

Síntese e avaliação anti-tuberculose de derivados graxos da isoniazida.

Karina L. Soares¹ (IC)*, Marieli O. Rodrigues¹ (PG), Luciana A. Piovesan¹ (PQ), Marcelo G. M. D'Oca¹ (PQ), Jéssica B. Cantos² (PG), Pedro A. da Silva² (PQ). [*soaresanirak@hotmail.com](mailto:soaresanirak@hotmail.com)

¹ Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, RS.

² Laboratório de Micobacteriologia, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, RS

Palavras Chave: isoniazida, resistência bacteriana, ácidos graxos, tuberculose.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a tuberculose (TB) é um dos principais problemas de saúde pública, sendo que anualmente cerca de 2 milhões de pessoas morrem vítimas desta doença no mundo.¹ Entre os fármacos para o tratamento da TB, a isoniazida (INH), ácido *iso*-nicotínico hidrazida é o fármaco sintético mais antigo a ser prescrito para o tratamento da doença. A emergência da resistência aos fármacos utilizados no tratamento da TB é causada por vários fatores² o que torna a doença um grande desafio científico na área de doenças infecciosas. Diante disto, fica evidente a urgência para a descoberta de novos fármacos mais potentes e menos suscetíveis a resistência bacteriana.

Em nosso grupo de pesquisa foi observado que a modificação estrutural do fármaco isoniazida através da inserção de cadeias graxas pode promover o aumento da susceptibilidade do agente causador da TB, *Micobacterium tuberculosis*, ao tratamento da doença.³ Neste trabalho é relatada a inserção de diferentes cadeias graxas na molécula de isoniazida e o estudo da atividade anti-TB em cepas tipo H₃₇Rv, sensíveis à isoniazida.

Resultados e Discussão

Os compostos foram sintetizados conforme metodologia descrita na literatura³ e suas estruturas estão ilustradas na **Figura 1**.

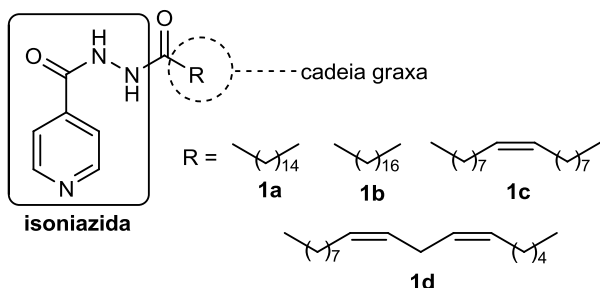


Figura 1. Derivados graxos da isoniazida.

Os compostos foram obtidos em bons rendimentos (71 - 90%) e foram caracterizados por ponto de fusão, infra-vermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono (RMN ¹³C). Após determinação da pureza por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a

arranjo de diodo (HPLC-DAD), a atividade antimicobacteriana *in vitro* foi avaliada frente às cepas de *M. tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) pelo o método REMA (*Resazurin Microtitre Assay*)⁴ para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) (**Tabela 1**).

Tabela 1. CIM determinada para os derivados graxos da INH.

Composto	CIM (µg/ml)
1a	0, 015
1b	0, 031
1c	0, 015
1d	0, 125
INH^a	0, 062
RIF^b	0, 031

^a Isoniazida, ^b Rifampicina.

Da série dos derivados testados, todos os compostos apresentaram atividade antimicobacteriana potente. Dentre eles destacam-se os compostos **1a** e **1c**, que foram duas vezes mais potentes que a INH e o composto **1b**, uma vez mais potente que a INH.

Conclusões

Estes resultados mostraram que a modificação estrutural da INH através da inserção de cadeias graxas parece promover um aumento da susceptibilidade do *M. tuberculosis*, pois levou a um aumento da potência em relação a própria INH. Outros derivados estão sendo testados para possibilitar uma relação estrutura *versus* atividade mais detalhada. Testes com cepas resistentes a INH também estão em desenvolvimento.

Agradecimentos

À CAPES, CNPQ e FAPERGS.

¹ World Health Organization. Disponível em: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf. Acesso em 26 jan 2012.

² Kaona, F. A.; Tuba, M.; Siziya, S.; Sikaona, L. *BMC Public Health* **2004**, 4, 68.

³ Mohamad, S.; Ibrahim, P.; Sadikun, A. *Tuberculosis* **2004**, 84, 56.

⁴ Palomino, J.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portae, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 2720.