

Complexos de platina e rutênio candidatos ao tratamento da doença de Chagas

Camila Capelini Câmara¹
Raiane Teixeira da Silva²
Samir Aquino Carvalho³
Edson Ferreira Silva⁴
José Daniel Figueroa-Villar⁵

Resumo

A doença de Chagas é uma doença parasitária resultante da infecção promovida pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Esta parasitose endêmica representa um grave problema de saúde pública em países tropicais. A quimioterapia disponível com benzonidazol e nifurtimox possui sérias limitações, além de graves efeitos colaterais. Mediante este panorama, e dando prosseguimento à busca por uma quimioterapia alternativa, foi proposta a utilização de complexos de platina, sendo a mais utilizada a cisplatina devido ao seu grande sucesso no tratamento do câncer; e de rutênio, à base de óxido nítrico, apresentando maior atividade que o benzonidazol em testes *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-Chave: *Trypanosoma cruzi*; Atividade tripanocida; Complexos inorgânicos.

Abstract

Chagas disease is a parasitic illness that comes from the protozoan *Trypanosoma cruzi* infection. This endemic parasitosis represents a serious public health problem in all the tropical countries. The available chemotherapy has major limitations, and besides collateral effects. Based on it, the platinum complex were proposed, focusing on cisplatin, and because of its success in cancer treatment, and ruthenium on the basis of nitric oxide, showing more effectiveness than the benznidazole, medicine currently used in the Chagas disease treatment, both in *in vitro* and *in vivo* tests.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*; Trypanocidal activity; Inorganic complexes.

¹ Graduada em Química pela Universidade Unigranrio. Discente do mestrado em Química do Instituto Militar de Engenharia.

² Graduada em Química pela Universidade Unigranrio. Discente do mestrado em Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro

³ Farmanguinhos / FIOCRUZ

⁴ Docente na Unigranrio (Bolsista de Produtividade em Pesquisa da FUNADESP/UNIGRANRIO) e como Coordenador de projetos de pesquisa e tecnológicos no Instituto de Tecnologia em Fármacos-FIOCRUZ. E-mail: eferreira.ferreira8@gmail.com

⁵ Professor Associado III do Instituto Militar de Engenharia

Introdução

As doenças negligenciadas são um conjunto de enfermidades causadas por agentes parasitários e infecciosos (vírus, bactérias, protozoários e helmintos), que são endêmicas em populações de baixa renda. Estas enfermidades contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países acometidos. Sua prevenção, controle e tratamento representam um grande desafio mundial, que é de fundamental importância para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (ONU) para o milênio (SCOTTI *et al.*, 2016).

A Doença de Chagas (DCH), uma das principais doenças negligenciadas, foi descoberta por Carlos Chagas em 1909. Nessa data, o cientista comunicou ao mundo científico a descoberta de uma nova doença humana. Carlos Chagas também identificou o agente causal (o protozoário que denominou de *Trypanosoma cruzi*, em homenagem ao mestre Oswaldo Cruz), o inseto que o transmitia (triatomíneo hematófago conhecido como “barbeiro”) e as formas de transmissão. O “feito” de Chagas foi considerado único na história da ciência e saúde brasileira (CHAGAS, 1909).

Mesmo após mais de cem anos de sua descoberta, a DCH segue como problema de saúde pública em todos os países da América Latina e também em parte dos Estados Unidos (DIAS, 2007). Segundo dados do DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas – *Drugs for Neglected Diseases Initiative*), na América Latina há, aproximadamente, entre 8 e 10 milhões de pessoas infectadas, sendo que a cada ano surgem cerca de 55.000 novos casos, dos quais menos de 1% recebe tratamento (DNDi, 2015). Além disso, há evidências de um crescente número de casos em países desenvolvidos não endêmicos, tais como Austrália, Japão, Canadá, Espanha e Estados Unidos, na maioria das vezes resultante da migração de indivíduos infectados de áreas endêmicas (COURA, DIAS, 2009).

