

HIBRIDAÇÃO MOLECULAR DE GLICOCONJUGADOS DE FTALIMIDA A TRIAZÓIS COM POTENCIAL HIPOTRIGLICERIDÊMICO

Lizandra Roberta Xavier de Araújo Dias¹, 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:

Os Triglicerídeos (TGs) representam uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo, mas o desequilíbrio do seu processo de síntese e tráfego leva a desordens metabólicas como a hipertrigliceridemia. Indivíduos com altas taxas de TGs têm maior risco de complicações cardiovasculares; o desenvolvimento, portanto, de drogas que sejam efetivas com efeitos adversos menores é necessário no tratamento da hipertrigliceridemia. As imidas cíclicas tornaram-se alvo de estudos, e foi demonstrado seu efeito hipolipemiante, tanto a níveis de triglicerídeos como de colesterol. Contudo, em algumas hipertrigliceridemias, os níveis de colesterol não precisam de intervenção, e viu-se, através de pesquisas, que, ao associar os glicoconjugados das imidas cíclicas com triazóis, o efeito hipotrigliceridêmico se sobressaía. Portanto, este estudo tem como objetivo determinar o potencial hipotrigliceridêmico dos glicoconjugados de ftalimida ligados ao 1,2,3-triazol.

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: Hipertrigliceridemia; tratamento; imidas cíclicas

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

Introdução:

Dentre os lipídeos clinicamente mais relevantes do organismo, os triglicerídeos (TGs) representam a maior parte das gorduras ingeridas e uma das formas de armazenamento energético mais importantes. São formados por três ácidos graxos e uma molécula de glicerol, e o desequilíbrio desse processo de síntese e tráfego leva a desordens metabólicas como a hipertrigliceridemia (SPOSITO, 2007; VIECILI et al., 2017). Assim como os lipídeos em geral, necessitam de lipoproteínas para seu transporte e solubilização, dentre as principais as ricas em TGs (quilomícrons e VLDL) e as ricas em colesterol (LDL e HDL) (FALUDI et al., 2017).

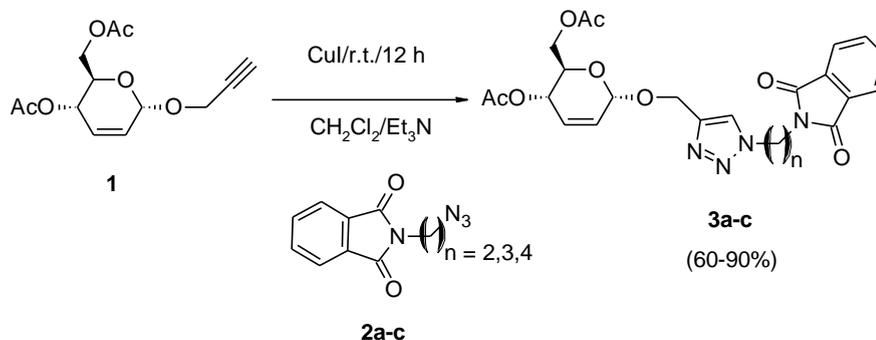
Após serem absorvidas pelos enterócitos, as partículas lipídicas, particularmente os ácidos graxos, são utilizadas na produção de quilomícrons, que alcançam a circulação e sofrem hidrólise pela Lipase Lipoproteica (LPL) com conseqüente liberação de glicerol e ácidos graxos, capturados por músculos e adipócitos. Remanescentes de quilomícrons e de ácidos graxos são capturados pelo fígado para formar a VLDL, cujos TGs também são hidrolisados pela LPL, e cujo catabolismo é via de origem das LDLs. O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no plasma resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos TGs destas lipoproteínas pela LPL ou do aumento da síntese de VLDL (FALUDI et al., 2017).

O achado de hipertrigliceridemia pode indicar desde níveis diminuídos de colesterol unido a HDL (cHDL), sendo esta a hipertrigliceridemia mais frequente, até uma hipertrigliceridemia familiar, condição que, se acompanhada de baixos valores de cHDL, pode ser risco para doença aterosclerótica (ROS, E., 2006; SANTOS, 1999). Logo, a elucidação do metabolismo dos TGs contribuiu para o entendimento das doenças relacionadas a eles, bem como para o desenvolvimento de novos fármacos que sejam efetivos a custos e a efeitos adversos menores (VIECILI et al., 2017; CECHINEL, 2003). As imidas cíclicas, dentre elas a ftalimida e seus derivados, tornaram-se um desses fármacos e alvo de estudos por suas potencialidades terapêuticas, 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). Portanto, este estudo tem como objetivo determinar o potencial hipotrigliceridêmico dos glicoconjugados de ftalimida ligados ao 1,2,3-triazol.

