

ATIVIDADE ANALGÉSICA DE UM NOVO DERIVADO PIPERAZÍNICO: (3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYPHENYL) (4-METHYLPIPERAZIN-1- YL) METHANONE

Aline Nazareth MARTINS¹
Marly Pereira da SILVA¹
Jose Luís Rodrigues MARTINS²

¹Acadêmicas do 8º período do curso de Farmácia da UniEVANGÉLICA

²Professor titular de Farmácia do curso de Farmácia da UniEVANGÉLICA

*Trabalho do PBIC – UniEVANGÉLICA 2017-2018

A palavra “dor” vem do latim “dolore”, que significa sofrimento. A dor é um dos componentes essenciais do sistema de defesa do organismo frente a um agente nocivo, levando um rápido aviso ao sistema nervoso para iniciar uma resposta (DOURADO *et al.*, 2004). A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define esta como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano (KLAUMANN *et al.*, 2008). A dor abrange dois componentes: a percepção e a nocicepção. A percepção estaria relacionada aos aspectos subjetivos e é modulada pela emoção e condição psicológica, enquanto a nocicepção resultaria da lesão, com consequente liberação de mediadores inflamatórios e ativação do sistema nervoso (VERRI *et al.*, 2006; MELZACK, 1999).

No mercado farmacêutico existem duas grandes classes de fármacos antiinflamatórios: os Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), divididos em primeira e segunda geração e os Anti-inflamatórios esteroidais, também chamados de glicocorticoides. Os AINES são os medicamentos mais utilizados no tratamento da inflamação e dor inflamatória apesar de apresentarem riscos de danos gastrointestinais e cardiovasculares graves aos usuários ((HWANG *et al.*, 2013). Desta forma, inúmeros são os trabalhos de pesquisas que buscam sintetizar e avaliar farmacologicamente novas moléculas anti-inflamatórias, visando a descoberta de fármacos que apresentem maior eficácia terapêutica e menores efeitos adversos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial analgésico da molécula LQFM 202, sintetizada no Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal da Universidade Federal de Goiás (LQFM-UFG), através dos testes de contorções abdominais, dor induzida pela formalina e placa quente.

Para o teste de contorções abdominais foi empregada a metodologia descrita por Hendershot & Forsarth (1959) e (Koster *et al.*, 1959). Os grupos experimentais de camundongos (n = 6) foram tratados por via oral com veículo (DMSO 10%, 10mL/kg), LQFM 202 (25, 50 e 100 mg/kg)

ou indometacina (10 mg/kg) como controle positivo. Após 30 minutos dos tratamentos, foi injetado ácido acético 1,2% v/v (10 mL/kg, i.p.). As contorções abdominais seguidas de torções do tronco e extensão dos membros posteriores provocadas pela irritação causada pelo ácido acético na cavidade peritoneal foram contadas durante o período de 30 minutos (Vacher *et al.*, 1964).

No teste de dor induzida pela formalina, os grupos experimentais de camundongos (n=8) foram tratados pela via oral com veículo (DMSO 10%, 10 mL/kg), LQFM 202 (50 mg/kg), indometacina (10 mg/kg), ou pela via subcutânea com morfina (5 mg/kg). Após 60 minutos dos tratamentos por via oral (v.o.) ou 30 minutos após o tratamento pela via s.c, os animais foram tratados na região intraplantar da pata posterior direita, com 20 µL de formalina 3% v/v (formaldeído 1,2% v/v). Após a injeção do agente flogístico, foi quantificado o tempo de lambida da pata injuriada durante as fases neurogênica (durante os primeiros 5 minutos) e inflamatória (no período de 15 a 30 minutos).

Para o teste de placa quente, os grupos experimentais de camundongos (n=10) foram tratados por via oral com veículo (DMSO 10%, 10mL/kg), LQFM 202 (50mg/kg) ou por via subcutânea com morfina (5mg/kg). Em seguida, os animais foram colocados em uma chapa metálica aquecida (55 ± 1 °C) até reagirem ao estímulo térmico com o comportamento de levantar ou lamber as patas. As aferições foram realizadas nos tempos de 30, 60, 90, 120 e 150 minutos após o tratamento. A mesma avaliação foi feita 30 minutos antes do tratamento a fim de obter valores basais. O tempo máximo dos animais sob a placa foi de 20 segundos, evitando assim lesões teciduais.