As formas habituais de transmissões da DCH são: vetorial, congênita, transfusional e, a mais recente, oral, sendo que as transmissões por via transfusional e congênita (DIAS, COURA, 1997; COURA, 2007) apresentam um índice muito pequeno de casos quando comparadas às transmissões por via vetorial e oral, devido a um maior controle nos bancos de sangue e a um diagnóstico precoce em gestantes. Em relação à transmissão por via vetorial, é importante ressaltar que o índice de transmissão por esta via diminuiu devido à implantação de melhorias habitacionais, além do uso de pesticidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A transmissão por via oral ocorre através da ingestão de alimentos contaminados com os dejetos do vetor (fezes e/ou urina) ou, em alguns casos, com o próprio vetor triturado. Entre os principais alimentos que podem estar contaminados são açaí e sucos de cana. Os pacientes infectados desenvolvem sintomas de forma rápida e intensa, devido à enorme quantidade de parasito presente no vetor, que é liberado durante o processo de moagem da cana e do açaí. Desta forma, a quantidade de parasito que entra no organismo humano chega a ser dez vezes maior em relação à picada do barbeiro. Esta contaminação por via oral acontece de forma repentina, atingindo um número pequeno de pessoas. Geralmente, coincidem com épocas de calor onde há maior atividade dos triatomíneos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Após a infecção, esta enfermidade pode evoluir em duas fases distintas: fase aguda e fase crônica. Na fase aguda, predominam os parasitos presentes na corrente sanguínea (forma extracelular) e, geralmente, os sintomas são confundidos com doenças virais, como febre, mal-estar, cefaleia, diarreia, náuseas, entre outros. Já na fase crônica, predominam os parasitos presentes dentro dos músculos (forma intracelular), e os sintomas passam a ser severos e frequentes, comprometendo assim o sistema cardíaco e digestivo (GUTTERIDGE, 1985).

A fase aguda, em que cerca de 5% das crianças morrem, é caracterizada por sintomas brandos, como febre, mal-estar, cefaleia, diarreia, inflamação e dor nos gânglios, sendo reconhecidos em 1-2% dos casos e, muitas vezes, os sintomas desaparecem dentre quatro a seis semanas. Após a picada do inseto,

a área torna-se avermelhada e edemaciada, denominada chagoma, e quando esta picada é próxima ao olho, dá-se o nome de sinal de Romaña (GUTTERIDGE, 1985). Segundo estudos, cerca de 35% dos pacientes infectados evoluem para a fase crônica, fase esta que apresenta limitações no tratamento com o medicamento existente, levando assim a 5% óbitos devido à gravidade da patologia (RASSI, RASSI, 2010).

A fase crônica é dividida em dois estágios: indeterminada, assintomática e sintomática. No estágio assintomático, o qual pode durar 10 anos, os pacientes podem transmitir o parasito. O estágio sintomático é relacionado às formas digestiva e cardíaca. Na forma digestiva, na qual ocorre cerca de 10% dos casos da DCH, há alterações no trato digestivo como resultado da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, que são devidas à destruição das células nervosas do sistema nervoso entérico. Tendo o sistema nervoso entérico a ação de integrar e coordenar as diferentes funções viscerais, a desnervação intrínseca repercute necessariamente na fisiologia dos órgãos atingidos. A forma cardiopatia chagásica, causadora da morte em cerca de 30% dos pacientes neste estágio, constitui forma clínica tardia da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, resultando no dano miocárdico progressivo e, conseqüentemente, a incessante miocardite fibrosante. Esta cardiopatia pode apresentar-se sem sintomatologia, mas com alterações eletrocardiográficas, como uma síndrome de insuficiência cardíaca progressiva e fulminante, ou com arritmias graves levando à morte súbita do paciente (GUTTERIDGE, 1985).

