



## ESTUDO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA AGUDA DE 1,2,3 TRIAZOIS COM FTALIMIDA

Ana Lúcia Azevedo de Barros Correia; Déborah Maria Pereira Silva; Shalom Pôrto de  
Oliveira Assis

*Universidade Católica de Pernambuco; shalomporto@yahoo.com.br;  
aninha.abc92@gmail.com; dborah.deassis@gmail.com*

### INTRODUÇÃO

As ftalimidas são imidas cíclicas que possuem características biológicas diversas, como as funções anti-inflamatórias, anti-hiperlipidêmicas e anticonvulsivantes. Aliado às suas propriedades, o modo de produção da substância é considerado econômico, simples, prático e um processo verde, ou seja, não necessita de solventes (SBQ, 2017). Sendo, por isso, a ftalimida um composto de grande interesse para pesquisadores.

Os triazóis são compostos heterocíclicos que tem três átomos de nitrogênio no mesmo núcleo cíclico (FREITAS *et al*, 2011). Todos os triazóis tem origem sintética e sem indicações, até o presente momento, de que esses possam ser encontrados na natureza (HUDSON *et al*, 1992).

O interesse em derivados 1,2,3-triazólicos pela área farmacológica deve-se ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterocíclicos imidazólicos, encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas, como anti-histamínica, anti-inflamatória e analgésica (RAJASEKARAN & RAJAGOPAL, 2009; SHAFI *et al.*, 2012). Diante da abrangência de propriedades farmacológicas desses compostos, as ftalimidas e os triazóis são ligados a fim de atuarem como aliados, e assim, de maneira mais eficaz.

A literatura descreve em outros trabalhos, a ação dos compostos triazólicos ligados à ftalimida, em que se utilizou os compostos na tentativa de se reduzir o edema de pata provocado pela carragenina, em camundongos e as suas propriedades mostraram-se positivas na redução do processo inflamatório (ASSIS, 2012; GODIN, 2014).

Levando em consideração, uma das classes de drogas anti-inflamatórias mais utilizadas na rotina médica, os AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais), onde fármacos como o Ibuprofeno e o Ácido Acetilsalicílico, possuem especificidades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, sendo seu mecanismo de ação no organismo, através da inibição da síntese de prostaglandinas, através do bloqueio das enzimas ciclooxigenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2), essas duas enzimas possuem diferenças, no que se refere às características químicas



e fisiológicas das mesmas, sendo a COX-1, considerada uma enzima constitucional e/ou fisiológica e a COX-2, mais relacionada a um processo induzido e inflamatório (SILVA, 2014). Entretanto, apesar de suas já conhecidas propriedades, os AINES possuem efeitos adversos ao organismo e necessitam ser utilizados com cautela, a caráter de exemplificação, estão os efeitos: cardiovasculares, renais, hepáticos, pulmonares, hematológicos, na pele e no sistema nervoso central (MONTEIRO *et al.*, 2008).

A pesquisa e o estudo da síntese e atividade anti-inflamatória aguda com 1, 2, 3-triazóis ligados à ftalimidas, realizada com camundongos, são bastante pertinentes no âmbito acadêmico e, principalmente, social, ao passo que possibilitam a descoberta de novos compostos que poderão trazer novas alternativas farmacológicas para a população no combate às inflamações, com ação equivalente aos anti-inflamatórios já utilizados comercialmente ou até mesmo mais eficazes e, tendo por principal objetivo, a ocorrência de menos efeitos colaterais, os quais são os mais limitantes do uso dos anti-inflamatórios já existentes. O presente trabalho tem como objetivo, avaliar a atividade anti-inflamatória aguda dos 1,2,3 triazóis ligados à ftalimida, em camundongos; de modo a estabelecer as vantagens e desvantagens das drogas em estudo, quando comparadas a camundongos tratados com AINEs, visando obter um fármaco ideal que venha ser utilizado no combate as reações inflamatórias no futuro.

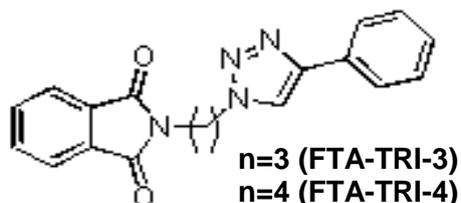
## **METODOLOGIA**

A metodologia do presente trabalho foi formada por duas etapas que se completam. Na primeira etapa, foi realizada a síntese orgânica dos compostos questão central deste trabalho. Na segunda etapa, foi avaliado se os compostos orgânicos sintetizados irão apresentar atividade biológica anti-inflamatória.

