



## ESTUDO DA TOXICIDADE AGUDA E DL50 DE COMPLEXO DE RUTÊNIO cis-[Ru(bpy)2(2-MIM)(NO2)]+ (FOR811A) POR ADAPTAÇÃO DO MÉTODO “UP AND DOWN”

<sup>1</sup> Rúbia Ellen Campelo Costa; <sup>2</sup> Paula Mariana Maia Nogueira; <sup>3</sup> Danilo Galvão Rocha; <sup>3</sup> Priscilla Nascimento dos Santos; <sup>4</sup> Renata de Sousa Alves; <sup>5</sup> Helena Serra Azul Monteiro.

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará- UFC; <sup>2</sup> Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará- UFC; <sup>3</sup> Pós graduandos em farmacologia UFC; <sup>4</sup> Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas; <sup>5</sup> Departamento de Fisiologia e Farmacologia

**Área temática:** Inovações em Farmacologia

**Modalidade:** Comunicação Oral

**E-mail dos autores:** ellen.campelocosta@gmail.com<sup>1</sup>; marimaian@hotmail.com<sup>2</sup>; d.galvaorochoa@gmail.com<sup>3</sup>; priscilla.ndossantos@gmail.com<sup>3</sup>; renata.alves@ufc.br<sup>4</sup>; serrazul@truenet.com.br<sup>5</sup>.

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As doenças do sistema cardiovascular possuem grande prevalência nos dias atuais, devido a este fato, são conduzidos diversos estudos em substâncias que tenham potencial farmacológico para serem utilizados na terapêutica. Nesse contexto, os compostos metálicos, como os complexos de rutênio, vêm ganhando relevância em virtude da sua capacidade de doar óxido nítrico, substância que promove efeito vasodilatador. No entanto, apesar de seu potencial farmacológico, em razão desses compostos apresentarem risco toxicológico é vital que se teste e verifique a segurança dessas substâncias. **OBJETIVO:** Avaliar a toxicidade aguda *in vivo* do complexo de rutênio FOR811A. **METODOLOGIA:** Foi utilizado uma adaptação do método “Up and Down” para a avaliação da DL50 em 10 camundongos swiss fêmeas. **RESULTADO:** Foi obtido através do software Acute Oral Toxicity 425 uma DL50 é 115mg/kg, ademais, o composto também apresentou alterações hepáticas e renais a depender da dose, que se elevavam proporcionalmente com a progressão das mesmas. **CONCLUSÃO:** Verificou-se que o complexo de rutênio FOR811A apresenta propriedades farmacológicas promissoras, apesar de ter mostrado alguns efeitos possivelmente tóxicos estes não são suficientemente graves e só se manifestaram em doses maiores. Portanto, podemos afirmar que o composto representa uma classe com grande potencial para maiores estudos toxicológicos e pré-clínicos.

**Palavras-chave:** Óxido nítrico, Rutênio, Toxicidade.





## 1 INTRODUÇÃO

O termo “doenças cardiovasculares” se refere a um vocativo genérico o qual engloba todas as alterações fisiopatológicas que acometem o coração e/ou os vasos sanguíneos. Segundo dados levantados pela OMS dentre os anos de 2000 a 2019 (“WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2019”, 2020), as doenças cardíacas são a principal causa de morte no mundo, de acordo com os dados levantados o primeiro e segundo lugares da lista pertencem as doenças de origem cardiovascular, sendo elas respectivamente, a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral, ademais é notória a participação da hipertensão arterial como fator agravante à uma série de quadros clínicos.

Devido a prevalência desses dados, a área de pesquisa de medicamentos continuamente investe no desenvolvimento de novos agentes farmacoterapêuticos para esta frente, uma das mais recentes linhas de pesquisa envolve o uso de compostos metálicos na terapêutica. Nessa perspectiva, os compostos doadores óxido nítrico (NO) combinados a complexos metálicos vêm ganhando cada vez mais destaque por consequência do seu efeito vasodilatador (CARVALHO, 2020).

