

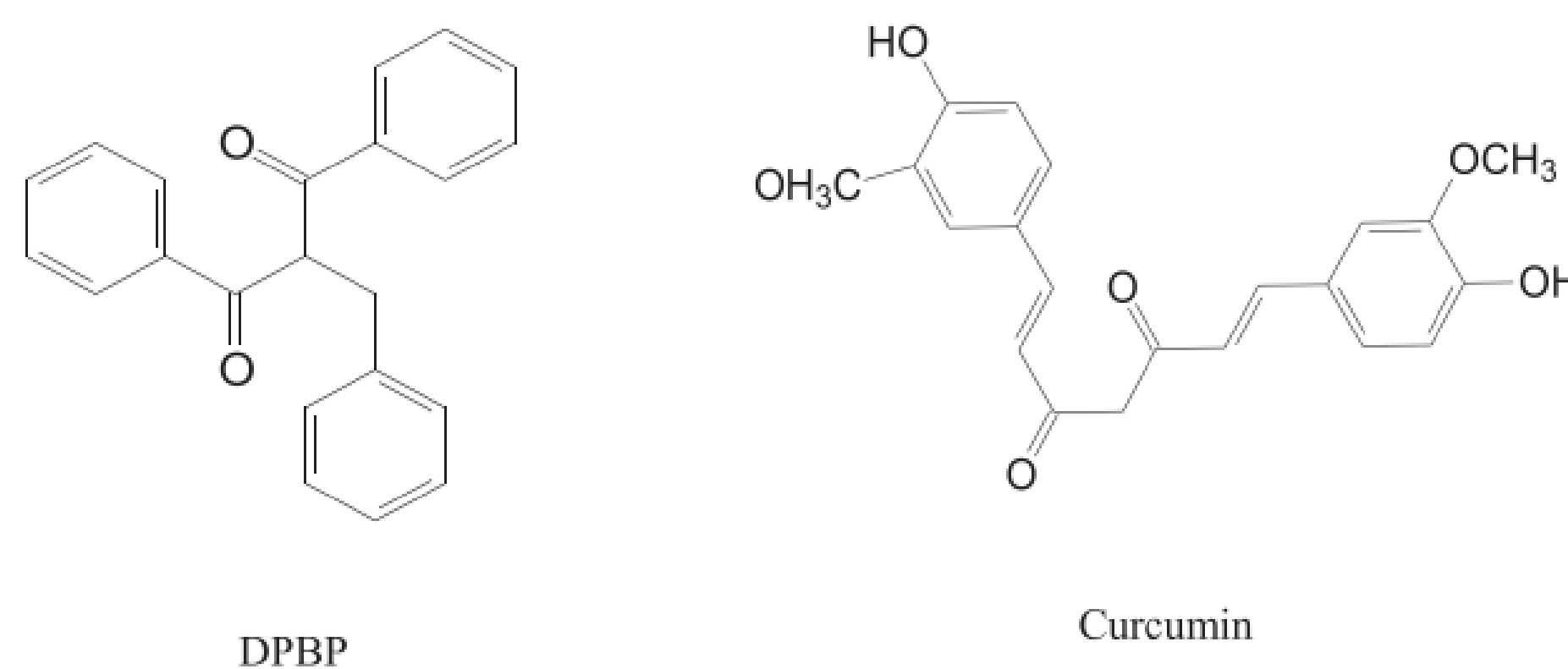
Atividades anti-inflamatórias e antioxidantes de um derivado de dibenzoilmetano em modelos experimentais de inflamação e dor

Gisele V. S. Braathen¹; Leandro L. de Oliveira²; Maria do Carmo Pelusio³; Gaspar Diaz-Muñoz⁴; Marisa A. N. Diaz⁵

ODS 3: Saúde e Bem-estar

Introdução

O DPBP é um análogo sintético da curcumina com potencial antitumoral. Este estudo avalia suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas em modelos de inflamação aguda e crônica.



Objetivos

O objetivo foi avaliar a eficácia do DPBP via intraperitoneal e transdérmica em modelos de edema de pata e DII, além de seu perfil farmacocinético e de segurança.

