

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE UM NOVO CANDIDATO A
PROTÓTIPO DE FÁRMACO NEUROATIVO –
DERIVADO PIPERAZÍNICO LQFM192**

**PHARMACOLOGIC EVALUATION OF A NEW CANDIDATE TO
PROTOTYPE OF NEUROACTIVE DRUG –
PIPERAZINIC DERIVATIVE LQFM192**

Marina Rodrigues da Silveira

Acadêmica do Curso de Farmácia, Facer Faculdade de Ceres
marina.rodrigues.12@hotmail.com

Luana Monara Pereira Maciel

Acadêmica do Curso de Farmácia, Facer Faculdade de Ceres
marina.rodrigues.12@hotmail.com

Adriane Ferreira Brito

Docente da Facer Faculdade de Ceres, Mestre em Ciências Farmacêuticas – FF/UFG
profadrianebrito@gmail.com

RESUMO – INTRODUÇÃO: Alta prevalência de transtornos mentais pode ser evidenciada também pela quantidade de fármacos que estão sendo pesquisados para tratar depressão e ansiedade. **OBJETIVO:** avaliar a atividade farmacológica comportamental do novo candidato piperazínico - LQFM0192. **MÉTODOS:** Nos experimentos farmacológicos foi utilizado camundongos adultos machos albinos Swiss. Foi realizado teste do sono induzido por pentobarbital sódico, teste da chaminé e o teste de campo aberto, em todos os testes foi utilizado as doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/kg}$. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados obtidos no teste do sono induzido por pentobarbital sódico foi à redução do tempo de latência e o aumento da duração do sono barbitúrico, indicando uma atividade depressora central. No teste da chaminé o tratamento com as doses de 25 e 150 $\mu\text{mol/kg}$, não alterou o tempo de escalada, contudo o tratamento com a dose de 50 $\mu\text{mol/kg}$ aumentou o tempo de escalada, indicando uma pequena alteração da atividade motora. No teste de campo aberto, o tratamento com as doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/kg}$ reduziu o número de bolos fecais, o tratamento com as doses 50 e 150 $\mu\text{mol/kg}$ reduziu o número de cruzamentos totais, tais alterações indicam que ocorreu uma alteração da atividade exploratória. Ainda no teste do campo aberto, o tratamento com doses 25, 50 ou 150 $\mu\text{mol/kg}$, aumentou o número de cruzamentos e o tempo gasta no centro do campo, sugerindo atividade tipo ansiolítica. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o derivado piperazínico LQFM192 possui atividade neurofarmacológica central do tipo depressora, sugestiva de uma atividade ansiolítica.

Palavras-Chave: Farmacologia Comportamental. Derivado piperazínico. Hibridação molecular.

ABSTRACT – INTRODUCTION: The high prevalence of mental disorders may also be evidenced by the amount of drugs being research to the treatment of depression and anxiety. **AIM:** To evaluate pharmacology behavioral activity of a new piperazinic derivative – LQFM192. **METHODOLOGY:** In the pharmacologic protocols was used adult male Swiss

mice. It was performed sodium pentobarbital-induced sleep, chimney and open field tests, all tests was used doses of 25, 50 and 150 $\mu\text{mol/kg}$ of the compound test. **RESULTS AND DISCUSSION:** The results on sodium pentobarbital-induced sleep showed decrease on latency time and increase the duration time of sleep induced by barbituric, it indicated depression central activity. In the chimney test the treatment with 25 and 150 $\mu\text{mol/kg}$ did not alter the climbing time, however the dose of 50 $\mu\text{mol/kg}$ increase the climbing time, indicated motor impairment. The results on sodium pentobarbital-induced sleep decreased latency time and increase the duration of sleep induced by barbituric, it indicating central depressant activity. In the chimney test the treatment with 25 and 150 $\mu\text{mol / kg}$ did not alter the climbing time, however the dose of 50 $\mu\text{mol / kg}$ altered this parameter indicating motor impairment. On the open field test, the treatment with doses of 25, 50 and 150 $\mu\text{mol/kg}$, decrease the number of fecal amount, the treatment with 50 and 150 $\mu\text{mol/kg}$ decrease the number of total crossings, this alterations indicated that had decrease on exploratory activity. Besides that, in this test the treatment with 25, 50 and 150 $\mu\text{mol/kg}$ increased the crossings and the time spent on the center of field, suggest anxiolytic-like activity. **CONCLUSION:** The piperazinic derivative LQFM192 has neuropharmacological activity like depressant activity, suggested that is a anxiolytic-like activity.

Keywords: Behavioural pharmacology. Piperazinic derivative. Molecular hibridation.

