

## Síntese e avaliação de oximas como antídotos para intoxicação com organofosforados neurotóxicos.

Tatiana Santana Ribeiro\* (PG)<sup>1</sup>, José Daniel Figueroa-Villar(PQ)<sup>1</sup>, Carlos Alberto da Silva Riehl (PQ)<sup>2</sup>, Jéferson Oliveira-Silva (PQ)<sup>3</sup>, Sérgio Rabello Alves (PQ)<sup>3</sup>.

tatianaribeiro@ime.eb.br

<sup>1</sup>Instituto Militar de Engenharia, <sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, <sup>3</sup>ENSP-Fiocruz

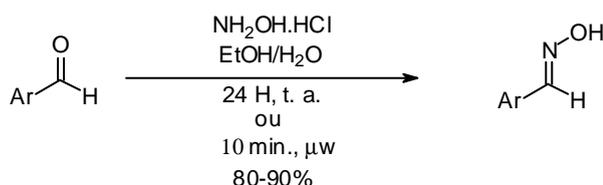
Palavras Chave: organofosforados, acetilcolinesterase, oximas

### Introdução

Os praguicidas organofosforados e os chamados gases de guerra química são compostos anticolinesterásicos, com variado grau de toxidez para o ser humano<sup>1</sup>. O tratamento básico é a administração de reativadores da enzima acetilcolinesterase (AChE), sendo a pralidoxima o fármaco normalmente utilizado, contudo a capacidade de reativação da AChE pelas oximas é limitada pela ocorrência de envelhecimento do complexo praguicida-enzima provocado pela demora no tratamento da intoxicação,<sup>1,2</sup> e ainda pela não eficiência da pralidoxima com todos os organofosforados. Estes fatores tem dado importância ao desenvolvimento de novos antídotos.

### Resultados e Discussão

As oximas usadas neste trabalho foram preparadas por reação dos respectivos aldeídos com hidroxilamina com a reação convencional a temperatura ambiente<sup>2</sup> e com microondas.



Ar = 2-Hidroxifenil, 4-Dimetilaminofenil, 3-aminofenil, 2-Hidroxil-3-nitrofenil, 2-Hidroxil-5-nitrofenil, o-Toluil, 3-Piridil, 2-Furil, 2-Tiofenil, N-metil-2-pirrolil, 4-metil-5-imidazolil, 1-Metil-2-imidazolil

Figura 1. Reação de formação de oximas.

Os compostos foram caracterizados por métodos espectroscópicos. Os espectros apresentam sinais característicos (FTIR: ~1650 cm<sup>-1</sup>, estiramento de C=N das oximas e <sup>1</sup>H RMN: simpleto (1H) 8,0-8,3 ppm, hidrogênio vinílico da oxima).

Para determinar a capacidade de reativação da AChE das oximas usou-se o método de Ellman modificado por Oliveira-Silva e colaboradores.<sup>3</sup> Foram coletadas amostras de sangue de voluntários através de extração venosa usando-se paraoxon para inibição da enzima que foi isolada na forma de proteína

“ghost”. A proteína inibida foi tratada com ácido ditionitrobenzóico (DTNB), acetiltiocolina e as oximas numa concentração de 25mM. Todos os ensaios foram feitos em triplicata. Todas apresentaram deslocamento no sentido de reativar a AChE.

Tabela 1. Reativação da AChE pelas oximas.

Oxima	Reativação da AChE (%)
Pralidoxima	93,02±0,01
3-NO <sub>2</sub> -salicil-aldoxima	62,00±0,01
5-NO <sub>2</sub> -salicil-aldoxima	58,00±0,01
Tiofeno-aldoxima	47,64±0,01
1-CH <sub>3</sub> -2-imidazol-aldoxima	39,80±0,01
Furfural-aldoxima	38,02±0,01
m-amino-aldoxima	37,68±0,01
Piridino-aldoxima	22,00±0,01
Pirrol-aldoxima	21,00±0,01
4-CH <sub>3</sub> -5-imidazol-aldoxima	19,00±0,01
o-toluil-aldoxima	18,00±0,01
N,N-dimetil-aldoxima	16,00±0,01
Anisoaldoxima	14,00±0,01

### Conclusões

Todas as oximas conseguiram reverter a inibição da AChE humana por paraoxon, mas nenhuma teve efeito superior ao da pralidoxima. Estes resultados serão utilizados para o planejamento e síntese de novas oximas, visando a obtenção de antídotos mais eficientes para intoxicação com organofosforados neurotóxicos.

### Agradecimentos

CAPES-Ministério da Defesa (Pró-Defesa), CNPq e FAPERJ.

<sup>1</sup>Ecobichon, D. J. In: Casarett, L. J.; Klassen, L.; Doulls, P. Toxicology- The Basic Science of Poisons. 5a ed. United States of America: McGraw-Hill, 1996.

<sup>2</sup> Kim, T. H.; Kuca, K.; Jun, D.; Jung, Y. S. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 15; p.2914-2917, 2005.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>3</sup>Oliveira-Silva, J. J.; Alves, S. R.; Inacio, A F.; Meyer, A.; Sarcinelli, P. N.; Mattos, R. C.; Ferreira, M.; Cunha, J. C.; Moreira, J. C. *Human & Experimental Toxicology*; 19; 173-177, **2000**.