



EFEITO DOS DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS (NAH) LASSBIO 883 E 891 SOBRE A HIPERALGESIA TÉRMICA INDUZIDA EM RATOS

^{1,2}Lacerda D.L., ¹Bezerra Netto H.J.C., ¹Fraga C.A.M., ¹Barreiro E.J., ¹Miranda A. L. P.

¹LASSBio, Depto. de Fármacos, Faculdade de Farmácia, ²Depto. de Farmacologia Básica e Clínica, ICB, UFRJ.

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

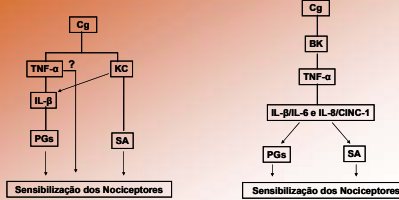
e-mail: di.lacerda@uol.com.br

Introdução

A dor associada a processos inflamatórios tem preocupado a humanidade há séculos. Sempre que uma ou várias células em um tecido são lesadas, diversas substâncias com importantes ações farmacológicas são liberadas. A complexidade da resposta inflamatória e a natureza das substâncias envolvidas fazem com que diversos mediadores, numa seqüência definida, contribuam para a produção de hiperalgesia.

Camundongos

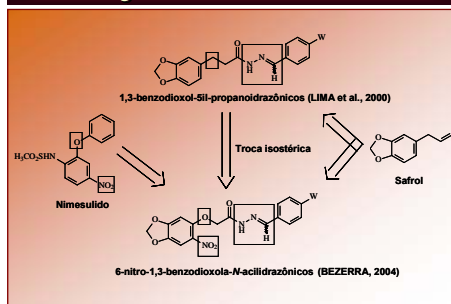
Ratos



Objetivos

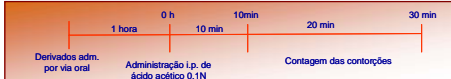
Considerando os resultados obtidos na etapa de screening de avaliação das atividades antinociceptiva e antiinflamatória, o objetivo central do presente trabalho consistiu no aprofundamento dos estudos farmacológicos dos derivados LASSBio 883 e LASSBio 891 sobre as atividades observadas, buscando contribuir para a determinação do possível mecanismo de ação envolvido nesses efeitos.

Planejamento Estrutural

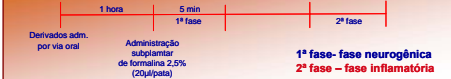


Metodologia

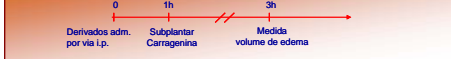
• ENSAIO DE CONTORÇÕES ABDOMINAIS INDUZIDAS POR ÁCIDO ACÉTICO 0,6%



• ENSAIO DE FORMALINA 2,5%



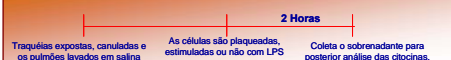
• ENSAIO DE EDEMA INDUZIDO POR CARRAGENINA 1%



• ENSAIO DE PLACA QUENTE MODIFICADO INDUZIDO POR CARRAGENINA:

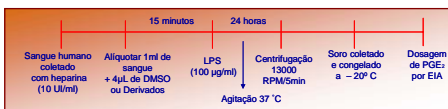
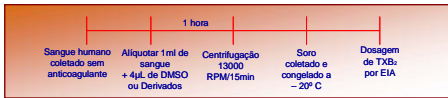


• AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO DE TNF-α EM SOBRENADANTE DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES DE CAMUNDONGOS.



