



DETERMINAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO E RENAL DE CAMUNDONGOS TRATADOS COM 1,2,3-TRIAZÓIS LIGADOS À FTALIMIDA

Caroline Feliciano Brito dos Santos; Shalom Pôrto de Oliveira Assis

Universidade Católica de Pernambuco; shalomporto@yahoo.com.br; carolinefeliciano1@gmail.com

INTRODUÇÃO

O aumento do risco de doença cardíaca coronariana está associado com uma elevada concentração de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e baixa concentração sérica de lipoproteína de alta densidade (HDL). Doenças cardiovasculares estão fortemente integradas a distúrbios do metabolismo de lípidos e lipoproteínas do plasma.

Os fármacos mais usados para tratamento das hiperlipidemias são as estatinas. Os efeitos colaterais que acompanham o uso das estatinas são relacionados à ação hepatotóxica, com possível aumento das enzimas hepáticas, problemas cardiovasculares e insuficiência renal (ROZMAN & MONOSTORY, 2010).

Pesquisas com o intuito de encontrar compostos com propriedades hipolipidêmicas, produzidos sinteticamente vêm sendo conduzidas. 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 (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2011; ASSIS *et al.*, 2013), anti-inflamatória (FALCÃO *et al.*, 2006; ASSIS *et al.*, 2012), antitumoral (NAJDA-BERNATOWICZ *et al.*, 2009), antiviral (HOFFMAN *et al.*, 1992), analgésica (ANDRICOPULO *et al.*, 2000) e antimicrobiana (ORZESZKO *et al.*, 2000).

Assim, muitas classes de compostos orgânicos em estudo têm demonstrado promissores efeitos biológicos. Entre estas substâncias, estão inseridas às ftalimidas e seus derivados (ASSIS *et al.*, 2012; ASSIS *et al.*, 2013) com o intuito de originar moléculas inéditas com potencial biológico e menos tóxicas.



Este estudo propõe determinar a atividade hepática e renal, de camundongos tratados, com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida.

METODOLOGIA

Síntese do 1,2,3-Triazol ligado à Ftalimida

Inicialmente, aconteceu a síntese do alcino terminal, de acordo com o procedimento descrito na literatura, assim como os dados espectroscópicos adequados (SILVA *et al.*, 2013). Paralelamente, foi sintetizada a *N*-(azidoalquil)ftalimidias (n=4), de acordo com o procedimento descrito na literatura (BARBOSA & OLIVEIRA, 2011; SILVA *et al.*, 2012). Após obtenção do alcino terminal e das *N*-(azidoalquil)ftalimidias (n=4) sintetizamos os compostos 1,4-dissubstituídos 1,2,3-triazóis, o procedimento de síntese encontra-se descrito na literatura (SILVA *et al.*, 2012). Todas as análises químicas foram determinadas, tais como ponto de fusão, análises elementares, infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C (ASSIS *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 do Perfil Hepático e Renal

Para o ensaio da determinação da atividade hepática e renal 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 com 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 hepático e renal dos animais. Para o perfil hepático foram determinadas as concentrações de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e bilirrubina. Porém, com o intuito de traçar o perfil renal dos animais, utilizamos as determinações dos níveis de ureia, ácido úrico e creatinina. Todas as determinações enzimáticas (hepáticas e renais) foram realizadas, através do método enzimático colorimétrico por *kit* comercial (*Labtest* – Brasil).

Análise Estatística

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, verificou-se que, em relação ao perfil hepático e renal, o veículo que a droga foi suspensa CMC 1% não alterou de forma significativa os parâmetros analisados de TGO, TGP e bilirrubina do grupo tratado. Já a droga teste deste estudo, a FTA-TRI-4, apresentou resultados significativamente melhores comparados a droga Pravastatina (controle positivo), quanto às alterações do perfil hepático dos camundongos (ver Tabela 1).

Os resultados das alterações obtidas, após a administração das drogas, foram o aumento de 41% e 26,9% para TGO, aumento de 21,5% e 10,3% para TGP e aumento de 30,1% e 5,2% para bilirrubina, sob ação da Pravastatina e FTA-TRI-4, respectivamente; evidenciando, desta forma, que a droga FTA-TRI-4 interfere de forma bastante inferior no perfil hepático comparativamente ao controle positivo (Pravastatina).

Os resultados obtidos na análise das alterações do perfil renal mostraram que todas as drogas analisadas (CMC 1%, Pravastatina e FTA-TRI-4) não produziram alterações



significativas nas dosagens de creatinina, ureia e ácido úrico.

