

Complexos de Cu(II) de norfloxacin e esparfloxacin: novos candidatos a agentes anti-T.cruzi

Luciene S. Garcia^{1*} (PG), Denise da Gama Jaen Batista² (PQ), Patrícia Bernardino da Silva² (PG), Maria de Nazaré C. Soeiro² (PQ), Leticia R. Teixeira³ (PQ). lucistivanin@yahoo.com.br

¹Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

²Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil

Palavras Chave: norfloxacin, esparfloxacin, complexos de Cu(II), atividade anti-T.cruzi.

Introdução

Norfloxacin (NOR) e esparfloxacin (SPAR) são antibióticos da família das fluorquinolonas, uma importante classe de agentes sintéticos com um amplo espectro de atividade¹. Estas drogas vêm sendo usadas na prática clínica nos últimos 30 anos para tratar doenças causadas por patógenos intracelulares incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*, dentre outros¹. No entanto, há poucos relatos na literatura sobre a eficácia destes compostos contra protozoários, assim como de seus complexos metálicos.

Neste trabalho, preparamos complexos de Cu(II) de norfloxacin e esparfloxacin contendo 1,10-fenantrolina (fen) como co-ligante e avaliamos a ação dos complexos e de seus respectivos ligantes sobre o *Trypanosoma cruzi*, pela análise do efeito direto sobre as formas tripomastigotas e intracelulares do parasito.

Resultados e Discussão

[CuCl₂(fen)(NOR)] (1) e [CuCl₂(fen)(SPAR)] (2) (Figura 1) foram obtidos por métodos descritos na literatura^{2,3} e caracterizados através de análise elementar, medidas de condutividade, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância paramagnética eletrônica. Em ambos os casos as fluorquinolonas coordenam-se ao Cu(II) na forma zwitterionica.

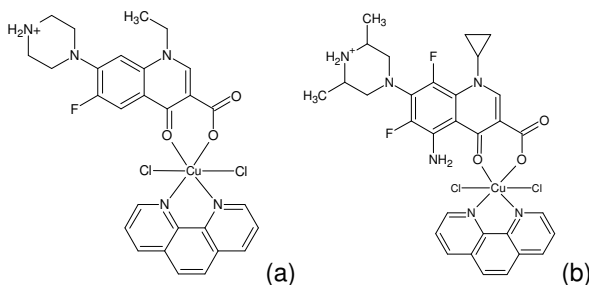


Figura 1: Estruturas propostas para [CuCl₂(fen)(NOR)] (a) e [CuCl₂(fen)(SPAR)] (b)

A atividade da norfloxacin e da esparfloxacin sobre as formas tripomastigotas não foi significativa.

Estas drogas apresentaram valores de IC₅₀ de 114,1±20,4 e 126,8±30,2 µM, respectivamente, após 24 h de incubação. No entanto, os complexos de Cu(II) mostraram-se ativos com valores de IC₅₀ de 4,4±1,4 e 4,7±0,1 µM para (1) e (2), respectivamente. É importante salientar que os valores de IC₅₀ dos complexos são 2,5 vezes menores que da Benznidazole, que é a droga de referência.

A toxicidade das fluorquinolonas e de seus complexos de Cu(II) foi avaliada utilizando-se células musculares cardíacas não infectadas. Após 24 h de tratamento, as drogas livres não apresentaram toxicidade em concentrações de até 200 µM. No entanto, os complexos foram tóxicos em doses maiores que 12,5 µM.

O efeito destas drogas sobre células musculares cardíacas infectadas foi igualmente avaliado. Novamente, as drogas livres não apresentaram atividade significativa. Os valores de IC₅₀ para a norfloxacin e a esparfloxacin foram 172,5±17,4 e 129,6±43,0 respectivamente. Já os complexos (1) e (2) apresentaram valores de IC₅₀ 1,62 ±0,16 e 2,24 ±1 mM, respectivamente, sendo portanto aproximadamente 80% mais ativos que suas respectivas drogas livres.

Conclusões

[CuCl₂(fen)(NOR)] e [CuCl₂(fen)(SPAR)] apresentaram atividade significativa sobre as formas tripomastigotas e intracelulares do T.cruzi. Os resultados obtidos justificam a avaliação destes complexos em modelos *in vivo*.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ (Edital Emergentes 2008), FAPEMIG.

¹ Souza, M.V.N.; Almeida, M.V.; Silva, A.D.; Couri, M.R.C.; *Rev. Bras. Farm.* **2004**, 85, 13.

² Psomas, G.; Dendrinou-Samara, C.; Philippakopoulos, P.; Tangoulis, V.; Raptopoulou, C.P.; Samaras, E.; Kessissoglou, D.P. *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 272, 24.

³ Dendrinou-Samara, C.; Psomas, G.; Raptopoulou, C.P.; Kessissoglou, D.P. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, 83, 7.