Metodologia:

Todos os glicoconjugados de ftalimidias com 1,2,3-triazóis foram obtidos seguindo a metodologia descrita por Assis (2012), que utiliza um alcino carboidrato com as azidas de ftalimidias apropriadas, resultando nos compostos alvo deste estudo (ver Figura 1).

Figura 1. Esquema da Síntese dos Glicoconjugados de Ftalimida com triazóis (reação de cicloadição entre ftalimida-N₃ e alcino-carboidrato).



Legenda: 1: alcino carboidrato; 2a-c: azidas de ftalimidas ($n = 2,3,4$); 3a-c: glicoconjugados de ftalimidas com triazóis.

Para o ensaio da atividade hipotrigliceridêmica, foram utilizados cinco grupos com 5 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 com o controle positivo, formado pelo clofibrato, droga comercializada, e os grupos 3, 4 e 5 com os glicoconjugados de ftalimida com triazóis de diferentes cadeias alifáticas (3a, 3b e 3c), respectivamente. As drogas a serem testadas, assim como a droga comercial, foram suspensas em carboximetilcelulose (CMC) a 1% e administradas por via oral durante 9 dias na concentração de 20mg/kg/dia. Amostras de sangue foram colhidas (com utilização de EDTA) por punção do plexo retro orbital coróide antes do tratamento e após os 9 dias de tratamento. A partir do sangue colhido, o mesmo foi centrifugado (a 2.500 x g por 5min.), e o plasma foi extraído, seguindo-se com as análises do perfil dos triglicerídeos dos animais. As dosagens dos triglicerídeos foram realizadas 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).

Resultados e Discussão:

Os resultados associados à formação dos compostos alvo desta pesquisa estão expostos na tabela 1 abaixo e são descritos por Assis (2012).

Tabela 1. Dados analíticos dos glicoconjugados de ftalimidas com triazóis (3a-c).

Compostos	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) da literatura	Rendimento (%)	Rendimento (%) literatura
3a	102-104	103-106	92	90
3b	124-125	125-127	80	81
3c	104-106	103-106	68	68

Após a realização das determinações dos níveis dos triglicerídeos, os resultados foram expressos pela média \pm desvio padrão dos diferentes grupos testados (Tabela 2). Para as comparações foi usado o test t student de amostras dependentes.

Tabela 2. Determinação do efeito hipotrigliceridêmico de glicoconjugados de ftalimidas com triazóis (3a-c).

Compostos	Concentração de TG (mmol/L) Tempo 0	Concentração de TG (mmol/L) Tempo 9	Percentual de redução%
3a	2,00 \pm 0,28	0,92 \pm 0,11***	54
3b	1,49 \pm 0,07	0,84 \pm 0,04***	44
3c	2,48 \pm 0,49	1,59 \pm 0,32***	36
Clofibrato	2,03 \pm 0,11	1,36 \pm 0,19***	33
CMC 1%	1,84 \pm 0,11	1,81 \pm 0,10*	2

O resultados estão expressos pela média \pm desvio padrão ($n=5$) para cada grupo testado. A análise estatística foi através do test t student pareado de amostras dependentes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ e *** $p < 0,001$.

Baixos níveis de TGs estão entre os objetivos de prevenção primária e secundária dos pacientes com síndrome metabólica, diabetes e doença coronariana aguda, visto que indivíduos com altas taxas de TG têm

maior risco de complicações cardiovasculares, particularmente aterosclerose, (VIECILI et al, 2017) e de trombogênese, por interagir com os fatores de coagulação e as plaquetas (ROS, E., 2006; SANTOS, 1999). Além do baixo cHDL, a hipertrigliceridemia se associa com a formação de partículas LDL densas e pequenas, que são muito aterogênicas. Isso justifica que a hipertrigliceridemia seja um fator de risco cardiovascular independente e deva tratar-se com a mesma intensidade que a hipercolesterolemia (ROS, et al, 2006).