Os resultados referentes a determinação do perfil hepático e renal após a administração do CMC 1% (controle negativo), Pravastatina (controle positivo) e a droga teste FTA-TRI-4 nos camundongos tratados, encontram-se representados nas Tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Avaliação do perfil hepático de camundongos tratados com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Avaliação do Perfil Hepático									
DROGAS	TEMPO 0			TEMPO 9			PERCENTUAL DE AUMENTO		
	TGO (mg/dL)	TGP (mg/dL)	BIL (mg/dL)	TGO (mg/dL)	TGP (mg/dL)	BIL (mg/dL)	TGO (%)	TGP (%)	BIL (%)
CMC 1% (controle negativo)	361,55± 10,22	336,33 ± 11,02	10,56 ± 1,02	369,01 ± 25,36	344,25 ± 10,25	10,56 ± 1,05	2	2,3	-
Pravastatina (controle positivo)	358,96 ± 12,02	364,49 ± 15,02	9,97 ± 1,01	506,01 ± 25,01	442,86 ± 36,02	12,98 ± 1,44	41	21,5	30,1
FTA-TRI-4	385,77 ± 24,33	442,86 ± 36,22	12,68 ± 1,88	489,54 ± 31,04	488,64 ± 35,66	13,35 ± 1,78	26,9	10,3	5,2

Legenda:

CMC: carboximetilcelulose; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4; TGO: transaminase glutâmico oxaloacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; BIL: bilirrubina. Após a análise estatística não houve alteração significativa entre os valores encontrados, sendo o $p > 0,5$.



Tabela 2. Avaliação do perfil renal de camundongos tratados com 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4.

Avaliação do Perfil Renal									
DROGAS	TEMPO 0			TEMPO 9			PERCENTUAL DE AUMENTO		
	U (mg/dL)	C (mg/dL)	AU (mg/dL)	U (mg/dL)	C (mg/dL)	AU (mg/dL)	U (%)	C (%)	AU (%)
CMC 1% (controle negativo)	30,02 ± 1,02	2,32 ± 0,49	2,48 ± 0,02	30,20 ± 2,02	2,38 ± 1,09	2,51 ± 2,53	0,59	2,5	1,2
Pravastatina (controle positivo)	29,93 ± 2,02	2,29 ± 0,89	2,24 ± 0,44	30,08 ± 2,02	2,3 ± 0,21	2,24 ± 0,36	0,50	0,4	-
FTA-TRI-4	29,94 ± 2,54	2,3 ± 0,12	2,48 ± 0,52	32,68 ± 1,22	2,45 ± 1,55	2,59 ± 0,33	9,1	6,5	4,4

Legenda:

CMC: carboximetilcelulose; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=4; U: ureia; C: creatinina; AC: ácido úrico. Após a análise estatística não houve alteração significativa entre os valores encontrados, sendo o $p > 0,5$.

CONCLUSÃO

Através da finalização do presente trabalho, conclui-se que a droga teste administrada em camundongos, a FTA-TRI-4, teve excelentes resultados no que diz respeito a ausência alterações nos padrões hepáticos (TGO, TGP e bilirrubina) e renais (ureia, ácido úrico e creatinina), uma vez que não alterou de forma significativa a atividade enzimática hepática e renal, além de não possuir, provavelmente efeito hepatotóxico e nefrotóxico. Desta forma, a droga FTA-TRI-4 se apresenta como uma potencial e eficaz alternativa no tratamento das dislipidemias no cenário atual.



REFERÊNCIAS

- ABDEL-AZIZ, A. A. M.; EL-AZAB, A. S.; ATTIA, S. M.; AL-OBAID, A. M.; AL-OMAR, M. A. Synthesis and biological evaluation of some novel cyclic-imides as hypoglycaemic, anti-hyperlipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 4324-4329, 2011.
- 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.; SILVA, M. T.; DE OLIVEIRA, R. N.; LIMA, V. L. M. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1H-1,2,3-Triazole Derivatives. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-7, 2012.
- 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.
- FALCÃO, E. P.; DE MELO, S. J.; SRIVASTAVA, R. M.; CATANHO, M. T.; DO NASCIMENTO, S. C. Synthesis and antiinflammatory activity of 4-amino-2-aryl-5-cyano-6-{3- and 4-(N-phthalimidophenyl)} pyrimidines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 41, 276-282, 2006.
- HOFFMAN, J. M.; WAI, J. S.; THOMAS, C. M.; LEVIN, R. B.; O'BRIEN, J. A. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 1. Phthalimidoalkyl and -alkylamino analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, 35, 3784-3791, 1992.
- 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.
- ORZESZKO, G.; KAMINSKA, B.; ORZESZKO, A.; STAROSCIAK, B. J. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives II. **II Farmaco**, 55, 619-623, 2000.
- SENA, V. L.; SRIVASTAVA, R. M.; SILVA, R. O.; LIMA, V. L. Synthesis and hypolipidemic activity of N-substituted phthalimides. Part V. **II Farmaco**, 58, 1283-1288, 2003.
- SHAFI, S.; ALAM, M. M.; MULAKAYALA, N.; MULAKAYALA, C.; VANAJA, G.; KALLE, A. M.; PALLU, R.; ALAM, M. S. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. **European Journal Medecinal Chemistry**, 49, 324-333, 2012.
- SRIVASTAVA, R. M.; OLIVEIRA, F.J.; DA SILVA, L. P.; DE FREITAS FILHO. J. R.; OLIVEIRA, S. P. Synthesis and hypolipidemic activity of N-phthalimidomethyl tetra-O-acyl-alpha-D-mannopyranosides. **Carbohydrate Research**, 332, 335-340, 2001.