

Benzaldeído Semicarbazona: Um Candidato a Fármaco que Alia Simplicidade Estrutural a um Amplo Perfil de Atividades

Vieira, R. P.; Rocha, L. T. S.; Teixeira, L. R.; Sinisterra, R. D.; Coelho, M. M.; Beraldo, H.*

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (1), 2-9. Data de publicação na Web: 30 de agosto de 2010

<http://www.uff.br/rvq>

Benzaldehyde Semicarbazone: A Drug Candidate that Associates Structural Simplicity to a Wide Range of Activities

Abstract: Since the efficacy and safety of many currently available analgesic, anti-inflammatory and anticonvulsant drugs are not adequate, there is a continuing search for new drug candidates. Benzaldehyde semicarbazone (BS) inhibits convulsions in experimental models of epilepsy. Upon inclusion of BS into cyclodextrins (CDs) a 75-85% reduction of the dose necessary to induce the anticonvulsant effect is observed. BS also inhibits the nociceptive response and edema induced by different stimuli, and angiogenesis in experimental animals, suggesting that the compound, like many anticonvulsant drugs, presents anti-inflammatory and analgesic properties. The wide variety of bioactivities indicates that BS and related compounds, either free or included into CDs, represent a promising group of drug candidates that may be useful in the treatment of human or veterinary diseases.

Keywords: benzaldehyde semicarbazone; cyclodextrins; inflammation, pain; convulsion

Resumo

A busca por novos fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anticonvulsivantes é importante, tendo em vista que a eficácia e a segurança de muitos medicamentos em uso clínico não são adequadas. Benzaldeído semicarbazona (BS) inibe convulsões em modelos experimentais de epilepsia. A inclusão de BS em ciclodextrinas (CDs) reduz em 75-85% a dose necessária para a indução do efeito anticonvulsivante. BS inibe a resposta nociceptiva e o edema induzidos por diferentes estímulos, e atenua a angiogênese em animais experimentais, o que sugere que o composto, assim como muitos anticonvulsivantes, apresenta também ação analgésica e anti-inflamatória. A variedade de atividades farmacológicas indica que BS e compostos relacionados, na forma livre ou incluídos em CDs, são promissores como candidatos a fármacos para o tratamento de condições patológicas humanas ou veterinárias.

palavras-chave: benzaldeído semicarbazona; ciclodextrinas; inflamação; dor; convulsão

* Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, CEP 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil.

✉ hberaldo@ufmg.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100002](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100002)

Benzaldeído Semicarbazona: Um Candidato a Fármaco que Alia Simplicidade Estrutural a um Amplo Perfil de Atividades

Rafael P. Vieira,^a Leonardo T. S. Rocha,^b Leticia R. Teixeira,^a Rubén D. Sinisterra,^a Márcio M. Coelho,^b Heloisa Beraldo^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

^bFaculdade de Farmácia Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.
[*hberaldo@ufmg.br](mailto:hberaldo@ufmg.br)

Recebido em 30 de junho de 2009. Aceito para publicação em 30 de março de 2010

1. Introdução

2. Semicarbazonas: candidatos a fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anticonvulsivantes

3. Atividade de benzaldeído semicarbazona (BS) em modelos experimentais de dor, inflamação e epilepsia

4. Formulações farmacêuticas de benzaldeído semicarbazona obtidas por inclusão em ciclodextrinas

5. Conclusões

1. Introdução

A inflamação é um processo complexo, que envolve vários tipos celulares e seus mediadores, leitos capilares e fibras sensoriais, além de proteínas presentes no plasma, e tem como objetivo isolar, neutralizar e destruir um agente agressor, além de estimular a reconstituição do tecido danificado.¹ Embora a inflamação aguda seja fundamentalmente uma resposta protetora, é comum que alguns sinais e sintomas, como edema e dor, causem desconforto aos pacientes. Por sua vez, a resposta inflamatória crônica pode ser prejudicial, levando a sequelas indesejáveis, com destruição do parênquima tecidual. Nesses casos, são usados fármacos que reduzem o processo inflamatório por meio da inibição da produção, liberação ou ação de mediadores inflamatórios ou do estímulo à produção de fatores endógenos com propriedades anti-inflamatórias.

