

## 2.10.05 - Farmacologia / Farmacologia Bioquímica e Molecular

### ESTUDO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA CRÔNICA DE FTALIMIDA LIGADA À TRIAZOL

Ana Lúcia Azevedo de Barros Correia<sup>1</sup>, Shalom Pôrto de Oliveira Assis<sup>2</sup>

1. Estudante de IC da Universidade Católica de Pernambuco 2. Docente e Pesquisadora da Universidade Católica de Pernambuco/ Orientadora

**Resumo:** As ftalimidas são imidas cíclicas de fácil obtenção, que apresentam várias propriedades, anti-inflamatória e analgésica; já os triazóis, são compostos heterocíclicos com três átomos de nitrogênio, e seus derivados 1, 2, 3 triazol têm arranjo similar ao de compostos com atributos farmacológicos anti-histamínico, anti-inflamatório e analgésico. Assim, a ligação entre esses dois compostos tem por finalidade explorar as suas propriedades biológicas. Em relação aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) já comercializados possuem como ônus muitos efeitos colaterais: cutâneos, gastrointestinais, cardiovasculares, entre outros. E, por isso, a busca por novos fármacos que tenham menos efeitos colaterais é constante. Este trabalho tem por objetivo sintetizar droga derivada da ftalimida, com 1, 2, 3 triazol; e determinar seu potencial anti-inflamatório crônico frente aos AINEs; e, assim, indicar se possui potencial para se tornar nova droga anti-inflamatória no futuro.

**Autorização legal:** CEUA da Universidade Federal de Pernambuco, processo nº23076.015273/2017-27.

**Palavras-chave:** Ação antiflogística; AINEs; Ftalimidas e 1,2,3 Triazóis.

#### **Introdução:**

As ftalimidas têm em sua arquitetura o grupo –CO-N(R')-CO- em uma estrutura cíclica, sendo então imidas cíclicas, de fácil síntese e obtenção (SBQ, 2017). Os estudos iniciais desse composto, com Chapman e colaboradores, demonstraram a potencial ação hipolipidêmica delas (CHAPMAN; COCOLAS; HALL, 1979). Posteriormente, outras possíveis propriedades biológicas foram expressas: ação anti-inflamatória (FALCÃO et al., 2006); anticonvulsivante (BAILLEUX et al., 1994); analgésica (ANTUNES et al., 1998); antitumoral (HORVAT et al., 2012); entre outras. E soma dessas características com o processo de síntese do composto o elencam como de grande interesse para pesquisadores. Os triazóis, por outro lado, são compostos sintéticos, heterocíclicos, com átomos de nitrogênio em sua conformação, e possuem por característica gerar derivados 1,2,3 triazóis com um desenho semelhante ao de substâncias com alguns atributos terapêuticos como ação analgésica, anti-histamínica e anti-inflamatória (FREITAS et al., 2011; BÖHM; KAROW, 1981).

Com esses aspectos, as ftalimidas e triazóis, através da química click (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001) são ligados, para ativar positivamente suas propriedades. Conforme, já descrito na literatura, esses compostos, foram testados para avaliar sua ação diante de uma indução de inflamação por carragenina em camundongos, e mostrou-se resposta positiva para reprimir a inflamação (ASSIS, 2012).

Em relação aos fármacos comercializados e muito usados na área médica, os anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), tem-se que, apesar de sua eficácia no tratamento da inflamação (ao inibir a produção de prostaglandinas, por bloquear as ciclooxigenases) (SILVA, 2014); eles possuem efeitos adversos associados, como descrito em outros estudos, por exemplo: problemas gastrointestinais, cutâneos, hepáticos e cardiovasculares (CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004; BATLOUNI, 2017).

Com isso, tem-se que a avaliação da atividade anti-inflamatória das ftalimidas ligadas a 1, 2, 3 triazóis e sua síntese, é de grande relevância para o meio acadêmico-científico e social, visto que, poderão trazer novas possibilidades farmacológicas. O presente trabalho visa produzir uma ftalimida, com 1, 2, 3 triazol em sua conformação; e pontuar seu potencial anti-inflamatório crônico, as custas de se estabelecer vantagens e desvantagens da droga, diante de fármacos já existentes no mercado; e, assim, apontar se ela possui potencial para ser um novo anti-inflamatório no futuro.

#### **Metodologia:**

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

Foi realizada a síntese de um composto derivado de ftalimida com 1,2,3-triazóis em sua estrutura. Partindo-se de uma azida ftalimídica fez-se uma reação de cicloadição 1,3-dipolar (ASSIS, 2012), com um alcino terminal específico (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). Obtendo-se como produto final, a ftalimida ligada a 1,2,3-triazol com cadeia alifática de n=5 [FTA-TRI-5], o qual passou por avaliação química, averiguando-se sua RMN 1H e RMN 13C, infravermelho, ponto de fusão e

análises elementares (ASSIS, 2012) e, depois, a droga foi testada, por sua provável ação anti-inflamatória.

