

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA DE SUBSTÂNCIAS PURAS OBTIDAS DA *Annona pickelii* (Annonaceae)

JAMYLE A. F. DOS SANTOS¹, CÁSSIO M. SANTANA², EMMANOEL V. COSTA⁴, PAULO CESAR DE L. NOGUEIRA⁵,
MILENA B. P. SOARES^{2,6}, ELISALVA T. GUIMARÃES^{2,3}

1. Estudante de IC da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brasil. *jamyleandrade25@hotmail.com
2. Pesquisador do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brasil.
3. Pesquisador do Departamento de Ciências da Vida - UNEB, Campus I, Salvador, BA, Brasil.
4. Pesquisador do Departamento de Química, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil.
5. Pesquisador do Departamento de Química, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil.
6. Pesquisador do Centro de Biotecnologia e Terapia Celular, Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*. Doença de Chagas. Atividade tripanocida.

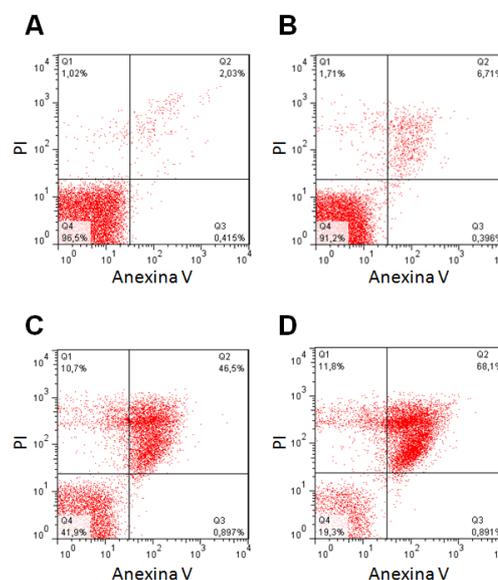
Introdução

A doença de Chagas (DC) é uma doença tropical que acomete cerca de 18 milhões de pessoas nas Américas. O Brasil dispõe somente do benzonidazol para o tratamento da dessa doença. Este quimioterápico pode provocar efeitos colaterais graves e tem baixa eficácia na fase crônica da doença. Desta forma, o desenvolvimento de novos fármacos para um tratamento mais eficaz torna-se necessário. Diversos compostos isolados de plantas dos gêneros *Annona* e *Physalis* foram descritos na literatura com atividades biológicas reconhecidas. Estudos recentes têm demonstrado atividade antiparasitária de compostos isolados desses gêneros. Neste contexto, compostos isolados da *Annona pickelii* e da *Physalis angulata* foram avaliados como possíveis agentes tripanocida.

Resultados e Discussão

Todos os compostos derivados da *Annona pickelii* (eudesmina, magnolina, yangambina e fitol) apresentaram moderada citotoxicidade para células de mamíferos que foi avaliada através da metabolização celular do Alamar blue em macrófagos da linhagem J774, e demonstraram a capacidade dos compostos testados em reduzir a viabilidade de formas tripomastigotas de *T. cruzi*. Os compostos derivados da *Annona* apresentaram valores de CI_{50} que variaram entre 14,77 e 65,8 $\mu\text{g/mL}$ para a forma tripomastigota da cepa Y. Os elevados valores de CI_{50} obtidos nos ensaios *in vitro* com os compostos derivados da *Annona pickelii* justificaram a realização de ensaios posteriores com o pool de fisalinas (EEPA), derivado da *Physalis angulata*. O pool de fisalinas apresentou valores de CI_{50} de 7,47 $\mu\text{g/mL}$ e 2,26 $\mu\text{g/mL}$, para a forma epimastigota e tripomastigota, respectivamente. O pool de fisalinas também foi capaz de inibir a proliferação de amastigotas intracelulares. O tratamento com esse composto provoca um aumento de células marcadas com iodo de propídio após 72 horas de tratamento, sugerindo morte celular causada por necrose (Figura 1). Por fim, no estudo *in vivo* foram avaliados os efeitos do pool de fisalinas contra a infecção aguda provocada pelo *T. cruzi* em camundongos da linhagem BALB/c. A parasitemia durante a infecção foi analisada e a sobrevivência dos animais foi monitorada durante 30 dias após o tratamento. O pool de fisalinas reduziu, significativamente ($P < 0,001$), a parasitemia quando comparado com os camundongos tratados apenas com o veículo. O tratamento com esse composto teve um efeito protetor na mortalidade dos animais e não houve qualquer alteração de comportamento ou sinal de toxicidade até o final do experimento.

Figura 1. Avaliação de morte celular após o tratamento de tripomastigotas com EEPA.



(A) tripomastigotas não tratados; (B) tripomastigotas tratados com 1,76 $\mu\text{g/mL}$ de EEPA; (C) tripomastigotas tratados com 3,52 $\mu\text{g/mL}$ de EEPA; (D) tripomastigotas tratados com 5 $\mu\text{g/mL}$ de EEPA.

Conclusões

Os compostos derivados da *Annona pickelii* apresentam moderada atividade tripanocida e moderada toxicidade, enquanto o composto pool de fisalinas mostrou-se promissor, apresentando uma potente atividade tripanocida e uma baixa toxicidade, tanto em modelos experimentais *in vitro*, como *in vivo*.

Agradecimentos

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, UNEB, UFAM e Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.

ANDRADE, S. G. Morphological and behavioral characterization of *Trypanosoma cruzi* strains. *Rev. Soc Bras Med Trop.*, v.18, p. 39-46, 1985.
Reyes-Reyes, E. M., Jin, Z., Vaisberg, A. J., Hammond, G. B. and Bates, P. J. (2013). Physanguilidine A, a withanolide from *Physalis angulata*, perturbs the cell cycle and induces cell death by apoptosis in prostate cancer cells. *J. Nat. Prod.*, 76, 2–7. doi:10.1021/np300457g. DUTRA, L.M.; COSTA, E.V.; MORAES, V.R.S. et al. Chemical constituents from the leaves of *Annona pickelii* (Annonaceae). *Biochem. Syst. Ecol.*, v. 41, p. 115-118, 2012.