### ***Síntese dos 1, 2, 3-triazóis ligados à ftalimida***

Neste trabalho, foi realizada a síntese de 2 compostos de ftalimida com 1,2,3-triazóis em sua estrutura (ftalimida ligada à 1,2,3-triazol com cadeia alifática n=3 [FTA-TRI-3] e ftalimida ligada à 1,2,3-triazol com cadeia alifática n=4 [FTA-TRI-4]), os quais, posteriormente, foram usados como prováveis agentes anti-inflamatórios (Figura 1).

Figura 1. Estrutura Química dos compostos ftalimidas ligados à 1,2,3-triazóis (FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4).



Tais compostos foram obtidos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar (ASSIS, 2012), reação que se processa utilizando uma azida apropriada com um alcino terminal também apropriado (SHARPLEES, *et al.*, 2001). Todos os compostos sintetizados tiveram suas análises químicas (ponto de fusão, análises elementares, infravermelho, RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C) determinadas (ASSIS, 2012).

### ***Animais***

Camundongos albinos suíços machos com três meses de idade, 25-30g de peso corporal, criados no Centro de Pesquisa Ageu Magalhães (CPqAM - Fiocruz) foram alojados sob um ciclo claro/escuro 12/12h em ambiente controlado (temperatura ambiente: 22 ± 3°C, umidade: 55 ± 5%) alimentados com ração (Labina, Purina Brasil Ltd.) e água *ad libitum*. O experimento aqui relatado está de acordo com o Comitê de Cuidados e Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco e diretrizes para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório (Of. N ° 098/2002). A divisão dos grupos de animais (5 animais para cada grupo) para o experimento da atividade anti-inflamatória foi estabelecida de acordo com a droga recebida, sendo exemplificado a seguir: o primeiro grupo recebeu a droga FTA-TRI-3, o segundo grupo a droga FTA-TRI-4, o terceiro grupo a droga comercial ibuprofeno (controle positivo), o quarto grupo a droga comercial ácido acetilsalicílico (controle positivo), o quinto grupo o carboximetilcelulose (CMC) veículo de suspensão das drogas (controle negativo) e o sexto grupo a solução salina 0,9%.

### ***Atividade Anti-inflamatória in vivo***

Os compostos utilizados no experimento da atividade anti-inflamatória foram FTA-TRI-3, FTA-TRI-4, porém o ácido acetilsalicílico (ASA) e ibuprofeno foram as drogas utilizadas como controles positivos. Todos os compostos foram suspensos em CMC a 1% e uma dose



única de 250 mg/Kg foram administradas por via intraperitoneal em cada camundongo. Os grupos controles receberam o primeiro NaCl 0,9% e o segundo 1% do CMC, utilizando a mesma via de administração. A atividade anti-inflamatória foi determinada pelo método Levy's (LEVY, 1969). Foi administrado 0,1 mL de carragenina a 1%, solubilizada em NaCl a 0,9%, sendo injetada através do tecido plantar da pata traseira direita de cada camundongo para a produção de inflamação. As drogas (FTA-TRI-3, FTA-TRI-4, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) foram administradas e 1 hora depois da administração a carragenina foi utilizada para induzir a inflamação nos animais, ou seja, promover o edema nas patas. O edema de pata foi medido usando paquímetro digital, em intervalos de 1, 2, 3, 4, 24, e 48 h após a administração da carragenina. Os resultados foram analisados de acordo com a percentagem de redução da inflamação, como descrito anteriormente (ASSIS, 2012).

### ***Cálculo do Percentual de Redução do Edema em Camundongos***

Os resultados foram expressos através do percentual de redução do edema de pata induzido pela carragenina, comparado com o grupo controle que recebeu a solução salina (NaCl 0,9%).

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Com a realização dos experimentos e a coleta dos resultados, percebeu-se o potencial de ação de cada droga utilizada nos determinados intervalos de tempo (Tabela 1). Dentre os resultados, foi possível destacar alguns fundamentais, como: a atuação das drogas conhecidas (AAS e Ibuprofeno) e das drogas FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4, e suas eficiências, em cada intervalo de tempo determinado. As drogas já comercializadas, AAS e Ibuprofeno, apresentaram ótima atuação a partir da quarta hora, mantendo sua eficiência estável pelas 48 horas seguintes, a partir da aplicação das drogas. Em relação às drogas, FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4, observou-se a melhor resposta anti-inflamatória na quarta hora após a administração, sendo mais evidente na droga FTA-TRI 4, a qual apresentou um percentual de redução de 48,9% da inflamação, o maior dentre todas as drogas utilizadas. Apesar disso, essas últimas drogas (FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4) não mantiveram a sua ação anti-inflamatória, isto é, notou-se uma queda significativa de seus efeitos redutores de edema, após as 48 horas.



