



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE DERIVADOS DO FLOROGLUCINOL FRENTE À *Artemia salina* LEACH

Lunardelli S¹, Duarte MO¹, Comunello LN¹, Gomes MRF², Limberger RP², Gosmann G¹

1-Laboratório de Fitoquímica. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, RS, 90610-000, Brasil.

2-Laboratório de Toxicologia. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, RS, 90610-000, Brasil.

E-mail: soraialunardelli@hotmail.com

INTRODUÇÃO

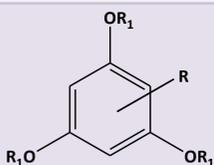
Hypericum perforatum, ou erva-de-São-João, é utilizada como tratamento alternativo no combate à depressão (1). Atribui-se esta atividade, principalmente, aos derivados de floroglucinol, como a hiperforina (2). Este composto age inibindo a recaptção de serotonina, noradrenalina, dopamina e GABA (3). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que até 2020 a depressão estará em segundo lugar no ranking das doenças que causam perda da qualidade de vida (4). Os derivados do floroglucinol também apresentam outras atividades, como antitumoral, antiinflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antiviral (5), antiparasitária (6) e até mesmo neuroprotetora contra doença de Alzheimer (7). Em vista disto, derivados do floroglucinol foram planejados visando potenciais candidatos a fármacos, especialmente como antidepressivos.

A fim de avaliar preliminarmente a sua toxicidade, o floroglucinol e seis derivados sintéticos foram submetidos ao bioensaio frente à *Artemia salina* LEACH, um microcrustáceo de água salgada. Este ensaio é utilizado como *screening* para determinar a toxicidade de produtos naturais e sintéticos. Quando o valor de CL₅₀ é menor que 1000 µg/ml, o composto é considerado bioativo (8). O teste de toxicidade aguda com *Artemia sp* é rápido, de baixo custo, eficiente e requer uma pequena quantidade de amostra.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os cistos de *Artemia salina* (Maramar®) foram adicionados a um recipiente contendo 1 L de água salgada artificial (15 g/L), sob iluminação constante (60 W) e temperatura controlada (21-23°C). Após 48 horas, as larvas foram coletadas com pipeta *pasteur* e dez indivíduos foram transferidos para cada *ependorf*, onde o volume foi ajustado com água salgada a 0,5 mL. Para cada amostra, sete concentrações, que variaram de 1330 a 33 µg/mL, foram testadas em triplicata. Uma solução contendo somente água salgada artificial e outra 1% de DMSO compunham os controles analisados. Transcorridas 24 horas, contaram-se as larvas vivas e o valor de CL₅₀, utilizando o método estatístico *Probits*, foi estimado para determinar a relação dose-resposta.

RESULTADOS



Floroglucinol - R=H; R₁=H
Composto 1- R= halogênio; R₁= H
Composto 2- R= acila; R₁= alquila
Composto 3- R= H; R₁= alquila
Composto 4- R= nitro; R₁= H
Composto 5- R= acila ramificada; R₁= H
Composto 6- R= acila; R₁= H

Figura 1: Estrutura química dos compostos analisados.

Tabela 1: Floroglucinol, derivados e respectivos valores de CL₅₀.

Compostos testados	Valor de CL ₅₀ (µg/mL)
Floroglucinol	30,74 ± 1,14
Composto 1	582,97 ± 2,22
Composto 2	300,78 ± 1,51
Composto 3	231,01 ± 1,58
Composto 4	127,00 ± 1,40
Composto 5	48,02 ± 2,69
Composto 6	27,88 ± 1,16

O floroglucinol apresentou uma CL₅₀= 30,74 ± 1,14 e os seus derivados, apresentaram toxicidade menor, com exceção do composto **6**, que apresentou CL₅₀ = 27,88 ± 1,16. O composto **1** foi o que obteve menor toxicidade com CL₅₀ = 582,97 ± 2,22. Todos os produtos testados apresentaram relação entre dose e resposta.

CONCLUSÃO

Diversos trabalhos buscam correlacionar a toxicidade frente à *Artemia salina* com atividades como antimicrobiana, antiparasitária, tripanossomicida, e principalmente antitumoral (9). Alguns grupos de pesquisa (10) têm utilizado sistematicamente este bioensaio na avaliação prévia de substâncias antitumorais, que são testadas em diferentes culturas de células tumorais, obtendo-se uma boa correlação. O floroglucinol e os seis derivados testados apresentaram toxicidade aguda frente à *Artemia salina* LEACH, sendo o composto **6**, com CL₅₀= 27,88 µg/mL, o que apresentou maior toxicidade. Estes resultados sugerem que os compostos sintetizados, se apresentarem atividade antidepressiva, devem ser cuidadosamente avaliados quanto a sua toxicidade.

REFERÊNCIAS

- 1- GREESON J.M., SANFORD B., MONTI D.A. . *Psychopharmacology*, v. 153, p. 402-414, 2001.
- 2- MÜLLER, W.E.; SINGER, A.; WONNEMANN, W. *Pharmacopsychiatry*, v. 34(1), p. S98-S102, 2001.
- 3- MULLER, W., ROLLI, M., SCHAFFER, C., HAFNER, U. *Pharmacopsychiatry*, v. 30 , p. 102-107, 1997.
- 4- WHO. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/.
- 5- SINGH, I.P.; BHARATE, S.B. *Natural Product Reports*, v.23 (4), p. 558-591, 2006.
- 6- MOON, HYUNG-IN. *Phytotherapy Research*, v. 24, p. 941-944, 2010.
- 7- GRIFFITH, T.N.; VARELA-NALLAR, L.; DINAMARCA, M.C.; INESTROSA, N.C.. *Current Medicinal Chemistry*, v. 17(5), p. 391-406, 2010.
- 8- MEYER, N.; FERRIGNI, N.R.; PUTNAM, J.E. *Planta Medica*, v. 45, p. 31-32, 1982.
- 9- SIQUEIRA, J.M.; BOMM, M.D.; PEREIRA, N.F.G. *Química Nova*, v. 21(5), p. 557-559, 1998.
- 10- MC LAUGHLIN, J.L.; ROGERS, L.L.; ANDERSON, J.E. *Drug Information Journal*, v.32, p. 513-524, 1998.

AGRADECIMENTOS

