

# ESTUDO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTINOCICEPTIVA DE NOVOS DERIVADOS ISOXAZOLINA-ACILHIDRAZONAS

Alane Dornelas de Castro<sup>1</sup>; Teresinha Gonçalves da Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas - DB – UFRPE; E-mail: alanecastro@hotmail.com

<sup>2</sup>Docente/pesquisador do Depto de antibióticos. – DANTI – UFPE. E-mail: teresinha100@gmail.com

**Sumário:** A inflamação é uma resposta provocada por diversos fatores como patógenos, danos físicos, isquemia, injúrias tóxicas ou autoimune com a finalidade de proteger o organismo. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de um novo derivado isoxazolina-acilhidrazona (R-151). Para a avaliação das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva foram usados os modelos de pleurisia induzida por carragenina, nocicepção induzida por ácido acético e o teste de formalina. No teste da pleurisia induzida por carragenina todas as doses testadas (1, 10 e 30 mg/kg) apresentaram inibição de 62%, 72% e 74%, respectivamente. Na contorção induzida por ácido acético, a substância inibiu o número de contorções em relação ao grupo controle, na dose de 1, 10 e 30 mg/kg de 16%, 49% e 41%, respectivamente. A dose escolhida para a realização de testes posteriores foi a de 10 mg/kg. No teste de formalina, R-151 na dose de 10 mg/kg reduziu o tempo que o animal passou lambendo a para injetada com o agente flogístico em comparação ao grupo controle. Desta forma, os resultados indicam que o derivado R-151 apresentou atividades anti-inflamatória e antinociceptiva promissoras.

**Palavras-chave:** inflamação; nocicepção; pleurisia;

## INTRODUÇÃO

Inflamação é um evento complexo que envolve mudanças nos tecidos vascularizados como resposta a danos teciduais, infecções ou reações imunológicas. Este processo é orquestrado pela interação entre vários mediadores químicos e células inflamatórias (SACCA, CUFF, RUDDLE 1997). O desenvolvimento da resposta inflamatória comumente é acompanhado de uma sensação dolorosa. A dor é um processo fisiológico, ela permite que o indivíduo tenha consciência de que sua integridade está sendo ameaçada ou que ocorre alguma disfunção em seu organismo (ROCHA et al, 2007; NETO, COSTA, SIQUEIRA, 2009). São numerosos os artigos científicos que relatam a atividade biológica de moléculas contendo o núcleo isoxazolina, dentre as quais podemos destacar as atividades anticâncer, anti-HIV, antimicótica, anti-inflamatória e anticonvulsivante. Fato semelhante acontece com os derivados acilhidrazônicos, onde há relatos em que estes compostos apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas (MENDES, 2010). Portanto, o presente estudo investigou as propriedades anti-inflamatória e antinociceptiva do novo composto isoxazolina-acilhidrazona (R-151).

## MATERIAIS E MÉTODOS

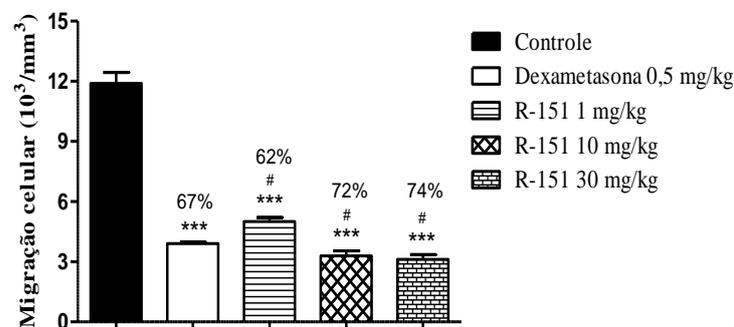
O derivado R- 151 foi fornecido pelo Prof. Antônio Rodolfo de Faria, do Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos (LASOF) da UFPE. Foram utilizados camundongos adultos albinos swiss (*Mus musculus*) machos provenientes do Biotério do Departamento

de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Foram utilizados grupos de seis animais. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE), sob protocolo de número 23076.018987/2012-82.

Os animais foram avaliados em modelos de nocicepção (contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina) e inflamação (pleurisia). Para avaliação da atividade, diferentes grupos de animais receberam tratamento, por via oral, com veículo (controle negativo), fármaco padrão (controle positivo) e diferentes doses do derivado (1, 10 e 30 mg/Kg).