### Animais

Foram selecionados camundongos albinos suíços machos, com 03 meses de idade e peso médio de 35 g, todos criados no Laboratório de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os animais foram colocados num ambiente controlado de temperatura ambiente ( $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ) e umidade ( $55 \pm 5\%$ ); ciclo claro/ escuro de 12 em 12 horas; e com água e ração (Labina, Purina Ltd.) *ad libitum*. O experimento seguiu as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE e das Diretrizes para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório, processo nº23076.015273/2017-27. Para avaliar a atividade anti-inflamatória crônica, foram usados 20 camundongos, divididos em 04 grupos, com 05 animais em cada um, sendo a divisão feita a partir da droga recebida: grupo 01, FTA-TRI-5; grupos 02 e 03 com drogas comercializadas Ibuprofeno e Ácido Acetilsalicílico - AAS, respectivamente, que juntas formaram o controle positivo; e o grupo 04, controle negativo, recebeu a Carboximetilcelulose (CMC) 1%.

### Determinação da Atividade Anti-inflamatória Crônica in vivo

Os camundongos foram tratados por 09 dias, com a administração, via oral, de 10 mg/Kg/dia, de cada droga (FTA-TRI-5, Ibuprofeno e AAS) e do controle negativo CMC 1%. Ao final do tratamento, foi administrado carragenina através de injeção plantar na pata traseira direita de cada camundongo, de modo a induzir o processo inflamatório, seguindo o método *Levy's* (LEVY, 1969). No tempo imediatamente após a injeção da carragenina, foi aferido o edema da pata com o auxílio de paquímetro digital. Seguindo a indução, foram realizadas medições subseqüentes com 1h, 2h, 3h, 4h, 24h e 48h, para verificar a redução do edema da pata.

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

Os compostos utilizados no experimento foram: FTA-TRI-5, Ibuprofeno e AAS. A partir do cálculo percentual da redução do edema de pata (induzido pela carragenina), como já realizado em outras pesquisas (ASSIS, 2012) foram encontrados todos os resultados. Realizando-se uma comparação da droga derivada da ftalimida com os grupos controle positivo e negativo.

### Análise estatística

A estatística foi feita usando-se o *Test T Student* para amostras dependentes, sendo expostos através da média e desvios-padrão. E o *Bonferroni post test* foi realizado, em seguida, as análises estatísticas serem conduzidas.

### Resultados e Discussão:

Os resultados associados à formação do composto alvo desta pesquisa estão expostos na tabela 1 abaixo e são inéditos para literatura.

Tabela 1. Dados químicos dos compostos sintetizados, rendimento reacional, solvente de cristalização, ponto de fusão e tempo reacional.

Composto	Rendimento (%)	Solvente de Cristalização	Ponto de Fusão ( $^\circ\text{C}$ )	Tempo de reação (min)
TRI-FTA 5	71	Hexano/Acetato de etila	136-139	30

OBS: todos os dados presentes na tabela foram experimentais e ainda não publicados.

Diante da execução dos experimentos e com a aquisição dos resultados, foi possível avaliar a capacidade de ação das drogas testadas, diante do tempo após sua aplicação nos animais. Sendo possível comparar o efeito anti-inflamatório de fármacos já conhecidos (Ibuprofeno e AAS), com a droga sintetizada (FTA-TRI-5), frente ao tempo de resposta à redução de edema, gerado pela carragenina. No meio dos efeitos adquiridos com o experimento, pontua-se como relevante o desempenho do Ibuprofeno e da AAS, considerados bons no começo da quarta hora; e, numa continuidade estável de seu efeito redutor de inflamação até às 48h, para atividade anti-inflamatória crônica (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade anti-inflamatória (AAI) crônica de compostos derivados triazólicos em edema induzido por carragenina em camundongos.

Compostos (10 mg/Kg)	Tamanho do edema de pata (mm)						AAI crônica (% inibição do edema)				
	1h	2h	3h	4h	24h	48h	2h	3h	4h	24h	48h
<b>TRI-FTA-5</b>	4,85 ± 0,10	4,04 ± 0,07 ****	4,01 ± 0,06 ****	3,75 ± 0,11 ****	3,08 ± 0,13 ****	3,05 ± 0,11 ****	16,7%	17,31 %	22,68 %	36,49 %	37,11 %
<b>Ibuprofeno</b>	4.272 ± 0.190* **	3.234 ± 0.095 ***	2.596 ± 0.268** *	2.634 ± 0.286** *	2.756 ± 0.323** *	4.644 ± 0.200	24%	39%	38%	35%	-18,7%
<b>AAS</b>	4.360 ± 0.217* **	4.300 ± 0.190 ***	2.670 ± 0.402** *	2.590 ± 0.359** *	2.574 ± 0.296** *	4.584 ± 0.121	1,37%	38,76 %	40,59 %	41,05 %	15,04 %
<b>CMC 1%</b>	4.915± 0.096	5.442 ± 0.359 ***	5.567 ± 0.336** *	5.592 ± 0.335** *	5.489 ± 0.191	5.269 ± 0.199	-10,79 %	-13,23 %	-13,84 %	-11,61 %	-17,13 %

\*Tempo anterior à administração da carragenina; AAS: ácido acetilsalicílico.

