

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

¹Egressas do curso de Farmácia da UniEVANGÉLICA

²Professor titular de Farmácia do curso de Farmácia da UniEVANGÉLICA

*Trabalho do PBIC – UniEVANGÉLICA 2017-2018

Visando manter o equilíbrio homeostático os organismos vivos possuem mecanismos adaptativos para responder a estímulos agressivos, sejam eles: físicos (queimadura, radiação, trauma), biológicos (microorganismo, reações imunológicas) ou químicos (substância caustica). Esta resposta inclui uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas coletivamente denominadas inflamação (VOLTARELLI, 1994). O processo inflamatório envolve uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, que incluem: extravasamento de fluídos, ativação enzimática, migração celular, liberação de mediadores, sensibilização e ativação de receptores, lise e reparo tecidual (CARVALHO, 1998).

No mercado farmacêutico existem duas grandes classes de fármacos antiinflamatórios: os Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os Anti-inflamatórios esteroides. Os AINEs são os mais utilizados no tratamento de inflamação e dor inflamatória. Os AINEs não seletivos, assim como, os coxibes de segunda geração, não estão livres de causar danos gastrointestinais e cardiovasculares graves aos usuários, que resultam de um desequilíbrio nos níveis de eicosanóides (HWANG, et al, 2013). Desta forma, inúmeros são os trabalhos de pesquisas que buscam sintetizar e avaliar farmacologicamente novas moléculas anti-inflamatórias.

Portanto, dentre os pontos de relevância do desenvolvimento deste trabalho, podemos citar a possibilidade de obtermos conhecimentos científicos que permitam o desenvolvimento de um novo fármaco, que venha se tornar uma alternativa terapêutica para o tratamento do processo inflamatório e doloroso.

O presente estudo teve como objetivo, avaliar a atividade farmacológica, do derivado de piperazínico, sintetizado no Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal da Faculdade de Farmácia (LQFM 202) – UFG, utilizando diferentes métodos para avaliação do efeito anti-inflamatório.

Metodologia: Dor Induzida pela Formalina: Foram utilizados grupos experimentais de camundongos (n= 8) 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 μ L de formalina 3% v/v (formaldeído 1,2% v/v). Após a injeção do agente flogístico, os camundongos foram colocados em uma caixa de acrílico, e um espelho foi colocado sob esta caixa para permitir a observação sem impedimentos da pata injetada com formalina por 30 min. O tempo de reação dolorosa (tempo de lambida) foi avaliado em dois períodos: 0 a 5 minutos, na primeira fase, onde a dor neurogênica é causada pela estimulação direta dos nociceptores e de 15 a 30 minutos, na segunda, onde a dor inflamatória é causada pela liberação de mediadores inflamatórios.

Teste de Randall-Selitto: Os grupos de animais (n=10) foram tratados pela via oral com veículo (DMSO 10%, 10 mL/kg), LQFM 202 (50 mg/kg) ou indometacina (10 mg/kg). Uma hora após o tratamento, os animais receberam uma injeção intraplantar na pata posterior direita, contendo 10 μ L de carragenina (1%). A pata posterior esquerda foi utilizada como controle, e recebeu uma injeção contendo o mesmo volume (10 μ L) de solução salina (NaCl 0,9%). A hipernocicepção foi avaliada nos intervalos de tempo de 0, 1, 2, 3, e 4 horas, após a injeção da carragenina.

Resultados: Na segunda fase (15-30 min) do teste, o tratamento com LQFM 202, reduziu o tempo de reatividade à dor em 44,2 %, respectivamente, 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).

A hipernocicepção foi avaliada de acordo com a diferença de limiar nociceptivo entre as patas posteriores dos animais, onde a pata esquerda foi utilizada como controle. Os animais que foram tratados com LQFM 202 e com indometacina, obtiveram menor diferença do limiar nociceptivo, em todos os tempos, quando comparada com a diferença dos animais tratados com veículo. No tempo de 1 hora a diferença foi de 131 \pm 4g; 121 \pm 5g e 111 \pm 3g, nos animais tratados com veículo, LQFM 202 e indometacina, respectivamente. No tempo de 2 horas a diferença foi de 131 \pm 4g; 116 \pm 4g e 110 \pm 4g, nos animais tratados com veículo, LQFM 202 e indometacina, respectivamente. No tempo de 3 horas a diferença foi de 122 \pm 5g; 98 \pm 4 e 103 \pm 3, nos animais tratados com veículo, LQFM 202 e indometacina, respectivamente. No tempo de 4 horas a diferença foi de 117 \pm 3g; 99 \pm 4 e 100 \pm 3g, nos animais tratados com veículo, LQFM 202 e indometacina, respectivamente.

Esses resultados mostram que o tratamento com LQFM 202 reduziu significadamente reações inflamatórias, o que evidencia o efeito antiinflamatório da molécula em estudo. Em pesquisa, Batista (2017) obteve resultados semelhantes aos resultados do presente estudo, onde os métodos

utilizados para avaliação do efeito anti-inflamatório são equivalentes e as moléculas estudadas em ambas pesquisas são candidatas a protótipos de drogas derivadas de pirazólicos.

Os derivados piperazínicos representam uma importante classe de compostos químicos com unidades estruturais privilegiadas favorecendo um amplo espectro de atividades biológicas e presentes em fármacos de diferentes classes terapêuticas como, por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, entre outras. (SILVA, 2015)

Com o intuito de avaliar as possíveis respostas anti-inflamatórias do composto LQFM – 202, o primeiro método utilizado foi o teste de formalina, que permite avaliar dois tipos de dor, a de origem neurogênica (durante os primeiros 5 minutos), que ocorre devido à estimulação direta nas terminações nociceptivas, e a de origem inflamatória (no período de 15 a 30 minutos), que está relacionada com o envolvimento de vários mediadores pró-inflamatórios como histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas, taquicininas e glutamato responsáveis pela estimulação de nociceptores. (Silva, 2015). Posteriormente foi empregado o método Randall-Selitto, um modelo experimental que é utilizado para a avaliação da hipernocicepção, que se fundamenta na indução de hiperalgesia e pressão crescente exercida na pata do animal. Este teste é baseado no princípio de que a inflamação diminui o limiar de reação à dor e que essa redução pode ser modificada por analgésicos. (SILVA et al., 2013).

REFERÊNCIAS:

BATISTA, D. C. et al. Anti-inflammatory effect of a new piperazine derivative : (4-methylpiperazin-1-yl)(1-phenyl-1 H -pyrazol-4-yl) methanone. p. 217–226, 2018.

CARVALHO, W. A. e LEMÔNICA, L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos. Rev. Bras. Anestesiologia. v. 48: 2: 137 – 158, 1998.

HWANG S.H., WECKSLER A.T., WAGNER K., HAMMOCK B.D. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. Curr Med Chem. 20(13):1783-99, 2013.

LAGES, A.S.; ROMEIRO, N. C.; FRAGA, C. A. M. E BARREIRO, E. J. Inibidores seletivos de prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2): nova estratégia para o tratamento da inflamação. Quím. Nova. v: 21, n: 6, p. 761-771, 1998.

SILVA, P. D. Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de 4-((1- fenil-1h-pirazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato: um novo derivado piperazínico. Universidade Federal de Goiás – Instituto de ciências biológicas – Programa de pós-graduaçãoi em ciências biológicas – 2015.

SILVA, J. C. et al. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão Experimental models for evaluation of antinociceptive activity of natural products : a review. v. 94, n. 1, p. 18–23, 2013.