Material e Métodos

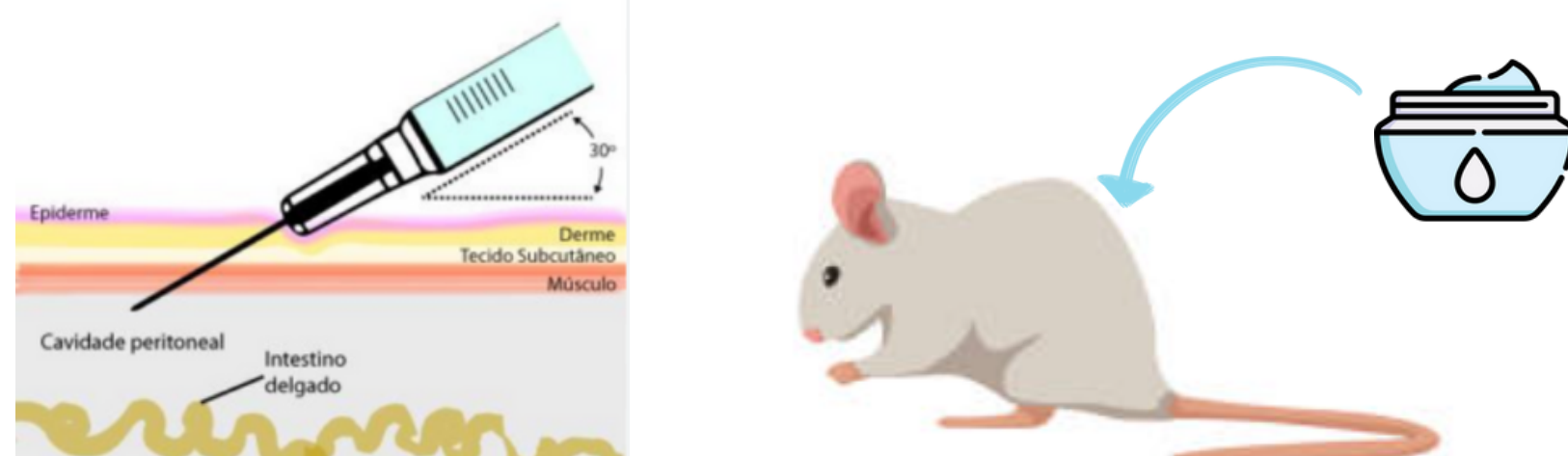
1- Modelos animais e Desenho Experimental

Foram utilizados camundongos IL-10^{-/-} para o modelo de doença inflamatória intestinal (DII) e ratos Wistar/camundongos C57BL/6 para edema de pata e nocicepção. Os animais foram randomizados e tratados com DPBP via intraperitoneal ou transdérmica.



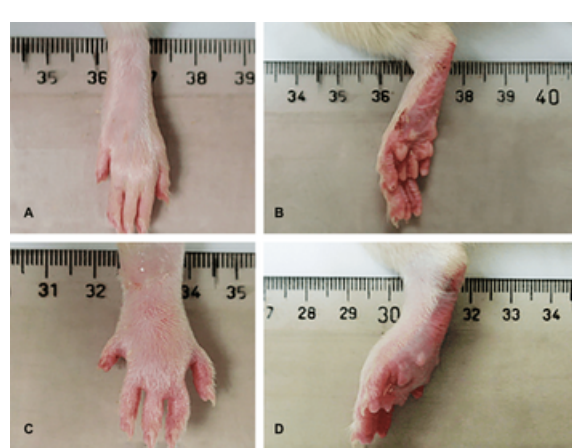
2- Formulação e Vias de Administração

DPBP foi administrado por via intraperitoneal (1–20 mg/kg) e transdérmica (2–8 mg/kg) usando veículo Pentran®. A absorção cutânea foi avaliada no cólon.



3- Ensaios Comportamentais e Inflamatórios

Foram realizados testes de edema de pata induzido por formalina, com medições de espessura da pata em intervalos de tempo específicos. A resposta nociceptiva foi avaliada por meio do tempo de lambimento, agitação ou mordida da pata após injeção de formalina, dividida nas fases aguda e tardia. Adicionalmente, o teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético foi utilizado para avaliar a atividade antinociceptiva periférica.



4- Análises Bioquímicas e Moleculares

Para avaliar os mecanismos de ação do composto, quantificaram-se os níveis de citocinas como IL-4, IL-10 e IFN- γ utilizando a técnica de ELISA. Além disso, mediu-se a atividade das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GST. Em paralelo, determinou-se a concentração de NO e MDA para avaliação do estresse oxidativo. Por fim, realizou-se análise histomorfométrica de tecidos intestinais para verificar possíveis alterações morfológicas.



