

**ESTUDOS ENVOLVENDO
MODIFICAÇÃO
ESTRUTURAL DO ÁCIDO
5-AMINOSSALICÍLICO
(5-ASA) PARA SÍNTESE
E CARACTERIZAÇÃO
DE COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO PARA
AVALIAR A ATIVIDADE
BIOLÓGICA ASSOCIADA
A DOENÇAS CÓLICAS**

*Francielle Campos Lima¹
Lincoln Lucílio Romualdo¹*

¹ Unidade Acadêmica Especial de Física e Química, Universidade Federal de Goiás – Regional Catalão, Catalão, Brasil.
E-mail de contato: franci_l@hotmail.com.br

Agradecimentos: Universidade Federal de Goiás/Regional Catalão – UFG/RC; Programa de Pós-Graduação em Química/PPGQ; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

Resumo: Este estudo propõe a modificação estrutural do fármaco Mesalazina[®] (ácido 5-aminossalicílico) com ligante etilenodiamina e posterior coordenação com metal. O trabalho tem como objetivo a obtenção de um composto de coordenação que possua uma ação farmacológica superior à do princípio ativo livre frente a doenças inflamatórias intestinais, bem como possuir uma ação antibacteriana contra linhagens de cepas resistentes. A metodologia do trabalho consiste na reação de modificação estrutural do fármaco, em que, por meio de uma reação de diazotação e posterior reação com o ligante etilenodiamina, obtém-se o primeiro intermediário. Em um segundo momento, reagiu o produto obtido com o sal do metal em meio etanólico e sob agitação vigorosa durante três horas, obtendo-se o produto sólido de interesse. Com base nas diferenças dos resultados encontrados para as caracterizações, ponto de fusão e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, dos produtos e precursor, é possível comprovar a mudança da matéria. No entanto, com base nos resultados obtidos a partir da caracterização em difração de raios X, conclui-se que o objetivo proposto não foi alcançado como previsto, uma vez que o composto diferente do proposto foi sintetizado, entretanto, com grande possibilidade de aplicação, uma vez que este possui características de nanomaterial.

Palavras-chave: Síntese inorgânica. Compostos de coordenação. Química bioinorgânica. Doenças inflamatórias.

Abstract: This study proposes a structural modification of Mesalazina[®] drug (5-aminosalicylic acid) with ethylene ligand and further coordination with metal. The work is aimed at obtaining a coordination compound that has a pharmacological action than the active ingredient free front of inflammatory bowel disease as well as possess an antibacterial activity against resistant strains of lineages. The methodology of this work consists in the reaction of structural modification of the drug, which by means of a diazotization reaction and subsequent reaction with ethylene diamine linker affords the intermediate first. In a second step, the product obtained reacted with the metal salt in an ethanol environment and under vigorous stirring for three hours to obtain the solid product of interest. Based on the differences of the results found for the characterizations, melting point and absorption spectroscopy in the infrared, products and precursor, it is possible to prove the change of matter. However, based on the results obtained from the characterization of X-ray diffraction it was concluded that the proposed objective has not been achieved as expected, since the compound different from that pro-

posed was synthesized, however with a high possibility of application as this has nanomaterial characteristics.

Keywords: Inorganic synthesis. Coordination compounds. Bioinorganic chemistry. Inflammatory diseases.

1 INTRODUÇÃO

A ciência, de um modo geral, é arquitetada por uma série de questionamentos oriundos de algum processo, seja ele natural ou não, que na maioria das vezes se dá de forma incompreendida. A mesma falta de compreensão faz com que a ciência evolua, uma vez que, com base nos questionamentos e hipóteses condizentes, cria conexões de ideias dando origem, muitas vezes, a um postulado e/ou mesmo a uma teoria científica.

Por vezes, a compreensão da química inorgânica é restringida somente à química dos metais, a qual leva a síntese de novos compostos. Entretanto, esta vai além, ao tratar do estudo de elementos e compostos, bem como das propriedades e princípios físicos da matéria.

Apesar de o estudo da química inorgânica ser vasto, esta, de toda forma, é destacada pelo estudo dos metais da tabela periódica, em especial dos metais de transição, os mais versáteis em termos de suas aplicações quando relacionadas ao progresso humano, pois eles permitem a obtenção de interessantes estruturas em virtude da obtenção de compostos de coordenação estáveis. Entretanto, quando se engloba os “metais nobres”, é comum associarmos estes a riqueza, poder e até mesmo carência dos mesmos no ambiente, porém esses mesmos têm, também, ganhado ênfase em algumas aplicações da atualidade – dentre as principais, se destacam indústria e medicina (MEDICI et al., 2015).