Atualmente, no Brasil, a quimioterapia da DCH compreende apenas um fármaco, o Benzonidazol (Bz) **(1)** (*N*-benzyl-2-nitroimidazol acetamida), cujo nome de marca é Rochagan[®], fabricado pelo laboratório Roche (Figura 1). Recentemente, o laboratório Roche, por falta de interesse na sua fabricação, fez a transferência de tecnologia de fabricação para o laboratório oficial LAFEPE – Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE, 2014). Já o Nifurtimox **(2)** [3-metil-4-(5-nitrofurfurilidenoamino)tetra-hidro-4*H*-tiazina-1,1-dióxido], conhecido pelo nome Lampit[®] (Bayer), que era uma outra alternativa na quimioterapia da DCH, teve sua produção descontinuada no Brasil e, depois, em outros países da América do Sul. Os problemas relacionados ao uso do Bz são,

por exemplo, manifestações de hipersensibilidade, edema periorbital ou generalizado, febre, dores musculares, depressão da medula óssea, entre outros, que estão associados ao seu longo período de administração (30-60 dias). Somado a isso, o Bz apresenta reduzida eficácia na fase crônica da doença, além de existirem cepas resistentes do parasito. Apesar de todas essas limitações, até o dia de hoje o Bz, é o único fármaco adotado para o tratamento da DCH (WHO, 2010).

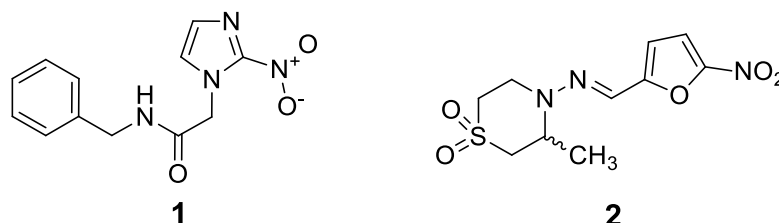


Figura 1: Estruturas químicas do benznidazol (1) e nifurtimox (2).

O alto custo de investimento numa quimioterapia que seja inovadora e o pequeno poder de compra dos pacientes são fatores determinantes para a falta de interesse das indústrias farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos úteis no combate às doenças tropicais, por isso estas doenças são denominadas de negligenciadas. O panorama atual mostra que a América Latina é responsável por apenas 5% dos medicamentos produzidos no mundo. Com isso, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos potentes e seguros para a população acometida por tais parasitoses. De acordo com dados do DNDi, apenas 1,3% dos fármacos produzidos no período de 1975-2004, foram para o tratamento de doenças negligenciadas, enquanto que o outro restante foi produzido para o tratamento de doenças globais, como doenças cardiovasculares, mentais e câncer, que são males que atingem países mais desenvolvidos e que geram uma maior margem de lucro para as indústrias farmacêuticas.

Alvos terapêuticos

Avanços no conhecimento de aspectos biológicos, genéticos e evolucionários do parasito contribuíram para a identificação de diversos alvos

específicos, identificados em vias metabólicas chave para o parasito, permitindo assim o planejamento de novas moléculas que possam atuar nos potenciais alvos do *T. cruzi*, dos quais é possível destacar: o metabolismo de esteróis, a ligação ao DNA e inibidores de diferentes enzimas como a tripanotona redutase, e a cruzaina (cruzipaína) (revisto em SOEIRO, DE CASTRO, 2011).

Uma alternativa para a pesquisa na inovação de fármacos é a utilização de proteínas como alvo molecular. Algumas proteases têm sido utilizadas em ensaios biológicos, buscando novos potenciais protótipo tripanocida, devido à importância no ciclo evolutivo do *T. cruzi*, como por exemplo, serino proteases, metaloproteínas, treonino proteases, e a mais importante, cisteíno proteases. A cruzaina é a proteína mais abundante da família da Cisteíno Protease, a qual está presente em todo o ciclo de vida do *T. cruzi*, sendo usada como um alvo bastante promissor na busca de inibidores enzimáticos (MELOS, ECHEVARRIA, 2012).