5- Farmacocinética e Biodistribuição

A biodistribuição do DPBP foi quantificada por UPLC-MS/MS em matrizes biológicas como soro, fígado, rim, cérebro e cólon, após administração intraperitoneal e transdérmica. Paralelamente, avaliou-se a segurança toxicológica através de parâmetros séricos de função hepática (AST, ALT) e renal (creatinina).

Apoio Financeiro



Resultados

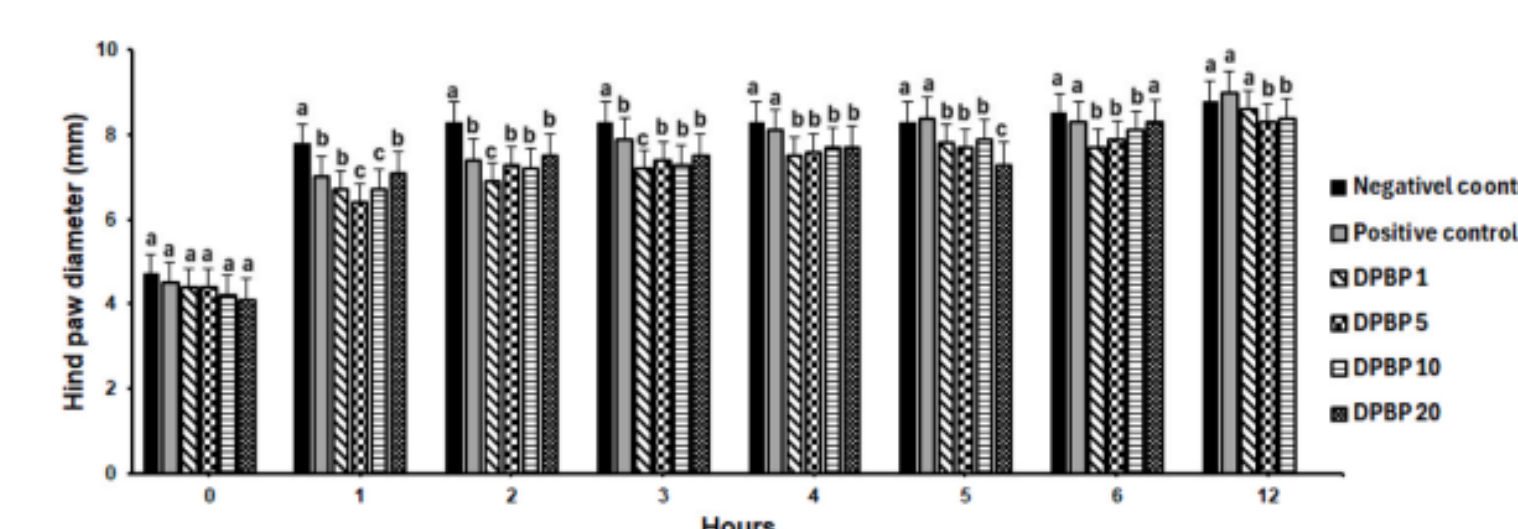


Figura 1. Medida do **diâmetro da pata (mm)** induzido por formalina em ratos após injeção intraperitoneal de 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP), utilizando as doses de DPBP1 (1 mg/kg), DPBP5 (5 mg/kg), DPBP10 (10 mg/kg) e DPBP20 (20 mg/kg), além de controle negativo (solução salina + 5% DMSO) e controle positivo (Meloxicam).