Dois processos fundamentais ajudam a sistematizar a química inorgânica, dentre eles as reações do tipo ácidos e bases, resultantes da transferência de um próton ou compartilhamento de pares de elétrons, característica de compostos de coordenação, e aquela que ocorre pela oxidação e redução das espécies envolvidas (SHRIVER; ATKINS, 2008).

A química inorgânica tem aberto um leque no que diz respeito à variedade de compostos sintetizados baseados na ligação coordenativa entre um metal e um ligante. Esse tipo de reação tem atraído especial atenção devido à habilidade de combinar diferentes propriedades orgânicas (oriundas por parte dos ligantes) e inorgânicas (metais coordenados). Diante desse fato, tem-se notado um crescimento vertiginoso no que diz respeito à obtenção desses compostos, sejam eles com o propósito de agregar fundamento científico na síntese inorgânica e/ou mesmo objetivando uma aplicação, uma vez que compostos obtidos a partir

da coordenação metal – ligantes conferem um produto estável com estruturas interessantes, constituindo funções específicas características da possibilidade de se obter diferentes números de coordenação, arranjos e geometrias (BALZANI; SCANDOLA, 1991).

Com base nesse enfoque, a química bioinorgânica, de caráter interdisciplinar, surge com a finalidade de agregar os conceitos de química de coordenação e bioquímica, dando origem a uma vertente um tanto quanto interessante em termos de aplicações. A química bioinorgânica objetiva o estudo das funções, metabolismos e aplicação de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, correlacionando a atividade biológica por um sistema inorgânico característico (QUE JR; BANCI, 2002).

O crescente desenvolvimento e as inúmeras atividades exercidas por compostos inorgânicos em sistemas biológicos vêm estimulando o desenvolvimento de moléculas bioativas, metalodrogas, bem como a modificação estrutural de fármacos, compondo uma estratégia promissora no sentido de funcionalizar e/ou até mesmo melhorar a atividade de drogas já existentes.

Os relatos da utilização de metais na medicina são antigos. Desde a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina em 1965, por Rosenberg e colaboradores, a corrida científica pela obtenção de novos compostos de coordenação com atividades biológicas nunca cessou. Desde então, inúmeros compostos foram sintetizados, cada qual com sua funcionalidade específica, sejam eles anti-inflamatórios, antimicrobianos, controladores de hipertensão, de diabetes, agentes de contraste ou antitumorais (FONTES; ALMEIDA; NADER, 2005; ZHANG; LIPPARD, 2003).

Mesmo com o grande avanço da química bioinorgânica, a cada dia tem-se um novo desafio, seja com o desenvolvimento e a descoberta de novos fármacos ou até mesmo com o surgimento de limitações dos fármacos já consolidados. Na maioria das vezes, a popularidade e/ou a utilização do fármaco cai bruscamente. Esse declínio pode ser explicado pelo surgimento de efeitos colaterais, falta de atividade devido ao surgimento de cepas resistentes, automedicação ou até mesmo ao uso indiscriminado dessas drogas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças inflamatórias, infecciosas e parasitárias são responsáveis pela maioria dos casos de enfermidades no mundo. Dessa forma, a multirresistência bacteriana aos antibióticos faz com que seja necessária a utilização de fármacos com uma elevada potencialidade, objetivando assim a sua maior atividade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Além do fator multirresistência, outra forma explícita da necessidade de novos fármacos é o crescente surgimento de doenças inflamatórias causadas por patógenos de origem muitas vezes desconhecida, o que resulta em um agravante no que diz respeito ao tratamento dessas doenças.

A inflamação consiste em um mecanismo adaptativo de resposta a estímulos agressivos, no sentido de manter o equilíbrio homeostático, respostas estas que incluem uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas (WHITE, 1999). Mediada por diferentes mecanismos, a resposta inflamatória pode ser dividida em duas fases distintas: (a) fase aguda – evento transitório, de início rápido e com duração curta, caracterizada pela presença de exsudação de fluido e proteínas plasmáticas (edema) e pela migração de leucócitos, predominantemente de neutrófilos; (b) fase crônica – com duração maior e histologicamente associada com a presença de linfócitos e macrófagos, proliferação de vasos sanguíneos, degeneração tissular e reparação fibrótica (LAWRENCE; GILROY, 2007).

As características fisiológicas do processo inflamatório são iniciadas e reguladas por mediadores inflamatórios (produtos de leucócitos e plaquetas ativadas, do metabolismo do ácido araquidônico, prostaglandinas e leucotrienos e das cascatas da coagulação e do complemento) que agem localmente no sentido de restringir as consequências e a extensão do dano tecidual (ABBAS; LICHTMAN, 2005). Nesse caso, o processo inflamatório tem apenas repercussão local, ou mesmo passa completamente despercebido. Em condições em que essa capacidade homeostática local não é superada, ou pela magnitude do estímulo agressor ou pela insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória extravasa os limites do seu microambiente e pode se manifestar de modo sistêmico em todo organismo ou, ainda, dependendo da quantidade de citocinas liberadas, ter consequências catastróficas (VOLTARELLI, 1994).