As diferenças estatísticas entre os grupos experimentais foram detectadas pela Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey como pós-teste. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

O primeiro teste conduzido foi o teste de contorções abdominais. O composto LQFM 202 nas concentrações de 25, 50 e 100mg/kg v.o. foi capaz de reduzir o número de contorções abdominais de $100 \pm 7,8$ (veículo DMSO 10 %, 10mL/kg v. o.) para $89,6 \pm 8,92$, $71,6 \pm 7,1$, $47,57 \pm 7,26$, respectivamente. Observou-se um efeito dose dependente, o que fez com a dose intermediária fosse selecionada para prosseguir com os demais testes. O controle positivo indometacina (10 mg/kg v.o.) reduziu o número de contorções para $31,82 \pm 5,24$. **Este teste é um modelo típico para o estudo da dor inflamatória, sendo específico mas não seletivo.** A irritação local provocada pela aplicação intraperitoneal do ácido acético desencadeia a liberação de mediadores que contribuem para o desenvolvimento da dor inflamatória. O LQFM 202 foi capaz de produzir redução

dose dependente no número de contorções dos animais, sugerindo um efeito antinociceptivo periférico (PINHEIRO et al., 2011).

O teste de dor induzida pela formalina avalia duas fases de sensibilidade dolorosa, a neurogênica e a inflamatória. Na primeira fase (0-5 minutos) do teste de dor induzida pela formalina, os tratamentos com LQFM 202 ou morfina reduziram o tempo de reatividade a dor em 24,9 e 95,9 %, respectivamente. O tratamento com a indometacina não foi capaz de reduzir significativamente o tempo de reatividade nesta fase, quando comparado ao grupo veículo ($61,2 \pm 3,4$ s). Na segunda fase (15-30 minutos), LQFM 202, reduziu o tempo de reatividade à dor em 44,2 %. Os controles positivos indometacina e morfina reduziram o tempo de reatividade a dor em 58,5 e 98,6 %, respectivamente, quando comparado ao veículo ($193,9 \pm 5,9$ s). Os resultados obtidos nesse teste sugerem que o composto LQFM 202 possivelmente induz resposta central e periférica, sendo a resposta periférica mais acentuada.

O teste de placa quente é um teste nociceptivo por indução térmica. O mesmo é utilizado para verificar se um agente analgésico tem algum efeito desencadeado por mecanismos contrais (Yong Ye, Mingyang Li & Xuelan Chen, 2013). LQFM 202 não alterou a latência ao estímulo térmico em relação ao veículo (controle positivo), o que sugere que o mesmo possui ação periférica.

Efeitos antinociceptivos foram confirmados em testes in vivo, que mostraram que este novo composto tem potencial terapêutico para o desenvolvimento de drogas analgésicas. Entretanto, faz-se necessários mais estudos para que os possíveis mecanismos envolvidos sejam identificados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DOURADO, E. *et al.* Pain and placebo effect. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Pernambuco. v.4, n.3, p. 197-203, jul/set. 2004.

HWANG, S.H. *et al.* Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. Curr Med Chem. Califórnia v.20, n.13, p. 1783-99, jul. 2013.

KLAUMANN P.R.; WOUK A.F.P.F.; SILLAS T. Pathophysiology of pain. Archives of Veterinary Science. América do Norte. v.91, n.1, p. 1-12, jan. 2008.

PINHEIRO, B.G. *et al.* Chemical composition, antinociceptive and anti-inflammatory effects in rodents of the essential oil of *Peperomia serpens* (Sw.) Loud. Journal of Ethnopharmacology. Santa Catarina. v.138, n.2, p. 479-486, nov. 2011.

LOEZER, J.D.; MELZACK R. Pain an overview. Acta Anaesthesiol Scand. Canadá. v.43, n.9, p. 880-884, out. 1999.

VACHER, P.J.; DUCHÉNE-MARULLAZ, P.; BARBOT, P. Apropos de Quelques Produits Usuels-Comparaisomm de lux Méthodes d'étude des Analgésiques. *Med. Exp*, p.51-58, 1964.

VERRI W.A. Jr. *et al.* Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development. *Pharmacology & Therapeutics*. v.112, n.1, p. 116-138, mai. 2006.

WOOLFE, G.; MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*v.80, n.3, p. 300 - 307, mar. 1944.

Ye, Y.; Li, M.; Chen X. Antinociceptive activity and pathway of the pallanalgesin isolated from venom of *Agkistrodon halys* (Pallas). *Pharmaceutical Biology*. v.209, n.8, p. 987-996, jun. 2013.