

Complexos de Mn(II) de nitro-tiossemicarbazonas: investigação da atividade anti-Tcruzi

Daniela R. Lachter (IC)¹, Denise da Gama Jaen Batista (PQ)², Patrícia Bernardino da Silva (PG)², Heloisa Beraldo (PQ)³, Maria de Nazaré C. Soeiro (PQ)², Letícia R. Teixeira (PQ)³.
danilachter@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: nitro-tiossemicarbazonas, complexos de Mn(II), atividade anti-Tcruzi.

Introdução

Tiossemicarbazonas são uma classe de compostos ativos contra vários organismos patogênicos, incluindo o *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de chagas¹.

Na busca por novas drogas contra esta doença, preparamos complexos de Mn(II) de N(4)-metil-4-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona (H4NO₂Fo4M), N(4)-metil-4-nitroacetofenona tiossemicarbazona (H4NO₂Ac4M) e N(4)-metil-4-nitrobenzofenona tiossemicarbazona (H4NO₂Bz4M) (Figura 1).

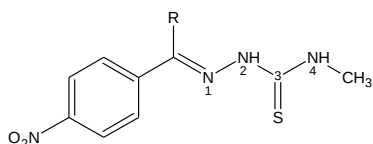


Figura 1: Estruturas de H4NO₂Fo4M (R = H), H4NO₂Ac4M (R = CH₃) e H4NO₂Bz4M (R = C₆H₅).

A citotoxicidade, a eficácia tripanocida e a seletividade dos novos complexos foram avaliadas, *in vitro*, utilizando as formas tripomastigotas e amastigotas intracelulares do parasito.

Resultados e Discussão

Dados de condutividade e microanálises sugerem a formação de [Mn(H4NO₂Fo4M)₂Cl₂] (1), [Mn(H4NO₂Ac4M)₂Cl₂] (2), [Mn(H4NO₂Bz4M)₂Cl₂] (3), nos quais H4NO₂Fo4M, H4NO₂Ac4M, H4NO₂Bz4M representam as tiossemicarbazonas neutras, protonadas em N2, e coordenadas ao manganês de modo bidentado através do sistema quelante N1-S.

H4NO₂Fo4M, H4NO₂Bz4M e os complexos (1) e (2) não apresentaram atividade contra a forma tripomastigota do parasita (IC₅₀ > 142 µM), H4NO₂Ac4M apresentou atividade moderada (IC₅₀ = 68 µM) e o complexo (3) mostrou ser o mais ativo (IC₅₀ = 19 µM). A atividade do complexo (3) é comparável à atividade do benznidazol, que é a droga de referência (Tabela 1).

Nas formas intracelulares do parasita as

tiossemicarbazonas e seus complexos de Mn(II) não apresentaram atividade significativa (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de IC₅₀ e respectivos índices de seletividade (IS) para as tiossemicarbazonas e seus complexos de Mn(II) frente ao *Trypanosoma cruzi*

Composto	Tripomastigotas		Formas Intracelulares	
	IC ₅₀ (µM)	IS	IC ₅₀ (µM)	IS
H4NO ₂ Fo4M	>200	>1	>200	>1
(1)	>200	>1	>200	>1
H4NO ₂ Ac4M	68±44	>3	>200	>1
(2)	142,5±7	>1,4	200	>1
H4NO ₂ Bz4M	>200	>1	>200	>1
(3)	19,21±0,1	>10	111±29	>1,8
MnCl ₂ .4H ₂ O	340±83			
Benznidazol	10,92			

SI = LC₅₀/IC₅₀

Os valores obtidos para o índice de seletividade (IS) mostram que o complexo (3) é o mais seletivo, sendo 10 vezes mais ativo na forma tripomastigota que nas formas intracelulares do parasita.

A toxicidade dos compostos estudados frente a culturas primárias de células cardíacas foi avaliada. Os resultados mostraram que as tiossemicarbazonas e seus complexos de Mn(II) não reduziram a viabilidade celular mesmo quando altas doses (200 µM) e longos períodos de incubação (72 h) foram empregados.

Conclusões

O complexo [Mn(H4NO₂Bz4M)₂Cl₂] (3) mostrou ser o composto mais promissor como agente anti-T. cruzi.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ (Edital Emergentes), FAPEMIG, CAPES

¹ Beraldo, H.; Gambino, D. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 31.