A redução de um processo inflamatório, com consequente atenuação de sinais e sintomas associados, tem sido o motivo da utilização de diversas classes de fármacos. Anti-inflamatórios não

esteróides (AINES) são fármacos que, por meio da inibição da síntese de prostaglandinas² e de outros mecanismos,^{3,4} apresentam grande eficácia como agentes analgésicos e antiedematogênicos. Além de serem importantes no sítio da inflamação, as prostaglandinas são também importantes no sistema nervoso central, o que torna os AINES uma classe de fármacos eficazes como antipiréticos e para o alívio de cefaléias. Por outro lado, os anti-inflamatórios esteróides (AIES) inibem a transcrição de genes para diversas citocinas inflamatórias, além de induzir a produção de proteínas que inibem a atividade da fosfolipase A₂. Os AIES também inibem a desgranulação de mastócitos e a produção de óxido nítrico. Dessa forma, os AIES apresentam atividade anti-inflamatória mais ampla do que aquela apresentada pelos AINES.⁵

A Figura 1 mostra de forma resumida o papel dos principais mediadores inflamatórios de natureza lipídica e que representam alvos potenciais para fármacos anti-inflamatórios. As enzimas fosfolipase A₂ e ciclooxigenases 1 e 2 representam os principais alvos dos fármacos anti-inflamatórios mais usados, a

saber: os anti-inflamatórios esteróides (AIES) e os anti-inflamatórios não-esteróides (AINES).



Figura 1. Esquema indicando vias para produção de mediadores inflamatórios de natureza lipídica, prostaglandinas e leucotrienos

Em casos de dores crônicas, notadamente aquelas associadas a neuropatias, nas quais o evento determinante é o aumento da excitabilidade neuronal, os AINES e os AIES não apresentam eficácia analgésica satisfatória. Nesses casos, geralmente usam-se alguns fármacos menos tradicionais, mas que podem apresentar atividade analgésica, como antidepressivos tricíclicos, agonistas α_2 -adrenérgicos, agonistas gabaérgicos e antiepilépticos, entre outros^{6,7}

Entre os fármacos menos tradicionais usados como analgésicos estão os antiepilépticos. Muitos antiepilépticos apresentam atividade antinociceptiva (reduzem a sensibilidade dos animais experimentais a um estímulo nocivo), inibem certas manifestações da resposta inflamatória em modelos experimentais e também são úteis para aliviar diferentes condições dolorosas em humanos. O tratamento sistêmico de ratos com lamotrigina, felbamato e gabapentina inibe a sensibilização a estímulos térmicos em um modelo de dor neuropática induzida por constrição de nervo,⁸ enquanto carbamazepina inibe a sensibilização a um estímulo nocivo e o edema induzidos por levedura.⁹ Foi demonstrado que o efeito antinociceptivo induzido por antiepilépticos em modelos experimentais pode resultar da ativação de mecanismos periféricos^{10,11} ou centrais.^{12,13} Muitos antiepilépticos que apresentam atividade antinociceptiva são bloqueadores de canais para sódio sensíveis à voltagem.^{10,14}

2. Semicarbazonas: candidatos a fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anticonvulsivantes

Uma classe de drogas com atividade antiepiléptica, mas que não se encontra em uso clínico, as semicarbazonas, também apresenta perfil de fármacos potencialmente analgésicos. Semicarbazonas exibem um amplo espectro de atividades,^{15,16} como as atividades anti-hipertensiva,¹⁷ hipolipidêmica,¹⁸ antineoplásica,¹⁹ hipnótica²⁰ e anticonvulsivante.²¹

Entre as bioatividades das semicarbazonas, a mais estudada é a anticonvulsivante. Essa atividade foi demonstrada nos modelos experimentais de convulsões induzidas pela injeção subcutânea de pentilenotetrazol ou por eletrochoque^{21,22} e também em um modelo que utiliza uma linhagem de animais geneticamente selecionados para apresentar convulsões induzidas por estímulo sonoro.²³

