

TÍTULO: ATIVIDADE ANTI-TRYPANOSOMA CRUZI DE NOVOS DERIVADOS DO AZUL DE METILENO

AUTOR(ES): OTÁVIO CONCEIÇÃO SALES DIAS JUNIOR, ZENIS NOVAIS DA ROCHA, MARCOS ANDRÉ VANNIER DOS SANTOS

INSTITUIÇÃO: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Otávio Conceição Sales Dias Junior¹, Zenis Novais da Rocha², Marcos André Vannier-Santos¹
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – CPqGM – FIOCRUZ/BA¹
Universidade Federal da Bahia- Instituto de Química²
vannier@bahia.fiocruz.br

A doença de Chagas também conhecida como a tripanossomíase americana, é uma enfermidade negligenciada que afeta cerca de oito milhões de pessoas em 21 nações no continente americano, com cerca de 12.000 óbitos/ano. O tratamento para essa enfermidade baseia-se em dois fármacos, benzonidazol e nifurtimox, porém ambos possuem baixa atividade na fase crônica da doença e estão relacionados a sérios efeitos colaterais ao paciente, há também o surgimento de cepas naturalmente resistente, tornado assim necessário à investigação de novos fármacos que apresentem atividade contra o *Trypanosoma*. O Azul de Metileno é um corante fenotiazínico utilizado há décadas que apresenta atividade anti *Plasmodium* e tripanocida. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial tripanocida compostos sintéticos derivados do azul de metileno: NAM, NAM-B e NAM-P, sobre a proliferação de *Trypanosoma cruzi*. Para tanto, formas epimastigotas das cepas Y foram cultivadas com cinco concentrações dos compostos sintéticos NAM, NAM-B e NAM-P em meio LIT suplementado com 10% de soro bovino fetal, a 26 °C por 96 horas e à proliferação avaliada por contagem em câmara de Neubauer para determinar a concentração inibitória de 50% (IC₅₀), sendo o benzonidazol utilizado como controle positivo. Avaliamos a citotoxicidade destes compostos através da quantificação da proliferação de esplenócitos por incorporação de [³H]-timidina. A microscopia eletrônica foi utilizada como ferramenta para a identificação do(s) alvo(s) subcelular(es) de ação dos compostos. Para determinar os possíveis mecanismos de morte utilizamos as sondas fluorescentes Iodeto de Propídio (PI) e Anexina V, através da citometria de fluxo. Para os compostos NAM, NAM-B e NAM-P obtivemos as respectivas IC₅₀ 4,4 µM, 4,6 µM e 2,5 µM. Através da microscopia eletrônica de varredura evidenciamos solução de continuidade de membrana, redução do volume citoplasmático além de alterações na conformação do parasito. A citometria de fluxo revelou uma significativa marcação de parasitos para PI. Os compostos NAM-B e NAM-P apresentaram índices de seletividade maiores que 3. Os compostos testados apresentam potencial efeito tripanocida nas formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, e possuem IC₅₀ até seis vezes menores que o benzonidazol, causando importantes alterações na ultraestrutura do protozoário.

Apoio financeiro: PROEP/CNPq, FAPESB, PP-SUS, Fiocruz