Metodologia

• ENSAIO DE SELETIVIDADE COX-1/COX-2 EM SANGUE HUMANO



Resultados

• Determinação da potência antinociceptiva no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6%

| Compostos | DE ₅₀ (µmol/kg) | Efeito Máximo (%) |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| LASSBio 883 | 14,4 ± 1,8 | 59,8 |
| LASSBio 891 | 10,8 ± 1,4 | 57,8 |
| Nimesulido | 24,2 ± 2,3 | 66,3 |

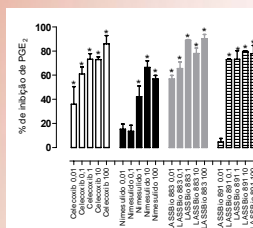
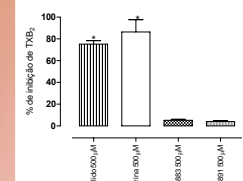
• Determinação da potência antinociceptiva no ensaio de Formalina 2,5% (Fase inflamatória)

| Compostos | DE ₅₀ (µmol/kg) | Efeito Máximo (%) |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| LASSBio 883 | 77,9 ± 9,0 | 69,1 |
| LASSBio 891 | 123,2 ± 10,2 | 56,2 |
| Nimesulido | 52,3 ± 6,4 | 70,7 |

• Determinação da potência antiinflamatória no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina 1%

| Compostos | DE ₅₀ (µmol/kg) | Efeito Máximo (%) |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| LASSBio 883 | 105,5 ± 7,1 | 42,2 |
| LASSBio 891 | 117,6 ± 10,9 | 45,4 |
| Nimesulido | 72,2 ± 4,6 | 56,3 |

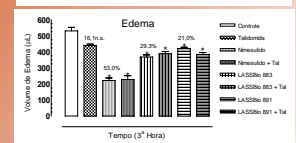
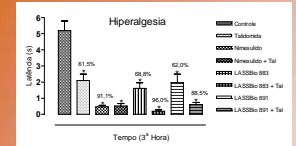
• Ensaio de seletividade COX-1/COX-2 em sangue humano total



Os resultados são expressos em % de inibição da produção de TXB₂ e PGE₂ ± EP. *P<0,05 os valores médios foram estatisticamente significantes (t-Students)

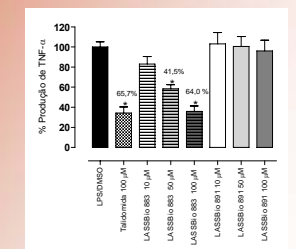
Resultados

• Ensaio de hiperalgesia térmica induzida por carragenina 1% (Teste da placa quente modificado)



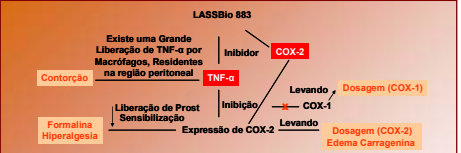
Os valores são medidos cronometrando o tempo de resposta (s) e volume de edema (µl) ± ESM. *P<0,05 os valores médios foram estatisticamente significantes (t-Students)

• Avaliação da Produção de TNF-α em sobrenadante de macrófagos alveolares de camundongos.



Os resultados são expressos em valor médio de % de Produção de TNF-α / n = 3, *p<0,05.

Discussão & Conclusão



• Os resultados apontam LASSBio 883 como promissor protótipo de fármaco imunomodulatório para o tratamento de doenças auto-imunes e dor inflamatória crônica.



• Os resultados apontam LASSBio 891 como promissor protótipo de fármaco antiinflamatório seletivo para COX-2 potencialmente útil para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas e dor inflamatória.

Bibliografia

- COULLER, H.O.J., et al. Br. J. Pharmac. Chemother, 32, (1968), p.295-310.
 CUNHA, F. Q., et al. Br. J. Pharmacol. 127, (1999), p. 671-678.
 FERREIRA S.H., et al. PNAS. 102, (2005), p. 1755-1760.
 FERREIRA, S. H. J. Pharm. Pharmacol, 31, (1979), p.648.
 LAVICH, T.R., et al. Eur J of Pharmacol, 61039, (2003), p.1-8.
 PATRIGNANI, P., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther, 271, (1994), p.1705-1712.
 TAVARES, J.L., et al. Respir Med, 91, (1997), p.31-39.
 VERRI, W.A., et al. Pharmacology & Therapeutics, (2006), p.1-23.

Suporte Financeiro

PRONEX, FUJB, CAPES, CNPq, CNPq/PIBIC, FAPERJ.

