



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

Louise Garcia, Fernanda Goldoni, Larissa Benvenuti, 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 μ 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 β , 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 β 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