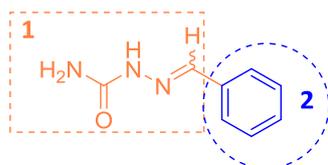
Semicarbazonas contendo grupos aril, arilideno, ariloxi(aril) têm sido investigadas.²¹⁻²⁵ De acordo com Dimmock *et al.*, a atividade anticonvulsivante das semicarbazonas resulta da presença, em sua estrutura, de pelo menos três grupos: duas unidades hidrofóbicas e um doador e receptor de ligação de hidrogênio.^{22,25} A partir desses resultados, Pandeya *et al.* fizeram modificações estruturais em moléculas de diversas semicarbazonas e sugeriram a possibilidade de mais um grupo, sendo esse um doador de elétrons,

contribuir para a atividade anticonvulsivante desses compostos.²⁶ Acredita-se que as semicarbazonas devam interagir em dois locais no alvo molecular – uma área de ligações de hidrogênio e uma região hidrofóbica.^{22,25}

Semicarbazonas aumentam a concentração de ácido gama-aminobutírico (GABA) em algumas regiões do sistema nervoso central²⁷ e também reduzem a concentração de glutamato no fluido cérebro-espinhal,²⁸ alterações que podem contribuir para a atividade anticonvulsivante desses compostos.

Benzaldeído semicarbazona (BS), a aril-semicarbazona de fórmula molecular mais simples, é uma molécula que contém os requisitos estruturais necessários à atividade anticonvulsivante (Figura 2) e apresenta baixa neurotoxicidade.²⁹ A literatura relata que 4-[4-fluorfenoxi]benzaldeído semicarbazona bloqueia canais para sódio sensíveis à voltagem,³⁰ o que sugere que BS também possa bloquear esses canais e, assim como os demais bloqueadores desse tipo de canal, possa apresentar atividade antinociceptiva. Alguns fármacos com atividade anticonvulsivante inibem certas manifestações do processo inflamatório, e BS também apresenta tal perfil.

BS é um composto de fácil obtenção, cuja síntese compreende apenas uma etapa (Figura 3), realizada à temperatura ambiente, utilizando solventes atóxicos. O produto é obtido com rendimento entre 80 e 85%. No entanto, BS possui como desvantagem a baixa solubilidade em água.



benzaldeído semicarbazona (BS)

Figura 2. Estrutura de benzaldeído semicarbazona (BS) com os possíveis sítios de ligação com o alvo molecular importantes para a atividade anticonvulsivante, a saber: 1 (sítio de ligação de hidrogênio) e 2 (sítio de interação hidrofóbica)

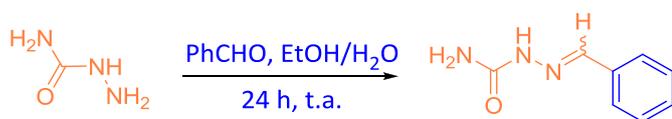


Figura 3. Síntese de benzaldeído semicarbazona (BS).

3. Atividade de benzaldeído semicarbazona (BS) em modelos

experimentais de dor, inflamação e epilepsia

BS inibe o processamento da resposta nociceptiva ou manifestações da resposta inflamatória em modelos experimentais de dor e inflamação. O tratamento com BS inibe a resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos, um modelo experimental com alto valor preditivo para fármacos analgésicos. A resposta nociceptiva induzida por formaldeído envolve duas fases distintas. A primeira começa imediatamente após a injeção e dura menos de 5 min. A resposta nociceptiva observada durante essa fase aparenta ser causada predominantemente por ativação direta de neurônios sensoriais nociceptivos, principalmente os do tipo C.³¹ A segunda fase começa em torno de 15 min após injeção de formaldeído e dura aproximadamente 15 min. A resposta nociceptiva durante essa fase depende da produção de mediadores inflamatórios locais e da facilitação da transmissão sináptica na medula espinhal, sendo essa resultado da ativação de receptores para glutamato³² e da produção de óxido nítrico.³³ Usualmente, a segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído é inibida por anti-inflamatórios,^{34,35} enquanto a primeira e a segunda fase são inibidas por fármacos de ação predominantemente central, como os analgésicos opioides³⁴ e os antidepressivos tricíclicos.³⁶ A administração de BS inibe tanto a primeira quanto a segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído, sendo que a segunda fase é inibida em maior extensão. A inibição mais evidente da segunda fase da resposta induzida por formaldeído indica que BS apresenta uma atividade farmacológica que se assemelha mais àquela de anti-inflamatórios.