Endereço para correspondência:

Av. Brasil, S/N, Qd. 13, Morada Verde; Ceres-GO

CEP: 76300-000

Fone/Fax: (62) 3323-1040

E-mail: profadrianebrito@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

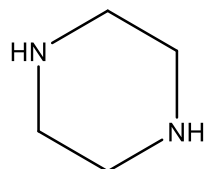
2
3 As doenças de saúde mental humana tem apresentado cada vez um elevado custo
4 econômico e humano. A alta prevalência de transtornos mentais pode ser evidenciada
5 também pela quantidade de novos candidatos a fármacos com atividade farmacológica
6 central, que estão sendo pesquisados para tratar essas doenças, como por exemplo,
7 depressão e a ansiedade (PhRMA, 2014). Além do que os transtornos mentais podem
8 representar, há os custos econômicos agregados de 23,2% do produto nacional bruto de
9 países desenvolvidos. Pois a qualidade de vida é prejudicada pelo estigma da
10 discriminação e condições socioeconômicas. Apesar de não existirem estudos dessa
11 natureza realizados no Brasil ou em países em desenvolvimento, estima-se que os
12 encargos também sejam elevados (LUCCHETTA; MASTROIANNI, 2012).

13 A depressão e a ansiedade parecem aumentar a percepção de sintomas físicos
14 inexplicáveis. A depressão é caracterizada como uma perturbação caracterizada pela
15 tristeza, perda de interesse e prazer, sentimentos de culpa e baixa autoestima, perturbações
16 do sono e/ou de apetite, cansaço excessivo e baixa concentração. E já a ansiedade, sendo
17 ela por si só algo natural do ser humano. Ela se apresenta em forma de estado de humor
18 como uma preparação para a possibilidade de ocorrência de um acontecimento negativo
19 (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005; PINTO et al., 2015).

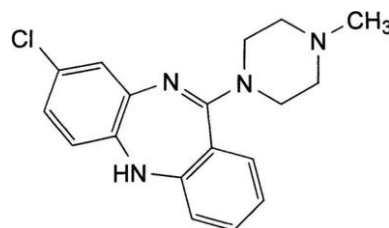
20 Portanto, há uma necessidade de descobrir e desenvolver fármacos mais eficazes,
21 menos tóxicos, mais baratos e mais estáveis (SILVA, 2013). Visando a pesquisa de novos
22 fármacos no tratamento dos distúrbios mentais, pode-se utilizar a aplicação das estratégias
23 de planejamento dos fármacos, que tem o estudo de reconhecimento molecular na
24 estrutura química e no mecanismo de ação, sendo uma das mais eficientes estratégias,
25 tendo assim, uma grande importância. Essas estratégias formam as bases fundamentais
26 para o entendimento de propriedades, como, seletividade, afinidade e potência. Com isso,
27 a estratégias de planejamento de fármacos integradas aos métodos de química medicinal
28 tem um papel destacado no desenvolvimento de novas moléculas. Com auxílio dos
29 métodos da química medicinal, é possível explorar o espaço químico descobrindo o
30 trabalho de identificação, otimização, e seleção de novas moléculas (GUIDO;
31 ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; SILVA, 2013).

32 Uma das classes química muito pesquisada no planejamento de novos fármacos
33 são os derivados piperazínicos, que é um composto heterocíclico hexagonal saturado,
34 com dois nitrogênios nas posições 1 e 4 (**Figura 1**), sendo que existe vários derivados da

1 piperazina com aplicação farmacológica. Esses derivados representam unidades
 2 estruturais privilegiadas presentes em vários fármacos com ação central, como a
 3 clozapina (**Figura 2**). Os piperazínicos têm sido utilizados para o desenho de novos
 4 possíveis candidatos a fármacos pelo o tamanho molecular reduzido e pelas as
 5 propriedades lipofílicas, sendo capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, assim,
 6 pode exercer uma ação no Sistema Nervoso Central (SNC) (SAMPAIO et al., 2011;
 7 RODRIGUES, 2015).



8 Anel piperazínico



9
 10 **Figura 1:** Estrutura química do anel
 11 piperazínico contendo dois nitrogênios
 12 nas posições 1 e 4.
 13
 14 **Figura 2:** Estrutura química da
 15 Clozapina.

16 A partir do exposto, este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade
 17 farmacológica comportamental de um novo derivado piperazínico - LQFM192, assim
 18 como a observação de uma possível atividade estimulante ou depressora do Sistema
 19 Nervoso Central (SNC).

20 **METODOLOGIA PROPOSTA**

21 Tratou-se de uma pesquisa de bancada, de aspecto quantitativo e técnica de
 22 documentação direta em laboratório.

23 A pesquisa foi realizada no Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais e
 24 Sintéticos (LFPNS) do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas,
 25 da Universidade Federal de Goiás (UFG), situado na cidade de Goiânia-GO, que é
 26 coordenado pelo Prof. Dr. Elson Alves Costa.

