

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DE COMPOSTOS 2-(4-FLUORFENIL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA

ARTHUR HIPOLITO DA SILVA NEVES¹; DANIEL SCHUCH DA SILVA²; WILSON JOÃO CUNICO FILHO²; ADRIANA LOURENÇO DA SILVA³

¹PPGBBIO, CCQFA, Universidade Federal de Pelotas – arthur_hipolito@live.com

²Laboratório de Química Aplicado a Bioativos – CCQFA, Universidade Federal de Pelotas – danielschuch08@gmail.com

³Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Universidade Federal de Pelotas – adrilourenco@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos analgésicos opióides e não opióides estão entre os medicamentos mais empregados no alívio da dor (algesia) acompanhada ou não de processo inflamatório (CAMU & VANLERSBERGHE, 2002; CHANG *et al.*, 2014). Entretanto, os efeitos secundários desses agentes usados cronicamente, comprometem a adesão do paciente ao tratamento farmacológico (CHANG *et al.*, 2014; KURITA & PIMENTA, 2003). Assim, tem-se buscado desenvolver fármacos mais eficazes e seguros, com reduzidos efeitos adversos, proporcionando a seus usuários maior probabilidade de sucesso terapêutico.

Atualmente, utilizando o planejamento molecular, novos compostos sintéticos estão sendo criados para uso medicinal (VERÇOZA *et al.*, 2009). Entre estes, destacamos os compostos contendo 1,3-tiazolidin-4-ona, devido a seu baixo custo, versatilidade de obtenção, ampla variedade estrutural e extenso espectro de atividades biológicas (LIESEM *et al.*, 2008; TRIPATHI *et al.*, 2014). Alguns estudos apontaram ações analgésicas e antiinflamatórias, inclusive exercendo seletividade sobre a enzima COX-2 (TRIPATHI *et al.*, 2014), ou seja, com menor probabilidade de efeitos adversos.

Desse modo, buscando contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos, o presente estudo avaliou o potencial analgésico de quatro compostos 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-ona em modelo de nocicepção aguda induzida por estímulo térmico em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese dos compostos

Para este estudo foram sintetizados quatro 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-onas com diferentes substituintes na posição 3 do anel (Tabela 1). Os referidos compostos foram obtidos no Laboratório de Química Aplicado a Bioativos (LaQuiABio), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), de acordo com a experiência do grupo de pesquisa na síntese desses heterociclos.

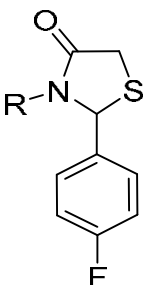
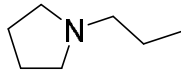
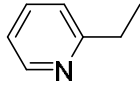
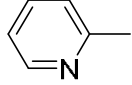
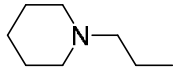
2.2 Animais

Foram empregados camundongos swiss machos albinos adultos (*Mus músculos*) com idade entre 60 e 90 dias, fornecidos e mantidos no biotério central da

UFPel. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura e umidade controladas, água e alimento *ad libitum*, e ciclos claro-escuro de 12 horas.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEAA 2221).

Tabela 1: Derivados 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-ona

Estrutura geral	Nº	R	FM e MM	Log P	Referências
	1		C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ OS 294,39mg/mol	2,30	Neves, 2014
	2		C ₁₅ H ₁₃ FN ₂ OS 288,34mg/mol	2,81	Gouvêa <i>et al</i> , 2012
	3		C ₁₄ H ₁₁ FN ₂ OS 274,31mg/mol	3,03	Gouvêa <i>et al</i> , 2012
	4		C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ OS 308,41mg/mol	2,72	Kunzler <i>et al</i> , 2013

FM = Formula molecular; MM = Massa molar.

O Log P foi determinado utilizando o software Chemdraw® Ultra8.0.3

2.3 Teste da Placa Quente

O teste da placa quente é um experimento padrão com o objetivo de mensurar a atividade analgésica central de drogas mediante o estímulo térmico. Esse experimento consistiu em expor os camundongos sobre uma superfície metálica uniformemente aquecida e mantida a 50±1°C estando acoplada a um sistema contador de tempo (ALMEIDA, 2006), modelo EFF361, marca Insigth®.