A resposta inflamatória só é benéfica quando atua na tentativa de controlar os danos teciduais locais, de forma a agir para limitar a sobrevivência e proliferação dos patógenos invasores, promovendo a sobrevivência do tecido, reparo e recuperação, além de conservar a energia do organismo. No entanto, quando a inflamação se torna sistêmica, ela pode trazer graves consequências ao organismo, a ponto de se generalizar, dificultando todo e qualquer tratamento terapêutico.

Vários agravos podem ser considerados em virtude da inflamação, sendo as doenças inflamatórias intestinais as responsáveis por grande parte das ocorrências de inflamações da atualidade.

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas de etiologia desconhecida que compreendem, principalmente, a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa inespecífica (RU). Há indícios que as DII decorram de respostas imunológicas descontroladas, presumivelmente contra a flora presente no intestino, mais precisamente de anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microbiota normal não patogênica, ainda desconhecida (COHEN et al., 2014).

As DII caracterizam-se por inflamações intestinais crônicas não infecciosas e manifestam-se clinicamente por diarreia, dor abdominal, perda ponderal, náu-

seas e, dependendo da evolução do problema, podem atingir um estado crítico, causando câncer de cólon e podendo levar os pacientes até mesmo à morte. A DC caracteriza-se por um envolvimento transmural e descontínuo do intestino, podendo atingir todo o tubo digestivo. Já a RU consiste em uma inflamação que envolve a mucosa do cólon e do reto; o principal efeito decorrente desse distúrbio é diarreia sanguinolenta, seguida de dor abdominal e perda de peso (BIONDO-SIMÕES et al., 2003).

Algumas terapias têm sido avaliadas com objetivo de suprimir a ocorrência bem como a reincidência das DII. Com esse propósito, a melhoria da atividade tem sido alcançada com a utilização de salicilatos e imunorreguladores. Tentativas terapêuticas não convencionais também compõem alternativa para inibir o desenvolvimento da doença – essas incluem a utilização de nicotina, probióticos, dietas e heparina. Todas essas tentativas têm sido avaliadas a partir de estudos em animais, incluindo o bloqueio de citocinas pró-inflamatórias, como fator nuclear kappa B e fator de necrose tumoral alfa, conforme esquema da Figura 1 (PODOLSKY, 2002).

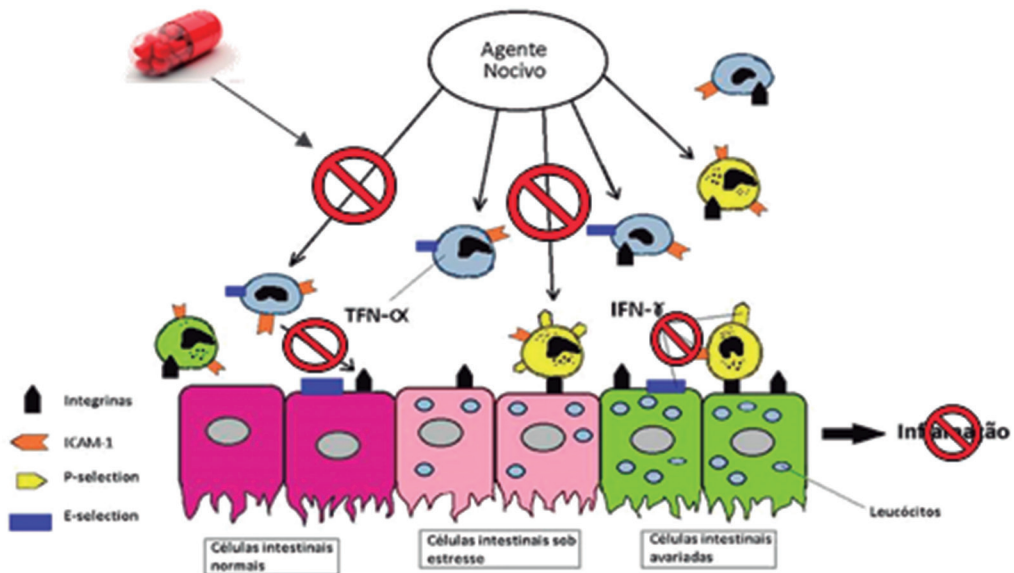


Figura 1. Mecanismo de ação dos fármacos. Fonte: adaptada de Cohen et al. (2014).