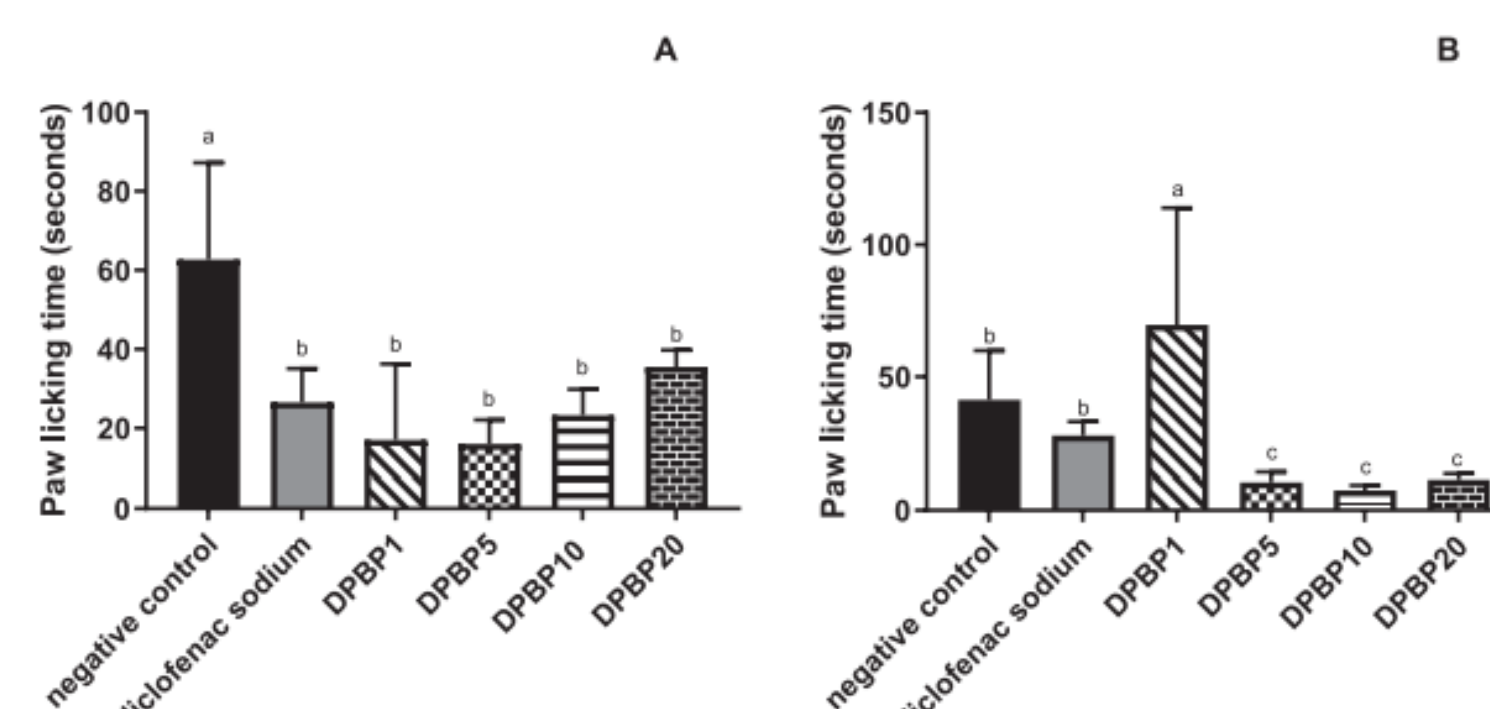


Figura 2. Efeito do 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP) nas fases inicial (A) e tardia (B) da resposta nociceptiva induzida por injeção intraperitoneal de formalina em ratos Wistar, utilizando as doses de DPBP1 (1 mg/kg), DPBP5 (5 mg/kg), DPBP10 (10 mg/kg) e DPBP20 (20 mg/kg).

