



AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS DERIVADOS 1,3-BENZODIOXOLA, ANÁLOGOS DO COMPOSTO LASSBIO 259.

LIMA, C. K. F.; FAORO, D.^{1,2}; FRAGA, C. A. M.¹; BARREIRO, E. J.¹; MIRANDA, A. L. P.¹;

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas - LASSBio, Faculdade de Farmácia, Depto. de Fármacos; ²Depto. de Química Orgânica, IQ, UFRJ. e-mail: clevertonkleiton@gmail.com

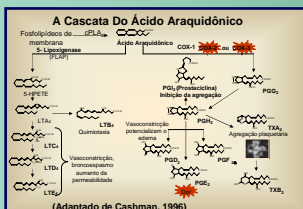
UFRJ

UFRJ

Introdução

• Para enfrentar a invasão por um organismo causador de doença (patógeno), os mamíferos podem recorrer a uma prodigiosa gama de respostas de defesa. A organização dessas respostas constitui a reação inflamatória aguda. (RANG, 2004)

• Os lipídios da membrana servem de substrato para a síntese de eicosanóides e do fator de ativação de plaquetas. Os eicosanóides – os metabólitos do araquidonato, incluindo as PGs, PGI₂, leucotrienos, lipoxinas e hepxilinas – não são armazenados, mas sim produzidos pela maioria das células quando uma variedade de estímulos físicos, químicos e hormonais ativam as acil-hidrolases que tornam disponível o aracononato (vide figura abaixo). (Goodman e Gilman, 2006)



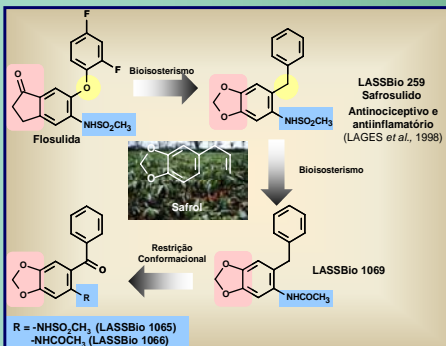
• Durante o processo inflamatório ocorre a liberação de mediadores que sensibilizarão os neurônios aferentes primários, uma resposta a um determinado estímulo inócu torna-se exacerbada, visto que estes aferentes primários são mais rapidamente ativados e respondem com frequências maiores, caracterizando assim o fenômeno de hiperalgesia. (Berne, R.M.; 2004).



Objetivo

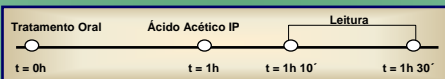
•Tendo em vista as atividades analgésica e antiinflamatória já verificadas para o protótipo LASSBio 259 (LAGES et al., 1998), este trabalho visa a avaliação farmacológica de novos derivados deste protótipo cujo o objetivo é a sua otimização, mantendo assim a subunidade considerada biofórica, 1,3-benzodioxola, oriunda do safról.

Planejamento

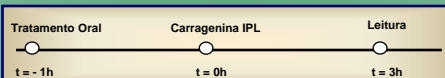


Metodologia

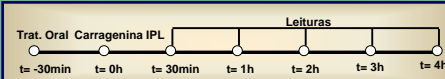
• Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1% (COOLIER, H.O.J. et al., 1968).



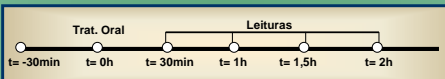
• Ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina 1% (FERREIRA, S.H., 1969).



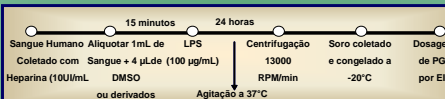
• Ensaio de hiperalgesia da placa quente induzido por carragenina 1% (Lavich, T.R.; 2005)



• Ensaio de Hot Plate

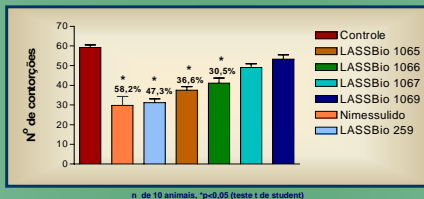


• Ensaio de seletividade COX-2 em sangue humano

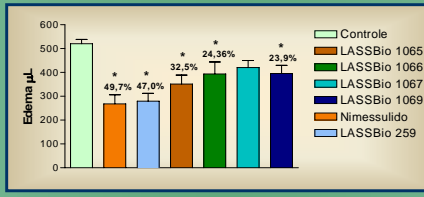


Resultados

•Resultado para o ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1%.