Apesar da terapia das DII ser bem conhecida, ela por vezes é dita como ineficiente quando a doença se encontra em um estágio já avançado. Dessa forma, existe a necessidade de alternativas que supram a indigência de recursos contra essa enfermidade.

Portanto, com a finalidade de encontrar terapias que sejam eficientes para as mais diversas ocorrências inflamatórias e infecciosas e de combater a ineficiência

dos tratamentos convencionais e a forma de resistência dos micro-organismos pelos fármacos, pesquisadores têm impulsionado o estudo de novas drogas. No entanto, nos últimos anos, tem-se observado um crescimento vertiginoso nos casos de resistência aos antibióticos, em uma taxa que o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos não tem acompanhado. Diante disso, é necessário desenvolver novos antibióticos, de preferência com novos mecanismos de ação, que não sejam reconhecidos pelas bactérias. Pensando nisso, atualmente tem sido crescente o interesse no estudo da química de coordenação e no desenvolvimento de metalodrogas. Muitos metais de transição são elementos traços essenciais aos organismos vivos, ao mesmo tempo em que podem e são utilizados em aplicações médicas, que envolvem desde o tratamento de doenças até o controle da carência ou excesso destes no organismo.

Já é sabido desde os séculos passados que alguns metais têm comprovado papel biológico no organismo dos seres vivos, sendo que a carência ou excesso dos mesmos pode causar um desequilíbrio funcional no metabolismo. A prata apresenta propriedades interessantes no que diz respeito à sua ação antibacteriana. O histórico do emprego da mesma como agente terapêutico é antigo e, ao mesmo tempo, vasto.

A utilização de sulfadiazida de prata foi o grande marco da comprovada atividade antibacteriana da prata, esta que por anos e até hoje tem sido utilizada no tratamento de queimaduras e no tratamento e prevenção de infecções bacterianas ou fúngicas. Outra prática importante que comprova a antiga utilização de prata na medicina são os relatos do uso de solução de nitrato de prata (AgNO_3) 1% em olhos de recém-nascidos, com objetivo de evitar a proliferação de bactérias causadoras de infecção no momento do parto e logo após em um primeiro contato do recém-nascido com o ambiente externo, uma vez que a utilização de metais, principalmente a prata pelo seu potencial, causa a precipitação de proteínas e age diretamente na membrana citoplasmática das células bacterianas, exercendo ação bactericida imediata e ação bacteriana residual (FRANCO; GONÇALVES, 2008).

Outra importante aplicação de compostos de prata, que engloba uma contextualização mais atual, é o revestimento de materiais utilizados na medicina, como cateteres, válvulas cardíacas e outros dispositivos utilizados para tratamento interno de enfermos, revestimentos estes que têm por função minimizar o contato do material com o paciente, bem como minimizar a proliferação microbiana, muitas vezes na forma de biofilmes, durante a sua manipulação (SILVER, 2003).

Com base na explanação de vários trabalhos, a atividade antimicrobiana da prata, representada na Figura 2, consiste na interação com os grupos tiol de proteínas, componentes celulares e mesmo com as membranas dos micro-organismos, interferindo em processos essenciais do metabolismo celular, tais como transporte de elétrons e respiração celular, além da capacidade de formar comple-

xos com ácidos nucleicos, preferencialmente com grupos fosfatos, aumentando a dimerização das bases pirimídicas e interferindo na replicação do DNA, ambos mecanismos capazes de estimularem a apoptose celular e, conseqüentemente, a morte do micro-organismo (DIBROV et al., 2002; RUSSELL; HUGO, 1994).

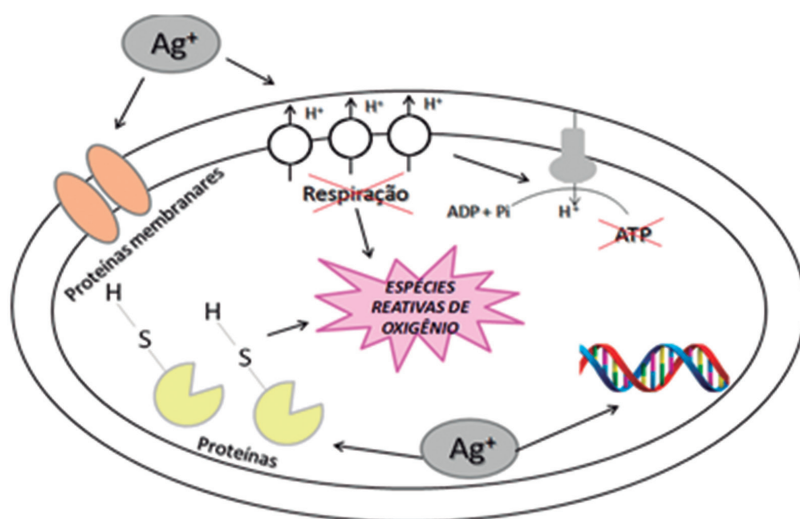


Figura 2. Mecanismo de ação do efeito antimicrobiano da prata. Fonte: adaptada de Mijnenonckx et al. (2013).

