

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE 2-PIRIDINIFORMAMIDA TIOSSEMICARBAZONAS E DE SEUS COMPLEXOS DE FE(III) UTILIZANDO ARTEMIA SALINA

Alunos: Ana Cláudia Andrioli¹, Danielle da S. Santos¹, Silvio César Godinho Teixeira¹
Orientadores: Letícia R. Texeira², Heloisa Beraldo³, Roberta L. Zioli^{1*}.

¹Laboratório de Estudos Ambientais (LEA), Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, 22453-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Laboratório de Pesquisa em Química Inorgânica, Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, 22453-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Introdução

Tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos possuem significativa atividade *in vitro* frente a várias linhagens de células tumorais humanas. No entanto, por tratar-se de compostos insolúveis em água, essas tiossemicarbazonas e seus complexos são menos promissores para testes *in vivo*. Com o objetivo de melhorar a solubilidade em água, preparamos tiossemicarbazonas derivadas de 2-piridinoformamida e seus complexos de Fe(III), a partir de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Nesse trabalho, os potenciais citotóxicos de 2-piridinoformamida tiossemicarbazona (H2Am4DH) e de seus derivados N(4)-metil (H2Am4Me) e N(4)-etil (H2Am4Et), assim como de seus complexos de Fe(III), solúveis em água, foram testados utilizando *Artemia salina*.

Resultados

Para as 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas e seus complexos de Fe(III), os valores de DL_{50} e os limites de confiança obtidos da média das triplicatas para cada ensaio de toxicidade, assim como, a média dos valores de DL_{50} , o desvio padrão, a covariância (%) obtidos em cada composto. Em geral, não houve grandes variações nos valores de DL_{50} entre as replicatas de um mesmo composto. Os coeficientes de variação entre as replicatas variaram entre 6,40 e 20,16%. Sabe-se pela literatura que os resultados dos testes de toxicidade variam consideravelmente. Em trabalho desenvolvido com *Lytechinus variegatus* (Nipper et al., 1993) foi encontrado um coeficiente de variação de 40,3% entre testes de toxicidade realizados com embriões. Outros autores relatam índices de variação em torno de 30%. Portanto, os índices de variação obtidos nesse trabalho são considerados aceitáveis, indicando que a metodologia utilizada forneceu dados que podem ser considerados repetíveis.

Os resultados para os ligantes H2Am4DH, H2Am4Me e H2Am4Et mostraram-se tóxicos nas concentrações de 6,88 mg L^{-1} ; 5,46 mg L^{-1} e 7,12 mg L^{-1} , respectivamente. Dois dos complexos apresentaram toxicidade nas concentrações de 14,46 mg L^{-1} e 7,17 mg L^{-1} , respectivamente. O terceiro complexo não apresentou toxicidade até a concentração de 48 mg L^{-1} . Quanto menor o valor de DL_{50} , mais tóxico é o composto frente a um organismo-teste, e maior é sua atividade citotóxica, sugerindo maior potencial como antitumoral. Os compostos estudados, com exceção de um complexo, apresentam significativa toxicidade aguda frente à *Artemia salina*, em baixas concentrações, quando comparados ao Lapachol que é a droga de referência ($\text{DL}_{50} = 68 \text{ mg L}^{-1}$) (Santos Pimenta et al., 2003). Os ligantes mostram menores valores de DL_{50} que os complexos, sendo que, H2Am4Me é o mais ativo com $\text{DL}_{50} = 5,46 \text{ mg L}^{-1}$. Pela complexação os valores de DL_{50} aumentam, indicando menor citotoxicidade. Dentre os três complexos, $[\text{Fe}(\text{2Am4Me})_2]\text{Cl}$ (2) é o mais promissor ($\text{LD}_{50} = 7,17 \text{ mg L}^{-1}$). Embora

os ligantes tenham mostrado maior toxicidade que seus respectivos complexos de Fe(III), esses apresentam a vantagem de serem solúveis em água o que permitirá que essas drogas sejam testadas *in vivo* futuramente.