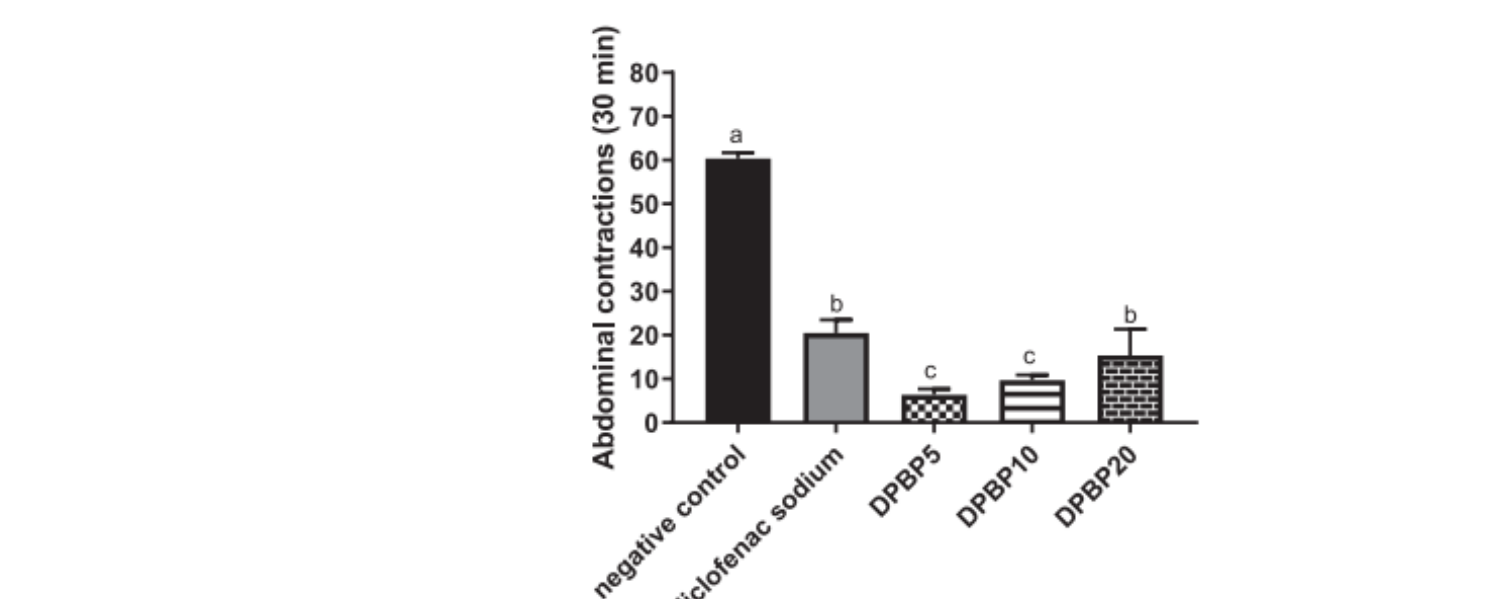


Figura 3. Efeito do 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP) nas contrações abdominais induzidas por injeção intraperitoneal de ácido acético em ratos Wistar, utilizando as doses de DPBP5 (5 mg/kg), DPBP10 (10 mg/kg) e DPBP20 (20 mg/kg), com controle negativo (solução salina + 5% DMSO) e controle positivo (diclofenaco sódico 10 mg/kg).

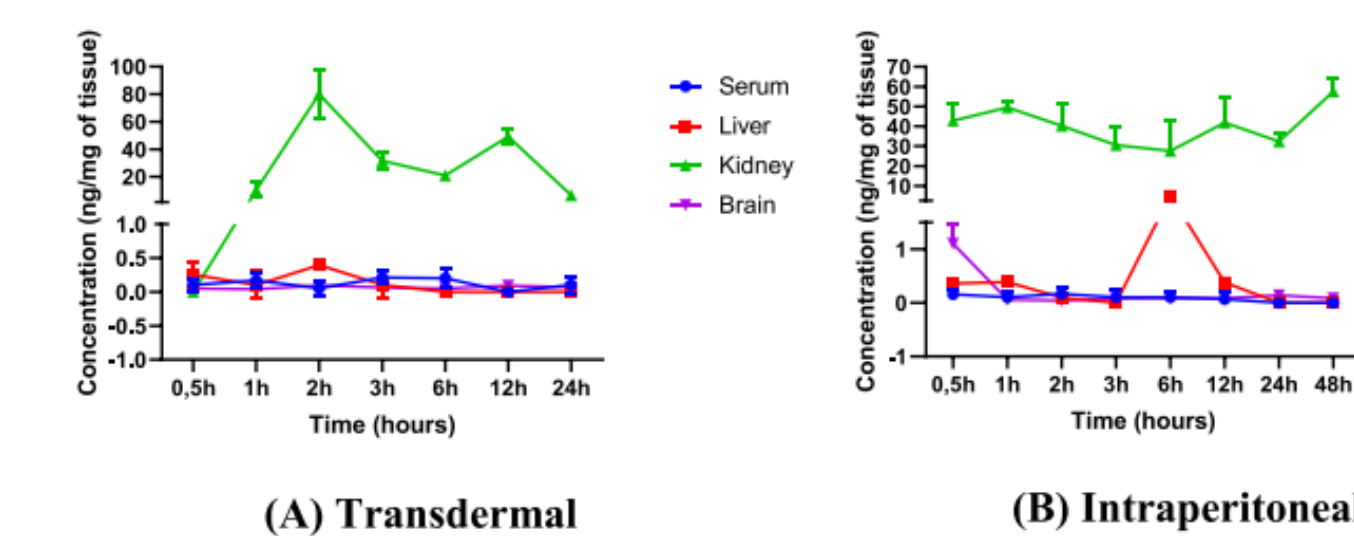


Figura 4. Distribuição tecidual do composto 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP) administrado por via transdérmica (A) e intraperitoneal (B) no soro e órgãos como fígado, rim e cérebro, quantificada por UPLC-MS/MS.