• Resultado para o ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina 1%.

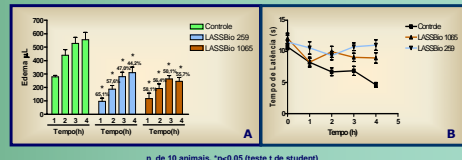


Bibliografia

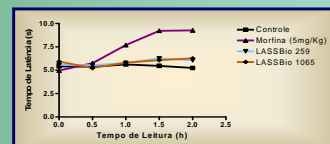
• Berne, R.M.; Levy, M.N.; Koeppen, B.M.; Stanton, B.A. - Fisiologia. 2004; pp.: 105-121.
• Cunha, T.M.; Verril, W.A.; Silva, J.S.; Poole, S.; Cunha, F.Q.; Ferreira, S.H. (2005) PNAS, Vol.: 102, 1755-1760
• Lages, A.S. et al. (1997) Biorg. & Medic. Chem. Letters, Vol.: 8, 183-188
• Lavich, T.R. et al. (2005) Braz. Journal of Med. & Biolog. Reseach, Vol.: 38, 445-451
• GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 2006; pp.: 585-599
• COLLIER, H. O. J. et al., Br. J. Pharmac. Chemother. 1968; 32: 295-310.
• RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., MOORE, P.K., Farmacologia. 2004; pp.640-665.
• CASHMAN J. N., The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, Drugs, 52, Suppl 5, 13-23, 1996.
• Kubly. Imunologia; 5ª edição; Capítulo 12.

Resultados

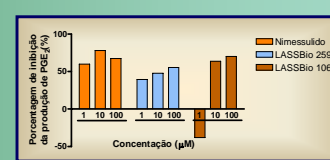
• Gráficos para os ensaios de hiperalgesia da placa quente modificado induzido por carragenina 1% (B) e edema temporal (A).



• Gráfico para o ensaio de Hot Plate.



• Gráfico para seletividade COX-2



Discussão & Conclusão

Aspectos Gerais

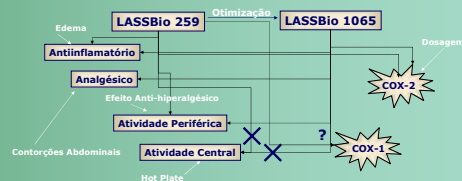
• A série de derivados do composto LASSBio 259 logrou o objetivo de otimizá-lo, como pode-se observar nos ensaios de screening, destacando-se LASSBio 1065 como o mais ativo desta nova série.

• Comparando o composto LASSBio 259 e seu derivado mais ativo LASSBio 1065, nota-se a importância do grupamento carbonila como espaçador entre os anéis, já que este último obteve proeminentes resultados nos ensaios realizados.

Aspectos Farmacológicos

• O ensaio de hiperalgesia ressalta a atividade periférica dos compostos LASSBio 259 e LASSBio 1065, tendo o último um efeito mais prolongado, enquanto que o ensaio de hot plate apenas corrobora o que já foi citado, excluindo a possibilidade de uma ação central.

• Segundo Cunha (Cunha et al., 2005), a cascata de eventos induzida por carragenina inicia-se com a produção de TNF- α e culmina na produção das PGs. LASSBio 259 e 1065 aparentam inibir diretamente a síntese de PGs pela COX-2, como sugere os resultados no ensaio de dosagem de PGE₂, porém cabe-nos também uma análise de uma possível atividade sobre COX-1 indiretamente através dos ensaios de agregação plaquetária induzida por AA e dosagem de TXB₂.



Suporte Financeiro

