

AValiação DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE COMPLEXOS DE Cu(II) CONTENDO FLUORQUINOLONAS UTILIZANDO ARTEMIA sp.

Alunas: Mariana Gava Milani e Joseneide Marcela Antonio

Orientadora: Roberta L. Zioli

Introdução

As Fluorquinolonas são membros da terceira geração da família das quilonas, pertencendo a uma classe de antibióticos com a presença de flúor que apresenta um amplo perfil farmacológico e constitui uma importante classe de compostos cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas. Fluorquinolonas são utilizadas em diversos tratamentos clínicos de infecções tais como infecções urinárias, respiratórias, crônicas ou recorrentes na fibrose cística, meningite entre outras, por apresentarem atividade antitumoral, sua propriedade mais estudada. O seu comportamento *in vivo* é fortemente afetado pela sua capacidade de formar complexos com íons metálicos multicarregados. Com o objetivo de avaliar a citotoxicidade, os compostos levofloxacina [CuCl₂(fen)(LEVO)].3H₂O, norfloxacina [CuCl₂(fen)(NOR)].3H₂O e esparfloxacina [CuCl₂(fen)(ESPAR)].3H₂O complexados com Cu(II) foram testados utilizando *Artemia sp.*, como bioindicador em teste de toxicidade aguda.

Metodologia

A metodologia utilizada foi baseada em Meyer et al.(1982), Nascimento et al. (1999) e nas normas da CETESB-SP (1991).

Incubação: Em um recipiente retangular de 13,0 x 8,0 x 7,0 cm, com uma divisória contendo furos de aproximadamente 0,02 cm de espessura espaçados por 0,5 cm e distribuídos uniformemente, foi adicionado um volume de 350 mL de solução de sal marinho sintético (Tropic Marin). O recipiente foi colocado dentro de uma incubadora iluminada por uma lâmpada fluorescente. Em um dos lados desse recipiente, adicionou-se cerca de 46 mg de cistos de *Artemia salina*, cuidando para que os mesmos não ultrapassassem a divisória. A parte do sistema contendo os cistos de *Artemia* foi coberto com papel alumínio. A incubação foi feita por um período de 48 horas. Durante todo o ensaio a temperatura foi monitorada.

Exposição: Após o período de incubação, os organismos-testes (náuplios de *Artemia*) foram expostos às drogas de interesse por 48 horas, utilizando-se tubos de ensaio graduados, cada um contendo 10 náuplios de *Artemia salina*, previamente selecionados. Os testes foram feitos em triplicata para cada concentração da droga. Além disso, cada droga foi testada, no mínimo, três vezes.

Determinou-se a faixa de concentrações a serem testadas, buscando sempre a maior concentração (em que se observasse 0 % de mortalidade) e a menor concentração (que deflagrasse 100 % de mortalidade), distribuindo as demais concentrações dentro desses limites (Veiga et al., 1989), de modo a obter a DL₅₀ (dose letal para 50 % da população) do composto testado.

As soluções das drogas a serem testadas foram preparadas utilizando-se 1 % de DMSO (dimetilsulfóxido) e avolumadas com solução salina. Uma solução de DMSO 1 % diluído em solução salina foi usada como controle.

Contagem: Após 48 horas, foi feita a contagem de náuplios vivos e mortos, sendo considerados vivos todos aqueles que apresentassem qualquer tipo de movimento, quando observados próximos a uma fonte luminosa. Só foram considerados válidos, os testes nos quais o controle apresentou uma mortalidade igual ou inferior a 10 % da população. Os resultados da contagem foram submetidos a tratamento estatístico PROBIT, que forneceu os valores de DL₅₀.

Resultados

O ensaio de toxicidade frente à *Artemia sp*, tem boa correlação com a atividade citotóxica frente a várias linhagens de células tumorais humanas. As doses testadas variaram entre 5 e 200 mg.L⁻¹. Nessas doses, nenhum dos compostos de Fluorquinolonas complexadas com Cu(II) apresentaram toxicidade aguda frente à *Artemia sp*, indicando que não têm atividade citotóxica ou antitumoral.

Referências

- 1 - BERALDO, H; Gambino, D (2004). The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. *Mini-Reviews on Medicinal Chemistry* 4, 159.
- 2 - CETESB. São Paulo (1991). Água do Mar – Teste de Toxicidade Aguda com Artemia. Norma Técnica L5.021, São Paulo.
- 3 – McLAUGHLIN, J. L., Rogers L. L., Anderson J. E. (1998). The Use of Biological Assays to Evaluate Botanicals, *Drug Information Journal* 32: 513-524.
- 4 - MEYER, B.N.; Ferrigni, N.R.; Putnam, J.E.; Jacobsen, L.B.; Nichols, D.E.; McLaughlin, J.L. (1982). Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Journal of Medicinal Plant Research*, 45, p.31-34.
- 5 - NASCIMENTO, I. A; Araújo, M. M. S. (1999). Testes Ecotoxicológicos Marinhos: Análise de Sensibilidade. *Ecotoxicology and Enviromental Restoration*, 2(1): 41-47.