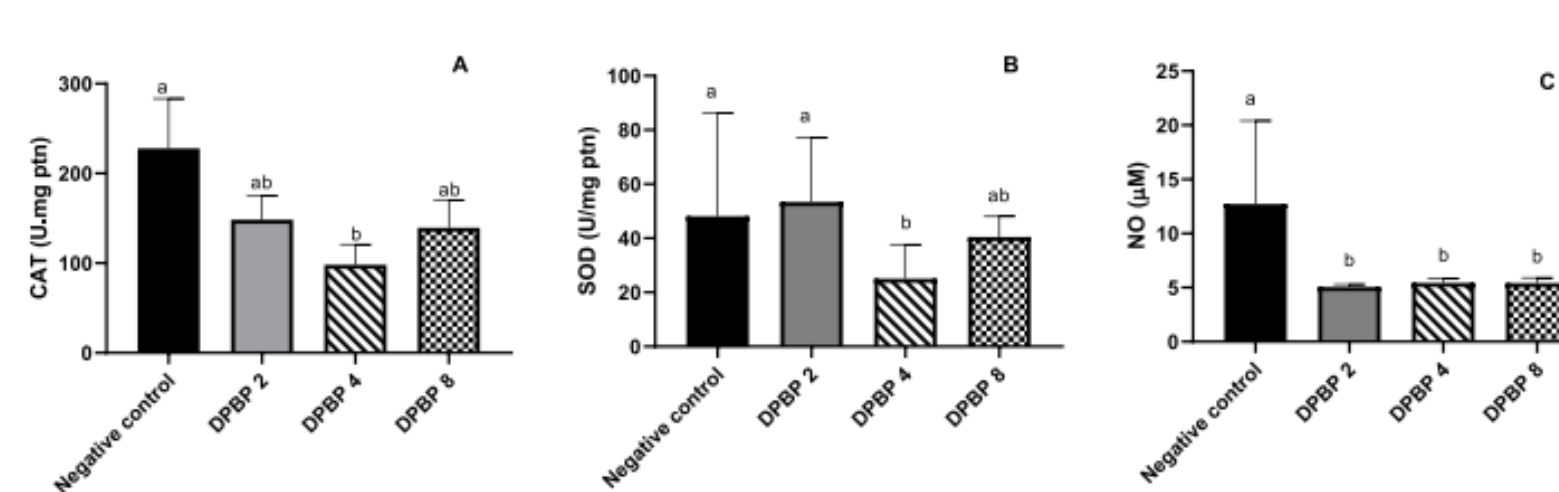


Figura 5. Efeito do tratamento de 28 dias com um gel transdérmico contendo 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP) – utilizando as doses DPBP2 (2 mg/kg), DPBP4 (4 mg/kg) e DPBP8 (8 mg/kg) – sobre os níveis teciduais de A) catalase (CAT), B) superóxido dismutase (SOD) e C) óxido nítrico (NO) no intestino delgado.