Com o objetivo de investigar a ação de um composto sobre manifestações de uma resposta inflamatória com curso temporal mais prolongado, avalia-se o efeito induzido pelo composto sobre a sensibilização a estímulos térmicos ou mecânicos provocada pela injeção intraplantar de carragenina, um estímulo inflamatório tradicionalmente usado em modelos experimentais. A carragenina induz resposta inflamatória local caracterizada por edema e sensibilização a estímulos nocivos e não nocivos. Essas respostas estão associadas com a produção local de múltiplos mediadores inflamatórios, como a bradicinina,³⁷ as prostaglandinas³⁸ e o óxido nítrico,³⁹ que sensibilizam e ativam os neurônios sensoriais nociceptivos, e também com a facilitação de transmissão sináptica no sistema nervoso central como resultado da ativação de receptores para glutamato⁴⁰ e da produção de óxido nítrico.⁴¹ O

edema induzido por carragenina também resulta da ação local de vários mediadores inflamatórios, incluindo bradicinina,⁴² óxido nítrico,⁴³ prostaglandinas,⁴⁴ 5-hidroxitriptamina,⁴⁵ histamina⁴⁶ e citocinas diversas.^{47,48}

A administração de BS inibe a sensibilização aos estímulos térmico e mecânico e o edema induzidos pela carragenina em ratos. Esses efeitos induzidos por BS, associados à inibição marcante da segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído, reforçam a hipótese de que o efeito induzido por BS nos modelos experimentais de dor se deve mais a uma ação periférica do que central. Além de BS inibir as manifestações agudas do processo inflamatório, o tratamento prolongado de camundongos com BS inibe a angiogênese (formação de vasos sanguíneos) induzida pelo implante subcutâneo de discos de esponja.⁴⁹

4. Formulações farmacêuticas de benzaldeído semicarbazona obtidas por inclusão em ciclodextrinas

BS, apesar de ser facilmente sintetizada e obtida com rendimento elevado, apresenta baixa solubilidade em água e veículos aquosos. Além disso, os resultados obtidos nos modelos experimentais de dor, inflamação e epilepsia também indicam que são necessárias doses elevadas para observação dos efeitos antinociceptivo⁴⁹, antiedematogênico⁴⁹ e anticonvulsivante²³. Assim, formulações em ciclodextrinas (CDs) revelam-se uma estratégia interessante para facilitar a solubilização e a administração, bem como reduzir a dose de BS necessária para a obtenção dos efeitos farmacológicos.

CDs são oligossacarídeos cíclicos que foram obtidos inicialmente como produtos de degradação do amido. Esses compostos são constituídos de unidades de glicose unidas pela ligação $\alpha(1-4)$, sendo os mais utilizados aqueles que apresentam seis, sete ou oito unidades de glicose, denominados

respectivamente α , β e γ -CD.^{50,51} A Figura 4 mostra as unidades de glicose formadoras das estruturas das CDs.

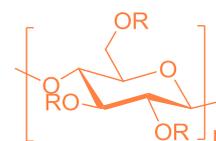


Figura 4. Unidades de glicose unidas pela ligação $\alpha(1-4)$ da estrutura de ciclodextrinas. α -CD: $n = 6$, $R = H$; β -CD: $n = 7$, $R = H$; HP- β -CD: $n = 7$, $R =$ hidroxipropil; γ -CD: $n = 8$, $R = H$

As CDs formam uma estrutura cíclica na forma de cone truncado, com uma cavidade interna apolar, cujo diâmetro varia entre 0,49 - 0,79 nm. As hidroxilas primárias ficam localizadas no lado mais estreito do cone e as secundárias no lado mais largo.

CDs são compostos quimicamente estáveis, que podem ser modificados de maneira regioseletiva. Estudos de toxicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade indicam que as CDs são compostos que apresentam boa segurança.⁵² As CDs (hospedeiros) formam complexos com várias moléculas hidrofóbicas (hóspedes), incluindo-as em sua cavidade, de forma completa ou parcial.⁵³ A inclusão pode alterar características farmacocinéticas dos compostos e farmacotécnicas das formulações, levando a um aumento da estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos.⁵² A utilização de CDs também permite a conversão de fármacos líquidos ou oleosos em pós de alta fluidez, um processo importante na fabricação de formulações farmacêuticas sólidas, como comprimidos. O emprego de CDs pode igualmente evitar possíveis incompatibilidades entre os componentes das formulações.⁵⁴

O equilíbrio de associação/dissociação entre a CD e uma molécula do fármaco está esquematizado na Figura 5.