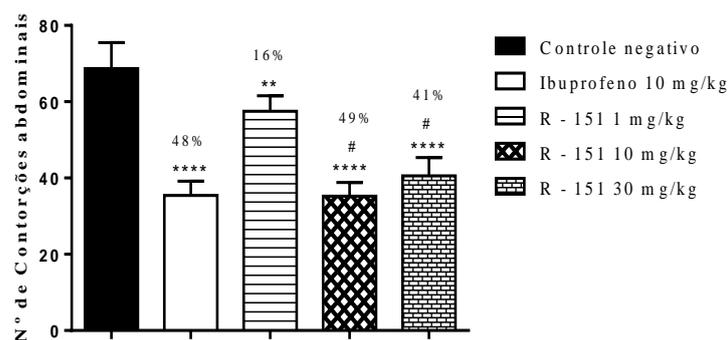
## RESULTADOS

**Pleurisia induzida por carragenina:** o composto R-151 na dose de 1, 10 e 30 mg/kg inibiu a migração celular em 62%, 72% e 74%, respectivamente. O composto também nas doses de 10 e 30 mg/kg mostrou atividade similar a dexametasona (67%).



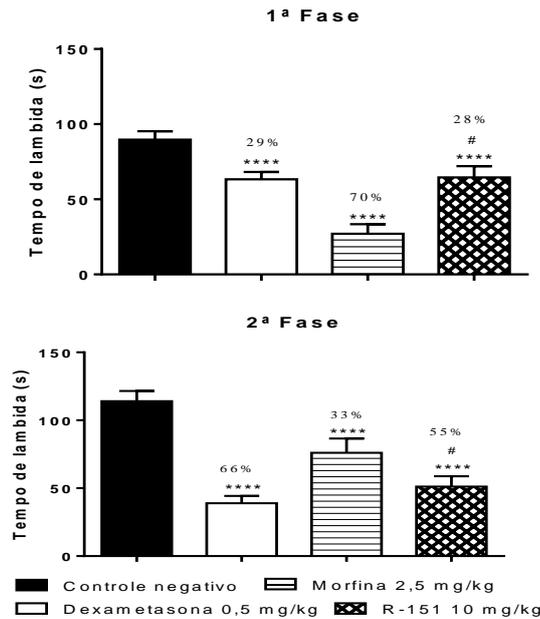
**Figura 1** – Efeito do R-151 sobre a pleurisia induzida por carragenina 1%. Valores expressos em média ± DP representam a migração de polimorfonucleares para a cavidade pleural (n = 6), \*\*\* p <0.001 v.s controle. # - não significativo v.s dexametasona. ANOVA, teste de Bonferroni.

**Contorção induzida por ácido acético:** R-151 nas doses de 1, 10 e 30 mg/kg promoveram redução no número de contorções abdominais com inibição de 62%, 72% e 74%, respectivamente. Para a realização dos testes de formalina foi escolhida a dose de 10 mg/kg por ter apresentado atividade semelhante a dose de 30 mg/kg e Ibuprofeno



**Figura 2** - Efeito do R-151 sobre a contorção induzida por ácido acético. Valores expressos em média ± DP representam o número de contorções induzidas por ácido acético 1% (n = 6), \*\* p <0.01, \*\*\*\* p <0.0001 v.s controle. # - não significativo v.s ibuprofeno. ANOVA, teste de Bonferroni.

**Teste de formalina:** R-151 na dose 10 mg/kg (28%) reduziu o tempo de lambida na primeira fase (0-5 min) e não apresentou diferenças significativas em comparação a dexametasona (29%). Na segunda fase (15-30 min), o percentual de inibição para R-151, exametasona e morfina foi 55%, 66% e 33%, respectivamente.



**Figura 3** – Efeito do R-151 sobre nociceção induzida por formalina 2,5%. Valores expressos em média  $\pm$  DP (n = 6), \*\*\*\* p <0.0001 v.s controle. # - não significativo v.s dexametasona. ANOVA, teste de Bonferroni.