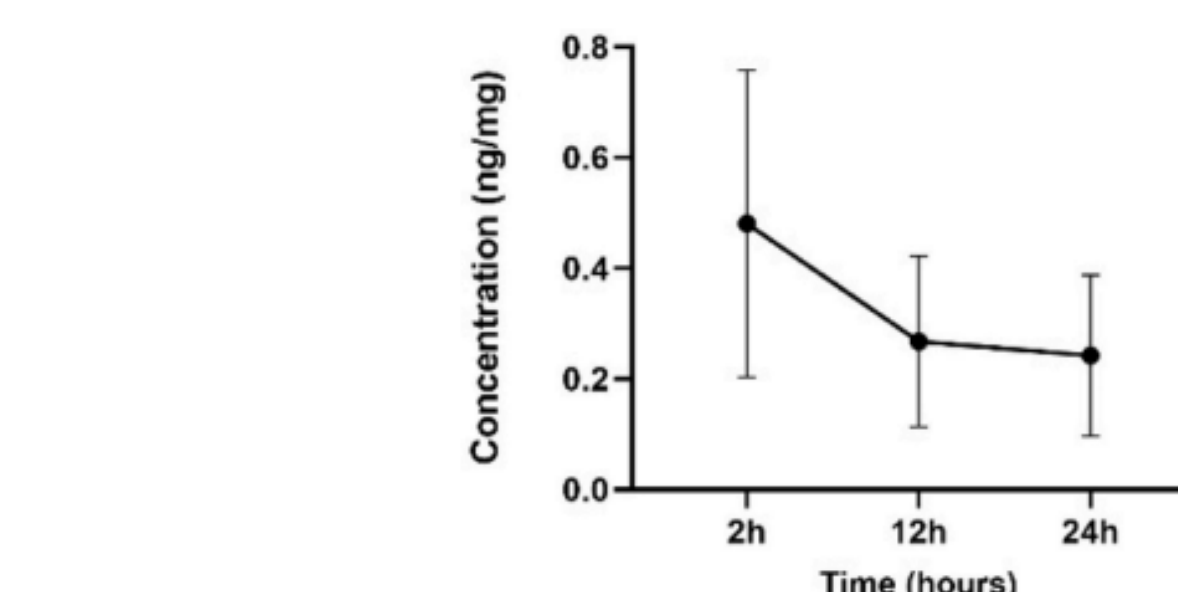


Figura 6. Absorção do composto 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP) administrado por via transdérmica no cólon, quantificada por UPLC-MS/MS. Os resultados são expressos como média \pm desvio padrão de 6 animais por grupo.

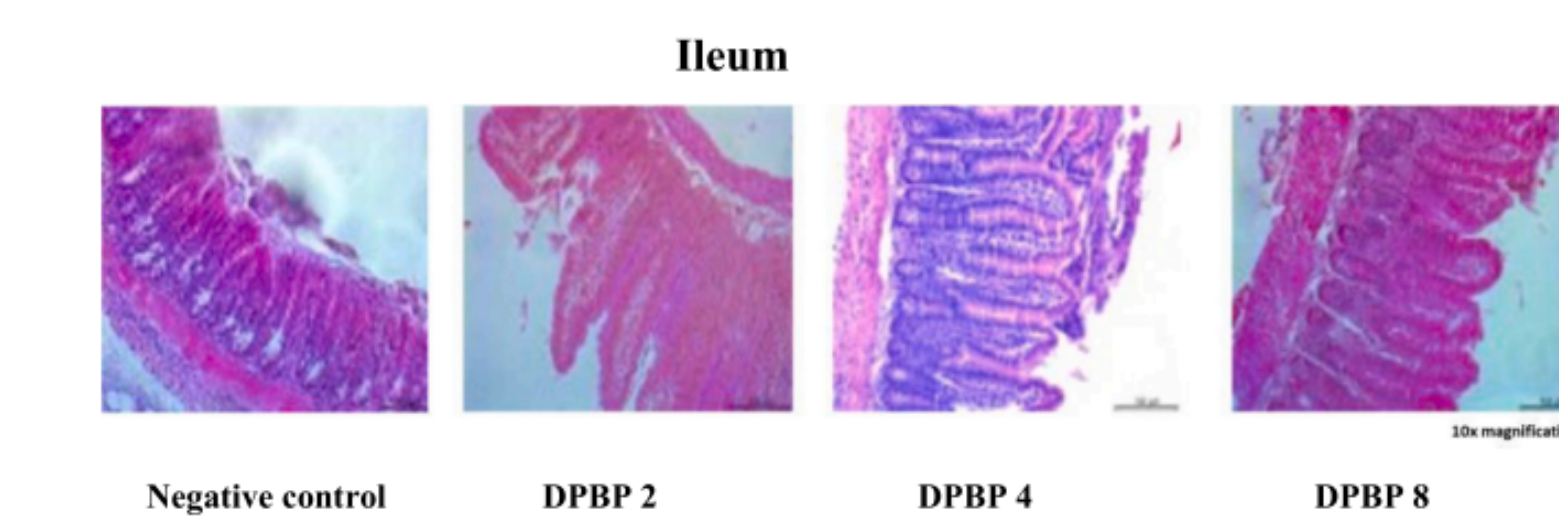


Figura 7. Medidas histomorfométricas do íleo em animais tratados com gel transdérmico contendo 2-benzoil-1,3-difenil-1,3-propanodiona (DPBP), nas doses de DPBP2 (2 mg/kg), DPBP4 (4 mg/kg) e DPBP8 (8 mg/kg). Controle negativo (solução salina + 5% DMSO). Coloração por hematoxilina/eosina. Ampliação de 10x.

