



## NOVOS COMPOSTOS PIRAZOLÍNICOS: EFEITOS SOBRE A FUNÇÃO DE NEUTRÓFILOS E MACRÓFAGOS

*Louise Garcia, Fernanda Goldoni, Larissa Benvenuto, Keyla Furtado, Milena Menegazzo Miranda Sapla, Carlos Rafael Vaz, Fátima de Campos Buzzi, Lorena dos Santos Bubniak, Nara Lins Meira Quintao, Jose Roberto Santin*

Farmacologia - Farmacologia Geral

As pirazolininas são compostos que possuem estrutura de heterociclos nitrogenados de cinco membros. Diversos estudos já demonstraram atividades biológicas importantes para estes compostos, como anti-bacteriana, anti-fúngica, anti-inflamatória, entre outras. Neste contexto, o presente estudo avaliou a segurança, bem como o potencial anti-inflamatório de uma série de compostos pirazolínicos denominados PH0, PH3, PH4 e PH7, visto que até o presente momento os AINES, principal ferramenta para o alívio dos sintomas da inflamação, apresentam amplos efeitos adversos, nos motivando assim a realizar estudos com novos compostos imunomodulatórios. Inicialmente, foi realizada a avaliação *in silico* da atividade farmacológica e toxicológica dos compostos, utilizando as plataformas SwissADME e QSAR Toolbox. Para avaliar o possível efeito anti-inflamatório destes compostos, inicialmente foi realizado teste *in vitro* de citotoxicidade em células Raw 264.7, seguido de ensaios com neutrófilos e macrófagos, estimulados com lipopolissacarídeo (LPS) e posterior dosagem de mediadores inflamatórios como NO (reação de Griess) e citocinas (ELISA) no sobrenadante da cultura de células. O efeito sobre a migração de células foi avaliado por meio do ensaio de quimiotaxia em gel de agarose, utilizando fMLP (0,1  $\mu$ M) como agente quimiotático. O efeito sobre a eferocitose foi investigado utilizando neutrófilos coletados do peritônio e macrófagos coletados da medula óssea de camundongos. Os resultados obtidos nas análises *in silico* sugerem que os compostos em estudo possuem propriedades e características necessárias de um protótipo farmacológico para administração por via oral, além de prever ausência de efeitos tóxicos significativos. Todos os compostos, quando testados *in vitro*, reduziram significativamente os níveis de NO, bem como os níveis das citocinas IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6, com destaque para os compostos PH3 e PH4, que apresentaram maiores porcentagens de inibição. Os compostos também foram capazes de reduzir a migração celular e aumentar a porcentagem de eferocitose. Ademais, o composto PH3 foi capaz de aumentar os níveis de IL-10, citocina anti-inflamatória característica do processo de resolução do processo inflamatório. Os resultados *in silico* apontam para compostos com potencial candidatos a fármacos com baixa toxicidade, resultados estes corroborados pelos resultados *in vitro*. Os resultados obtidos no modelo *in vivo* de bolsa de ar foram capazes de reiterar o estudo *in vitro*, onde todos os compostos estudados apresentaram efeito sobre a diminuição na migração leucocitária. Além disso, a quantificação de citocinas do lavado da bolsa de ar demonstrou que os compostos foram capazes de diminuir significativamente as concentrações de IL-1 $\beta$  e TNF, mediadores pró-inflamatórios de suma importância na inflamação aguda. O composto que se destacou quando comparado às pirazolininas testadas foi o PH7, com maiores níveis de inibição.

Palavras-chave: Pirazolininas; *In vitro*; Macrófago; Neutrófilo;; Imunomodulação

XXII SEMINÁRIO  
DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XI Mostra Científica de Integração  
Pós-Graduação e Graduação

I Jornada de Tecnologia e Inovação



ISSN 1983-117X

Apoio: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC/CNPq e UNIVALI; FARMATOX; CNPq; FAPESC e CAPES