Dessa forma, em face a toda explanação referente à coordenação da prata a ligantes, em maior parte compostos orgânicos, compondo uma alternativa não só para obtenção de novos compostos de coordenação, mas também por compor uma nova alternativa de terapia para diversas ocorrências, uma vez que tais compostos têm se mostrado bem eficientes para tratamento de diversas enfermidades, fica evidente a motivação para o trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O trabalho tem como objetivo a modificação estrutural do fármaco ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) com o propósito de avaliar a atividade biológica contra ocorrências cólicas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar novos ligantes a partir da reação de diazotização do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA);

- Coordenar o produto modificado à prata obtendo um composto de coordenação;
- Avaliar a atividade biológica *in vitro* e *in vivo* dos produtos sintetizados e comparar com a atividade do princípio ativo livre (5-ASA).

3 METODOLOGIA

3.1 Síntese

3.1.1 Síntese do fármaco ácido 5-aminossalicílico modificado com o ligante etilenodiamina

Em um erlenmeyer de 250 mL, dissolveu-se 1,5302 gramas de ácido 5-aminossalicílico (0,01 M) em 100 mL de água destilada contendo 2,5 mL de ácido clorídrico concentrado (0,01 M). A solução resultante foi resfriada em banho de gelo no qual a temperatura ficou mantida entre 0 °C e 6 °C para a realização da diazotação pela adição de gota a gota de 10 mL de solução de nitrito de sódio (1 M). Em seguida, 25 mL de etilenodiamina (0,5 M) levemente resfriada foram adicionados de uma só vez, seguido de imediato da adição de 50 mL de acetato de sódio (1 M), adicionado ao longo de um minuto, esquema da síntese conforme reação apresentada na Figura 3. O precipitado amarelo produzido foi filtrado e seco, obtendo uma massa de 1,9596 g, um rendimento de 92%.

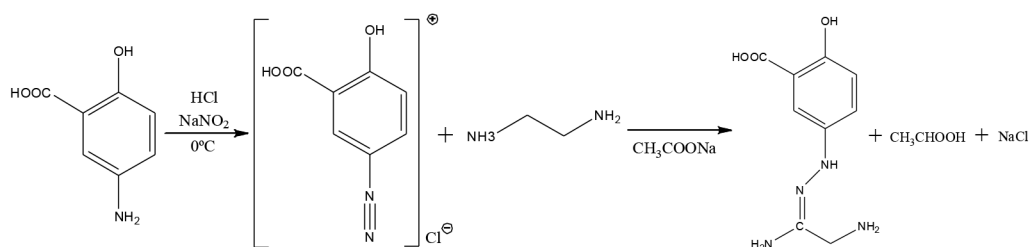


Figura 3. Esquema de preparação da modificação estrutural do fármaco 5-ASA.

3.1.2 Síntese de compostos de coordenação ácido 5-aminossalicílico com Ag (I)

Em um erlenmeyer de 125 mL, foram adicionados 1,06755 g de 5-ASA em 10 mL de etanol. Acrescentou-se 0,84935 g de AgNO₃ em 10 mL de etanol. Após três horas de agitação em banho de gelo, o precipitado preto foi filtrado e secado, e obtendo-se 1,2512 g, um rendimento de 78,2%, síntese conforme esquema reacional apresentado na Figura 4.

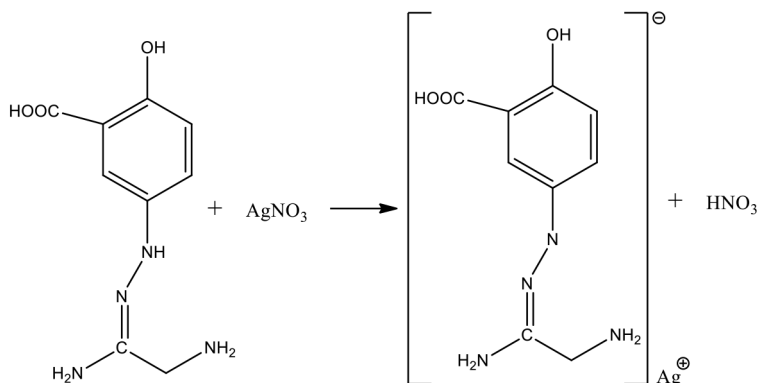


Figura 4. Esquema de preparação do fármaco 5-ASA coordenado com Prata (I) [Ag (I)].