27 **FÁRMACOS E SOLUÇÕES**

28 Diazepam (5,0 mg/mL – União Química, Brasil), Pentobarbital sódico (3,0% -
 29 Hypnol, Fontoveter, Brasil), Polissorbato 80 (Twenn 80® – Synth, EUA), e LQFM192
 30 etil 4-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzil) piperazina-1-carboxylado), que foi fornecido

1 pelo Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal, coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo
2 Menegatti.

3 O composto LQFM192 foi utilizado nas doses 25, 50 ou 150 $\mu\text{mol/kg}$, sendo que
4 o composto tem peso molecular de 328,19 mg/mmol.

5

6 *ANIMAIS*

7 Em todos os experimentos farmacológicos foram utilizados camundongos adultos
8 machos albinos Swiss, pesando aproximadamente 30-40 g, com seis semanas de idade.
9 Esses animais foram fornecidos pelo Biotério Central da UFG e mantidos, no mínimo
10 uma semana, no Biotério do Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais e
11 Sintéticos do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas, UFG.
12 Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro de 12 h/12h (07:00-19:00), com
13 temperatura controlada de $22\pm 2^\circ\text{C}$, com ração e água *ad libitum*.

14 Os animais foram alocados no laboratório por um período de adaptação de uma
15 hora antes do início dos experimentos, que foram realizados entre 08:00 e 16:00 h. Todos
16 os experimentos foram conduzidos de acordo com os princípios de ética e cuidado em
17 animais de laboratório, recomendado pela Sociedade Brasileira de Ciências em Animais
18 de Laboratório. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comissão de Ética
19 em uso de animais da Universidade Federal de Goiás (nº 104/11).

20 Os grupos experimentais foram compostos por 10 animais cada.

21

22 *TESTE DO SONO INDUZIDO POR PENTOBARBITAL SÓDICO*

23 Os camundongos foram pré-tratados com veículo (Tween 80® 2%, 10 mL/Kg, via
24 oral (v.o.), LQFM192 (25, 50 ou 150 $\mu\text{mol/kg}$ v.o.) e diazepam como controle positivo
25 (18 $\mu\text{mol/kg}$ v.o). Sessenta minutos após o tratamento, os animais receberam
26 pentobarbital só dico (200 $\mu\text{mol/Kg}$, i.p.). Foi mensurado o tempo de latência (s.) – tempo
27 entre a administração do barbitúrico e a perda do reflexo postural; e o tempo de duração
28 do sono (min.) – considerado como o tempo entre a perda do reflexo postural e a
29 recuperação do reflexo (CARLINI; BURGOS, 1979).

30

31 *TESTE DO CAMPO ABERTO*

32 Os animais foram pré-tratados (v.o.) com LQFM192 nas doses 25, 50 ou 150
33 $\mu\text{mol/kg}$ (v.o.), veículo (Tween 80® 2%, 10 mL/Kg), e diazepam como controle positivo
34 (18 $\mu\text{mol/kg}$, v.o.). Sessenta minutos após os tratamentos os animais foram colocados

1 individualmente no centro do campo aberto. Esse equipamento é dividido em oito
2 quadrados de área igual e que formam três círculos concêntricos, possui diâmetro de 37
3 cm. Os animais foram observados por 5 min e a atividade exploratória verificada pelo
4 número de cruzamentos com as quatro patas, número de levantadas e o tempo de
5 imobilidade foram analisados. Outros parâmetros avaliados foi o número de
6 comportamentos de autolimpeza, que indica estereotipia, e o número de bolos fecais, que
7 pode ser relacionado ao estado de emocionalidade. Além disso, também foi avaliada a
8 atividade tipo ansiolítica a partir dos parâmetros de cruzamentos no centro do campo
9 aberto (número de cruzamentos e tempo gasto no centro) (ARCHER, 1973; SIEGEL,
10 1946).

11

12 *TESTE DA CHAMINÉ*

13 Os animais foram tratados com veículo (Tween 80® 2%, 10 mL/Kg v.o.),
14 LQFM192 (25, 50 ou 150 µmol/kg) e diazepam 18 µmol /Kg (como controle positivo).
15 Sessenta minutos após o tratamento os camundongos, foram introduzidos
16 individualmente na extremidade do tubo de vidro em posição horizontal (25 cm de
17 comprimento e 2,5 cm de diâmetro interno) que possui uma marca (situada a 10 cm da
18 extremidade). No momento em que os animais alcançaram a extremidade oposta, o tubo
19 foi colocado em posição vertical, registrando-se o tempo que o animal levou para alcançar
20 a marca, movendo-se de marcha ré. Os animais que não desempenharam essa tarefa no
21 período de 30 s foram considerados com prejuízo na sua coordenação motora (LAPA et
22 al., 2008).

