

## **Novo análogo triazólico retinoidal: avaliação dos efeitos teratogênicos em camundongos fêmeas prenhes.**

Igor Leal Brito<sup>1</sup>; Claudia Rodrigues Berno<sup>1</sup>; Mariana Araujo Ajalla Aleixo<sup>1</sup>; Diego Bento Carvalho<sup>1</sup>; Antônio Carlos Duenhas Monreal<sup>1</sup>; Adriano César Morais Baroni<sup>1</sup>; Rodrigo Juliano Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

A busca por fármacos eficazes no tratamento do câncer é importante porque os medicamentos disponíveis apresentam alta toxicidade e não podem ser utilizados por gestantes. Esse trabalho avaliou o desempenho reprodutivo e o desenvolvimento embriofetal em camundongos *Swiss* fêmeas tratados com um derivado do ácido retinóico (LASQUIM 10), planejado e sintetizado pela primeira vez pelo nosso grupo de pesquisa, que possui atividade anticâncer descrita. Foram usados 60 camundongos *Swiss* fêmeas e 30 machos divididos em seis grupos experimentais (n=10): Grupo Controle (GC) – os animais foram tratados com DMSO (5%) em solução aquosa na proporção de 0,1ml/10g de peso corpóreo (p.c.) por via oral (v.o.); Grupo Experimentais 1 (G1), 2 (G2), 3 (G3), 4 (G4) e 5 (G5) – os animais foram tratados com LASQUIM 10 nas doses de 0,066, 0,21, 0,66, 2,1 e 6,6µmol/kg (p.c., v.o.), respectivamente, no 10º dia gestacional. Os animais foram submetidos à eutanásia no 18º dia gestacional por deslocamento cervical. Os resultados foram analisados segundo a natureza da distribuição (ANOVA/Tukey; Kruskal-Wallis); dos dados e as diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ . O peso inicial, ganho de peso, peso final, pesos absolutos do baço, fígado, coração e do pulmão e os pesos relativos do baço, pulmão e fígado não apresentaram diferenças ( $p < 0,05$ ). O peso absoluto dos rins e os pesos relativos dos rins e coração aumentaram ( $p > 0,05$ ). Em relação ao desempenho reprodutivo, verificou-se que o LASQUIM 10 não causa nenhuma alteração visto que não há diferenças estatisticamente significativas em número de implantes, total de fetos, fetos vivos, fetos mortos, reabsorções, taxa de perdas pós-implantação, taxa de reabsorção, razão sexual e índice placentário. Em relação ao desenvolvimento embriofetal pode-se observar que não houve aumento do número de fetos malformados e nem da taxa de malformações externas. Assim considera-se que o LASQUIM 10 apesar de ser um derivado do ácido retinóico, composto comprovadamente teratogênico e capaz de alterar os parâmetros reprodutivos, não causou toxicidade materna, não alterou o desempenho reprodutivo e também não alterou o desenvolvimento embriofetal. Esses resultados pioneiros demonstram que a síntese por *click-chemistry* pode ser uma boa estratégia para a produção de análogos que mantenham as suas atividades biológicas ou as melhorem e ainda tenham seus efeitos adversos reduzidos (redução da toxicidade reprodutiva). Dessa forma, o LASQUIM 10 apresenta-se como um importante composto para a prospecção de medicamentos anticâncer e com boa relação custo-benefício para uso em gestantes.

Palavras Chave: Ácido retinóico; Malformação; Toxicologia reprodutiva; Biologia da reprodução.  
Apoio Financeiro: FUNDECT, CNPq e CAPES.