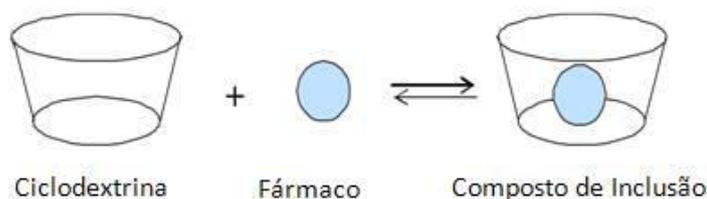


Figura 5. Representação esquemática do equilíbrio de associação/dissociação entre fármaco e ciclodextrina

No mercado há vários compostos de inclusão em CDs de fármacos de diferentes classes terapêuticas. Esses compostos envolvem anti-inflamatórios não-esteróides, anti-inflamatórios esteróides, hormônios, antifúngicos e antiulcerosos, entre outros, em formulações com diferentes CDs e destinadas à administração por diferentes vias (e.g. oral, tópica, intravenosa).⁵⁴ A caracterização de complexos com CDs, com o objetivo de evidenciar o processo de inclusão e estabelecer a proporção CD/fármaco, é realizada por meio da avaliação de suas propriedades físico-químicas. Para isto, além de estudos de equilíbrio em solução, são utilizadas técnicas como espectroscopia na região do infravermelho, análise térmica (TG, DTG e DSC), difração de raios-X de pó e ressonância magnética nuclear ¹H, ¹³C RMN, medidas de tempo de relaxação de hidrogênio (T₁) e técnicas bidimensionais de RMN.

BS forma compostos de inclusão do tipo 1:1 com β-ciclodextrina e hidroxipropil-β-ciclodextrina (BS/β-CD e BS/HP-β-CD). Para a caracterização todas as análises são feitas comparando-se quatro amostras: BS, a CD, o composto de inclusão e uma mistura física. O composto de inclusão é obtido misturando-se BS e CD em água com subsequente liofilização. A mistura física é preparada imediatamente antes da análise, colocando-se os compostos em contato no estado sólido. A inclusão é evidenciada por mudanças no comportamento térmico de BS, pelas alterações nos tempos de relaxação de hidrogênio de BS no complexo com a CD, e pelo aparecimento de correlações entre hidrogênios de BS e hidrogênios da cavidade da CD nos espectros de RMN bidimensionais.^{23,24}

Estudos dos efeitos induzidos pelos compostos de inclusão BS/β-CD e BS/HP-β-CD em vários modelos experimentais de epilepsia mostram que inclusão faz aumentar a biodisponibilidade de BS com a consequente diminuição da dose terapêutica de 100 mg/Kg, para a droga livre, para 25-15 mg/Kg, para os compostos de inclusão, o que representa 75-85% de redução da dose.^{23,55}

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e ao INCT-INOVAR (#573.564/2008-6).

Referências Bibliográficas

¹ Tracey, K. J. *Nature* **2002**, *420*, 853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

² Vane, J. R. *Nat. New. Biol.* **1971**, *231*, 232. [[PubMed](#)]

A demonstração de que a inclusão de BS em CDs permite uma redução acentuada da dose necessária para a indução do efeito anticonvulsivante nos modelos experimentais indica que a inclusão de fármacos em CDs de fato representa uma importante estratégia durante o processo de desenvolvimento de medicamentos. Essa estratégia pode ser particularmente importante durante o desenvolvimento de novos medicamentos anticonvulsivantes, uma vez que as doses necessárias para a obtenção da resposta terapêutica são elevadas e geralmente induzem muitas reações adversas. Além disso, considerando-se que a epilepsia é uma doença crônica, uma liberação lenta do fármaco anticonvulsivante, obtida por meio de sua inclusão em CDs, poderia permitir o uso de um esquema posológico mais flexível, aumentando a adesão do paciente à farmacoterapia e melhorando sua qualidade de vida.

5. Conclusões

As propriedades antinociceptiva, antiedematogênica e antiangiogênica de BS, sugerem que semicarbazonas são compostos que apresentam múltiplas atividades farmacológicas, provavelmente resultantes de diferentes mecanismos. Apesar de não haver uma demonstração direta dos mecanismos responsáveis pela atividade antinociceptiva de BS, é provável que esta se deva mais a uma ação periférica do que central. Contudo, BS apresenta igualmente atividade anticonvulsivante, o que indica que o composto pode interagir com múltiplos alvos moleculares. A variedade de atividades farmacológicas, associada com reduzida neurotoxicidade, indica que BS e compostos relacionados, na forma livre ou incluídos em CDs, representam um grupo promissor de candidatos a fármacos úteis no tratamento de condições patológicas humanas ou veterinárias.

