

## Avaliação da atividade analgésica e antiinflamatória do LASSBio-753.

Paulo Gustavo B. D. Nascimento<sup>1</sup> (PQ)\*, Ieda Regina dos Santos<sup>2</sup> (TC), Lídia Moreira Lima<sup>3</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>3</sup> (PQ), Fernando de Queiróz Cunha<sup>2</sup> (PQ), Sérgio Henrique Ferreira<sup>2</sup> (PQ)

\*pbarboni@unb.br

<sup>1</sup> Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB), Ceilândia.

<sup>2</sup> Laboratório de Dor e Inflamação, Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto.

<sup>3</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio<sup>®</sup>), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro.

Palavras Chave: hipernocicepção, inflamação, ftalimida acilidrazôna

### Introdução

A dor pode ser definida como a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva. A dor de origem inflamatória resulta basicamente da interação entre o tecido danificado e os neurônios sensoriais nociceptivos periféricos por meio da participação de mediadores inflamatórios (e.g. prostaglandinas e aminas simpáticas), iniciam-se os mecanismos periféricos neuronais da dor inflamatória. Esses mecanismos são representados principalmente por vias metabólicas de sinalização intracelular, com a participação de enzimas e de segundos-mensageiros intracelulares, culminando na modulação da atividade de canais iônicos.

A busca de fármacos que atuem nestes mecanismos é contínua, pois o tratamento da dor é um problema de saúde mundial. Em uma iniciativa de cooperação entre as principais instituições de ensino superior e pesquisa do Brasil, demonstramos aqui alguns resultados da caracterização farmacológica de uma entidade química nova, o LASSBio-753, um derivado ftalimídico acilidrazônico com potencial analgésico.

### Resultados e Discussão

O LASSBio-753 foi planejado e sintetizado por hibridação molecular entre os protótipos talidomida e inibidores LASSBio da enzima ciclooxigenase, sendo obtido com rendimento satisfatório e caracterizado utilizando ressonância magnética nuclear (RMN) de Hidrogênio (<sup>1</sup>H) e Carbono (<sup>13</sup>C) e infravermelho (IV). O potencial analgésico e antiinflamatório do LASSBio 753 foi avaliado em diferentes modelos de hipernocicepção inflamatória em ratos *Wistar* e camundongos BALB-C obtidos no Biotério Central da USP-RP e mantidos no Biotério do Departamento de Farmacologia da FMRP, sob condições de temperatura e ciclo claro/escuro controlados, com livre acesso à comida e água, antes de serem submetidos aos ensaios biológicos.

Diferentes ensaios foram realizados com diversos modelos de dor e inflamação, visando caracterizar o

perfil analgésico e antiinflamatório do LASSBio-753 e compará-lo a outros analgésicos e antiinflamatórios disponíveis no mercado, com diferentes mecanismos de ação.

Apresentamos na Tabela 1, alguns dos resultados demonstrando a atividade analgésica em um modelo de hipernocicepção aguda. O LASSBio-753 não apresentou atividade nos modelos de edema de pata e de migração leucocitária peritoneal utilizados.

**Tabela 1.** Dose efetiva 50 (ED<sub>50</sub>) para o teste hipernocicepção mecânica induzida por carragenina (100 mg/pata). Os tratamentos foram administrados por via oral (v.o.), 30 minutos antes da administração intraplantar (i.pl.) de carragenina; morfina (intraperitoneal) foi administrada 2 horas e 30 minutos após a carragenina. A intensidade de hipernocicepção foi avaliada pelo método de pressão constante<sup>1</sup> na terceira hora após a administração i.pl. de carragenina.

Substância	% de inibição	ED <sub>50</sub> (mmol)
Dipirona sódica	100	0,90
Diclofenaco de potássio	40	0,019
Paracetamol	60	0,99
Morfina	100	0,0098
LASSBio753	100	0,21

### Conclusões

O LASSBio 753 não inibe a ação edematogênica e a migração celular elicitada por diferentes substâncias pró-inflamatórias, no regime de doses utilizado. A atividade analgésica em modelos de dor aguda e de origem imune, no entanto, é comparável a outros analgésicos comerciais, demonstrando a validade desta estratégia de hibridação molecular.

### Agradecimentos

INCT-INOVAR (CNPq n° 573.564/2008-6), CNPq (n° 310.149/2006), FAPERJ n° E-26/170.020/2008.

<sup>1</sup> Funez, M.I., et cols. PNAS 2008, 105, 19038.