

Avaliação da atividade antitripanossoma da laeivarpina, uma nova amida isolada de *Piper laeivarpum* (Piperaceae)

Dayany da S. A. Maciel^{1,*} (PG), Erika G. Pinto^{2,3} (PG), Andre G. Tempone² (PQ), Massuo J. Kato⁴ (PQ), João Henrique G. Lago¹ (PQ). *dayanymaciel-123@hotmail.com

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - SP, ²Centro de Parasitologia e Micologia, Instituto Adolfo Lutz - SP, ³Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo - SP, ⁴Instituto de Química, Universidade de São Paulo - SP.

Palavras Chave: *Laeivarpina*, *Piper laeivarpum*, *Piperaceae*, *Trypanosoma cruzi*.

Introdução

A família Piperaceae possui cerca de 2.500 espécies, distribuídas em oito gêneros, dentre elas *Peperomia*, *Pothomorphe* e *Piper*^{1,2}. Extratos preparados com espécies do gênero *Piper* apresentam amplo potencial farmacológico, inclusive atividade antiparasitária, devido ao acúmulo de diferentes metabólitos bioativos, principalmente amidas¹⁻⁴. Estudos conduzidos em nosso laboratório mostraram que o extrato em CH₂Cl₂ das folhas de *P. laeivarpum* apresenta atividade antiparasitária, frente a formas tripomastigotas de *T. cruzi*, causador da Doença de Chagas. Desta forma, neste trabalho, foi realizada a análise fitoquímica biomonitorada deste extrato.

Resultados e Discussão

As folhas de *P. laeivarpum* (210 g), coletadas em região de Mata Atlântica em Maio de 2013, foram secadas e extraídas até o esgotamento com CH₂Cl₂. O extrato obtido foi avaliado quanto ao potencial anti-*T. cruzi* (formas tripomastigotas) e causou 100% de morte dos parasitas a 300 µg/mL. Na sequência, parte do mesmo (1,9 g) foi submetida a diferentes procedimentos cromatográficos (SiO₂ e Sephadex LH-20) totalmente monitorados pelos ensaios biológicos, possibilitando o isolamento de 30 mg de um sólido branco da fração bioativa. O espectro de RMN de ¹H do metabólito isolado apresentou quatro tripletos em δ 2,09 (*J* = 5,2 Hz), 2,72 (*J* = 5,2 Hz), 3,51 (*J* = 6,2 Hz) e em δ 2,83 (*J* = 6,2 Hz), os quais, em conjunto com os sinais referentes a hidrogênios de anel aromático em δ 7,20 (*d*, *J* = 8,5 Hz), 6,95 (*d*, *J* = 8,5 Hz), 4,58 (*d*, *J* = 2,1 Hz), 6,53 (*dd*, *J* = 8,2 e 2,1 Hz) e em δ 6,69 (*d*, *J* = 8,2 Hz), sugerem a presença de uma amida diidrocinamoílica. A substância foi analisada EM de alta resolução, o qual mostrou um pico *m/z* 320,1263 [M+Na]⁺, confirmando a fórmula molecular da substância isolada como C₁₈H₁₉NO₃. O índice de deficiência de hidrogênio (IDH) para essa fórmula é calculado como 10, sendo oito referentes aos dois anéis aromáticos e um à carbonila de amida, conforme evidenciado por RMN de ¹³C. Assim, para que se obedeam todos os parâmetros espectroscópicos definidos até então, a proposta estrutural foi definida como sendo de uma molécula cíclica, denominada laeivarpina.

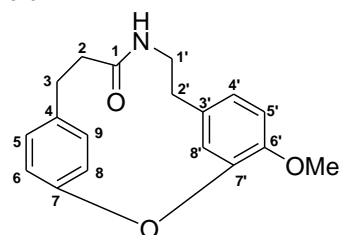


Figura 1. Laeivarpina.

No teste da atividade antiparasitária, a laeivarpina apresentou potencial frente a formas tripomastigotas de *T. cruzi* com valor de CI₅₀ determinado como 14,75 µM. Tal valor é indicativo de expressiva atividade, principalmente se comparado ao controle positivo benzonidazol (CI₅₀ de 114,7 µM). A citotoxicidade da substância isolada e do controle positivo foi determinada frente a células do tecido conjuntivo de camundongo (NCTC). De acordo com os valores de índice de seletividade (IS) obtidos (razão entre a concentração citotóxica 50% para células NCTC e CI₅₀), demonstraram que o IS para o benzonidazol é aproximadamente 1 e para laeivarpina é igual a 7, indicando de que a substância isolada de *P. laeivarpum* apresenta potencial frente a formas tripomastigotas de *T. cruzi* e baixa toxicidade. Tais dados sugerem que futuros estudos visando avaliar a atividade da laeivarpina nas formas intracelulares (amastigotas) de *T. cruzi* precisam ser realizados.

Conclusões

Neste estudo, foi observado que o extrato de *P. laeivarpum* apresenta atividade antiparasitária *in vitro*, especialmente frente a formas tripomastigotas de *T. cruzi* e baixa toxicidade. O fracionamento biomonitorado forneceu um único composto ativo, uma amida cíclica denominada laeivarpina. Desta forma os resultados obtidos sugerem que esse composto poderá ser utilizado como protótipo para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ Lago JHG, Chen A, Young MCM, Guimarães EF, de Oliveira A, Kato MJ. *Phytochemistry Letters*. 2009, 2 (3), 96.

² Lago JHG, Kato MJ. *Natural Product Research*. 2007, 21(10), 910.

³ Lago JHG, Tanizaki TM, Young MCM, Guimarães EF, Kato MJ. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2005, 16, 153.

⁴ Chen YC, Liao CH, Chen IS. *Phytochemistry*. 2007, 68 (15), 2101.