³ Kopp, E.; Ghosh, S. *Science* **1994**, *265*, 956. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴ Voilley, N.; De Weille, J.; Mamet, J.; Lazdunski, M. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 8026. [[PubMed](#)]

⁵ Brattsand, R.; Linden, M. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1996**, *10*, 81. [[PubMed](#)]

⁶ Sindrup, S. H.; Jensen, T. S. *Neurology* **2000**, *55*, 915. [[PubMed](#)]

⁷ Jensen, T. S. *Eur. J. Pain* **2002**, *6*, 61. [[CrossRef](#)]

[PubMed]

⁸ Hunter, J. C.; Gogas, K. R.; Hedley, L. R.; Jacobson, L. O.; Kassotakis, L.; Thompson, J.; Fontana, D. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *324*, 153. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Bianchi, M.; Rossoni, G.; Sacerdote, P.; Panerai, A. E.; Berti, F. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *294*, 71. [CrossRef] [PubMed]

¹⁰ Todorovic, S. M.; Rastogi, A. J.; Jevtovic-Todorovic, V. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 255. [CrossRef] [PubMed]

¹¹ Carlton, S. M.; Zhou, S. *Pain* **1998**, *76*, 201. [CrossRef] [PubMed]

¹² Foong, F. W.; Satoh, M. *Br. J. Pharmacol.* **1984**, *83*, 493. [PubMed]

¹³ Lu, Y.; Westlund, K. N. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 214. [PubMed]

¹⁴ Blackburn-Munro, G.; Ibsen, N.; Erichsen, H. K. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *445*, 231. [CrossRef] [PubMed]

¹⁵ Beraldo, H. *Quím. Nova*, **2004**, *27*, 461. [CrossRef]

¹⁶ Beraldo, H.; Gambino, D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 31. [CrossRef] [PubMed]

¹⁷ Warren, J. D.; Woodward, D. L.; Hargreaves, R. T. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1520. [CrossRef] [PubMed]

¹⁸ Wong, O. T.; Hall, I. H.; Chapman, J. M. Jr. *Pharm. Res.* **1989**, *6*, 230. [CrossRef] [PubMed]

¹⁹ Asís, S. E.; Bruno, A. M.; Molina, D. A.; Conti, G. M.; Gaozza, C. H. *Farmaco* **1996**, *51*, 419. [PubMed]

²⁰ Pandeya, S. N.; Aggarwal, N.; Jain, J. S. *Pharmazie* **1999**, *54*, 300. [PubMed]

²¹ Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Thayer, R. S.; Mack, P.; Duffy, M. J.; Reid, R. S.; Quail, J. W.; Pugazhenti, U.; Ong, A.; Bikker, J. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2243. [CrossRef] [PubMed]

²² Dimmock, J. R.; Pandeya, S. N.; Quail, J. W.; Pugazhenti, U.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Balzarini, J.; DeClercq, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 303. [CrossRef]

²³ Beraldo H.; Sinisterra R. D.; Teixeira, L. R.; Vieira R. P.; Doretto M. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *296*, 241. [CrossRef] [PubMed]

²⁴ Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Tumber, S. D.; Basran, S. K.; Chen, M.; Quail, J. W.; Yang, J.; Rozas, I.; Weaver, D. F. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 287. [CrossRef]

²⁵ Dimmock, J. R.; Puthucode, R. N.; Smith, J. M.; Heltherington, M.; Quail, W. J.; Pughazenti, U.; Leshler, T.; Stables, J. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3984.

