



AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE CAMUNDONGOS TRATADOS COM FTALIMIDAS LIGADAS A 1,2,3-TRIAZÓIS

Carolina Martins Barros de Albuquerque Tenório; Shalom Pôrto de Oliveira Assis

Universidade Católica de Pernambuco; shalomporto@yahoo.com.br; carolinambat11@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os fármacos mais usados para tratamento das dislipidemias são as estatinas. Utilizadas na forma de prevenção primária e secundária, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doenças cardiovasculares. Esses efeitos são resultantes da atividade inibidora das estatinas sobre a enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase), com a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese de colesterol (CAMPO & CARVALHO, 2007).

Devido ao restrito número de drogas hipolipidêmicas disponíveis comercialmente, fazem-se necessárias contínuas investigações por novos fármacos mais eficazes e que apresentem menos efeitos colaterais. A estratégia das drogas não estatinas pode ser uma valiosa perspectiva para o tratamento das dislipidemias, seja como terapia única ou como terapia combinada.

Pesquisas com o intuito de encontrar compostos com propriedades hipolipidêmicas, produzidos sinteticamente vêm sendo conduzidas e novos compostos têm sido encontrados, mas não utilizados na terapêutica. Um exemplo são as imidas cíclicas e seus derivados, que podem ser obtidas através da introdução de anéis imídicos, com a finalidade de serem obtidos potentes compostos, e que possam ser evidenciados como moléculas modelo para a síntese de novos e eficientes fármacos (ASSIS *et al.*, 2013).

Os derivados das ftalimidas constituem uma importante classe de compostos heteroaromáticos e são extensamente estudadas dentro da química medicinal, por apresentarem diferentes atividades biológicas, tais como, hipolipidêmica, anti-inflamatória, antitumoral (NAJDA-BERNATOWICZ *et al.*, 2009; HORVAT *et al.*, 2012), antiviral, analgésica (ANDRICOPULO *et al.*, 2000), antimicrobiana (ORZESZKO *et al.*, 2000) e anticonvulsivante.



Este trabalho tem como objetivo investigar 1,2,3-triazol ligado à ftalimida, além de avaliar os efeitos do tratamento com essa classe de drogas sobre camundongos normolipidêmicos, avaliando dessa forma o perfil lipídico dos animais. A ideia central do trabalho vem propor a hibridação molecular entre dois centros farmacofóricos (ftalimidas-triazóis), já relatados na literatura com potencial farmacológico e originar moléculas inéditas com potencial biológico e menos tóxicas.

METODOLOGIA

Síntese das Ftalimidas ligadas a 1, 2, 3-triazóis

A síntese do alcino terminal, assim como os dados espectroscópicos deste, foram realizados de acordo com o procedimento descrito na literatura (SILVA *et al.*, 2013). Paralelamente, ocorreu a síntese das *N*-(azidoalquil)ftalimidas ($n=1, 2, 3$ e 4), seguindo também os procedimentos da literatura (BARBOSA & OLIVEIRA, 2011; SILVA *et al.*, 2012). Após a obtenção de ambos (alcino terminal e *N*-(azidoalquil)ftalimidas), foi concluída a síntese dos compostos 1,4-dissubstituídos 1,2,3-triazóis, a partir dos procedimentos da seguinte literatura (SILVA *et al.*, 2012).

Animais

Camundongos albinos suíços machos, com três meses de idade (25-30 g de peso corporal) foram mantidos com água e comida (Labina - Agribands Brasil Ltda) *ad libitum*. Grupos de 6 animais foram separados para cada experimento e marcados com ácido pícrico a 10% para a identificação na coleta de sangue, e foram pesados antes do tratamento, bem como foram pesados após os 9 dias de tratamento. Todos os procedimentos experimentais relatados aqui foram realizados de acordo com a aprovação do Comitê de Cuidados e Uso do Animal da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP) e Diretrizes para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório.

Drogas

Pravastatina (Laboratório Teuto Brasileiro Ltda., Brasil), carboximetilcelulose (Sigma, St. Louis, EUA) e o 1,2,3-triazol ligado à ftalimida de cadeia alifática $n=4$ (FTA-TRI-4) foram usadas no ensaio biológico.