23

24 *ANÁLISE DE DADOS*

25 Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). Os
26 dados foram avaliados por análise de variância (ANOVA), seguida do pós-teste de
27 Student-Newman-Keuls. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

28

29 **RESULTADOS**

30

31 *SONO INDUZIDO POR PENTOBARBITAL SÓDICO*

32 Os tratamentos com LQFM192, nas doses de 25, 50 ou 150 µmol/kg, reduziram o
33 tempo de latência em 17,47; 16,59 e 17,20%, respectivamente (Figura 3A). Nas duas
34 maiores doses houve um aumento na duração do sono em 33,19 e 45,04%,

1 respectivamente (Figura 2B). O tratamento com diazepam (controle positivo) reduziu a
 2 latência de sono em 44,11% e aumentou a duração do sono em 186,59% (Figura 3A/B).

3

4 *TESTE DA CHAMINÉ*

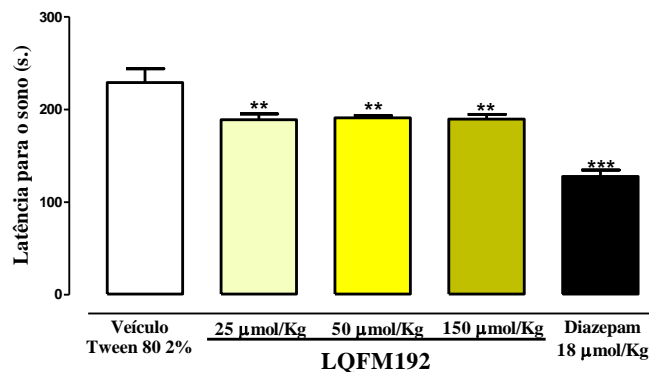
5 Os tratamentos com LQFM192 nas doses de 25 e 150 $\mu\text{mol/kg}$ não alterou o
 6 tempo de escalada, porém na dose de 50 $\mu\text{mol/kg}$ ocorreu um aumento de 96,65%,
 7 comparado em relação ao grupo tratado com veículo. No tratamento com diazepam
 8 (controle positivo) aumentou o tempo de escalada em 569,64% (Figura 4).

9

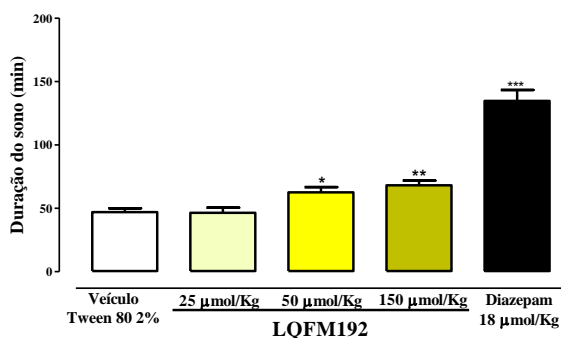
10 *TESTE DE CAMPO ABERTO*

11 O tratamento com LQFM192, nas doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/Kg}$, não alterou os
 12 parâmetros de autolimpeza, os números de levantadas e o tempo de imobilidade. Por outro
 13 lado, o número de bolos fecais diminuiu em 37,50; 71,50 e 65,75%, respectivamente.
 14 Outro parâmetro alterado foi o número de cruzamentos totais, que nas doses de 50 e 150
 15 $\mu\text{mol/Kg}$ diminuiu em 42,28 e 28,94%, respectivamente. No tratamento com diazepam
 16 (controle positivo) diminuiu os bolos fecais, o número de cruzamentos totais e o número
 17 de levantadas em 85,00; 22,22 e 55,17%. E por outro lado, o tempo de imobilidade
 18 diminuiu em 55, 17%, respectivamente (Tabela 1).

19 (A)

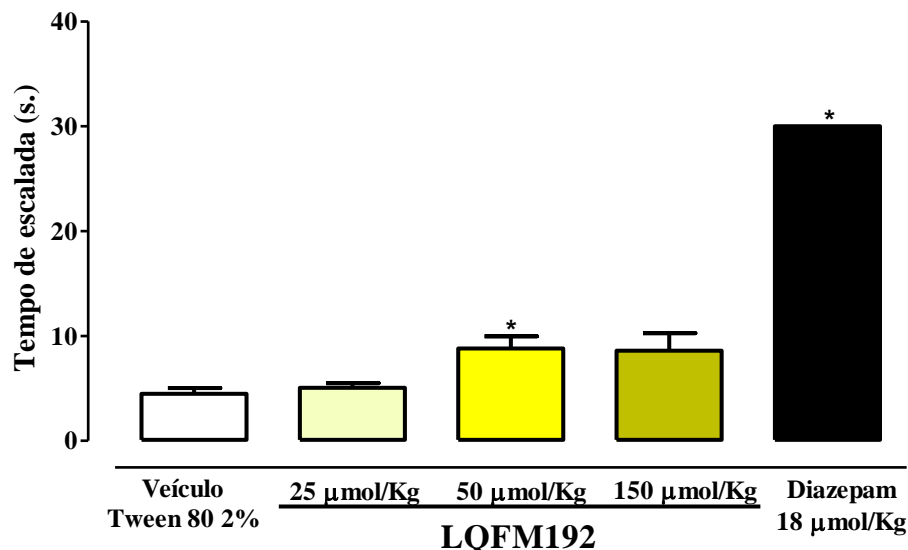


20



21 (B)