[CrossRef] [PubMed]

²⁶ Pandeya, S. N.; Raja, A. S.; Stables, J. P. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2002**, *5*, 266. [PubMed]

²⁷ Thirumurugan, R.; Sriram, D.; Saxena, A.; Stables, J.; Yogeeswari, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3106. [CrossRef]

²⁸ Mattei, C.; Molgo, J.; Joseph, X.; Israel, M.; Bloy, C. *Neurosci. Lett.* **1999**, *271*, 183. [CrossRef] [PubMed]

²⁹ Dimmock, J. R.; Puthucode, R. N. **1997**. (WO9640628)

³⁰ Ilyin, V. I.; Hodges, D. D.; Whittemore, E. R.; Carter, R. B.; Cai, S. X.; Woodward, R. M. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 801. [CrossRef] [PubMed]

³¹ Puig, S.; Sorkin, L. S. *Pain* **1996**, *64*, 345. [CrossRef] [PubMed]

³² Chaplan, S. R.; Malmberg, A. B.; Yaksh, T. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *280*, 829. [PubMed]

³³ Okuda, K.; Sakurada, C.; Takahashi, M.; Yamada, T.; Sakurada, T. *Pain* **2001**, *92*, 107. [CrossRef] [PubMed]

³⁴ Shibata, M.; Ohkubo, T.; Takahashi, H.; Inoki, R. *Pain* **1989**, *38*, 347. [CrossRef] [PubMed]

³⁵ Tjølsen, A.; Berge, O. G.; Hunskaar, S.; Rosland, J. H.; Hole, K. *Pain* **1992**, *51*, 5. [CrossRef] [PubMed]

³⁶ Sawynok, J.; Esser, M. J.; Reid, A. R. *Pain* **1999**, *82*, 149. [CrossRef] [PubMed]

³⁷ Poole, S.; Lorenzetti, B. B.; Cunha, J. M.; Cunha, F. Q.; Ferreira, S. H. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *126*, 649. [CrossRef] [PubMed]

³⁸ Hargreaves, K.; Dubner, R.; Brown, F.; Flores, C.; Joris, J. *Pain* **1988**, *32*, 77. [CrossRef] [PubMed]

³⁹ Handy, R. L.; Moore, P. K. *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 37. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁰ Sluka, K. A.; Jordan, H. H.; Westlund, K. N. *Pain* **1994**, *59*, 95. [CrossRef] [PubMed]

⁴¹ Meller, S. T.; Cummings, C. P.; Traub, R. J.; Gebhart, G. F. *Neuroscience* **1994**, *60*, 367. [CrossRef] [PubMed]

⁴² Wirth, K. J.; Alpermann, H. G.; Satoh, R.; Inazu, M. *Agents Actions Suppl.* **1992**, *38*, 428. [PubMed]

⁴³ Handy, R. L.; Moore, P. K. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 1119. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁴ Salvemini, D.; Wang, Z. Q.; Wyatt, P. S.; Bourdon, D. M.; Marino, M. H.; Manning, P. T.; Currie, M. G. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *118*, 829. [PubMed]

⁴⁵ Holsapple, M. P.; Schnur, M.; Yim, G. K. *Agents Actions* **1980**, *10*, 368. [CrossRef] [PubMed]

- ⁴⁶ Stochla, K.; Maslinski, S. *Agents Actions* **1982**, *12*, 201. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ Chen, Y. L.; Le Vraux, V.; Giroud, J. P.; Chauvelot-Moachon, L. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *271*, 319. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁸ Suzuki, Y.; Tanihara, M.; Nakagawa, M.; Furukawa, A.; Masuda, C.; Terasawa, K.; Ichikawa, Y.; Mizushima, Y. *J. Interferon Cytokine Res.* **1995**, *15*, 1083. [PubMed]
- ⁴⁹ Rocha, L. T.; Costa, K. A.; Oliveira, A. C.; Nascimento, E. B. Jr; Bertollo, C. M.; Araújo, F.; Teixeira, L. R.; Andrade, S. P.; Beraldo, H.; Coelho, M. M. *Life Sci.* **2006**, *79*, 499. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ Silva, F. C. Ciclodextrinas como veículos para a administração de fármacos. Disponível em <http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html>. Acesso em 12 novembro 2009.
- ⁵² Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Sinisterra, R. D.; Filgueiras, C. A. L.; Alves de Carvalho, C. A.; Abras, A.; Cortés, M. E.; Menezes, C. A. *Mol. Recog. Incl.* **1998**, *1*, 507.
- ⁵⁴ Davis, M. E.; Brewster, M. E. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1023. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ Teixeira, L. R.; Sinisterra, R. D.; Vieira, R. P.; Doretto, M. C.; Beraldo, H. J. *Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **2003**, *47*, 77. [CrossRef]