

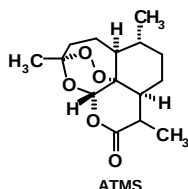
ESTUDO VOLTAMÉTRICO DA REDUÇÃO CATALÍTICA DE ARTEMISININA EM PRESENÇA DE HEME

Hélio S. R. Costa Silva (PG), Mauro A. La-Scalea (PQ)*, Elizabeth I. Ferreira (PQ) *scalea@usp.br

Departamento de Farmácia, FCF-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, 05508-900, São Paulo, Brasil

Palavras Chave: artemisinina, redução catalítica, heme

Introdução



A artemisinina (ATMS) é uma lactona sesquiterpênica contendo uma ponte endoperóxido, sendo esta essencial para a atividade antimalárica. Esse fármaco é, entre os antimaláricos, o único a apresentar essa ponte¹. Estudos

mostram que a ação antimalárica ocorre em duas etapas². Primeiro ocorreria a geração do radical livre e, em seguida, a alquilação de proteínas específicas e fundamentais para a sobrevivência do parasito¹. Além disso, a entrada do fármaco nas células infectadas está associada ao metabolismo do íon ferro, que estaria alterado nestas condições. Conseqüentemente, essa geração de radicais livres depende do íon Fe(III) presente no grupo heme¹. Esta é a etapa principal do mecanismo de ação do fármaco³, pois a formação desse complexo provocaria o rompimento do endoperóxido por meio de redução catalítica⁴. Assim, este trabalho tem por objetivo estudar esse processo eletrocatalítico com vistas à compreensão do mecanismo de ação e possível determinação quantitativa da artemisinina. A proposta inicial visa à quantificação de ATMS em pró-fármacos tendo quitosana como grupo transportador¹.

Resultados e Discussão

A solução de ATMS (10 mM) foi dissolvida diretamente em metanol e as medidas executadas em tampão universal. Registraram-se os voltamogramas cíclicos e de onda quadrada com potenciostato Autolab PGSTAT 30 e sistema de três eletrodos: carbono vítreo (trabalho, ECV), Ag/AgCl (referência) e Pt (auxiliar). O ECV foi manualmente polido com suspensão de alumina (Arotec) de granulometria 0,3 sobre pano para polimento e lavado com água desionizada.

A ATMS apresentou única onda irreversível de redução em pH 7,41 ($E_p = -0,744$ V, Fig.1). O processo de transferência de carga é controlado por adsorção, sendo $I_p (\mu A) = 0,808 + 8,78v$ (V/s). Os valores de E_p também variam com v no sentido negativo de potencial. A redução de ATMS é linearmente dependente do meio numa estreita faixa de pH (6 – 7,4), com deslocamento de E_p para valores negativos ($\Delta E_p/\Delta pH = 56$ mV/pH).

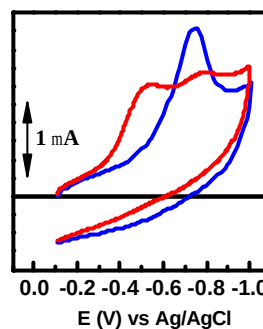


Fig.1. Voltamogramas cíclicos de 0,1 mM ATMS, pH 7,41, $v = 0,1$ V/s. (—) Ausência e (—) presença de heme

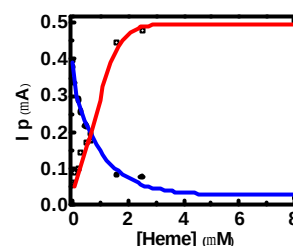


Fig 2. I_p vs. [heme]. (O) I_p correspondente à onda de redução catalítica de ATMS; (●) I_p da onda não-catalítica de ATMS

O comportamento voltamétrico da ATMS foi significativamente alterado em presença de heme. Formou-se uma segunda onda de redução com E_p menos negativo correspondente à redução catalítica de ATMS ($E_p = -0,544$ V, Fig. 1). Por voltametria de onda quadrada e com $[ATMS] = 0,1$ mM em pH 7,41 foi possível observar essa onda de redução catalítica do fármaco com a adição de $0,01 \mu M$ de heme. Em presença de $8,1 \mu M$ deste último a onda de redução original da ATMS desapareceu completamente (Fig.2), com a formação da segunda onda antecipando-se em 300mV ($E_p = -0,429$ V) em relação à onda inicial do fármaco. Vale ressaltar que os mesmos experimentos foram executados com os íons ferricianeto/ferrocianeto e nenhuma alteração foi observada no comportamento voltamétrico da ATMS.

Conclusões

O comportamento voltamétrico da ATMS seguiu registro anterior⁴, com a evidente redução catalítica em presença de heme, envolvendo a quebra da ponte endoperóxido do fármaco.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹H.S.R.C. Silva, *Antimaláricos potenciais: pró-fármacos poliméricos e formas de liberação controlada d artemisinina*. São Paulo, 2005, 169p. [Monografia para exame de qualificação de doutorado, FCF-USP]; ²F. Zhang, D.K. Gosser Jr., S.R. Meshnick, *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 1805 (1992); ³H.-Y. Chen, Y. Chen, S.-M. Zhu, N.-S. Bian, F. Shan, Y. Li, *Talanta*, **48**,143 (1999); ⁴Y.

Chen, J.-M. Zheng, S.-M. Zhu, H.-Y. Chen, *Electrochimica Acta*, **44**, 2345 (1999).