1 **Figura 3.** Efeitos do tratamento com LQFM192, nas diferentes doses, no teste do sono
 2 induzido por pentobarbital sódico, na latência (A) e na duração (B) do sono. Os resultados
 3 foram expressos como média \pm EPM. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$; e *** $p \leq 0,001$ – comparado
 4 com o grupo tratado com veículo. ANOVA seguida pelo pós-teste de Newman-Keuls.
 5



6

7 **Figura 4.** Efeitos do tratamento com LQFM192, nas diferentes doses, em relação ao
 8 tempo de escalada no teste da chaminé. Os resultados foram expressos como média \pm
 9 EPM. * $p \leq 0,05$, quando comparado com o grupo tratado com veículo. ANOVA seguida
 10 pelo pós-teste de Newman-Keuls.
 11

12 **Tabela 1.** Efeitos do tratamento com veículo, LQFM192 e diazepam no teste do campo
 13 aberto.

	Veículo	LQFM192			Diazepam
	10mL/Kg	25 µmol/Kg	50 µmol/Kg	150mol/Kg	18 µmol/Kg
Autolimpeza	1,85 \pm 0,34	2,28 \pm 0,18	1,28 \pm 0,18	1,11 \pm 0,30	1,00 \pm 0,18
Bolos fecais	4,00 \pm 0,54	2,50 \pm 0,22 ^a	1,14 \pm 0,34 ^c	1,37 \pm 0,46 ^c	0,60 \pm 0,42 ^c
Cruzamentos T.	96,17 \pm 4,43	97,00 \pm 4,78	55,50 \pm 3,75 ^c	68,33 \pm 5,92 ^b	74,80 \pm 8,04 ^a
Imobilidade (s.)	10,00 \pm 2,09	13,60 \pm 4,85	17,86 \pm 1,24	11,80 \pm 11,62	113,3 \pm 23,49 ^c
Levantadas	42,83 \pm 1,13	39,00 \pm 2,63	36,00 \pm 2,69	42,33 \pm 1,70	19,20 \pm 3,65 ^c

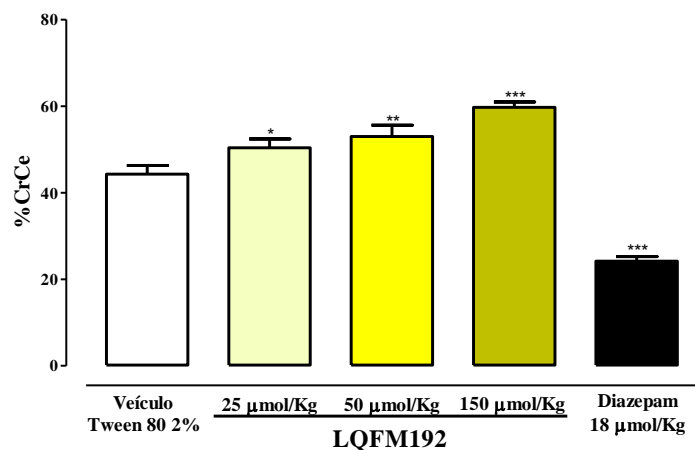
14 Os resultados foram expressos como média \pm EPM. ^a $p \leq 0,05$, ^b $p \leq 0,01$; e ^c $p \leq 0,001$ quando
 15 comparado com o grupo tratado com veículo. ANOVA seguida pelo pós-teste de
 16 Newman-Keuls.
 17

18 Os tratamentos com LQFM192, nas doses de 25, 50 ou 150 µmol/kg aumentou o
 19 número de cruzamentos no centro do campo aberto (%CrCe) em 13,76; 19,68 e 34,89%,
 20 respectivamente (Figura 4A). E o tempo gasto no centro do campo aberto (%Tce)
 21 aumentou em 111,71; 60,69 e 132,91%, quando comparado ao grupo controle,
 22 respectivamente (Figura 4B). O tratamento com diazepam (controle positivo) diminuiu o

1 número de cruzamentos no centro do campo aberto (%CrCe) em 45,41%,
 2 respectivamente (Figura 4A).