Determinação da Atividade Hipolipidêmica

Para o ensaio da determinação da atividade hipolipidêmica foram utilizados três grupos com 6 animais para cada grupo formado. A distribuição dos grupos aconteceu da seguinte forma: grupo 1, tratado com o veículo de suspensão das drogas (carboximetilcelulose - CMC 1%); grupo 2 como controle positivo, formado pela pravastatina droga comercializada; grupos 3 o grupo teste com o 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4 (FTA-TRI-4). A droga testada, assim como a droga comercial foram suspensas em carboximetilcelulose (CMC) a 1% e administradas por via oral durante 9 dias, na concentração de 10 mg/Kg/dia. A coleta do sangue (com utilização de EDTA), foi realizada por punção do plexo retro orbital coróide, antes do tratamento e após os 9 dias de tratamento. A partir disso, a centrifugação do sangue foi feita a 2.500 x g por 5 minutos, resultando na obtenção do plasma e seguindo com as análises do perfil lipídico dos animais. Determinou-se as concentrações de colesterol total, triglicerídeos e colesterol-HDL, do plasma dos camundongos. As determinações plasmáticas foram analisadas através do método enzimático colorimétrico por kit comercial (*Labtest* – Brasil).

Análise Estatística

Os resultados são expressos como a média \pm desvio padrão, e diferentes grupos comparados usando uma análise de variância (ANOVA) seguido por pós-teste *Bonferroni* para comparações múltiplas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obteve-se os resultados da ftalimida ligada a 1,2,3 triazóis (n = 4), comparando-o ao controle negativo (CMC 1%) e positivo (pravastatina), para análise de parâmetros como concentração do colesterol-HDL, hipocolesterolemia e hipotrigliceridemia, obtendo-se um resultado muito significativo para o composto em questão. A Tabela 1 resume a determinação da atividade hipolipidêmica. Percebe-se que o percentual de redução de colesterol total do composto (FTA-TRI-4) encontra-se bem acima da pravastatina (controle positivo), com valores de 23,75% e 15,02%, respectivamente. A taxa de redução do CMC foi de apenas 2,3%. É de extrema importância que tal fármaco, que tem como intuito substituir ou associar-se às estatinas, apresente uma boa taxa de redução, para uma prevenção efetiva contra as dislipidemias.



Tabela 1. Determinação da atividade hipocolesterolêmica de camundongos tratados com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Atividade Hipocolesterolêmica			
Drogas	Tempo 0 CT (mg/dL)	Tempo 9 CT (mg/dL)	Percentual de redução (%)
Pravastatina (controle positivo)	32,68 ± 1,03	27,77 ± 2,03	15,02
CMC 1% (controle negativo)	33,4 ± 1,36	32,63 ± 2,44	2,3
FTA-TRI-4	39,49 ± 2,04	30,11 ± 1,83	23,75

Legenda:

CT: colesterol total; CMC: carboximetilcelulose; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Após a análise estatística houve alteração significativa entre os valores encontrados, sendo o $p \leq 0,5$.

A Tabela 2 é constituída pela concentração de colesterol-HDL em camundongos, tratados com CMC 1%, pravastatina ou FTA-TRI-4. O percentual de aumento do colesterol-HDL ao final do tratamento mostrou-se satisfatório, visto que o composto em questão apresentou uma taxa de aumento de 41,28%, diferente da pravastatina, com aumento de 33,05%. O CMC apresentou uma taxa de aumento de 1,66%, não sendo significativo. Sabe-se que o colesterol-HDL tem como função transportar de forma reversa o colesterol, diminuindo a sua concentração no sangue e células, a partir do seu transporte para metabolismo hepático. Dessa forma, vê-se a importância de aliar essas duas ações (aumento da concentração de colesterol-HDL e hipocolesterolemia), para que o transporte reverso seja mais efetivo e com menor quantidade de colesterol.

Tabela 2. Determinação da concentração do colesterol-HDL em camundongos tratados com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Concentração do Colesterol-HDL			
Drogas	Tempo 0 C-HDL (mg/dL)	Tempo 9 C-HDL (mg/dL)	Percentual de aumento (%)
Pravastatina (controle positivo)	24,51 ± 1,58	32,61 ± 2,58	33,05
CMC 1% (controle negativo)	26,54 ± 1,88	26,98 ± 1,56	1,66
FTA-TRI-4	22,77 ± 1,57	32,17 ± 1,26	41,28

Legenda:

C-HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade; CMC: carboximetilcelulose; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4. Após a análise estatística houve alteração significativa entre os valores encontrados, sendo o $p \leq 0,5$.



