

Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* de Complexos de Vanádio(IV)/(V) com Tiossemicarbazonas como Ligantes

Pedro Ivo da S. Maia (PG)¹, Victor M. Deflon (PQ)^{1*}, Fernando R. Pavan (PG)², Clarice Q. F. Leite (PQ)², Alzir A. Batista (PQ)³ *deflon@iqsc.usp.br

¹Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo – São Carlos (SP)

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade Estadual Paulista – Araraquara (SP)

³Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos – São Carlos (SP)

Palavras Chave: Complexos de vanádio, Tiossemicarbazonas, *Mycobacterium tuberculosis*

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa com alta mortalidade no mundo todo, sendo que 95% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, fazendo com que esta doença seja negligenciada.¹ Além disso, a incidência de TB está crescendo alarmantemente, coincidentemente com o número de casos de AIDS. O aumento na velocidade de resistência de bactérias às drogas existentes não só criam problemas no tratamento, como elevam os custos.^{1,2} Portanto, novas drogas são necessárias para superar problemas correntes na terapia.

O presente estudo inclui os ligantes livres, derivados da 2-acetilpiridina-tiossemicarbazona N(4)-substituídos [N(4)-H = Hapht, N(4)-metil = apmt e N(4)-fenil = Hapft], e seus derivados de vanádio (IV) e (V) frente à *M. tuberculosis* cepa H37Rv ATCC 27294, pela técnica de micro-diluição em placas utilizando como revelador de crescimento bacteriano o Alamar Blue (MABA).

Resultados e Discussão

Além dos ligantes livres, foram testados os complexos [V^{IV}O(acac)(apht)] (1), [V^VO₂(apht)] (2), [V^{IV}(acac)(apmt)] (3), [V^VO₂(apmt)] (4), [V^{IV}(acac)(apft)] (5), [V^VO₂(apft)] (6), preparados e caracterizados por IV, EPR, RMN (¹H, ¹³C e ⁵¹V) e análise elementar. Além disso, os complexos 2, 4 e 5 foram analisados por difração de raios X.

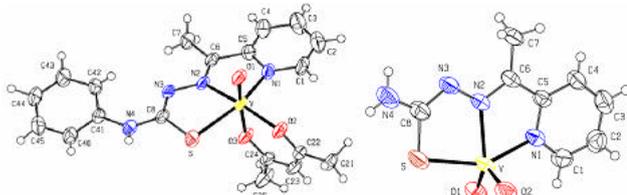


Figura 1. Diagrama ORTEP dos complexos 2 (direita) e 5 (esquerda).

A tabela abaixo traz os valores das concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos estudados, bem como de alguns fármacos já utilizados no tratamento da TB para simples comparação. A isoniazida foi usada como controle.

Tabela 1. Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* dos complexos de vanádio, dos ligantes livres e de alguns agentes antituberculares conhecidos.

Composto	CIM (µg/mL)
Hapht	31,25
1	62,5
2	31,25
Hapmt	7,8
3	3,9
4	3,9
Hapft	15,6
5	1,56
6	15,6
Isoniazida	0,015
Rifampicina*	0,125
Etambutol*	1,88
Etionamida*	2,50
Ciprofloxacina*	2,00
Kanamicina*	5,00
Ácido <i>p</i> -aminosalicílico*	8,00

*Valores obtidos da referência 2.

Conclusões

Verificou-se que, na maioria dos casos, a coordenação das tiossemicarbazonas aos centros de V(IV) e (V) aumenta sua atividade, assim como a substituição de um dos hidrogênios ligados ao nitrogênio N(4) da tiossemicarbazona por grupos mais volumosos (fenila e metila). O valor de CIM do complexo 5, 1,56 µg/mL, mostra que, exceto para isoniazida e para rifampicina, o composto é mais potente que drogas em uso corrente no tratamento da TB.

Agradecimentos

CAPES e FAPESP.

¹ Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Pellerano, M. L.; de Logu, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 501.

² Sriram, D.; Yogeewari, P.; Thirumurugan, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 3923.