3

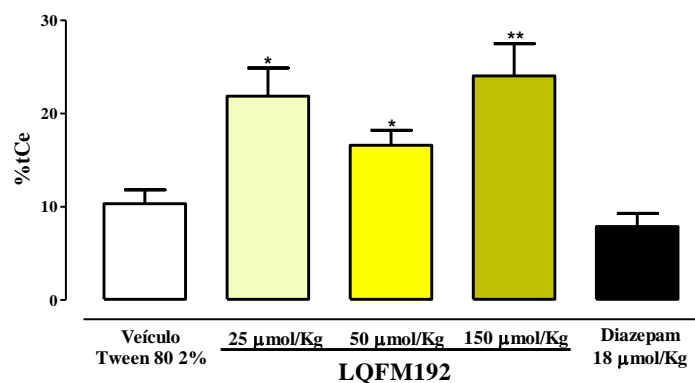
4 (A)



5

6

7 (B)



8

9 **Figura 5.** Efeitos no tratamento de LQFM192 no teste do campo aberto, nas diferentes
 10 doses, (A) no número de cruzamentos no centro do campo (%CrCe) e (B) no tempo gasto
 11 no centro (%TCe). Os resultados foram expressos como média ± EPM. * $p \leq 0,05$,
 12 ** $p \leq 0,01$; e *** $p \leq 0,001$ quando comparado com o grupo tratado com veículo. ANOVA
 13 seguida pelo pós-teste de Newman-Keuls.

14

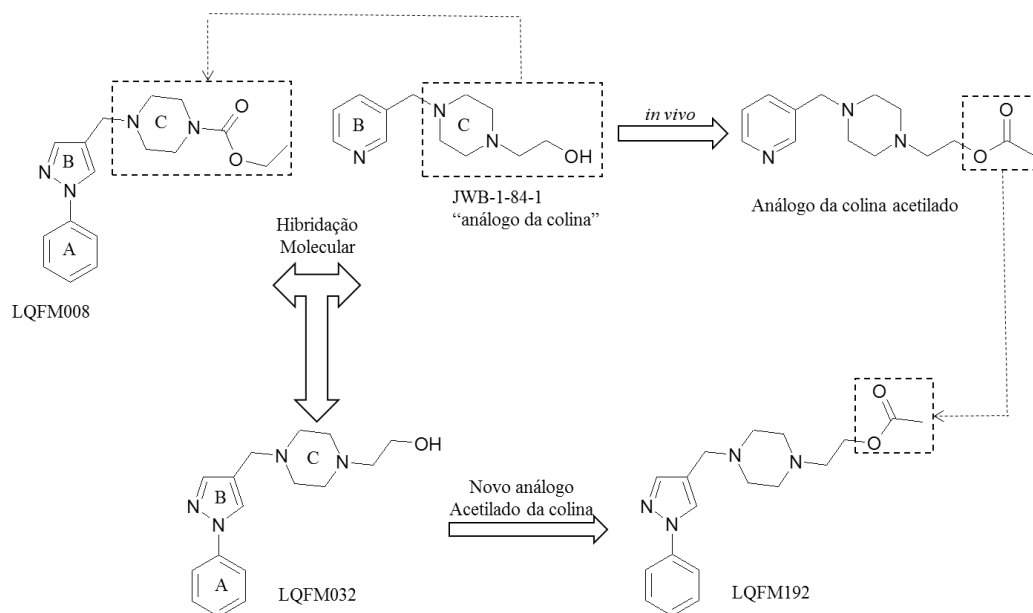
15

16 DISCUSSÃO

17

18 O planejamento de fármacos têm como propósito o desenvolvimento de novos
 19 fármacos para o tratamento das doenças que acometem o sistema nervoso central, além
 20 de ter uma grande importância no reconhecimento molecular na estrutura química e no
 21 mecanismo de ação. Um novo candidato a fármaco em estudo é o composto LQFM192,
 que foi planejado a partir de estratégias de hibridação molecular do composto JWB-1-84-

1 e do composto LQFM008, formando assim um novo análogo da colina (**Figura 6**)
 2 (FAJEMIROYE, 2013; SILVA, 2013).



3
 4 **Figura 6.** Planejamento estrutural do composto LQFM192 a partir do composto
 5 LQFM032 e do análogo acetilado do composto JWB-1-84-1.
 6

7 A partir de dados anteriores, de avaliação neurofarmacológica, de derivados
 8 piperazínico investigados no LFPNS foi proposto avaliar a atividade farmacológica
 9 central de LQFM192, que é um novo derivado piperazínico, utilizando doses equimolares
 10 de LQFM032 (FAJEMIROYE, 2013).

11 Neste a avaliação da atividade neurofarmacológica iniciou-se a partir do teste do
 12 sono induzido por pentobarbital sódico nas doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/kg}$, neste teste
 13 observou-se que o composto em estudo possui uma atividade depressora central, pois
 14 reduziu o tempo de latência em todas as doses e aumentou a duração do sono nas duas
 15 maiores doses, sendo que o tempo de latência e a duração do sono consistem na perda e
 16 a recuperação do reflexo postural, respectivamente.