Por fim, na Tabela 3 tem como foco a atividade hipotrigliceridêmica, sendo um dos resultados mais significativos deste resumo. A FTA-TRI-4 apresenta um percentual de redução duas vezes maior que a pravastatina, com taxas de 36,96% e 18,32%, respectivamente. Sabe-se que o aumento de triglicérides é fator de risco para aterosclerose e, por esse fármaco apresentar um excelente resultado, o mesmo pode ser no futuro um medicamento específico para tratar das hipertrigliceridemias.

Tabela 3. Determinação da atividade hipotrigliceridêmica em camundongos tratados com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Atividade Hipotrigliceridêmica			
Drogas	Tempo 0 TG (mg/dL)	Tempo 9 TG (mg/dL)	Percentual de redução (%)
Pravastatina (controle positivo)	144,82 ± 10,25	118,29 ± 20,14	18,32
CMC 1% (controle negativo)	136,66 ± 10,58	135,68 ± 10,98	0,71
FTA-TRI-4	159,18 ± 10,47	100,35 ± 2,58	36,96

Legenda:

TG: triglicérides; CMC: carboximetilcelulose; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4. Após a análise estatística houve alteração significativa entre os valores encontrados, sendo o $p \leq 0,5$.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o uso de 1,2,3-triazol ligado à ftalimida apresentou um resultado satisfatório para todos os parâmetros pesquisados (colesterol-HDL, triglicérides e colesterol total), apresentando efeito hipocolesterolêmico, hipotrigliceridêmico e de aumento na concentração de colesterol-HDL, com destaque para os triglicérides e seu percentual de redução duas vezes maior que a pravastatina droga comercializada. Fica claro, portanto, que esse composto apresenta grande potencial farmacológico, podendo ser no futuro de grande valia para a indústria farmacêutica no campo de pesquisa de drogas hipolipemiantes, servindo como coadjuvante aos medicamentos já existentes ou então como nova terapia para as dislipidemias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRICOPULO, A. D.; MÜLLER, L. A.; CECHINEL FILHO, V.; CANI, G. S.; ROOS, J. F. Analgesic activity of cyclic imides: 1,8-naphthalimide and 1,4,5,8-naphthalenediimide derivatives. **II Farmaco**, 55, 319-321, 2000.



ASSIS, S. P. O.; ARAÚJO, T. G.; SENA, V. L. M.; CATANHO, M. T. J. A.; RAMOS, M. N.; SRIVASTAVA, R. M.; LIMA, V. L. M. Synthesis, Hypolipidemic and Anti-inflammatory Activities of Arylphthalimides. **Medicinal Chemistry Research** (Print), v. 22, p. 1-8, 2013.

BARBOSA, F. C. G.; DE OLIVEIRA, R. N. Synthesis of a new class of triazole-linked benzoheterocycles via 1,3-dipolar cycloaddition. **Journal Brazilian Chemical Society**, 22, 592-597, 2011.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**: as bases moleculares da ação dos fármacos. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, 30, 425-430, 2007.

HORVAT, M.; UZELAC, L.; MARJANOVIC, M.; CINDRO, N.; FRANKOVIC, O. Evaluation of antiproliferative effect of N-(alkyladamantyl)phthalimides in vitro. **Chemical Biology & Drug Design**, 79, 497-506, 2012.

NAJDA-BERNATOWICZ, A.; LEBSKA, M.; ORZESZKO, A.; KOPANSKA, K.; KRZYWINSKA, E. Synthesis of new analogs of benzotriazole, benzimidazole and phthalimide--potential inhibitors of human protein kinase CK2. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 17, 1573-1578, 2009.

SILVA, M. T.; DE OLIVEIRA, R. N.; VALENÇA, W. O.; BARBOSA, F. C. G.; SILVA, M. G.; CAMARA, C. A. Synthesis of N-substituted phthalimidoalkyl 1H-1,2,3-triazoles: a molecular diversity combining click chemistry and ultrasound irradiation. **Journal Brazilian Chemical Society**, 2012.