

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O *p*-(METILTIOFENIL)FTALIMIDA E A PRAVASTATINA SOB A ATIVIDADE HIPOLIPIDÊMICA

Maria Cláudia Cavalcanti Silveira Bezerra^{1*}, Maria Carolina Batista¹, Shalom Pôrto de Oliveira Assis²

1. Estudante de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco-UNICAP 2. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisas em Ciências Ambientais (NPCIAMB) e docente do curso de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco - UNICAP

Resumo:

As ftalimidas apresentam uma grande variedade de efeitos terapêuticos, dentre eles ação hipolipemiante, podendo representar uma alternativa ao uso das estatinas. Dessa forma, objetiva-se realizar uma análise comparativa do efeito hipolipidêmico do *p*-metiltiofenilftalimida e pravastatina.

Para o ensaio da atividade hipolipidêmica foram utilizados três grupos tratados respectivamente com, carboximetilcelulose 1%, pravastatina e com o *p*-(metiltiofenil)ftalimida. As drogas foram administradas por via oral durante 16 dias, na concentração de 30mg/kg/dia. Amostras de sangue foram colhidas antes e após o tratamento, seguida da determinação do perfil lipídico através das concentrações de colesterol total, triglicerídeos e colesterol-HDL, do plasma dos camundongos utilizados.

Os resultados revelaram importante atividade hipolipidêmica do composto, o qual apresentou maior redução do nível de colesterol quando comparado à pravastatina, apesar da semelhança na atividade das drogas.

Autorização legal: Aprovação pela comissão de ética do uso de animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), número do processo 23076.015273/2017-27

Palavras-chave: Efeito hipolipidêmico; Estatinas; Ftalimidas.

Apoio financeiro: O trabalho foi financiado pela própria equipe de pesquisa.

Introdução:

A procura de substâncias sejam elas naturais ou sintéticas para o tratamento de algumas patologias ainda sem cura ou com utilização de novas drogas tem feito da química orgânica, uma ferramenta especial, uma vez que é notório o potencial de novas moléculas, gerando um mercado promissor para controle de algumas morbidades, visto que a síntese orgânica contribui com a produção de cerca de 75% dos fármacos existentes no mercado farmacêutico. Como proposta promissora, tem-se as imidas cíclicas que, sintetizadas de diferentes formas, produzem subclasses diferentes com efeitos farmacológicos importantes (CECHINEL FILHO et al., 2003).

A respeito das imidas cíclicas, tem-se as ftalimidas, as quais são compostos derivados de um fármaco denominado talidomida, que atuam sem o efeito teratogênico do seu precursor. São formadas por átomos de hidrogênio, grupos alquila ou arila ligados a uma cadeia cíclica de carbono, que pode se subdividir em classes como maleimidas, naftalimidas, glutarimidas, succinimidas, os quais vão ser obtidos por sínteses próprias e apresentar funções distintas no que diz respeito ao uso medicinal (BARBOSA, 2007).

Essa substância tem amplo espectro de ação relatado na literatura, com efeitos terapêuticos anticarcinogênicos, antiangiogênicos, antiinflamatórios, sendo atualmente utilizada experimentalmente em conjunto com glicocorticoides ou comparativamente com demais fármacos (MACHADO, 2017), além do poder anticonvulsivante, hipolipemiante, antifúngico, diurético e analgésico. Assim, percebe-se que o grande interesse em estudar as ftalimidas consiste em encontrar aplicabilidade para todos os seus derivados, com menor quantidade de efeitos colaterais. Por isso, formas de sintetizar esses compostos são cada vez mais replicadas e recombinadas no meio científico (PIN; TAVARES, 2016).

Um dos efeitos mais estudados é o hipolipidêmico, uma vez que estudos demonstram correlação entre altos níveis lipídicos e aterosclerose em humanos, levando, por conseguinte, a patologias cardiovasculares, o que aumenta o índice de morbimortalidade da população. Assim, uma maior gama de fármacos hipolipemiantes, com menos efeitos tóxicos, podem diminuir tais indicadores de saúde (ASSIS et al., 2014). Dessa forma, pretende-se com esse estudo realizar uma análise comparativa do efeito hipolipidêmico do *p*-metiltioftalimida e pravastatina em diferentes concentrações

Metodologia:

1 Síntese do *p*-(metiltiofenil)ftalimida

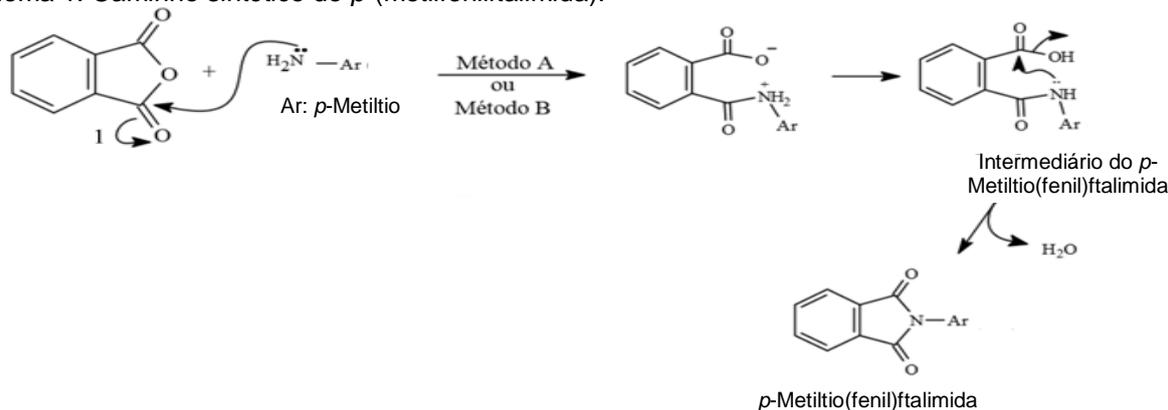
Foram utilizados dois métodos de obtenção do *p*-(metiltiofenil)ftalimida. Ambos os métodos baseados no mecanismo central de reação de condensação entre o anidrido ftálico com uma amina aromática apropriada.

O método A foi usado para sintetizar o composto partindo de quantidades equimolares de anidrido ftálico com amina aromática, sendo a reação processada sob refluxo de nitrobenzen, por 45 a 60 minutos.

Depois o nitrobenzeno foi evaporado e o produto, por sua vez, cristalizado utilizando-se um solvente apropriado. A cristalização foi realizada em acetato de etila.

O método B também foi utilizado, através do aquecimento à 200°C de quantidades equimolares de anidrido ftálico com amina aromática também. Tal composto foi cristalizado, empregando os solventes acetato de etila e metanol. O esquema de síntese do *p*-(metiltiofenil)ftalimida encontra-se apresentado abaixo:

Esquema 1. Caminho sintético do *p*-(metiltiofenil)ftalimida).



O ponto de fusão do composto sintetizado foi determinado através de tubo capilar aberto no aparelho PFMII BioSan. As frações sintetizadas foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) com um sistema de eluição hexano:acetato de etila (1:1).

Atividade Hipolipidêmica

Para o ensaio 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 solubilizador das drogas (carboximetilcelulose 1%); grupo 2 tratado o controle positivo, formado pela pravastatina droga comercializada e o grupo 3 com o *p*-(metiltiofenil)ftalimida. A droga a ser testada, assim com a droga comercial foram suspensas em carboximetilcelulose (CMC) a 1% e administradas por via oral durante 16 dias, na concentração de 30mg/kg/dia. Amostras de sangue foram colhidas (com utilização de EDTA), por punção do plexo retro orbital coróide, antes do tratamento e após os 16 dias de tratamento. A partir do sangue colhido, o mesmo foi centrifugado (a 2.500 rpm por 5min.) e o plasma foi extraído e foram seguidas com as análises do perfil lipídico dos animais. Para determinação do perfil lipídico foram determinadas as concentrações de colesterol total, triglicerídeos e colesterol-HDL, do plasma dos camundongos utilizados. As determinações plasmáticas foram através do método enzimático colorimétrico por kit comercial (Labtest – Brasil) (SRIVASTAVA et al., 2001; SENA et al., 2003; ABDEL-AZIZ et al., 2011; EL-ZAHABI et al., 2012; ASSIS et al., 2013).

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão dos diferentes grupos testados. Para as comparações será utilizada a análise de variância (ANOVA) seguida por pós-teste Bonferroni para comparações múltiplas.

Resultados e Discussão:

As determinações químicas da síntese do composto *p*-(metiltiofenil)ftalimida estão descritas na tabela 1. Observou-se que o rendimento da síntese do composto foi de 90,5% e, desta forma, superior aos dados encontrados na literatura (82%). Por sua vez, a medição do ponto de fusão revelou resultados semelhantes aos pré-existentes (202-203°C), obtendo-se uma medida de 203-204°C no presente estudo. Entende-se que os resultados apresentados são de grande importância para execução de experimentos posteriores com compostos derivados de ftalimidas, de modo que se pode obter reações mais eficientes, isto é, menor perda de reagentes e alto rendimento através da análise dessas informações (PIN; TAVARES, 2016).

Tabela 1. Determinações químicas realizadas no composto *p*-(metiltiofenil)ftalimida, ponto de fusão e rendimento de síntese.