Contribuições da química inorgânica medicinal - Metalofármacos

Uma das estratégias utilizadas na quimioterapia das doenças antiparasitárias se dá pela administração de fármacos que já são adotados no tratamento de outros tipos de enfermidades. O estudo destes está diretamente relacionado com a integração da química medicinal, química orgânica, bioquímica e, mais recentemente, a contribuição da química inorgânica nessa jornada de buscas. A partir da década de 1980, alguns estudos mostraram uma relação de complexos antitumorais com semelhanças bioquímicas em termos de metabolismo e recursos de sistemas de proteção entre os tripanosomatídeos e algumas células tumorais (JUNQUEIRA *et al.*, 2011).

Durante os últimos 30 anos, os compostos de coordenação terpiridínicos de platina 2+ têm se mostrado uma família de reagentes versátil e útil para o estudo de biomoléculas. Pesquisas investigam sua reatividade com núcleo base e aminoácidos direcionando uma melhor compreensão de como esses complexos metálicos se ligam ao DNA e às proteínas, conduzindo progressos na concepção de novos metalofármacos (CUMMINGS, 2009).

A cisplatina (**3**) é provavelmente o exemplo mais conhecido de metalofármaco. É eficaz na quimioterapia do câncer, além de ser muito documentada devido a esses resultados. Muitos compostos estão sendo baseados na estrutura da cisplatina numa tentativa de aprimorar a toxicidade e/ou expandir a faixa de compostos úteis no tratamento anticâncer (Figura 2) (FARREL, 2002).

Compostos de platina

A *cis*-diaminodicloroplatina (II), mais conhecida como a cisplatina (**3**), é um importante marco na história da química inorgânica, devido ao seu grande sucesso no tratamento do câncer (ARNESANO, NATILE, 2009). O químico italiano Michele Peyrone (1813-1883) foi o primeiro a sintetizar a cisplatina, originalmente conhecida como cloreto de Peyrone, em 1844. Foi na Universidade de Giessen, entre 1842 e 1844, que ele iniciou sua pesquisa em compostos de platina, investigando o sal verde de Magnus, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4][\text{PtCl}_4]$, (KAUFFMAN, 2010). Este composto foi a primeira descoberta de um sal de platina-amina, preparado em 1828 pelo químico e físico alemão Heinrich Gustav Magnus (1802-1870), (MAGNUS, 1828).

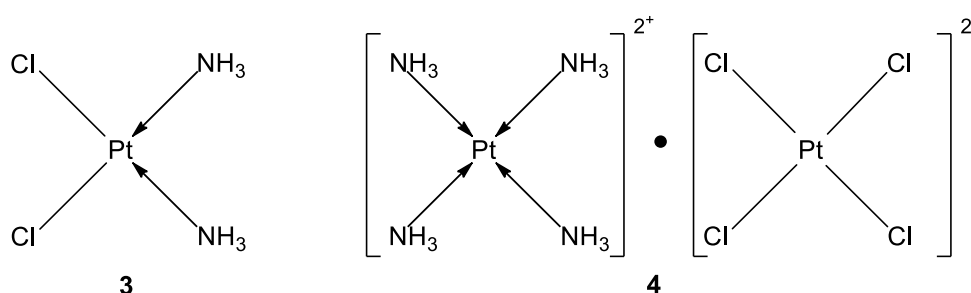


Figura 2: Estrutura dos isômeros precipitado amarelo (**3**) e o sal verde de Magnus (**4**).

A atividade citostática da cisplatina (Figura 2) foi primeiro relatada por Barnett (Barney) Rosenberg (1926-2009) e colaboradores, em 1965, e progrediu rapidamente para a clínica (ROSENBERG, 1965), e desde então, surgiu uma série de trabalhos relacionados ao uso de metais de transição na quimioterapia de diversos outros males, como a DCH. Embora a cisplatina tenha grande efeito

antitumoral, apresenta alguns pontos negativos, como aparecimento de resistência celular, pouca solubilidade em água e efeitos colaterais graves, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e toxicidade gastrointestinal (BARNAD *et al.*, 1986). Com o propósito de diminuir ou até mesmo sanar estes efeitos, mais de 3.000 complexos já foram sintetizados e testados, mas somente três são utilizados atualmente, como a carboplatina (**5**), a oxaliplatina (**6**) e a nedaplatina (**7**) (Figura 3) (NATILE, COLUCCIA, 2001). Embora se tenha avançado no aprimoramento das propriedades farmacológicas destes complexos, as pesquisas nessas áreas continuam, a fim de obter análogos menos citotóxicos, mais solúveis e com maior atividade contra diversos tipos de câncer.

