

Estudo de uma nova e promissora classe de fármacos para o tratamento da doença de Chagas

Andressa Bruscato*, Cleiton Moreira da Silva, Ângelo de Fátima, Fernanda Ramos Gadelha

Resumo

O *Trypanosoma cruzi* é o agente etiológico da doença de Chagas (DC) que atinge atualmente entre 16 a 18 milhões de indivíduos, na América Latina. Não há vacina e os tratamentos disponíveis além de gerarem efeitos colaterais diversos têm eficácia limitada. A busca por uma terapia mais específica e, portanto menos tóxica para o hospedeiro vertebrado é uma prioridade. O objetivo deste trabalho foi testar o efeito da imina CMS33 no metabolismo oxidativo, em cepas epimastigotas de *T. cruzi*. Após tratamento (4,4µg/ml), os seguintes parâmetros bioquímicos foram analisados: consumo de oxigênio e liberação de H₂O₂ e superóxido. Observou-se uma diminuição no consumo de oxigênio e o controle respiratório não apresentou diferenças significativas em relação ao controle. As células tratadas apresentaram aumento na produção de espécies reativas a oxigênio (EROs), sugerindo que o modo de ação dessa droga deve ocorrer por meio de geração de uma situação de estresse oxidativo.

Palavras-chave:

Trypanosoma cruzi, doença de Chagas, bioenergética

Introdução

A DC, cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi* atinge atualmente, na América Latina, 16 a 18 milhões de indivíduos. Não há vacina para o seu tratamento e os fármacos disponíveis, além de gerarem efeitos colaterais diversos, têm eficácia limitada. Nesse contexto, é necessária a busca por novos fármacos mais específicos e seletivos, sendo, conseqüentemente menos tóxicos ao hospedeiro vertebrado. Sob o ponto de vista da estrutura química do benznidazol e nifurtimox, fármacos utilizados no tratamento da doença, a alteração molecular da mesma pode fornecer novas substâncias com um perfil farmacodinâmico e farmacocinético que resulte no aumento da atividade *anti-T. cruzi*. As iminas constituem uma classe de substâncias orgânicas que demonstram grande variedade de atividades biológicas, porém a sua ação *anti-T. cruzi* ainda não foi explorada. Há uma série de vantagens sob o ponto de vista de preparação (obtidas em etapa única de síntese), estrutura química (a preparação permite o acesso a uma grande diversidade estrutural de substâncias), permitindo uma posição de destaque, em relação aos fármacos supracitados, nos processos de preparação (escala de produção em quilogramas). Desse modo, o principal objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da imina CMS33 no metabolismo oxidativo de cepas epimastigotas de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Células (10⁶ cels/mL), cepa Tulahuen 2 de *T. cruzi*, tratadas com CMS33, na concentração 4.4µg/ml, diminuíram em 75% o consumo de oxigênio, em relação ao controle não tratado. Após tratamento, como não houve diferença significativa entre os estados 3 e 4, concluiu-se que estas células encontravam-se desacopladas. As células tratadas não apresentaram diferença significativa no controle respiratório em relação ao controle. A produção de EROs, que não é detectada nas células controle, foi expressivamente elevada nas células tratadas.

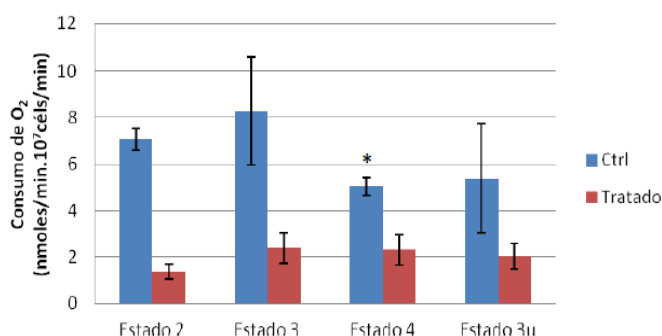


Figura 1. Consumo de O₂ da cepa Tulahuen 2 após tratamento com a droga Análise estatística: * teste t, onde p > 0.05, foi considerado não significativo nos grupos indicados.

Tabela 1: Efeito da CMS33 na produção de EROs

	Liberação de H ₂ O ₂ (pmoles/min ⁻¹ .10 ⁷ cels)		Produção de O ₂ ^{•-} (oxMitosoX/min.10 ⁶ céls)
	Sem Antimicina A	Com Antimicina A	
Controle	ND	ND	ND
Tratada	4,96 ± 1,67*	5,41 ± 0,26*	0,89 ± 0,28*

Análise estatística: teste-t *p>0,06 não significativo nos grupos indicados
ND - não detectada

Conclusões

Com base nos resultados obtidos, a imina CSM33 mostrou-se promissora para o tratamento do agente etiológico da doença Chagas, uma vez que interfere nos mecanismos bioenergéticos do parasita.

Agradecimentos

Instituição de fomento: CNPq.

Coura, J.R., and Dias, J.C.P. (2009). Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease- 100 years after its discovery. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, **104**, 31-40.

Urbina, J.A; and Docampo, R. (2003). Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol.* **19**, 495-501.