## DISCUSSÃO

A pleurisia está associada a uma acentuada reação inflamatória nas vias respiratórias, e é reproduzida experimentalmente através da administração de agentes pró- inflamatórios na cavidade pleural (DALMARCO; FRODE, 2007; MOORE et al., 2010). Após a administração de carragenina na cavidade pleural, o processo inflamatório que se segue apresenta uma fase inicial (4 h) caracterizada pela liberação de mediadores químicos como a histamina, bradicinina e prostaglandinas, e uma fase tardia (48 h), que envolve principalmente PAF e leucotrienos. O composto R-151 reduziu a migração de polimorfonucleares pela inibição de mediadores pró-inflamatório envolvidos neste modelo experimental.

O teste de contorção abdominal induzida pelo ácido acético é um modelo inespecífico utilizado para avaliar a atividade analgésica de várias substâncias de ação central e periférica (COLLIER et al., 1967). O ácido acético causa a liberação de mediadores endógenos como PGE<sub>2</sub>, histamina, bradicinina e serotonina (GUO et al., 2008). O composto R-151 reduziu o número de contorções pela inibição de mediadores inflamatórios liberados pelo ácido acético.

A injeção intraplantar de formalina permite avaliar dois tipos distintos de nociceção (BENEDITO, 2009). A primeira fase (origem neurogênica - 0-15 minutos) é caracterizada pela ativação direta de nociceptores, levando a ativação das fibras C e liberação de substância P (SHIBATA et al., 1989). A segunda fase (origem inflamatória - 15-60 minutos) está associada à liberação de mediadores endógenos locais, serotonina, bradicinina e histamina que geram respostas inflamatórias responsáveis pela ativação e sensibilização de aferentes primários (BENEDITO, 2009; SANTOS, 2008). O composto R-151 demonstrou atividade analgésica em ambas fase indicando ação sobre a dor de origem central e inflamatória.

## CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que o derivado isoxazolina-acilhidrazona R-151 apresentou atividade anti-inflamatória e antinociceptiva

pois reduziu a migração leucocitária para cavidade pleural e diminuiu a resposta álgica de origem central e inflamatória. No entanto são necessário mais estudos para confirmar a eficácia dessa substância no tratamento da inflamação e da dor.

### AGRADECIMENTOS

Ao programa CNPq/PIBIC e a CAPES pela bolsa de iniciação científica concedida.

### REFERÊNCIAS

BENEDITO, RB. Efeito antinociceptivo do monoterpene (S)-(-)-álcool perfílico em camundongos. 2004. 83 p. (Dissertação) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

COLLIER, H. O. J.; DINNEN, L. C.; JOHNSON, C. A.; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **British Journal of Pharmacology**. v.32, n.2, p. 295-310. 1968.

DALMARCO, E. M.; FRODE, T. S. In vivo effects of cyclosporin a on expression of adhesion molecules in tissues in mice. **Frontiers of Medical & Biological Engineering**. v.9, p. 111-123. 2007.

SACCA, R.; CUFF, C.A.; RUDDLE, N. H. Mediators of inflammation. **Current Opinion in Immunology**. v.9, n.6, p. 851-857. 1997.

GUO, L.; LI, J.; YE, H.; ZHENG, R.; HAO, X. J.; CHEN, W. Y.; JÜ, R.; YAO, Y. R.; YANG, H. F.; YU, X. L.; YE, C. Y.; ZHANG, D. C. Anti-inflammatory and analgesic potency of carboxyamidotriazole, a tumoristatic agente. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.325, p. 10-16, 2008.

MENDES, C. C. B. Síntese e avaliação das atividades antinociceptiva e antichagásica de hidrazonas e semicarbazona derivadas do novo heterociclo pirrolidina [1,2-d][1,2,4]-2-oxadiazolina. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

MOORE, A. R.; AYOUB, S. S.; SEED, M. P. Cyclooxygenase enzymes and their products in the carrageenan-induced pleurisy in rats. **Methods Molecular Biology**, v.644, p. 201-205, 2010.

ROCHA, A. P. C.; KRAYCHETE, D. C.; LEMONICA, L.; CARVALHO, L. R.; BARROS, G. A. M.; GARCIA, J. B. S.; SAKATA, R. K. **Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization**. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.57, n.1, p. 94-105, 2007.

SHIBATA, M.; OHKUBO, T.; TAKAHASHI, H.; INOKI, R. Modified formalina test: characteristic biphasic pain response. **Pain**, v.38, p. 347-352, 1989.