17 Espera-se que fármacos depressores do sistema nervoso central reduzam o tempo
 18 de latência e aumentem o tempo de sono do animal, e já os estimulantes atuam de forma
 19 oposta (CARLINI et al., 1979). O resultado encontrado com o tratamento de LQFM192
 20 foi semelhante ao resultado observado com derivado piperazínico LQFM032
 21 (FAJEMIROYE, 2013), que também reduziu a latência e aumentou a duração do sono
 22 nas duas maiores doses. Os derivados piperazínicos LQFM008 e LQFM104 utilizados
 23 em doses diferentes, aumentou a duração do sono em todas as doses, sem alterar a latência
 24 para o sono (BRITO, 2012; RODRIGUES, 2015). O que pode-se observar é que esses

1 derivados piperazínicos assim como o derivado LQFM192 possuem atividade depressora
2 central.

3 Com intuito de avaliar a coordenação motora, foi realizado o teste da chaminé,
4 utilizou-se as doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/Kg}$. Onde as doses de 25 e 150 $\mu\text{mol/kg}$ não
5 alteraram o tempo de escalada dos animais na chaminé, mas a dose de 50 $\mu\text{mol/kg}$
6 aumentou esse parâmetro. Trata-se de um teste de simples execução, que permiti observar
7 o prejuízo motor do animal. De acordo coma literatura, a reação normal do animal é
8 mover-se de marcha ré pelo tubo para alcançar a marca estabelecida. Os animais que não
9 desempenharão essa tarefa no tempo limite de 30 s foram considerados com prejuízo na
10 atividade motora (LAPA, 2008).

11 No resultado encontrado no composto LQFM104 nenhuma das doses alterou o
12 tempo de escalada do animal. Outro teste realizado para ser observada a atividade motora,
13 é o teste do arame, esse teste foi utilizado para analisar o composto LQFM032, sendo que
14 não houve alteração nas latências de queda (RODRIGUES, 2015; FAJEMIROYE, 2013).
15 Portanto, pode-se observado que esses compostos derivados piperazínicos LQFM104 e
16 LQFM032 não houve alteração da coordenação motora, diferente do composto em estudo
17 LQFM192 onde aumentou o tempo de escalada, indicando uma pequena alteração da
18 atividade motora.

19 Para avaliar a atividade exploratória do animal foi utilizado o teste de campo
20 aberto. Onde utilizou-se as doses de 25, 50 e 150 $\mu\text{mol/Kg}$ e foi diferentes parâmetros
21 como, número de autolimpeza, que indica atividade estereotipia, e os números de bolos
22 fecais pode estar vinculada com o estado de emocionalidade. Outros parâmetros
23 observados foram o número de levantadas, tempo de imobilidade e o numero de
24 cruzamentos totais, que avalia a atividade exploratória. Não houve alteração nos
25 parâmetros de autolimpeza, os números de levantadas e o tempo de imobilidade. Por outro
26 lado, em todas as doses diminuiu os bolos fecais e nas duas maiores doses o número de
27 cruzamentos totais foi reduzido. E o número de cruzamentos no centro e o tempo gasto
28 no centro indicando uma atividade tipo ansiolítica (PRUT; BELZUNG, 2003; HAN et
29 al., 2009).

30 O teste de campo aberto foi realizado para o composto LQFM104, as doses foram
31 diferentes das utilizadas para o composto em estudo. O resultado obtido mostrou que não
32 ocorreu alteração dos comportamentos dos parâmetros exploratórios avaliados, porém
33 apresentou a atividade tipo ansiolítica. Os resultados do composto em estudo o LQFM192
34 foi semelhante ao composto LQFM032, onde diminuiu o número cruzamentos totais e

1 levantadas e não alterou o tempo de imobilidade e o número de autolimpeza. E no
2 composto LQFM008 não alterou o tempo de imobilidade. (BRITO, 2012;
3 FAJEMIROYE, 2013; RODRIGUES, 2015). Portanto, pode ser observado que os
4 derivados piperazínicos LQFM008 e o LQFM032 assim como o LQFM192 possuem uma
5 atividade tipo ansiolítica, apesar de alterar atividade exploratória.

6 Outros parâmetros muito importante para avaliar a atividade tipo ansiolítica são:
7 número de cruzamentos no centro e o tempo gasto no centro. No composto estudado em
8 todas as doses houve um aumento nos parâmetros citados. Os resultados do composto
9 LQFM192 foi semelhante ao composto LQFM032, onde teve aumento no número de
10 cruzamentos no centro e o tempo gasto no centro em todas as doses. E no composto
11 LQFM008 teve um aumento nesses parâmetros nas duas maiores doses (FAJEMIROYE,
12 2013; BRITO, 2012). Portanto, confirmando que o composto LQFM192 possui uma
13 atividade neurofarmacológica depressora central, sugestiva de atividade tipo ansiolítica.