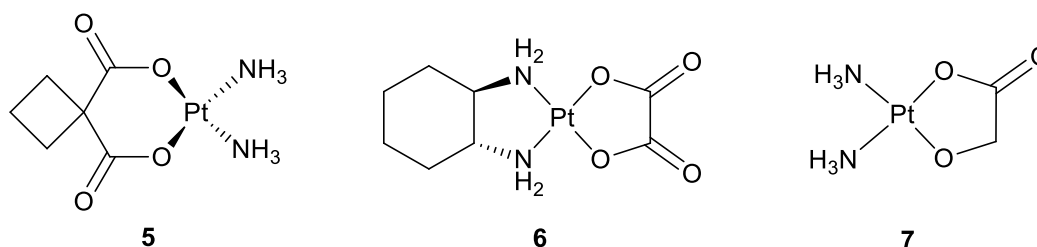


Figura 3: Compostos de platina utilizados no tratamento do câncer.

Baseado em semelhanças bioquímicas em termos de metabolismo e recursos de sistemas de proteção entre os tripanosomatídeos e algumas células tumorais (JUNQUEIRA *et al.*, 2011), Kinnamon *et al.* (1979) relataram o primeiro estudo de atividade antitumoral de fármacos contra a Tripanossomíase africana. Nesse estudo, foram avaliados quarenta e nove compostos que apresentam reconhecidas propriedades antitumorais, destes, seis tiveram significativa atividade contra infecções do *Trypanosoma rhodesiense* em camundongos, entre eles, a *cis*-diaminodicloro-platina (**3**), que aumentou o tempo de sobrevivência dos camundongos infectados em 100% quando administrados de forma subcutânea, apesar de apresentar falhas para um efeito curador nos níveis testados e apresentar efeitos citotóxicos mesmo em doses baixas.

Para contornar esta toxicidade, Wysor *et al.* trataram camundongos infectados com o *Trypanosoma rhodesiense* simultaneamente com *cis*-diaminadicloroplatina (II) (**3**), dissulfiram e hidratação. Neste esquema de

tratamento específico, a DDP (3) mostrou ser menos tóxica (7,5%) e curou 92,5% dos camundongos infectados (WYSOR *et al.*, 1982).

Outro complexo de platina usado para o tratamento de camundongos infectados pelo *Trypanosoma congolense* foi descrito por Meshnick *et al.* (1984). O complexo ácido da cis-diaminaplatina(II)-poliglutâmico (DP-PGA) provou ter uma atividade tripanocida *in vivo* marcante. Quando 5 mg/Kg do composto foi administrado durante cinco dias ou 20 mg/Kg do composto foi administrado no primeiro, terceiro e sexto dias, 100% dos camundongos infectados com o *Trypanosoma congolense* foram curados. Em contraste, a cis-platina (CDDP) se mostrou ineficaz em todas as doses testadas. Acredita-se que o complexo tenha uma proporção terapêutica muito maior que os fármacos que não possuem complexos por apresentarem menor toxicidade (MESHNICK *et al.*, 1984).

Várias razões podem comprovar a habilidade do DP-PGA em curar camundongos infectados, como por exemplo, o DP-PGA é menos tóxico que o CDDP e mais compostos de platina podem ser administrados por quilograma de peso corporal. Uma explicação para que o DP-PGA seja menos tóxico que o CDDP é devido ao seu complexo ser uma macromolécula e um poliânion, além de não ser facilmente filtrado na urina (BRENNER, 1981). Consequentemente, pequena quantidade do composto pode entrar em contato com o epitélio tubular renal. Outro fator envolve a seletiva captação do DP-PGA, e não do CDDP, pelo vetor. Como este composto tem uma maior superfície catiônica do que células mamárias (LANHAM, 1970), serão mais suscetíveis a serem revestidos pelo polianiónico DP-PGA do que pelas células mamárias, visto que o DP-PGA está sobre a superfície celular. O elo entre os átomos de platina e os grupos gama-carboxil do PGA, que são relativamente lábeis (ROBERTS; THOMPSON, 1979), podem ser subsequentemente hidrolisados, e os compostos de baixo peso molecular de platina podem ser absorvidos pelo parasito (MESHNICK *et al.*, 1984).