Composto	Tempo de reação (min.)	Solvente de cristalização	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) literatura	Rendimento (%)	Rendimento (%) literatura
<i>p</i> -(metiltiofenil)ftalimida	20	MeOH	203-204	202-203	90,5	82

Obs: os rendimentos destes compostos foram maiores do que os obtidos pela literatura. MeOH: metanol.

O efeito hipolipidêmico é causado normalmente com o uso farmacológico de estatinas, podendo ser estas naturais, como a pravastatina, ou derivados sintéticos ou semissintéticos (BECK; BARASUOL, 2015). Sabe-se que estes fármacos agem inibindo diretamente a enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a qual tem função de regular produção de colesterol tanto hepático como intracelular. Tal ação implica na redução da síntese hepática de colesterol, bem como no aumento de modo compensatório da captação da lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) e diminuindo seus níveis séricos, bem como reduzindo níveis de triglicerídeos (ACCIOLY et al., 2015). É sabido, ainda, que o mecanismo para o combate à dislipidemia é semelhante para todas as estatinas (BECK; BARASUOL, 2015).

Por sua vez, no presente estudo, resultados obtidos revelaram atividade hipolipidêmica satisfatória do composto o *p*-(metiltiofenil)ftalimida na concentração de 30 mg/kg/dia, quando comparados à pravastatina (controle positivo) e ao CMC 1% (controle negativo). Observa-se que os percentuais de redução do colesterol para *p*-(metiltiofenil)ftalimida e para a pravastatina são bastante próximos, apesar do composto estudado apresentar melhores resultados ao final de 16 dias, revelando 43,54% comparado com 39,8% da estatina (tabela 2). Tais resultados revelam superioridade do composto estudado, visto que em outros estudos com imidas cíclicas, obteve-se percentuais de redução dos níveis de colesterol próximos à 35% (ABDEL-AZIZ et al., 2011).

Chapman e colaboradores (1979), observaram a importante atividade hipolipidêmica das ftalimidas, obtendo-se, em um de seus estudos, um percentual de redução dos níveis séricos de colesterol de cerca de 43% em camundongos na concentração de 20 mg/kg/dia após 16 dias (CHAPMAN; COCCOLAS; HALL, 1983). Por outro lado, trabalhos utilizando substituições com derivados de *n*-fenilftalimidas revelaram que apesar desses compostos aromáticos não serem tão ativos quanto às ftalimidas, estes possuem importante atividade hipolipidêmica, de modo a apresentarem resultados superiores aos fibratos, por exemplo. Entende-se que a posição do grupo a ser substituído pode representar grandes variações na atividade do composto, de modo trabalhos anteriores demonstraram, por sua vez, que a utilização do grupo *metiltion*a posição *para* apresentou melhor redução dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos compostos derivados de ftalimidas (CHAPMAN JR et al., 1983)

Tabela 2. Efeito do tratamento oral, por 16 dias, do *p*-(metiltiofenil)ftalimida nos níveis de colesterol total (média ± desvio padrão), em camundongos.

Compostos	30mg/Kg/day		Percentual de redução(%)
	Tempo 0	Tempo 16	
<i>p</i> -(metiltiofenil)ftalimida	91,4±4.5	51.6±5,6*	43,54%
Pravastina	94,2±2.4	56.7±4,8*	39,81%
Carboximetilcelulose (CMC 1%)	90,6±2,9	89,6±2,5	1%

*p<0,01.

Tal fato ocorre porque as ftalimidas de forma geral também apresentam efeito hipolipidêmico, mas, possivelmente, por mecanismos diversos: inibindo a atividade da acetilCoA-redutase em até 50% e da enzima HMG-CoAredutase em 26%; acelerando a excreção biliar do colesterol e bloqueando absorção intestinal do colesterol. Viu-se ainda que a substituição de anel fenil pode afetar diretamente no efeito hipolipidêmico, intensificando-o ou reduzindo de acordo com a consequente perda de elétrons - maior perda elétrica implica em maior atividade hipolipemiante (ASSIS; DE OLIVEIRA; LIMA, 2014).

Com relação à análise dos níveis de triglicerídeos ao final de 16 dias, foi visto que o composto apresentou percentuais de redução satisfatórios, próximos aos da pravastatina, obtendo-se, respectivamente 70,31% e 76,55% (Tabela 3). Relacionando os dados de outros estudos, observa-se que nas determinações realizadas no seguinte experimento os resultados foram superiores, de modo que para o mesmo composto na concentração de 20 mg/kg/dia o percentual de redução para triglicerídeos e colesterol foi respectivamente de 43% e 30% (ASSIS, et al. 2014).

Tabela 3. Efeito do tratamento oral, por 16 dias, do *p*-(metiltiofenil)ftalimida nos níveis de triglicerídeos (média ± desvio padrão), em camundongos.