\*\* t=1h após a administração de carragenina em região plantar da pata traseira direita (tempo considerado para o grau máximo da inflamação). Valores expressos através das médias ± desvio padrão. \*\*\*p<0.05; \*\*\*\* p<0.01; \*\*\*\*\* p<0.001 foram utilizados como critério de significância. One-way ANOVA seguido pelo Bonferroni posttest.

Em relação à droga derivada da ftalimida, a FTA-TRI-5, constatou-se que sua melhor resposta anti-inflamatória crônica, foi para o período de 48h após indução de inflamação pela carragenina, com percentual de redução de 37,11%, sendo superior a ação do Ibuprofeno e AAS. Além disso, apesar dos efeitos redutores ainda serem baixos para as 2h após injeção de carragenina, o percentual de ação da droga gerado pela FTA-TRI-5 (16,7%) mostrou-se superior ao da AAS (1,37%). Já para terceira hora, o Ibuprofeno foi o que mais agiu na redução inflamatória crônica, com 39%; e na quarta hora, o AAS, destacou-se em relação às demais drogas por deter a atividade anti-inflamatória crônica mais alta gerada, com 40,59%; e, nas 24h, essa mesma droga manteve-se com o maior percentual redutor (41,05%). E somado a isso, tem-se que a FTA-TRI-5, para o tempo de 24h, gerou uma ação anti-inflamatória redutora de edema (36,49%), superior a do Ibuprofeno (35%).

Ainda que, os fármacos AAS e Ibuprofeno, possuam uma boa eficiência, em relação à redução de edema, após as 24h e 48h de observação; tais fármacos podem levar a uma toxicidade sistêmica, efeitos colaterais, como visto em literatura. E, diferentemente dessas, a droga FTA-TRI-5, sintetizada para o experimento em questão, por ser derivada de uma ftalimida ligada a triazol, não detém toxicidade expressiva, mesmo que em ensaios *in vivo* ou *in vitro* (CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004; ASSIS, 2012).

### Conclusões:

Diante da análise dos resultados desse experimento, pode-se concluir que, a droga sintetizada

FTA-TRI-5 possui uma ação redutora de edema positiva frente ao processo inflamatório induzido pela carragenina, o que corrobora para confirmar as propriedades anti-inflamatórias de compostos derivados da ftalimida com 1,2,3 triazol em sua arquitetura. Sendo importante pontuar que, se obteve nas 24 horas após indução de inflamação a droga FTA-TRI-5 tendo como resultado uma atividade anti-inflamatória crônica, superior ao das drogas já comercializadas AAS e Ibuprofeno. Assim, a presente pesquisa contribui, certamente, com o interesse na potencial ação anti-inflamatória da droga resultante de ftalimida ligada ao triazol, a fim de que, no futuro, possa vir a ser uma possível opção viável de fármaco e que, provavelmente, possua com efeitos colaterais menores que os verificados nas terapêuticas hoje realizadas.

### Referências bibliográficas

ANTUNES, R. et al. New phthalimide derivatives with potent analgesic activity: II. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 21, p. 3071-3076, 1998.

ASSIS, S.P.O. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1H-1, 2, 3-triazole derivatives. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

BAILLEUX, V. et al. Anticonvulsant activity of some 4-amino-N-phenylphthalimides and N-(3-amino-2-methylphenyl) phthalimides. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 48, 95-101, 1994.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010.

BÖHM, R.; KAROW, C. Biologically active triazoles. **Die Pharmazie**, v. 36, n. 4, p. 243-247, 1981

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

CHAPMAN, J.M.; COCOLAS, G.H.; HALL, I.H. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 1. N-substituted phthalimide derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, 22, 1399-1402, 1979.

FALCÃO, E.P. et al. 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.

FREITAS, L.B.O. et al. The "click" reaction in the synthesis of 1, 2, 3-triazoles: chemical aspects and applications. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

HORVAT, M. et al. Evaluation of antiproliferative effect of N-(alkyladamantyl) phthalimides in vitro. **Chemical Biology & Drug Desing**, 79, 497-506, 2012.

KOLB, H.C.; FINN, M.G.; SHARPLESS, K.B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

LEVY, L. Carrageenan paw edema in the mouse. **Life sciences**, v. 8, n. 11, p. 601-606, 1969.

SILVA, J. 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 8 H 5 NO 2. **Química nova interativa**. 2017.