3.2 Métodos de caracterização

3.2.1 Pontos de fusão

Os pontos de fusão (sem correção) foram determinados em um aparelho modelo PFMII disponível no Departamento de Química da UFG/RC.

3.2.2 Testes de solubilidade

A solubilidade dos produtos formados foi verificada mediante a realização de testes com diferentes solventes, como pode ser verificado na Tabela 1

Tabela 1. Solventes utilizados para os testes de solubilidade

Solvente	Afinidade
Água (H ₂ O)	Polar
Etanol (EtOH)	Polar
Metanol (MeOH)	Média Polaridade
Benzeno	Apolar
Clorofórmio	Polar
Diclorometano	Alta Polaridade
Hexano	Apolar

3.2.3 Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de IV foram obtidos utilizando o espectrofotômetro FT-IR de modelo IR PRESTIGIE 21 (na região entre 4000-400 cm⁻¹) da empresa Shimadzu,

instalado no laboratório de instrumentação II, nas dependências do Departamento de Química da UFG/RC, onde foi preparada a amostra na forma de pastilhas contendo os ligantes, os compostos coordenados com o metal e brometo de potássio (KBr) 1% m/m para a realização da análise.

3.2.4 Difração de raios X

Os espectros de raios X foram obtidos utilizando o difratômetro da marca Shimadzu modelo XRD 6100, que faz uso de uma radiação CuK do cobre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), instalado no laboratório de técnicas radiológicas, nas dependências do Departamento de Química da UFG/RC.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram obtidos a partir da síntese de modificação do fármaco precursor Mesalazina[®], constituído unicamente com o ácido 5-aminossalicílico e posterior reação com sal do metal.

Depois de realizada a síntese do produto como proposto, fez-se a caracterização deste, a fim de confirmar a sua real obtenção.

Inicialmente, mediu-se o ponto de fusão de ambos os produtos obtidos e fez-se comparação com o fármaco precursor e entre os produtos modificados, como pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 2. Ponto de fusão do fármaco e seus modificados estruturais

Composto	Ponto de fusão (°C)
5-ASA	278
5-ASA _{en}	286 – 288
Ag-5-ASA _{en}	306 – 310

De acordo com a Tabela 1, é evidente a mudança de matéria, uma vez que os resultados obtidos diferem uns dos outros.

Em relação aos resultados de espectroscopia de absorção na região do infravermelho para o fármaco modificado, esses se mostram semelhantes ao espectro para seu precursor; no entanto, o grande diferencial encontra-se na região de número de onda $1357\text{-}1579 \text{ cm}^{-1}$, que pode observado na Figura 5, região típica de absorção de deformação axial de ligação C=N (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIE-MLE, 2012), que é a principal evidência da formação da ligação entre o fármaco 5-ASA e o ligante etilenotiamina.

Além da banda característica, é evidente no espectro de absorção no infravermelho a contribuição da estrutura de ressonância iônica explicada pela larga e intensa vibração de deformação axial da hidroxila livre em $3454\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$. As bandas de deformação axial de C-H e N-H, mais fracas, se sobrepõem geralmente à larga banda de O-H. Outra peculiaridade desse espectro é a presença de bandas de deformação axial de C=O do ácido carboxílico em 1651 cm^{-1} ; além disso, há a presença de duas bandas provenientes da deformação axial de C-O e da deformação angular de O-H em torno de 1240 cm^{-1} e 1364 cm^{-1} , respectivamente. Outra banda característica do espectro de dímeros dos ácidos carboxílicos provém da deformação angular fora do plano do grupo O-H em ligação de hidrogênio, na região próxima a 802 cm^{-1} (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2012; PAVIA et al., 2012).