Tabela 1 – Resultado da administração das drogas em estudo em camundongos para redução de edema induzido por carragenina em determinados intervalos de tempo.

Drogas	Percentual de redução de edema de pata induzido por carragenina de acordo com o tempo					
	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	24 horas	48 horas
<b>FTA-TRI-3</b>	0 %	23,1 %	23,2 %	40,9 %	13,6 %	10,4 %
<b>FTA-TRI-4</b>	0 %	7 %	28,5 %	48,9 %	22,4 %	16,9 %
<b>AAS</b>	0%	5,2 %	32,2 %	41,5 %	43,5 %	44,9 %
<b>Ibuprofeno</b>	0 %	8,3 %	30,3 %	45,2 %	41,4 %	44,4 %
<b>CMC 1%</b>	0 %	3,8 %	14,6 %	17,6 %	18,1 %	6,4 %
<b>NaCl 0,9%</b>	-	-	-	-	-	-

Legenda: FTA-TRI-3: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=3; FTA-TRI-4: 1,2,3-triazol ligado à ftalimida com cadeia alifática n=3; CMC: carboximetilcelulose; AAS: ácido acetilsalicílico.

Verificou-se ainda que, após duas horas da aplicação das drogas, o composto FTA-TRI-3 foi o que obteve a melhor resposta, reduzindo a inflamação em 23,1%; na terceira hora, a droga mais atuante na redução inflamatória foi o AAS, com 32,2%; na quarta hora, o composto FTA-TRI-4, destaca-se com a atividade anti-inflamatória mais alta alcançada, 48,9%; e nas próximas 24 e 48 horas, o AAS têm a maior eficácia, com 43,5% e 44,9%, respectivamente. Apesar dos fármacos AAS e ibuprofeno, ainda manterem um bom efeito redutor de edema, após as 24 horas e 48 horas de observação, tais drogas possuem potencial toxicidade sistêmica, conforme visto em literatura. Diferentemente a elas, as drogas FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4 sintetizadas para o estudo, não possuem uma interferência tóxica seja em ensaios *in vivo* ou *in vitro* (CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004; ASSIS, 2012).

## CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados contidos neste estudo podemos concluir que os fármacos FTA-TRI-3 e FTA-TRI-4 apresentaram um bom poder redutor no edema induzido pela



carragenina, nas 4 horas após administração da droga, comparáveis às drogas já comercializadas AAS e Ibuprofeno; e, até mesmo, no caso da FTA-TRI-4, com efeito superior de ação no processo inflamatório. Como também, no caso da FTA-TRI-3, com uma redução inflamatória, maior que as demais drogas, durante as 2 horas após o fármaco ser aplicado.

O presente estudo contribui, portanto, para aumentar ainda mais o interesse na avaliação farmacológica dos derivados da ftalimida com triazóis, em relação a sua atividade anti-inflamatória, a fim de que, futuramente, possa ser uma alternativa viável de tratamento. Assim, essa questão é de grande relevância e impacto, sobretudo, social, visto que permite a criação de novos compostos contra as inflamações agudas, e, possivelmente, com menos efeitos colaterais que as drogas já existentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSIS, S. P. de O. **Síntese e atividades biológicas de novos glicoconjugados de ftalimidias e triazóis**. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

ASSIS, S. P. de O. *et al*; SILVA; M.T. da; OLIVEIRA, R.N. de; e LIMA V.L.de M.. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1H-1,2,3-Triazole Derivatives. **The Scientific World Journal**, v. 2012.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxygenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira Anestesiologia**, 54, 448-464, 2004.

FREITAS, L.B.O., *et al*. **Química nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011.

GODIN, A.M., *et al*. Activities of 2-phthalimidethanol and 2-phthalimidethyl nitrate, phthalimide analogs devoid of the glutarimide moiety, in experimental models of inflammatory pain and edema. **Pharmacology Biochemistry and Behavior** v. 122, p. 291-298, 2014.

HUDSON, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, 1992.

KOLB, H. C; FINN, M. G; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem. Int.** v. 40, p. 2004-2021, 2001.

LEVY, L. Carrageenan paw edema in the mouse. **Life Science**. v.8, p. 601-606, 1969.

MELO, J. O. F. *et al* . **Química Nova**, v. 29, p. 569, 2006.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida, et al. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). **Revista Temas de Reumatologia Clínica**. São Paulo, vol. 9, n. 2, 2008. Disponível em: Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3744](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3744) Acesso em: 22 abril 2017.

SILVA, Jerusa *et al*. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, Outubro 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA - SBQ. Visualização da molécula da Ftalimida, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>. **Química nova interativa**. 2017.