

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO Z5454, UM INIBIDOR DA PGE₂ SINTASE

Bruno Cerqueira da Silva¹; Flávia Oliveira de Lima²; Dênis de Melo Soares³

1. Bolsista PROBIC/UEFS. Graduando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Feira de Santana, email: farma.bruno@yahoo.com.br
2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, email: flavia_lima2000@yahoo.com.br
3. Colaborador, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, email: denisms@ufba.br

PALAVRAS-CHAVE: PGE₂ sintase; antinocicepção; modelagem molecular.

INTRODUÇÃO

A dor constitui a principal causa de sofrimento, incapacitação para o trabalho e ocasiona graves consequências psicossociais e econômicas. No contexto mundial, a dor reduz a qualidade de vida de milhões de pessoas, sendo uma das razões mais comuns de procura por serviços médicos (KIPEL, 2004). Portanto, devido a sua alta prevalência, muitos estudos têm sido desenvolvidos em busca de novas opções terapêuticas para o controle da dor.

Atualmente, as drogas mais extensivamente utilizadas para o tratamento de dor são os anti-inflamatórios e analgésicos. Entretanto, em muitos casos, esses fármacos disponíveis no mercado induzem inúmeros efeitos colaterais e alguns pacientes são refratários a essa terapia farmacológica (CHOPA DE E MULLA, 2010). Essa situação ressalta a necessidade de desenvolvimento de novos analgésicos, com reduzidos efeitos indesejados e efetivos no controle da dor.

Entre as diversas estratégias utilizadas para a introdução de novos fármacos na terapêutica, as modificações moleculares mostram-se promissoras. Estas consistem na transformação química de moléculas conhecidas, com o objetivo de aumentar potência e segurança, garantindo assim um melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Deste modo, o presente trabalho tem como finalidade avaliar a atividade antinociceptiva do composto inibidor da PGE₂ sintase obtido pela técnica de modelagem molecular.

METODOLOGIA

Obtenção da molécula

O composto Z5454 foi obtido por técnicas de modelagem molecular e sintetizado pelo grupo do Professor Denis de Melo Soares da Universidade Federal da Bahia.

Animais

Os experimentos foram realizados utilizando camundongos Swiss machos (25-30 g), provenientes da Universidade Estadual de Feira de Santana. Os animais foram alojados a 22 ± 2°C, sob um ciclo claro/escuro de 12h e com livre acesso a comida e água *ad libitum* até o uso. Todos os experimentos foram realizados de acordo com o protocolo da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) para a utilização de animais na investigação da dor (ZIMMERMANN, 1983) e com a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana. Foram feitos todos os esforços para minimizar o número de animais utilizados e seu desconforto.

Teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Os animais foram tratados por via intravenosa com 1 ou 10 mg/kg de Z5454 diluído em solução Pluronic F68 5%, ou solução Pluronic F68 5% (grupo de controle negativo) antes da

administração intraperitoneal de ácido acético (0,8% v/v, 10ml/kg). A administração de morfina subcutânea (5mg/kg) foi utilizada como fármaco de referência, 40 minutos antes do estímulo nociceptivo. A resposta de contorção consiste numa extensão do músculo abdominal juntamente com um alongamento dos membros posteriores (COLLIER et al., 1968). A intensidade de nocicepção foi quantificada em número de contorções abdominais durante os 30 minutos seguintes à injeção de estímulo.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente e representados como média \pm E.P.M de seis animais por grupo, sendo os grupos experimentais comparados pelo teste one-way ANOVA, seguido do teste Bonferroni. O nível de significância foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da atividade antinociceptiva da z5454 foi inicialmente feita pelo teste de contorções abdominais induzida pelo ácido acético. A administração intravenosa da z5454 nas doses de 1 mg/kg ($49,50 \pm 7,11$) e 10mg/kg ($58,67 \pm 6,75$) não resultou numa inibição significativa ($p > 0,05$) do número de contorções induzidas pelo ácido acético comparada ao grupo controle ($60,17 \pm 6,91$). A morfina (5mg/kg, s.c.), um analgésico opióide usado como referência, produziu uma inibição significativa ($0,17 \pm 0,17$) no número de contorções ($p < 0,0001$).

De maneira resumida, drogas analgésicas podem ser divididas em duas categorias: aquelas que possuem alvos com ação periférica, reduzindo ou inibindo a ativação das terminações nociceptivas e da transmissão do impulso aferente, e as que atuam em sítios centrais, interferindo diretamente com a condução do estímulo nociceptivo ou com a percepção ao estímulo doloroso. Embora o modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético seja de nocicepção simples e pouco específico, permite avaliar justamente a atividade antinociceptiva de várias substâncias que atuam tanto à nível central quanto periférico, o que o torna amplamente utilizado como triagem para avaliação e busca de novos compostos com propriedades analgésicas (COLLIER et al., 1968).

Quando se administra o ácido acético, pode-se observar uma resposta que depende não só de neurotransmissores, mas também, das interações de diversos neuromoduladores, e por isso torna-se um modelo sensível às substâncias analgésicas de ação central e/ou periférica com os mais variados mecanismos de ação (PERAZA et al., 2007). Além disso, o ácido acético promove em nível celular, a ativação de canais catiônicos não seletivos, localizados principalmente na pele e vísceras (LAPA et al., 2009), e indiretamente causa a liberação de mediadores algésicos endógenos, incluindo a bradicinina, serotonina, histamina e as prostaglandinas, entre outros, que causariam a estimulação dos neurônios nociceptivos e, conseqüentemente, a indução da dor, resultando no comportamento nociceptivo caracterizado pela contorção abdominal. A administração intravenosa do composto z5454 não foi capaz de provocar uma redução do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Como este teste apresenta alta sensibilidade, capaz de detectar compostos com baixo potencial analgésico, não foi necessária a continuação de outros testes propostos no plano de trabalho para a molécula z5454.

CONCLUSÃO

A molécula z5454, não apresentou atividade antinociceptiva no teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Como o z5454 não apresentou atividade antinociceptiva, não houve necessidade da continuidade dos experimentos propostos no plano de trabalho.

REFERÊNCIAS

- CHOPADE, A. R.; MULLA, W. A. 2010. “Novel strategies for the treatment of inflammatory hyperalgesia”. *Eur J Clin Pharmacol* 66 (5):429-44.
- COLLIER, H. O. *et al.* 1968. “The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse”. *Br J Pharmacol Chemother* 32 (2): 295-310.
- KIPEL, A. G. B. 2004. “Prevalência da dor: mitos, medos e desacertos relacionados ao uso de analgésicos opiáceos”. *Texto e Contexto Enfermagem* 13 (002).
- LAPA, F. da R.; GADOTTI, V. M.; MISSAU, F. C. *et al.* 2009. Antinociceptive properties of the hidroalcoholic Extract and the Flavonoid Rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. *Journal compilation. Nordic Pharmacology Society. Basic and Clinical Pharmacology*, v.104, p. 306-315.
- PERAZA, G. G., RODRIGUES, S. T., MEDEIROS, S. H. L., MUCCILLO-BAISCH, A. N. *O uso de modelos animais para avaliar o potencial antinociceptivo dos de origem natural*. VITTALLE, Rio Grande, v. 1, n. 19, p. 35 – 44, 2007.
- ZIMMERMANN, M. 1983. “Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals”. *Pain* 16 (2): p. 109-10.