

Síntese Utilizando Irradiação de Ultrassom e Análise da Atividade Antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo* de Hidrazonas Derivadas da Isoniazida

Thais Pletsch Gazzi, Pablo Machado

Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional (CPBMF), INCT-TB, PUCRS

Resumo

A tuberculose (TB) é uma doença crônica infectocontagiosa transmitida principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Devido ao surgimento de cepas resistentes aos fármacos anti-TB de primeira e segunda linha utilizados para seu tratamento, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas é uma necessidade urgente. Neste trabalho, uma nova série de compostos químicos foi desenvolvida baseando-se na molécula do fármaco isoniazida (INH) como um modelo estrutural. Os processos sintéticos foram conduzidos utilizando a irradiação de ultrassom como fonte de energia, sendo, posteriormente, avaliada a atividade antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo* das moléculas sintetizadas.

Os compostos foram sintetizados pela reação de aldeídos substituídos com INH, utilizando solvente etanol e ácido acético como catalisador, sob irradiação de ultrassom. Este protocolo diminui o tempo de síntese, conduzindo aos produtos em rendimentos elevados, e elimina etapas subsequentes de purificação, sendo conhecido por estar alinhado aos conceitos da química sustentável (green chemistry). As estruturas químicas foram elucidadas utilizando Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H RMN), espectroscopia no infravermelho (FTIR) e confirmadas por espectrometria de massas. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos foi determinada por ensaios de diluição seriada, utilizando resazurina como indicador da viabilidade do Mtb. Também foram realizados experimentos para investigar a atividade anti-TB em macrófagos (células RAW 264.7) e camundongos infectados com Mtb H37Rv.

A síntese de 18 hidrazonas derivadas da INH foi executada com rendimentos satisfatórios (57-99%). Os compostos testados apresentaram significativa atividade, com CIM na faixa de 0,16 - 0,31 $\mu\text{g/mL}$. Cinco análogos reduziram a contagem bacteriana no modelo envolvendo macrófagos infectados com Mtb (3,2 - 4,0 Log CFU/Poço), quando comparados aos poços controle não tratados (5,6 Log CFU/Poço). O tratamento de camundongos infectados reduziu significativamente a quantidade de unidades formadoras de colônia presentes no pulmão dos animais (3,1 - 3,4 Log CFU/Órgão) e no baço (4,6 - 4,9 Log CFU/Órgão), quando comparados ao grupo controle não tratado (6,3 e 5,7 Log CFU/Órgão, respectivamente). As atividades *in vitro* e *in vivo* apresentadas pelos compostos sintetizados candidatam essas estruturas para um futuro desenvolvimento como possíveis fármacos para o tratamento da tuberculose.

Palavras-chave

Análogos da Isoniazida; Irradiação de Ultrassom; Concentração Inibitória Mínima (CIM); Testes pré-clínicos; Tuberculose.