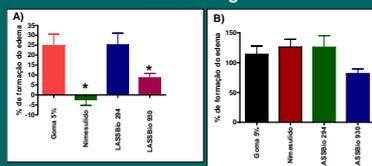
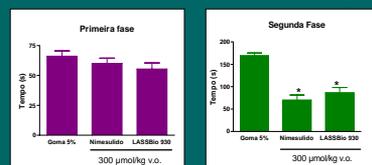


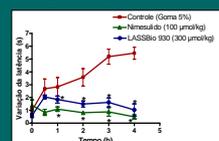
Gráfico A- Edema de orelha induzido por AA. Gráfico B - Edema de orelha induzido por TPA. *p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma. Compostos administrados a 300 µmol/kg por via oral. n=10 a 15 animais por grupo.

4.3. Ensaio de formalina em camundongos



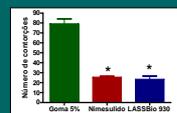
*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo.

3.3. Ensaio de hiperalgesia induzida por carragenina em ratos (placa quente modificada)



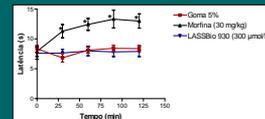
*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral.

4.5. Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos



*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral na dose de 300 µmol/kg

4.6. Ensaio da placa quente em camundongos

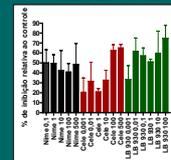


*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. n=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral.

4.7. Atividade inibitória sobre a COX-1 em sangue humano total

Composto	IC ₅₀ (µM)
Nimesulido	72,2
Celecoxib	48,3
LASSBio 294	63,0
LASSBio 930	2,9

4.8. Atividade inibitória sobre a COX-2 em sangue humano total



n=3 para cada concentração

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

- O Composto LASSBio 930 apresentou um importante perfil antiinflamatório *in vivo* inibindo o edema de pata de rato induzido por carragenina. A inibição máxima foi observada na terceira hora, com valor de IC₅₀ de 99,1 µmol/kg. Não foi observado irritação gástrica para este composto até a dose de 600 µmol/kg;
- O composto LASSBio 930 inibiu o edema de orelha induzido por ácido araquidônico em 65% e a fase inflamatória do ensaio de formalina em 65% e 48,7%, respectivamente, indicando uma ação inibitória deste composto na cascata do ácido araquidônico.
- Apresentou importante perfil antihiperalgesico, sendo capaz de inibir a hiperalgesia induzida por carragenina com inibição máxima de 81,2% na quarta hora do ensaio.
- Inibiu os contorções abdominais induzidas por ácido acético em 70,7% não sendo capaz de aumentar o tempo de latência dos animais na placa quente.
- Inibiu a produção de TXB₂ em sangue humano total coagulado espontaneamente com IC₅₀ de 2,9 µM, também sendo capaz de inibir a produção de PGE₂ em sangue humano total em aproximadamente 70% a 100 µM. Estes resultados demonstram um perfil inibitório do composto LASSBio 930 sobre as isoformas de ciclooxigenase o que explicaria os efeitos antiinflamatórios e analgésicos observados nos ensaios *in vivo*.
- Os resultados obtidos no presente trabalho caracterizam o composto LASSBio 930 como um importante protótipo de fármaco antiinflamatório e analgésico, sendo esta atividade aparentemente mediada pela inibição das isoformas de COX.

6. BIBLIOGRAFIA

- MIRANDA, A.L.P., LIMA P.C., TRIBUTINO, J.L.M., et al. (2002) Abstracts do 6^{mo} Congrès Annuel de la Société Française de Pharmacologie, P296; Rennes, França.
- FERREIRA, S.H. (1979) J. Pharm. Pharmacol. 31, 648-648.
- SANCHÉS, T., MORENO, J. (1999) Prostaglandins Other Lip. Mediat. 57, 119-131.
- HUNSKAAR, S., BERGE, O., HOLE, K. (1987) Pain 30, 103-114.
- LAVICH, T. et al. Eur. J. of pharmacol. 462:185, 2003
- COOLIER, H. O. J., DINNER, L. C., SCHNEIDER, C. (1968) Br. J. Pharmacol. Chemo. , 32: 285-310.
- KURASHIKI, Y. et al. (1983) Brain Research 273: 245
- PATRIGNANI, P.; PANARA, M. R.; GRECO, A. (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 1705-1712.

7. AGRADECIMENTOS

FAPERJ, FUJB e PRONEX