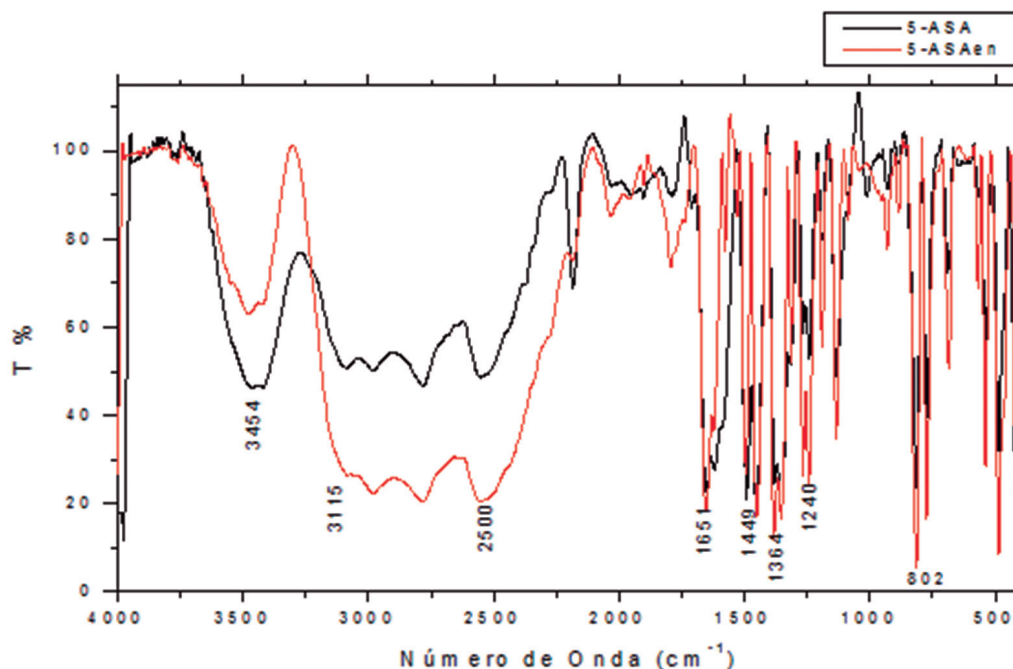


Figura 5. Sobreposição dos espectros de infravermelho (IV) do 5-ASA e do produto modificado em pastilha de KBr (1% m/m).

O espectro para o produto da reação com o sal metálico é representado na Figura 6, e apresenta uma tendência bem diferenciada se comparado ao demais. Pode-se perceber que neste há ausência de bandas referentes à deformação axial da hidroxila livre e deformações axiais de ligação N-H de grupamentos aminas, o que leva a crer que houve uma modificação além da esperada. Supõe-se que o produto formado tenha sido diferente do proposto.

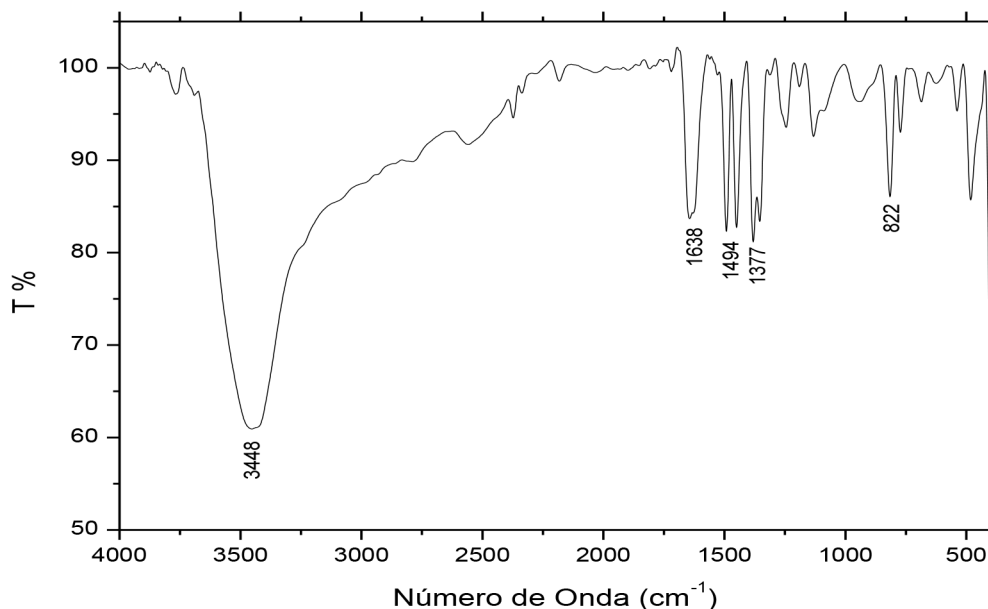


Figura 6. Espectros de infravermelho (IV) do produto obtido da reação do 5-ASA com o sal de prata em pastilha de KBr (1% m/m).

Por não ser uma técnica de caracterização conclusiva, apenas auxiliar, não se pode afirmar nada a respeito da real estrutura do produto final obtido apenas tendo por base a análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Diante disso, com base nas suspeitas de não coordenação do metal na estrutura e tendo em vista o aspecto metálico do material obtido, optou-se por realizar uma análise em difração de raios X, objetivando avaliar a presença de possíveis fases na estrutura, o que foi consistente.

O resultado da caracterização em difração de raios X é apresentado no difratograma da Figura 7.