Quando se fala na hipertrigliceridemia isolada, os fármacos redutores de TGs incluem, prioritariamente, os fibratos; este, contudo, apresenta alguns efeitos colaterais como distúrbios gastrointestinais, colelitíase, miosite e aumento de enzimas hepáticas e, quando associado às estatinas, acarreta maior risco de toxicidade hepática e muscular (SCHULZ, 2006). Então, ao perceber-se a necessidade de novos fármacos hipolipemiantes com menores efeitos adversos, as imidas cíclicas ganharam espaço nas pesquisas. Cechinel, et al. (2003) demonstrou a atividade hipolipidêmica de algumas ftalimidias cíclicas em ratos, bem como o efeito causado pelas imidas cíclicas na absorção de lipídios do intestino dos roedores. Chapman, et al. (1984), mostrou a eficácia das imidas cíclicas em relação a fibratos como o clofibrato, onde as primeiras só precisaram de 20 mg/kg/d para reduzir os níveis de TGs em mais de 30%, enquanto o clofibrato necessitou de doses entre 150 a 200 mg/kg/d para reduzir os TGs em 25% (CHAPMAN et al, 1984). Contudo, a ação dos glicoconjugados das imidas cíclicas isolados têm efeito mútuo hipocolesterolêmico e hipotrigliceridêmico, como destacou Srivastava, et al. (2001) ao demonstrar que, apesar de alguns dos seus glicoconjugados apresentarem destaque na redução dos TGs plasmáticos, sua grande maioria mostrou resultados hipolipemiantes tanto para os TGs como para o colesterol.

É necessário perceber, então, que, em uma população com hipertrigliceridemia familiar associada a baixos níveis de colesterol, por exemplo, tem-se a necessidade de se reduzir apenas os níveis de TGs, sendo de maior benefício o uso de drogas apenas hipotrigliceridêmicas. Destaca-se, portanto, o acréscimo do triazol às imidas cíclicas, cuja ação foi demonstrada nos resultados do presente trabalho pela associação dos glicoconjugados de ftalimida ao 1,2,3-triazol. Os três compostos originados (3a, 3b e 3c), os quais diferem na quantidade de átomos de carbono das suas cadeias alifáticas, mostraram eficácia na redução dos níveis de TGs em relação aos fibratos. O composto 3a (n = 2 carbonos na cadeia alifática) mostrou-se com os maiores percentuais de rendimento e de redução (90% e 36%, respectivamente), enquanto 3b (n = 3) apresentou 81% de rendimento e 44% de redução, e 3c (n = 4) 68% de rendimento e 36% de redução. Já o clofibrato reduziu em 33% os níveis de TGs. Ao serem analisados os níveis de colesterol dos ratos, não se percebeu alteração alguma, comprovando o efeito hipotrigliceridêmico isolado dos glicoconjugados de ftalimida com 1,2,3-triazol. Por fim, a administração da carboximetilcelulose a 1% não obteve mudanças significativas nos lípides plasmáticos dos roedores.

Conclusões:

Diante da atual realidade, onde o aumento da dislipidemia e dos riscos cardiovasculares são crescentes na população, torna-se necessário o uso de drogas eficazes com baixos efeitos adversos. O advento de compostos, como os glicoconjugados de ftalimida com triazóis, mostra-se como um avanço considerável no tratamento da hipertrigliceridemia, visto que, por não interferir nos níveis de colesterol, torna-se uma opção de escolha em tratamentos específicos que não cursem com hipercolesterolemia. Portanto, mais pesquisas com essa droga devem ser feitas, a fim de que seus mecanismos de ação e seus possíveis efeitos adversos sejam elucidados e contribuam, cada vez mais, para a terapêutica e o bom curso das doenças metabólicas.

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.

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. 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.

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.

CECHINEL FILHO, Valdir et al . Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 230-241, mar. 2003.

CHAPMAN, James M.; WYRICK, S. D.; VOORSTAD, P. J.; MAGUIRE, J.; COCOLAS, G.; HALL, I. Hypolipidemic

activity of phthalimide derivatives V: Reduced and hydrolytic products of simple cyclic imides. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 73, n. 10, p. 1482-1484, 1984.

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.

FALUDI, A., et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 109(1), 2017.

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.

ROS, E., LAGUNA, J. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. **Revista Española de Cardiología Suplementos**, 6(4), pp.52D-61D. 2006.

SANTOS, José Ernesto dos; GUIMARAES, Armênio Costa; DIAMENT, Jayme. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 43, n. 4, p. 287-305, Aug. 1999.

SCHULZ, Isio. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 344-359, Apr. 2006.

SPOSITO, Andrei C. et al . IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 88, supl. 1, p. 2-19, Apr. 2007.

SRIVASTAVA, R.; OLIVEIRA, F.; P DA SILVA, L.; FILHO, J. R. de Freitas; OLIVEIRA, Shalom; LIMA, V. Synthesis and hypolipidemic activity of N-phthalimidomethyl tetra-O-acyl- α -d-mannopyranosides. **Carbohydrate Research**, v. 332, n. 3, p. 335-340, Jul. 2001.

VIECILI, P., DA SILVA, B., HIRSCH, G., PORTO, F., PARISI, M., CASTANHO, A., WENDER, M. and KLAFKE, J. Triglycerides Revisited to the Serial. **Advances in Clinical Chemistry**, pp.1-44. 2017.