A observação do tempo de reação (em segundos) para a resposta que indica nocicepção (algesia) é evidenciada pelo comportamento do animal em saltar ou lambear as patas traseiras. Estabelecemos um teto de latência máxima de 50s, a fim de evitar possíveis lesões teciduais nos animais (ALMEIDA, 2006).

2.4 Delineamento experimental

Os animais foram divididos aleatoriamente em sete grupos experimentais com oito indivíduos e submetidos à administração intraperitoneal dos tratamentos. Quatro grupos receberam a administração de 50 mg/Kg dos referidos composto (**1**, **2**, **3**, **4**). Um grupo recebeu solução salina (NaCl 9,0%). Os dois últimos grupos receberam os controles positivos: Dipirona (Novalgina®) 250 mg/Kg (analgésico não opióide), e tramadol (Tramal®) 50 mg/kg (analgésico opióide). O volume administrado foi de 0,10 ml/10g de animal.

Por fim, os camundongos foram submetidos ao teste da placa quente nos tempos de 30, 60 e 90 min após a administração dos tratamentos.

2.5 Análise estatística

Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA), seguindo do teste de Duncan através do software SPSS 11.0.1. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados que obtiveram P < 0,05.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos para o tempo de reação no teste da placa quente são apresentados na figura 1, onde é possível observar que aos 30 min apenas o composto **3** apresentou efeito analgésico estaticamente significativo superior na comparação à solução salina (NaCl). Contudo, este mesmo composto apresentou menor efeito analgésico em comparação a dipirona (250 mg/Kg), um potente analgésico amplamente empregado na terapêutica atual.

Estudos anteriores demonstraram atividade analgésica de um derivado tiazolidinônico (10 mg/Kg) em modelo experimental de nocicepção induzida por ácido acético obtendo resultado comparável a dipirona (150 mg/Kg), ambos administrados por via intraperitoneal (LINS e SILVA, 2007). Complementarmente, MOURA e SILVA (2009), empregando o mesmo modelo experimental, também encontraram atividade antinociceptiva promissora nos compostos testados administrando por via oral 10 mg/Kg de derivado tiazolidinônico, salina e dipirona (150 mg/Kg). Contudo, cabe ressaltar que o teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético apresenta baixa especificidade, pois drogas com atividade anticolinérgica, antiinflamatória, narcótica e anti-histamínica também demonstram eficácia na inibição dessas contorções.

Em outro estudo, utilizando o teste da placa quente para avaliação nociceptiva, foi administrado 100 mg/Kg por via oral de bis-2-aril-4-tiazolidinona e obtiveram resultados analgésicos em vários tempos de reação (VIGORITA *et al.*, 2001). Assim, mesmo que houvesse efeito de primeira passagem, que não foi descrito na literatura, doses maiores do nosso composto provavelmente resultariam em aumento significativo no tempo de reação.

