



Avaliação farmacológica antiparasitária *in vitro* e estudos do mecanismo de ação de complexos metálicos de antimônio e bismuto frente ao *Trypanosoma cruzi*

SOUSA, K.A.F.^{1,2,3}; PAREDES, B.D.²; MOREIRA, D.R.M.³; OLIVEIRA, A.P.A.⁴; SÂMIA, L.B.P.⁴; BERALDO, H.⁴; SOARES, M.B.P.^{2,3}; BASTOS, T.M.^{1,2,3}.
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública ¹; Hospital São Rafael ²; Instituto Gonçalo Muniz – FIOCRUZ ³; Universidade Federal Minas Gerais ⁴.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada causada pelo *Trypanosoma cruzi*. Os atuais medicamentos utilizados no tratamento da doença de Chagas apresentam eficácia limitada e estão associados com a presença de efeitos colaterais graves.

Portanto, torna-se necessária a identificação de novas moléculas com boa eficácia contra o parasito e baixa toxicidade para serem utilizadas no tratamento da doença de Chagas.

Os complexos metálicos de antimônio e bismuto e as quinolinas são conhecidos agentes antimicrobianos, com propriedade anti-*T. cruzi* já descrita na literatura.

A obtenção de complexos metálicos associados às quinolinas pode ser uma alternativa na identificação de compostos mais potentes e menos tóxicos para as células hospedeiras.

OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-*T. cruzi* de complexos metálicos inéditos de antimônio e bismuto complexados a diferentes ligantes quinolínicos.

METODOLOGIA

As quinolinas e os complexos metálicos de antimônio e bismuto foram fornecidos pela Dr. Heloisa Beraldo do departamento de química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

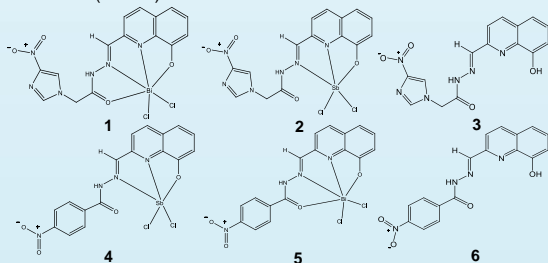


Figura 1 – Representação estrutural dos compostos. 1 - Complexo de bismuto associado à quinolina (3); 2 - Complexo de antimônio associado à quinolina (3); 3 - Quinolína derivada do benzidazol; 4 - Complexo de antimônio associado à quinolina (6); 5 - Complexo de bismuto associado à quinolina (6); 6 - Quinolína.

Avaliação anti-*T. cruzi*

- EC₅₀
- Tripomastigota, cepa Y;
- 4 x 10⁵ parasitos/poço;
- 24 horas;
- Microscópio ótico

IC₅₀ - Ensaio de infecção

- Macrófagos infectados;
- ✓ 5 x 10⁵ células/mL;
- Tripomastigotas;
- ✓ 5 x 10⁶ células/mL;
- 72 horas;
- Draq 5;
- Operetta HCS.

Avaliação de citotoxicidade

- CC₅₀
- Macrófagos (MØ);
- ✓ 5 x 10⁵ células/mL;
- Fibroblasto humano (hFIB);
- ✓ 6 x 10⁵ células/mL;
- 72 horas;
- Alamar Blue;
- Espectrofotômetro.

Mecanismo de ação

- Alteração ultraestrutural;
- Citometria de fluxo.

RESULTADOS

Tabela 1 – Atividade antiparasitária e citotoxicidade células hospedeiro dos compostos.

Compostos	Tripomastigota	hFIB	MØ	MØ
	EC ₅₀ ± SEM(µM)	CC ₅₀ ± SEM(µM)	CC ₅₀ ± SEM(µM)	IC ₅₀ ± SEM(µM)
1	1,21 ± 0,53	>100	49,17 ± 2,05	14,71 ± 4,63
2	13,01 ± 4,52	>100	>100	13,76 ± 2,93
3	30,05 ± 1,21	>100	>100	14,98 ± 6,96
4	0,33 ± 0,10	21,62 ± 4,29	10,30 ± 0,35	3,05 ± 0,49
5	0,06 ± 0,04	6,13 ± 0,56	5,71 ± 1,11	2,31 ± 0,17
6	NA	>100	>100	12,69 ± 0,91
Benznidazol	14,36 ± 3,81	>100	>100	1,43 ± 0,21
VG	ND	13,51 ± 3,21	0,45 ± 0,04	ND

*NA – Não ativo na concentração máxima testada (50µM);
**ND – Não determinado;

*** VG – Violeta de genciana;
**** SEM – Erro padrão da média.

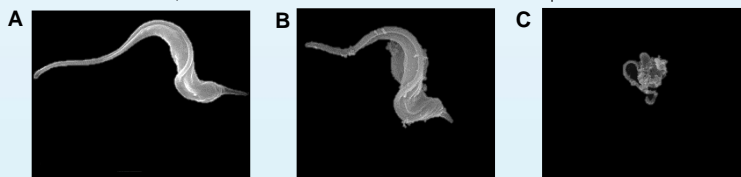


Figura 2 – Alterações ultraestruturais visualizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). O tratamento com o complexo 5 causa fragmentação da membrana e encolhimento do parasito na forma tripomastigota. (A) sem tratamento; (B) e (C) parasitos tratados por 24 h com as concentrações de 0,06 µM e 1 µM, respectivamente.

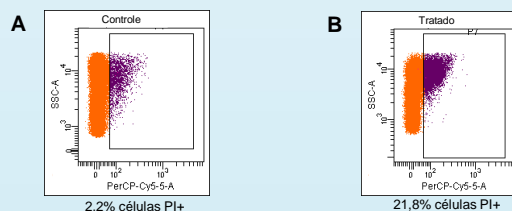


Figura 3 – O tratamento com o composto 5 induz morte parasitária por via necrótica. Os parasitos foram marcados com anexina-V e PI e analisados por citometria de fluxo. (A) sem tratamento; (B) parasitos tratados por 6 h na concentração de 0,06 µM.

CONCLUSÃO

Complexos metálicos de antimônio e bismuto complexados às quinolinas representam uma classe de fármacos em potencial para o tratamento da doença de Chagas.

Perspectivas futuras

Podem ser feitas novas alterações na estrutura da molécula química medicinal.

REFERÊNCIAS

- BASTOS, T. M. et al. Nitro/nitrosyl-ruthenium complexes are potent and selective anti-*Trypanosoma cruzi* agents causing autophagy and necrotic parasite death. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 10, p. 6044-6055, 2014.
- CORRÊA R.S. et al. Ruthenium(II) complexes of 1,3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-*Trypanosoma cruzi* activity enhanced upon combination with benznidazole. *J. Inorg. Biochem.* v. 156, p.153-163, 2016.
- HERNANDES, M. Z. et al. Recent insights on the medicinal chemistry of metal-based compounds: hints for the successful drug design. *Curr. Med. Chem.* v. 31, p. 3739-3750, 2010.
- MOREIRA, D. R.; Leite, A. C.; dos Santos, R. R.; Soares, M. B. Approaches for the development of new anti-*Trypanosoma cruzi* agents. *Curr. Drug Targets.* v. 10, p. 212-231, 2009.