Descoberto como fator de relaxamento proveniente do endotélio vascular em 1987, o óxido nítrico é um radical livre que atua como vasodilatador e modulador de reações inflamatórias e antiinflamatórias (NEREIDE FREIRE CERQUEIRA; WINSTON BONETTI YOSHIDA, 2002). Após essa descoberta foi impulsionado os estudos acerca desta molécula, sendo então percebido seu protagonismo nos mais diversos processos essenciais ao corpo humano, portanto ela representava uma perspectiva promissora para o futuro da medicina e para a ciência farmacêutica (LIDIANE NOVAES TOMAZINI; NOVAIS; NÉRITON, 2019).

Dessa forma, os complexos de rutênio têm sido bastante estudados e, sua associação com o NO em virtude de sua capacidade doadora e por possuir menor potencial tóxico quando comparado a outros medicamentos à base de metal (BERTOLINI, 2004). No entanto, ainda é necessário a verificação da toxicidade desses compostos de rutênio para avaliar a viabilidade da sua aplicação na terapêutica.



## 2 MÉTODO

O procedimento utilizado para verificação de dose letal mediana foi uma adaptação do método “Up and Down”, devido à baixa solubilidade do composto, foi preterida a administração pela via intraperitoneal em detrimento da via oral. Neste estudo, foram usados 10 camundongos swiss, fêmeas (autorização no 13010819-0 - CEUA-NPDM) pesando 17-22 gramas. A determinação das doses foi calculada através do software Acute Oral Toxicity 425 e a sua preparação foi específica para cada animal, pois foram calculadas levando em consideração o peso, e consistiam em uma combinação solução salina 0,9% e DMSO 3%, com volume de 0,5 mL para administração. A partir da seleção da dose inicial (10mg/kg), as subsequentes (28; 70 e 175 mg/kg) foram aplicadas de acordo com a resposta do animal à dose anterior. Como preconizado pelo protocolo teremos um esquema de administração de “idas” e “voltas”, sendo os critérios de parada os seguintes: 3 animais morrem com a dose aplicada, o que gera o retorno para a dose anterior, 3 animais sobrevivem a dose menor/anterior, mas morrem com a subsequente, ou os 3 animais consecutivos sobreviverem a maior dose. Dessa forma, o software é capaz de fornecer uma estimativa da DL50 da substância estudada. Dos animais utilizados, dois foram empregados como controle, um recebendo a solução salina 0,9% e um DMSO 3%, após a administração, foram observados sinais indicativos de toxicidade, dor ou estresse após 5, 15, 30 e 60 min, e ao completar 24 horas e a cada 48 horas por 14 dias.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes realizados com o complexo de rutênio FOR811A satisfizeram o primeiro método de parada em que 3 animais sobreviveram ao emprego de uma dose menor e 3 morreram com a utilização de uma dose maior subsequente. Assim sendo, nos teste com o complexo, 3 animais sobreviveram a dose de 70mg/kg e outros 3 animais sucumbiram frente a dose de 175 mg/kg, dose subsequente maior, portanto de acordo com dados obtidos pelo sistema de software a DL50 estimada para o composto é de 115,5 mg/kg. O intervalo de confiança estimado entre as doses é de 95%.

É importante ressaltar que a via escolhida para a administração da substância deve ser levada em consideração, pois ao administrarmos pela via parental aumentamos a biodisponibilidade do produto, diminuindo também a sua metabolização em outros compostos, pois diferente da via oral,





ao utilizarmos a via parenteral não teremos os efeitos dos mecanismos de primeira passagem pelo fígado, o que auxilia a diminuir a toxicidade de substâncias. No entanto, vale ressaltar que drogas/fármacos administradas pela via parenteral apresentam maiores níveis de toxicidade quando comparados aos administradas por via oral, isso se dá em virtude da menor biodisponibilidade do fármaco que é reduzida devido o metabolismo de primeira passagem hepático, explicando portanto a razão de estes exprimirem menores riscos de apresentar efeitos colaterais tóxicos.

