

Mecanismo de ação Analgésico-antiinflamatório de alguns derivados de (-)-cubebina

Thais C. Lima(IC)¹, Eveline S. Costa, (IC)¹, Rosangela da Silva(PQ)¹, Paulo M. Donate(PQ)³, Cleufa C. Belati(PG)¹, Jamile F. Medola(IC)¹, Ademar A. da Silva Filho(PG)², Adriana H.C. Vinhólis(PQ)¹, Vanessa A. Souza(PG)¹, Ana C. Pereira(PG)¹, Vanessa A. Royo(PG)², Wilson R. Cunha(PQ)¹, Jairo K. Bastos(PQ)², Márcio L.A. Silva, (PQ)^{1*}

¹Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade de Franca, Av. Dr. Armando Salles Oliveira, 201, Pq. Universitário, CEP: 14404-600, Franca-SP, Brasil; ²Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil; ³Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil;

Palavras Chave: derivados semi-sintéticos; lignanas; inflamação;

Introdução

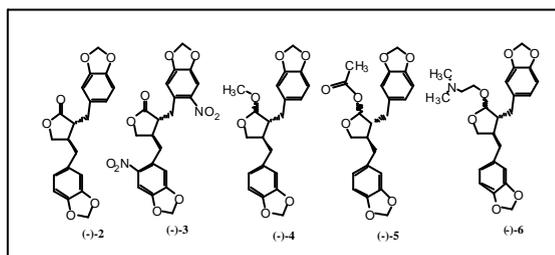


Figura 1. Estruturas químicas dos derivados de (-)-cubebina: (-)-hinoquinina **2**, (-)-6,6'-dinitroinoquinina **3**, (-)-O-metilcubebina **4**, (-)-(-)-O-acetilcubebina **5** e (-)-O-N,N-dimetilamino-etil-cubebina **5**.

Resultados e Discussão

A administração de PGE2 (50µg/pata) e histamina (50µg/pata) na pata de rato produziram expressiva resposta edematogênica, com efeito, observado na 3ª hora para a PGE2 e na 1ª, 2ª e na 3ª hora para histamina (**Figuras 2e 3**).

Os tratamentos prévios com os derivados de (-)-cubebina (**1**) [(-)-**2**, (-)-**3**, (-)-**4**, (-)-**5** e (-)-**6**] na dose de 30mg/Kg, v.o., inibiram significativamente a formação de edema induzido por PGE2 e histamina ($p < 0,05$). Observou-se que os derivados (-)-**3**, (-)-**6** foram mais eficazes em reduzir o edema induzido por PGE2, (**Figura 2**) enquanto que os derivados (-)-**4** e (-)-**5** foram menos eficazes em inibir o edema. No entanto, deve-se destacar que o derivado (-)-**2** não se mostrou eficiente em reduzir o edema induzido por PGE2, tal como o fez quando o mesmo foi induzido por carragenina. Outro mediador utilizado neste estudo foi à histamina. Assim, observou-se que tratamentos prévios com os mesmos derivados de (-)-cubebina (**1**) na mesma dose de 30mg/Kg, v.o., inibiram histamina na 3ª hora após a formação do edema. Esse efeito foi similar ao observado para o controle positivo ciproheptadina (**Figura 3**). No entanto, destaca-se o efeito do derivado (-)-**3**, o qual foi mais eficiente inibindo o edema na 1ª e 2ª, momentos do processo inflamatórios onde se tem as maiores quantidades de histamina, visto que esta é o mediador desencadeador de todo o processo inflamatório. Os resultados obtidos para o derivado (-)-**3** foram

similares ao efeito observado pela ciproheptadina. Os derivados (-)-**6** e (-)-**2** tiveram efeito moderado, sugerindo que as modificações realizadas na estrutura química da (-)-cubebina, isto é, a inserção

de grupos nitro nas posições 6 e 6' dos anéis metilenodioxibenzeno, foram eficientes para potencializar o efeito anti-edematogênico inicialmente descrito para (-)-cubebina, que de acordo com os resultados obtidos parecem agir bloqueando receptores de histamina e prostaglandinas.

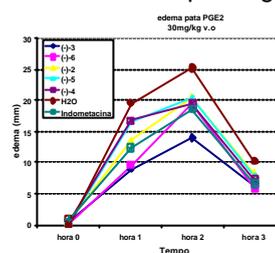


Figura 2 Edema de pata utilizando Prostaglandina E2 (PGE2) como mediador químico e indometacina como padrão antiinflamatório específico.

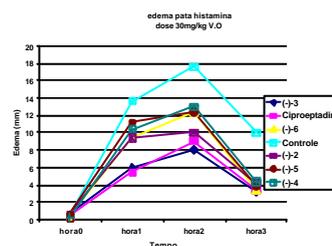


Figure 3. Edema de pata utilizando Histamina como mediador químico e ciproheptadina como padrão antiinflamatório específico.

Agradecimento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP Processo ^a 98/14956-7, 01/13656-4, 01/12006-6, 05/01550-8, 05/00494-7 e 05/00464-0).