Com base na caracterização realizada, pode-se afirmar, de acordo com a ficha indexada 01-087-0719, a presença de picos característicos de prata metálica, de estrutura cúbica. Há também a presença de picos característicos de fase orgânica, que apesar de não corresponder ao composto de interesse, no caso o 5-ASA, tem estrutura semelhante a uma condensação do mesmo.

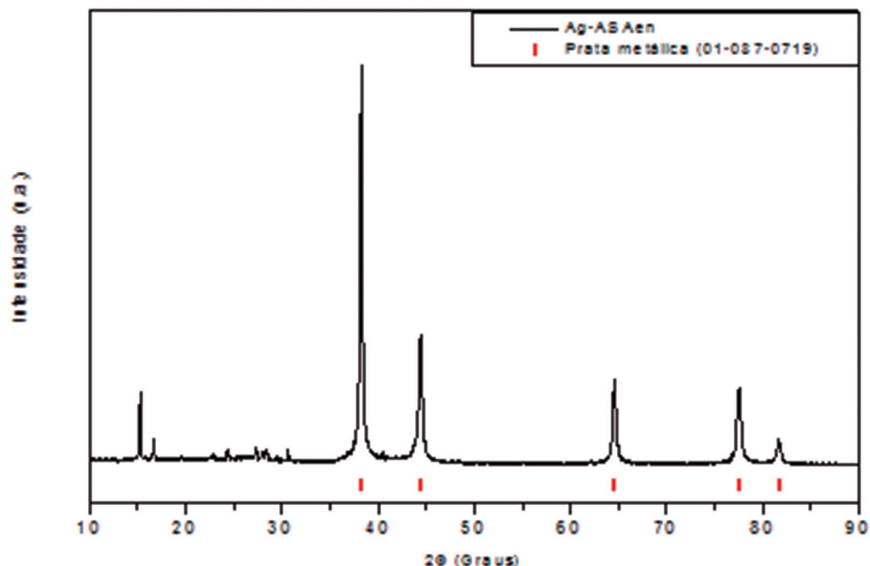


Figura 7. Difratograma do produto esperado Ag-ASAen.

5 CONCLUSÃO

Pode-se tirar como conclusão deste trabalho, portanto, que apesar da não obtenção dos compostos como proposto nos objetivos, houve a formação de um novo produto, com características de nanopartículas de prata, o qual abre uma perspectiva frente à melhor caracterização.

Em contraste aos resultados, surge a necessidade de otimizar o método de síntese para obtenção da estrutura proposta, no caso, o fármaco modificado, o que abre uma perspectiva para uma nova síntese baseada na condensação aldólica dos fármacos em questão.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia celular e molecular*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- BALZANI, V.; SCANDOLA, F. *Supramolecular photochemistry*. Chichester: Ellis Horwood, 1991.
- COHEN, L. B. et al. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Translational Research*, v. 163, n. 6, p. 533-556, 2014.
- BIONDO-SIMÕES, M. L. P. et al. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: Revisão. *Revista Brasileira Coloproct*, v. 23, n. 3, p. 172-182, 2003.

- DIBROV, P.; DZIOBA, J. GOSINK, K. K.; HASE, C. C. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag⁺ in *vibrio cholera*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2668-2670, 2002.
- FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G. e NADER, L. A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 2005.
- FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: A escolha do curativo adequado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 35, p. 203-206, 2008.
- QUE JR, L.; BANCI, L. Bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 6, p.169-170, 2002.
- LAWRENCE, T.; GILROY, D.W. Chronic inflammation: a failure of resolution. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 88, n. 2, p. 85-94, 2007.
- MEDICI, S. et al. Noble metals in medicine: latest advances. **Coordination chemistry reviews**, v. 284, p. 329-350, 2015.
- MIJNENDONCKX, K. et al. Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. **Biometals**, v. 26, p. 609-621, 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 4. ed. ampla. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLED, D. J. **Identificação de compostos orgânicos**. Traduzido por Ricardo Bicca de Alencastro. Rio de Janeiro: LTC, 2012.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- PODOLSKY, D. K. Inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p. 417-429, 2002.
- RUSSELL, A. D.; HUGO, W. B. Antimicrobial activity and action of silver. **Progress in medicinal chemistry**, n. 31, p. 351-370, 1994.
- SILVER, S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds, FEMS. **Microbiology Reviews**, n. 27, p. 341-353, 2003.
- SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- VOLTARELLI, J. C. Febre e inflamação. **Medicina**, Riberão Preto, v. 27, n. 1/2, p. 7-48, 1994.
- WHITE, M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 103, n. 3, p. 378-381, 1999.
- ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, n. 7, p. 481, 2003.