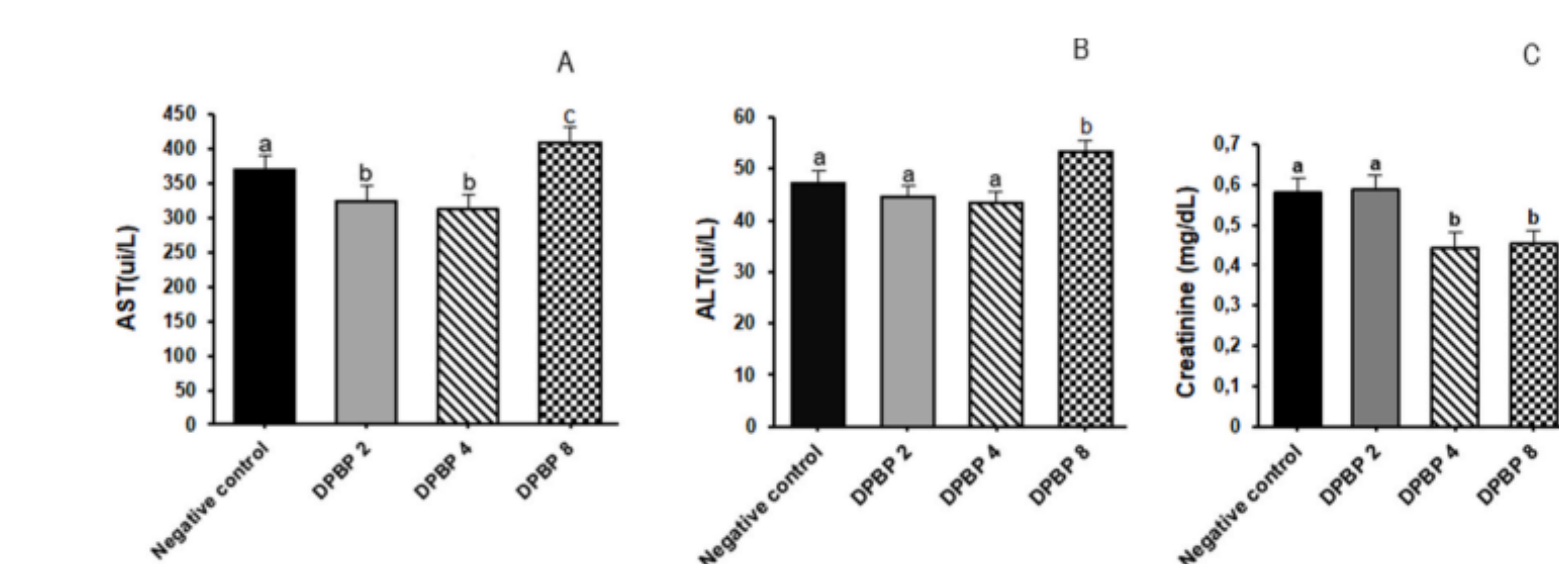


Figura 8. Níveis de aspartato aminotransferase (AST, A), alanina aminotransferase (ALT, B) e creatinina (C) no soro de animais tratados com diferentes doses de 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona (DPBP).

Conclusões

O composto DPBP demonstrou potentes atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e antinociceptivas em modelos experimentais, reduzindo significativamente o edema de pata, as contorções abdominais e a resposta nociceptiva, enquanto modulou favoravelmente os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias e aumentou a atividade de enzimas antioxidantes como SOD e GST. Adicionalmente, a formulação transdérmica permitiu a entrega eficaz do composto no cólon, reduzindo os níveis de óxido nítrico e preservando a integridade histomorfológica intestinal no modelo de doença inflamatória. A biodistribuição confirmou sua absorção sistêmica sustentada com concentrações detectáveis por até 24 horas na via intraperitoneal e 12 horas na transdérmica, enquanto os ensaios toxicológicos comprovaram a segurança do composto através da ausência de alterações enzimáticas hepáticas (AST/ALT), renais (creatinina), consolidando seu potencial como candidato terapêutico inovador para condições inflamatórias agudas e crônicas.