

Complexos Paládio-Tioureias como fonte para obtenção de potentes e seletivos agentes Anti-*T.Cruzi*

Dahara K.C. Silva^{1,2}; Tatiana B. dos Santos^{1,2}; José S. Filho^{1,2}; Cássio S. Meira¹; Elisalva T. Guimarães^{1,2}; Diogo R.M. Moreira¹; Anislay Alvarez³; Alzir A. Batista³; Milena B.P. Soares^{1,4}.

¹Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ, BA, Brasil. E-mail: daharacarvalho@gmail.com

²Departamento Ciências da Vida, UNEB, Brasil

³Departamento de Química, UFSCar, São Carlos/SP

⁴Centro de Biotecnologia e Terapia Celular, Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *T. cruzi* e o seu tratamento atual se restringe ao benzonidazol. Apesar de possuir boas taxas de cura na fase aguda, o benzonidazol é ineficaz na fase crônica da doença. Diante disto, a identificação de novos fármacos anti-*T. cruzi* é necessária. Os metais de transição, tais como o paládio, têm reconhecida atividade antiparasitária. Uma estratégia para desenvolver fármacos anti-*T.cruzi* baseado em metais é a incorporação destes com moléculas orgânicas, produzindo complexos metálicos. No presente trabalho, investigou-se a atividade *in vitro* anti-*T. cruzi* (cepa Y) de inéditos complexos de paládio com tioureias. Inicialmente, a citotoxicidade foi determinada em macrófagos de linhagem. Os valores de CI_{50} e CC_{50} foram calculados utilizando o programa GraphPad PRISM. O índice de seletividade (IS) foi determinado através da fórmula CC_{50} / CI_{50} . O mecanismo de ação parasiticida foi analisado por microscopia eletrônica de transmissão e dupla marcação com anexina V e iodeto de propídio por citometria de fluxo. Testados isoladamente, o sal precursor de paládio e a tioureia sem o metal não apresentaram atividade antiparasitária em concentrações de até 10 μ M. Entretanto, os complexos paládio-tioureia apresentaram uma potente atividade antiparasitária frente a forma tripomastigota de *T. cruzi*. Os complexos apresentaram valores de CI_{50} que variaram de $0,53 \pm 0,21 \mu$ M a $1,91 \pm 0,5 \mu$ M, sendo mais potentes do que a droga de referência, o benzonidazol ($CI_{50} = 10,61 \pm 0,87 \mu$ M). Em comparação com a violeta de genciana, os compostos apresentaram baixa citotoxicidade e os complexos de código PddpfA16 e PddpfA20 se destacaram pelo índice de seletividade (4,6 e 4,3 respectivamente). Através dos ensaios de citometria de fluxo foi possível observar que os compostos PddpfA16 e PddpfA20 induzem a morte parasitária por apoptose. O presente trabalho reforça o potencial de complexos de paládio com tioureias como fonte para obtenção de agentes antichagásicos.

Palavras chave: Doença de Chagas, Paládio, Tiureia.

Apoio Financeiro: CNPq, FAPESB e FAPES.