



## Caracterização do agente antibacteriano Nitrofurantoína sob a ótica da Fotoquimioterapia: dinâmicas de fototransformação, liberação do NO<sup>•</sup> e interação com albumina de soro bovino

Parra, G.G.\*; Leandro, K.; Borissevitch, I.E.

Departamento de Física e Matemática (DFM/FFCLRP/USP), Ribeirão Preto, Brasil

**Introdução:** A Nitrofurantoína (NFT) (1-(5-nitro-2-furfurilideneamino)-hidantoina), é um composto sintético derivado de nitrofuranos, amplamente aplicada em clínica como agente antibacteriano, especialmente em infecções urinárias. Sua atividade tem sido relacionada à redução enzimática do nitrogrupo, com a formação de espécies reativas de oxigênio. NFT possui uma intensa absorção ótica na região de 350-400 nm além de ser fotolábil. Foi documentada sua atividade fototóxica contra bactérias e fotoalérgica em pacientes após a administração do composto. Entretanto, os mecanismos da sua fotoação ainda não estão estabelecidos.

**Método:** As amostras de NFT (150,0  $\mu$ M) e de albumina de soro bovino (BSA) (1,0 mM) foram preparadas em tampão fosfato e irradiados numa cubeta de quartzo (1,0 cm) através de um projetor de slides (150W). A análise dos processos foi procedida através do monitoramento dos espectros de absorção das amostras. As amostras foram estudadas na região de pH 2,5 até 10,0.

**Resultados:** A NFT apresentou variações em seu coeficiente de absorção molar ( $\epsilon_{nm} = A \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) conforme a região de pH analisado: pH ácido,  $\epsilon_{366} = (1,63 \pm 0,06) \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , e pH básico,  $\epsilon_{366} = (1,6 \pm 0,3) \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Os pontos de  $pK_a$  não apresentaram variações consideráveis: na ausência ( $pK_a = 7,3$ ) e na presença de BSA ( $pK_a = 7,1$ ). Em solução aquosa não tamponada  $pK_a = 7,8$ . A dinâmica de fototransformação da NFT em soluções aquosas apresentou dependência em relação ao pH: possuindo decaimento monoexponencial para  $pH \leq 3,0$  ( $\tau_1 \cong 405 \text{ s}$ ) e bi- ou triexponencial para  $pH \geq 4,0$  ( $\tau_1 \cong 576$  e  $\tau_2 \cong 165131 \text{ s}$ ). Contudo, a força iônica (variação da concentração do tampão) não alterou a dinâmica do seu decaimento. Em presença de BSA a dinâmica de fototransformação possui velocidade maior se comparada com as soluções homogêneas. Entretanto, tanto para pH ácido quanto para básico a curva característica de decaimento é a biexponencial. Paralelamente foi descoberta a liberação do NO<sup>•</sup> durante a fototransformação da NFT, cuja dinâmica foi igual a da fotodecoloração da NFT.

**Discussão e Conclusões:** A variação apresentada tanto no coeficiente de absorção molar quanto em relação à dinâmica de fototransformação da NFT em soluções aquosas deve-se a mudança do seu estado de protonação [1]. Sendo assim, a dinâmica de fototransformação apresenta curvas características dependendo da forma de protonação do composto. O tempo característico da fototransformação varia entre minutos em região de pH ácido e horas em região de pH básico. Devido à variação do  $pK_a$  na presença de BSA conclui-se que a NFT se liga com BSA aumentando a velocidade de fototransformação da NFT. Baseando-se no fato de que a fotoliberação de NO<sup>•</sup> possui dinâmica condizente com a respectiva da fototransformação em toda região de pH sob estudo podemos concluir que na sua fototransformação a NFT forma no mínimo uma espécie bioativa [2], NO<sup>•</sup>, que pode ser responsável por aumentar sua citotoxicidade em comparação com a no escuro.

**Referências:**



## **XI Congresso Brasileiro de Física Médica**

<http://www.abfm.org.br/rp2006/index.asp>

*14 a 17 de Junho de 2006 - Ribeirão Preto - SP*

[1] Burmicz, J.S.; Smyth, W.F., An Ultraviolet Spectral and Polarographic Study of Nitrofurantoin, a Urinary-tract Antibiotic. *Analyst* 101 (1976) 986-991

[2] Moore, D.E., Flash-photolysis of misonidazole and metronidazole. *Jnt. J. Biol.* 51 (1987) 45-51