Compostos	30mg/Kg/day		Percentual de redução (%)
	Tempo 0	Tempo 16	
<i>p</i> -(metiltiofenil)ftalimida	150,9±3,9	112,9±4,5*	25,18%
Pravastina	136,9±12,1	101,1±5,4*	26,15%
Carboximetilcelulose (CMC 1%)	125,3±3,2	123,7±6,9	1,3%

*p<0,01.

É importante destacar que o presente trabalho demonstrou melhores resultados do *p*-(metiltiofenil)ftalimida em comparação com estudos anteriores, de modo que mesmo composto analisado apresentou atividade de cerca de 41% de redução para os níveis totais de colesterol e 54% para os níveis de triglicerídeos para o composto, enquanto que a pravastatina obteve taxa de redução de 51% para colesterol

total e 40.2% para triglicerídeos (ASSIS et al., 2014). Entretanto, o composto obteve melhor resultado comparativo no parâmetro de redução dos triglicerídeos, diferentemente deste experimento, no qual o composto foi superior à pravastatina na diminuição do colesterol total.

Conclusões:

Diante dos dados analisados, observa-se que o *p*-(metiltiofenil)ftalimida, apresentou resultados importantes em termos de redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos, revelando atividade muito semelhante a da pravastatina. Pode-se perceber a superioridade do composto frente à pravastatina em termos de redução dos níveis de colesterol, embora o *p*-(metiltiofenil)ftalimida ter apresentado resultados próximos à estatina estudada na redução de triglicerídeos. Destaca-se que nas determinações aplicadas no experimento o composto apresentou resultados superiores à literatura, de modo que se percebe a utilidade de tais parâmetros na realização de estudos posteriores. Portanto, faz-se de grande importância a realização de mais estudos envolvendo derivados das ftalimidas, frente a possibilidade desses novos compostos representarem potencial farmacológico hipolipemiante e, desta forma, serem uma alternativa ou coadjuvante ao tratamento com a pravastatina no futuro.

Referências bibliográficas

- 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.
- ACCIOLY, M. F.; PADULLA, S. A. T.; DO CARMO, E. M.; CAMARGO FILHO, J. C. S.; BRANDÃO, A. C.; SOUZA, D. R. S. Efeito do treinamento físico aeróbico e do uso de estatinas sobre o perfil lipídico de animais com dislipidemia. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 24, n. 1, p. 108-117, 2015.
- 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.
- ASSIS, S. P. O.; ARAÚJO, T. G.; SENA, V. L., CATANHO, M. T. J. A., RAMOS, M. N. Synthesis, hypolipidemic, and anti-inflammatory activities of arylphthalimides. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 2, p. 708-716, 2014.
- ASSIS, S. P. O.; DE OLIVEIRA, R. N.; LIMA, V. L.M. Perspectivas No Estudo Das Ftalimidas, 1, 2, 3-Triazóis E Compostos Glicoconjugados Como Fármacos Hipolipidêmicos E Anti-Inflamatórios. **Revista Eletrônica Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 1, n. 1, 2014.
- BARBOSA, F. F. Síntese e avaliação das atividades antiinflamatória, citotóxica e imunomodulatória de derivados da Ftalimida. **Dissertação de Mestrado - Ciências Farmacêuticas**. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, 2007.
- BECK, D. G. S.; BARASUOL, T. X. Efeitos das estatinas sobre a disfunção endotelial na prevenção das doenças cardiovasculares. **Revista Saúde Integrada**, v. 8, n. 15-16, 2015.
- CECHINEL FILHO, V.; DE CAMPOS, F.; CORRÊA, R.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.
- CHAPMAN JR, J. M.; VOORSTAD, P. J.; COCOLAS, G. H.; HALL, I. H. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 2. N-phenylphthalimide and derivatives. **Journal of medicinal chemistry**, v. 26, n. 2, p. 237-243, 1983.
- CHAPMAN, J. M.; COCOLAS, G. H.; HALL, I. H. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives IV: Further chemical modification and investigation of the hypolipidemic activity of N-substituted imides. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 72, n. 11, p. 1344-1347, 1983.
- EL-ZAHABI, M.; GAD, L.; BAMANIE, F.; AL-MARZOOKI, Z. Synthesis of new cyclic imides derivatives with potential hypolipidemic activity. **Medicinal Chemistry Research**, 21, 75-84, 2012.
- MACHADO, M. G. M. Síntese e avaliação anti-inflamatória de derivados esteroides da série Lapdesf GL-FT. **Tese de doutorado - Ciências Farmacêuticas**. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, 2017.
- PIN, B. L.; TAVARES, L. A. Estudo Comparativo dos métodos e das condições para a obtenção de ftalimidas. **Brazilian Journal of Production Engineering-BJPE**, v. 2, n. 2, p. 11-17, 2016.
- 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.
- 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.