O animal utilizado no grupo controle com a administração somente de solução salina a 0,9% não apresentou mudanças comportamentais ou fisiológicas que pudessem ser correlacionadas com o efeito potencialmente tóxico do complexo de rutênio FOR811A em nenhum momento após a aplicação intraperitoneal. No entanto, o grupo controle de solução salina 0,9% e dimetil sulfoxido (DMSO) mostrou sinais de letargia após 30 minutos da administração, sem nenhuma alteração posterior.

Ademais, as diferentes doses do complexo de rutênio FOR811A produziram efeitos fisiológicos e comportamentais nos animais testados, os parâmetros utilizados para a visualização de indicativos de toxicidade foram os seguintes: agitação; coceira; pele e pelos; letargia; olhos; vasodilatação; tremores e morte. Segundo o que foi analisado no estudo, sintomas como agitação e coceira foram apresentados pelos animais nas doses de 10 mg/kg e 28 mg/kg. Já com as doses de 70 mg/kg e 175 mg/kg, foi observado vasodilatação e letargia. Além disso, a maior dose (175 mg/kg) também manifestou tremores nos animais e subsequentemente morte em até 15 minutos após a administração, porém as alterações de pele, pêlo e olhos não foram vistas em nenhuma das doses. A análise histológica do composto apresentou alterações hepáticas e nos rins, as alterações no rins compreenderam tanto hemorragia, edema, degeneração hidrópica, congestão vascular e atrofia glomerular que variaram de leve a intensa a depender da dose, porém não foi observado infiltrado inflamatório ou deposição de material proteico. Já quanto ao fígado, no grupo controle DMSO 3% mais solução salina 0,9% foi notado degeneração hidrópica e edema, o que sugere um possível dano hepático causado pelo dimetil sulfoxido, ademais foi verificado congestão vascular com a dose mínima do composto levando a edema degeneração hidrópica em todas as doses.



#### 4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir pelo estudo do complexo de rutênio FOR811A, que este metalofármaco apresenta propriedades farmacológicas promissoras, no entanto, este também apresenta possivelmente efeitos tóxicos. Apesar disso, por sua DL50 apresentar toxicidade baixa e seus efeitos histológicos e físicos mais proeminentes só se manifestam em maiores concentrações, este composto representa uma classe com grande potencial para maiores estudos toxicológicos e pré-clínicos.

#### REFERÊNCIAS

ALVES, Natacha Teresa Queiroz. **Efeitos Renais de Complexo de Rutênio e sua Ação na Proteção da Lesão Renal Aguda Induzida por Isquemia e Reperusão**. 2018. 108 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmacologia, Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará - UFC, Fortaleza, 2018.

APPELT, Patrícia. **Complexos de rutênio (II) contendo ligantes NS doadores: síntese, caracterização, reatividade e atividade biológica**. 2013. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado em Química). Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013. 91p.

BERTOLINI, Wagner Luiz Heleno Marcus. **Complexos de rutênio com nitrosil como agentes doadores de óxido nítrico. Aspectos químicos e físico-químicos de suas aplicações como agentes terapêuticos**. 2004. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BOSQUESI, P. L. et al. Toxicidade de fármacos nitrofurânicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, p. 231-238, 2008.

CERQUEIRA, Nereide Freire; YOSHIDA, Winston Bonetti. Óxido nítrico: revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.

R. FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, B. **Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções**. v. 46, n. 3, p. 265-271, 1 set. 2000.

LAVANDEIRA, Fernanda Márcia Ferreira. **Ensaio toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos**. 2014. Tese de Doutorado.

NOGUEIRA, Paula Mariana Maia. **Toxicidade aguda e avaliação dos efeitos histológicos causados pelos complexos de rutênio FOR811A, FOR711A e FOR011A em camundongo swiss**. 2021. Monografia - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Ceará - UFC, Fortaleza, 2021.

OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>>. Acesso em: 05 jun. 2023.

