

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

**ARTHUR HIPOLITO DA SILVA NEVES<sup>1</sup>; DANIEL SCHUCH DA SILVA<sup>2</sup>; WILSON  
JOÃO CUNICO FILHO<sup>2</sup>; ADRIANA LOURENÇO DA SILVA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>PPGBBIO, CCQFA, Universidade Federal de Pelotas – arthur\_hipolito@live.com

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

<sup>3</sup>Laboratório 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 (*Mus musculus*) 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 (CEEA 2221).

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

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

A observação do tempo de reação (em segundos) para a resposta que indica nociceção (algesia) é evidenciada pelo comportamento do animal em saltar ou lamber 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 compostos (**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 opioide), e tramadol (Tramal®) 50 mg/kg (analgésico opioide). 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-aryl-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.

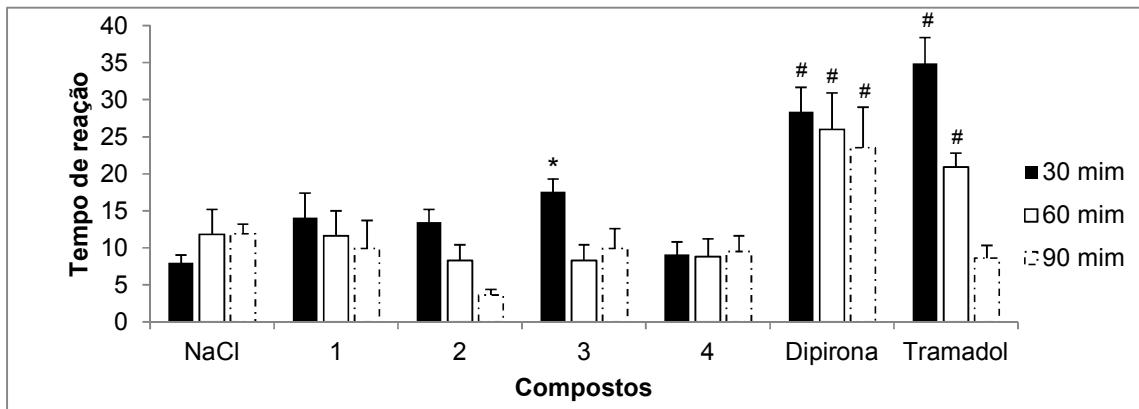


Figura 1: Efeito dos compostos 2-(4-fluorfenil)-1,3-tiazolidin-4-ona (1, 2, 3, 4) 50 mg/Kg, sobre o tempo de reação no teste da placa quente. Dados expressos em média e erro padrão. ANOVA/DUNCAN. \*P< 0,05 comparado à salina, e # P<0,05 comparado aos demais grupos.

### 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.; NEUFELDT, P.D.; SIQUEIRA, G.M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolinamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.19 p.1127-1131, 2012
- KUNZLER A.; NEUFELDT 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-Psiquiatri**, 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 tiosemicarbazonas. **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-Ethanediyl)-bis [2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.11, p.279 –2794, 2001.