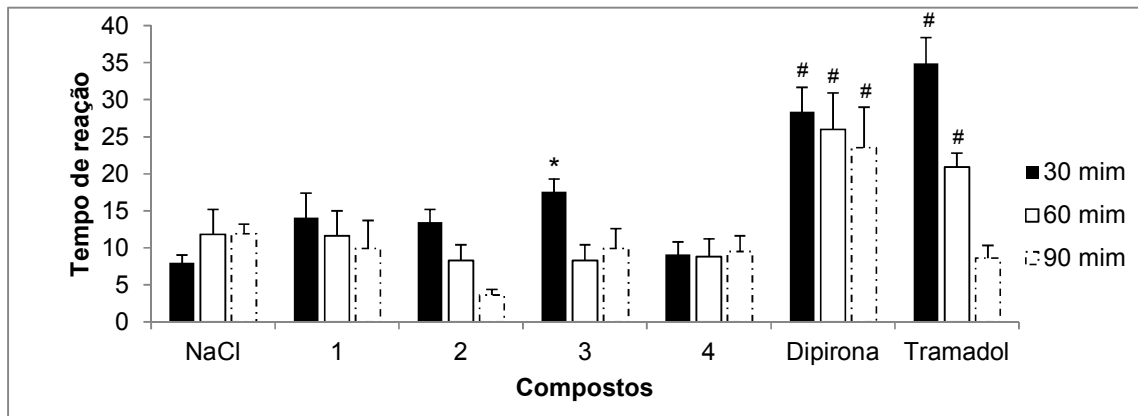


Figura 1: Efeito dos compostos 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-ona (1, 2, 3, 4) 50 mg/Kg, sobre o tempo de reação no teste da placa quente. Dados expressos em média e erro padrão. ANOVA/DUNCAN. *P< 0,05 comparado à salina, e # P<0,05 comparado aos demais grupos.

4. CONCLUSÕES

Diante do objetivo de avaliar o potencial analgésico dos quatro compostos 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-ona, evidenciou-se a atividade analgésica do composto **3** (2-(4-fluorfenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-ona), porém sua ação não foi tão potente quanto aos analgésicos utilizados atualmente na terapêutica.

Desse modo, no primeiro momento, doses mais elevadas deverão ser testadas a fim de estabelecer o potencial analgésico destes compostos, assim como, a avaliação biológica de diferentes substituintes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: Fundamentos práticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- CAMU, F.; VANLERSBERGHE, C. Pharmacology of systemic analgesics. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v.16, n.4, p.475-488, 2002.
- Chang C.Y.; Challa C.K.; Shah J; Eloy J.D. Gabapentin in acute postoperative pain management. **BioMed Research International**, p.1-7, 2014.
- GOUVÊA, D.P.; VALÉRIA D.O.; BAREÑO, V.D.O.; BOSENBECKER, J., DRAWANZ, B.B.; NEUENFELDT, P.D.; SIQUEIRA, G.M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.19 p.1127-1131, 2012
- KUNZLER A.; NEUENFELDT P.D.; NEVES A.M.; PEREIRA C.M.P.; MARQUES G.H.; NASCENTE P.S., FERNANDES M.H.V.; HÜBNER S.O.; CUNICO W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.64, p.74-80, 2013.
- KURITA, G.P.; PIMENTA, C.A.M. Adesão ao tratamento da dor crônica. Estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.6, n.2-B, p.416-425, 2003.
- LIESEN, A.P.; AQUINO, T.M.; GÓES, A.J.S.; LIMA, J.G.; FARIA, A. R.; ALVES, A.J. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Química Nova**, v.31, n.2, p.369-376, 2008.
- LINS, T.U.L; SILVA, T.G. Estudo das atividades antiinflamatória e analgésica do derivado tiazolidinônico (LPSF/GQ-32). In: **VX Congresso de iniciação científica UFPE**, 1, Pernambuco, 2007.
- MOURA, S.L; SILVA, T.G. Avaliação da atividade analgésica dos derivados tiazolidinônicos. In: **XVII Congresso de iniciação científica**, 1, Pernambuco, 2009.
- NEVES, A.M. **Síntese de 4-tiazolidinonas derivadas da 1-(2-aminoetil) pirrolidina e estudo da atividade antimicrobiana**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.
- TRIPATHI, A. V.; GUPTA, S. J.; FATIMA, G. N.; SONAR, P. K; VERMA, A. SARAF S. K. 4-Thiazolidinones: The advances continue... **Journal of Medicinal Chemistry**, v.72, p.52-77, 2014
- VERÇOZA, G. L.; FEITOZA, D. D.; ALVES, A. J.; AQUINO, T. M.; LIMA, J. G.; ARAÚJO, J. M.; CUNHA, I. G. B.; GÓES, A. J. S. Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novas 4-tiazolidinonas obtidas a partir de formilpiridina tiossemicarbazonas. **Química Nova**, v.32, n.6, p.1405-1410, 2009.
- VIGORITA, M.G. OTTANA, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M.T.; TAVIANO, M.F. Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3, 3'-(1, 2-Ethanediy)-bis [2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.11, p.279 –2794, 2001.