

## Potencial anti-*Leishmania* e tripanocida do poligodial isolado das cascas do caule de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae)

Murillo C. Mecchi (PG)<sup>1</sup>, Patricia Sartorelli (PQ)<sup>1</sup>, Daniela S. Corrêa (PG)<sup>2</sup>, Juliana Q. Reimão (PG)<sup>2</sup>, André G. Tempone (PQ)<sup>2</sup>, Paulete Romoff (PQ)<sup>3</sup>, Oriana A. Fávero (PQ)<sup>3</sup>, João Henrique G. Lago (PQ)<sup>1</sup>

1-Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo. 2-Laboratório de Toxinologia Aplicada, Departamento de Parasitologia, Instituto Adolfo Lutz. 3-Centro de Ciências e Humanidades e Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie (e-mail: joao.lago@unifesp.br)

Palavras Chave: *Drimys brasiliensis*, poligodial, atividade anti-leishmania, atividade tripanocida

### Introdução

Doenças causadas por parasitas protozoários afetam as camadas mais pobres da população em países em desenvolvimento. Leishmaniose e doença de Chagas foram incluídos entre as mais importantes ameaças para a saúde pública na Europa Central e no sul do continente americano, com poucas alternativas terapêuticas e medicamentos altamente tóxicos<sup>1</sup>. Em continuidade aos nossos estudos<sup>2</sup>, neste trabalho, os potenciais anti-protozoário do extrato hexânico bruto das cascas do caule de *Drimys brasiliensis* bem como do seu principal derivado, o sesquiterpeno poligodial, foram avaliados utilizando ensaios *in vitro*.

### Resultados e Discussão

As cascas do caule de *D. brasiliensis* Miers foram coletadas em Campos do Jordão, São Paulo, SP, em agosto de 2006. Após secagem, o material vegetal (687 g) foi extraído exaustivamente com hexano, fornecendo 8,72 g do extrato hexânico. Parte do extrato bruto (6,0 g) foi submetido a cromatografia em coluna eluída com hexano contendo quantidades crescentes de AcOEt (até 100%), fornecendo nove frações (1-9). Fração 4 (4,1 g), eluída com hexano/AcOEt 8:2 (4,2 g) foi purificada em coluna de Sephadex LH-20 usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO (3:2) como solvente, fornecendo cinco grupos (I-V). O poligodial foi isolado como um óleo amarelo pálido do grupo IV (3,0 g). A estrutura deste composto foi através da análise dos espectros de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) além de espectrometria de massas.

Neste estudo, o primeiro descrevendo a atividade anti-leishmania e tripanocida de *D. brasiliensis*, o extrato hexânico das cascas do caule mostraram uma eficácia elevada contra espécies de *Leishmania* visceral e cutânea, resultando em valores de IC<sub>50</sub> de 22,76-30,91 µg/mL.

Devido a esse potencial, o sesquiterpeno poligodial isolado foi avaliado quanto a atividade antiparasitária. Formas promastigotas de todas as espécies de *Leishmania* testadas (*L. (L.) chagasi*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*) foram suscetíveis ao poligodial, que mostrou valores de IC<sub>50</sub> na faixa entre 34,83 e 62,11 µg/mL. Apesar de sua eficácia, o poligodial não foi mais ativo que controle positivo pentamidina, com valores de IC<sub>50</sub> entre 0,23 e 0,39 µg/mL.

Por outro lado, formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* foram suscetíveis ao extrato

hexânico da casca do caule de *D. brasiliensis* (IC<sub>50</sub> de 19 µg/mL), enquanto que o poligodial foi cerca de nove vezes mais eficaz do que o extrato bruto, com valor de IC<sub>50</sub> de 2 µg/mL. A atividade tripanocida do poligodial foi confirmada através da oxidação mitocondrial do MTT, que resultou na morte de aproximadamente 95% dos parasitas na concentração de 12 µg/mL após incubação de 24 horas. Benzonidazol, a única droga disponível clinicamente contra o *T. cruzi* no Brasil<sup>3</sup>, foi utilizado como padrão em nossos ensaios, resultando em um IC<sub>50</sub> de 38 µg/mL. Quando os valores de IC<sub>50</sub> do poligodial e do benzonidazol são comparados, é possível observar que o poligodial é aproximadamente dezoito vezes mais eficaz contra formas tripomastigotas do que a droga padrão.

Finalmente, a fim de determinar os índices de seletividade, a citotoxicidade do poligodial foi determinada *in vitro* utilizando células de rim de macaco Rhesus e resultou em um valor de IC<sub>50</sub> de 38,89 µg/mL.

### Conclusões

No presente trabalho, o fracionamento do extrato hexânico das cascas do caule de *D. brasiliensis*, ativo frente a *Leishmania* sp. e *T. cruzi*, permitiu o isolamento e caracterização estrutural do sesquiterpeno poligodial, o qual se mostrou ser um dos componentes responsáveis pela atividade apresentada pelo extrato bruto. Como resultado de um pequeno número de alvos bioquímicos identificados em *Leishmania* e *T. cruzi*, estudos com o poligodial poderiam ser uma ferramenta útil para o desenvolvimento de novos, mais potentes e menos tóxicos protótipos com ação anti-leishmania e tripanocida.

### Agradecimentos

FAPESP e CNPq.

<sup>1</sup> Lindoso JA et al *Rev Inst Med Trop* **2009**, 51, 247.

<sup>2</sup> Grecco SS et al *Parasitol Res* **2010**, 106,1245.

<sup>3</sup> Tempone AG et al *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2008**, 103, 443.