14
15

16 CONCLUSÃO

17 Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o composto em estudo LQFM192
18 possui atividade depressora central; alterando atividade motora e indicando uma possível
19 atividade tipo ansiolítica. Novos estudos devem ser realizados visando investigar melhor
20 esse efeito farmacológico assim como a elucidação dos mecanismos de ação envolvidos.

21

22 REFERÊNCIAS

23

24 ARCHER, J., Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Anim. Behav.** v. 21, n.
25 2, p. 205 – 35, 1973.

26

27

28 BRITO, A.F.; MARTINS, J.L.R.; FAJEMIROYE, J.O.; GALDINO, P.M.; DE LIMA,
29 T.C.M.; MENEGATTI, R.; COSTA, E.A.; Central pharmacological activity of a new
30 piperazine derivative: 4-(1-Phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl) -piperazine-1-carboxylic acid
31 ethyl ester. **Life Sciences.** v. 90, n. 23-24, p. 910-6, 2012.

32

33

34 CARLINI, E.A.; BURGOS, V., Screening farmacológico de ansiolíticos: Metodologia
35 laboratorial e comparação entre diazepam e clorbenzepam. **Rev. Assoc. Bras.**
36 **Psiquiatr.**, v. 1, n.3, p. 25 – 31, 1979.

37

38

39 FAJEMIROYE, J. O. **Investigation of anxiolytic like property and neural mechanism**
40 **of LQFM032.** In: XXXVI Reunião Anual da SBNeC & VII Simpósio Internacional de

- 1 Neurociências da UFMG. 2013. Disponível em:
2 <http://www.sbneec.org.br/congresso2013/pdf/programasbneec2013_03set2013.pdf>,
3 acesso em: 21 nov 2016.
4
5
- 6 GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos,
7 biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estud. av.**, São
8 Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.
9
10
- 11 HAN, H. et al. Anxiolytic-like effects of sanjoinine A isolated from Zizyphi Spinosi
12 Semen: possible involvement of GABAergic transmission. **Pharmacol Biochem Behav**,
13 v. 92, n. 2, p. 206-13, 2009.
14
15
- 16 LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; CASTRO, M.S.A.; LIMA,
17 T.C.M.; Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais,
18 **Sociedade Brasileira de Plantas Mediciniais**; Fortaleza, Ceará, 2008.
19
20
- 21 LUCCHETTA, R. C.; MASTROIANNI, P. C. Intervenções farmacêuticas na atenção à
22 saúde mental: uma revisão. **Rev. de Ciên. Farm. Bás. E Apl.**, p. 165-169, 2012.
23
24
- 25 PhRMA. **Medicines in development for Mental Health Presented by america's**
26 **biopharmaceutical research companie.** 2014 REPORT. Disponível em:
27 <<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014-mental-health-report.pdf>>, acesso
28 em: 27 Abr 2016.
29
30
- 31 PINTO, J.C.; MARTINS, P.; PINHEIRO, T.B.; OLIVEIRA, A.C. Ansiedade, depressão
32 e stresse: um estudo com jovens adultos e adultos portugueses. **Psic., Saúde & Doenças**,
33 Lisboa, v. 16, n. 2, p. 148-163, set. 2015.
34
35
36
37
- 38 PRUT, L., BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs
39 on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v.463, n.1-
40 3, p. 3-33, 2003.
41
42
- 43 RODRIGUES, O. R. L. **Avaliação farmacológica no sistema nervoso central de um**
44 **novo derivado piperazínico LQFM 104.** 2015. 92 f. Dissertação (Mestrado - Pós-
45 graduação em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal de Goiás, Goiania-GO.
46
47
- 48 SAMPAIO, T. S.; CAVALCANTI, B. C., MORAES, M. O.; PESSOA, C. Ó.; LIMA, L.
49 M., BARREIRO, E. J. **Desenho e síntese de novos compostos piperazínicos com**
50 **propriedades citotóxicas.** In: 34ª reunião anual (Sociedade Brasileira de Química).

- 1 Florianópolis-SC, 2016. Disponível em
2 <<http://sec.s bq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T2772-1.pdf>>, acesso em: 21 nov 2016
3
4
- 5 SIEGEL, P.S. A simple electronic device for the measurement of gross bodily activity of
6 small animals. **J. Psychol.** v. 21, p. 227 – 236, 1946
7
8
- 9 SILVA, M. **No contexto do desenvolvimento de fármacos.** 2013. Disponível em:
10 <http://www.unesp.br/aci_ses/jornalunesp/acervo/285/forum-chung-man-chin>, acesso
11 em 27 Abr 2016.
12
13
- 14 TENG, C.T.; HUMES, E. C.; DEMETRIO, F.N. Depressão e comorbidades clínicas.
15 **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005.
16