

Atividade de derivados heterocíclicos da classe dos 1,3,4-tiadiazolio-2-fenilaminidas contra *Entamoeba histolytica*.

Gustavo M. P. dos Santos¹ (PG), Welisson da Silva Ferreira² (PG), Aurea Echevarria² (PQ), Adriana Lanfredi Rangel¹ (PQ), Marco Edilson Freire de Lima² (PQ), Marcos André Vannier-Santos^{1*} (PQ)

1. Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz-FIOCRUZ - Salvador, BA; 2. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro-DEQUIM-ICE - Km 7 BR 465 – Seropédica, RJ. Email: darkblot@hotmail.com

Palavras Chave: *Entamoeba histolytica*, amebíase, antiparasitários, piperina, mesoiônicos.

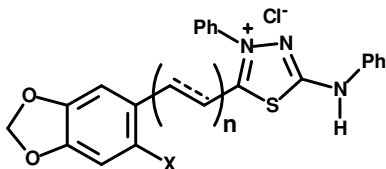
Introdução

O complexo *histolytica* engloba as espécies *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba dispar*, contudo a amebíase é causada apenas pela primeira espécie.¹ Estima-se que existam 500 milhões de pessoas estejam infectadas pelo complexo *histolytica*, sendo que 10% dos infectados desenvolvem a doença com 40-100 mil óbitos por ano. Segundo dados da OMS, alguns estudos mostram que em populações tropicais a prevalência da doença pode chegar a 50% da população geral.² Vale salientar que a *E. histolytica* é cosmopolita, sendo o segundo protozoário com os maiores índices de morbidade e mortalidade.

O fármaco de escolha para o tratamento da amebíase é o metronidazol.³ Contudo, além de já existirem cepas resistentes a este fármaco, o mesmo é potencialmente mutagênico, carcinogênico e genotóxico.⁴ Portanto, estudos que busquem novas alternativas para o tratamento da amebíase são de grande importância. Os mesoiônicos da classe dos 1,3,4-tiadiazolio apresentam diferentes atividades biológicas, dentre as quais destacamos suas atividades tóxicas contra o *T. cruzi*.⁵

Resultados e Discussão

Os mesoiônicos avaliados neste trabalho (Figura 1) são derivados e análogos da amida natural piperina,⁵ sintetizados recentemente em nosso grupo de pesquisa. Os heterocíclicos foram avaliados na forma de seus respectivos cloridratos.



Série insaturada: (MI) n=2, X= H; (MII) n=1, X= H; (MIII) n=0, X= H; (MVI) n=0, X= NO₂; (MIX) n=1, X= NO₂;
Série saturada: (MIV) n=2, X= H; (MV) n=1, X= H; (MVII) n=2, X= NO₂; (MVIII) n= 1, X= NO₂.

Figura 1. Estrutura dos seis mesoiônicos.

A seleção das substâncias foi realizada através de ensaios de toxidez contra células de *E. histolytica*, na concentração de 50 µM. Foram

consideradas para avaliações posteriores as substâncias que apresentaram um efeito inibitório maior que 50% a 50µM. Curvas de viabilidade celular foram realizadas com diferentes concentrações de cada substância, para a determinação do IC₅₀, utilizando a cepa HM1-SS de *E. histolytica*, que foram cultivadas com meio YI-S-33, a 37°C.

Dentre os mesoiônicos avaliados, os derivados **MII**, **MVI**, **MIX** apresentaram efeito parasiticida, causando redução no número absoluto das células em concentrações iguais a 50 µM, após 72h de incubação. Até o momento foi possível determinar os valores de IC₅₀ para dois dos derivados ativos, MII e MVI, sendo, respectivamente, de 20,01 µM e 29,92 µM.

A análise ultraestrutural (MET) foi realizada com o derivado **MVI**, e as observações sugerem que o mesmo pode ter gerado autofagia, pois foram encontradas figuras de mielina nas células tratadas, além de alterações vesiculares e nucleares.

Conclusões

Tendo em vista a atividade parasiticida e os efeitos ultraestruturais observados preliminarmente, podemos sugerir que estas substâncias apresentam-se como boas candidatas para o desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento da amebíase. Os derivados mais ativos apresentam conjugação entre o anel heterocíclico e o anel benzênico. Outro fato relevante envolve a presença do grupo nitro em dois dos derivados mais ativos (**MVI** e **MIX**).

Agradecimentos

CNPq, CAPES-PROCAD, FAPERJ

¹ Dourado, A.; Marciel, A.; Aca, I. S. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **2006**, 39, 388.

² http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soaparasitic/en/index1.html acessado em 8/10/2008 às 18:00.

³ Wassmann, C. H. A.; Tannich, E.; Bruchhaus, I. *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 26051.

⁴ Bendesky, A.; Menéndez, D.; Ostrosky-Wegman, P. *Mutation Res.* **2002**, 511, 133.

⁵ Ferreira, W.S.; Freire-de-Lima, L.; Saraiva, V.B.; Alisson-Silva, F.; Mendonça-Previato, L.; Previato, J.O.; Echevarria, A.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med.Chem.*, **2008**, 16, 2984.