Buscando uma nova tentativa de obter compostos menos tóxicos e com maior atividade tripanocida, Farrell *et al.* relataram um estudo em que a cisplatina associada a outros ligantes, como por exemplo, o [PtCl₂(dac)], demonstrou ter um alto índice terapêutico, maior solubilidade em água, atividade tripanocida *in*

vitro do *Trypanosoma rhodesiense* e menor citotoxicidade quando comparado aos demais complexos testados durante o experimento (FARRELL *et al.*, 1984).

Os primeiros relatos do uso de metais de transição no tratamento da DCH foram mencionados por Brener, ao utilizar sais de ouro, cobre e zinco em ensaios empíricos realizados na fase II (BRENER *et al.*, 1993). Como mencionado anteriormente, a partir da década de 1980, alguns complexos antitumorais foram utilizados como tripanocidas, especialmente compostos de platina (SANCHEZ-DELGADO, ANZELLOTTI, 2004). Dentre os compostos de platina (II) mais promissores, podemos destacar os derivados terpiridínicos (2,2':6'2''-terpiridina) e pentamidínicos, os quais foram eficazes *in vitro* contra as formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi* (LOWE *et al.*, 1999).

Bonse *et al.* (2000) investigaram uma série de dez complexos catiônicos do tipo $[Pt(Yterpy)X]^{n+}$ (Y=H, Cl, 2-piridil, bifenil, 4-Br-fenil ou OEt; X= NH₃, OH⁻, glutationa⁻, 4-picolina, ou 2-hidroxietanotiol; n=1,2) para a inibição da tripanotona redutase do *T. cruzi*. Esse estudo mostrou que a variação no ligante X afeta a inibição, uma vez que a utilização do complexo com carga 2⁺ demonstra maior rapidez na inibição do que os monocátions, e os grupos hidrofóbicos na posição 4 dos ligantes terpiridínicos podem ter uma afinidade para a bolsa hidrofóbica que reveste o sítio ativo da enzima (CUMMINGS, 2009).

A partir dos resultados de Lowe *et al.* (1999) e Bonse *et al.* (2000), as pesquisas evoluíram para a descoberta de novos compostos de platina e de rutênio que demonstraram propriedades interessantes de toxicidade e atividade contra o *T. cruzi*.

Compostos de rutênio

O rutênio tem vários estados de oxidação (Ru⁺², Ru⁺³ e Ru⁺⁴) que podem variar de acordo com as condições fisiológicas. Complexos de rutênio têm o perfil cinético de substituição de ligante semelhante aos dos complexos Pt⁺² em meio aquoso, portanto, são alternativas promissoras aos complexos de platina para moléculas bioativas (YADAV, 2013).

Sánchez-Delgado *et al.* (1993) prepararam complexos de rutênio, utilizando inibidores da síntese de esteróis como ligantes, para avaliar o sinergismo entre metais e fármacos. Neste trabalho, foi avaliada a atividade tripanocida do clotrimazol (CTZ) (**8**), um derivado imidazólico que possui atividade tripanocida periférica, e de seu complexo de rutênio $\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2$. O resultado da atividade tripanocida sobre a forma epimastigota evidenciou que, na mesma concentração, o complexo $\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2$ inibe cerca de 90% a proliferação celular, enquanto o CTZ (**8**) apresentou apenas efeito modesto na inibição do crescimento do parasito. Quando testado sobre a forma amastigota, forma de relevância clínica, o complexo $\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2$ potencializou em dez vezes a erradicação da infecção, além de não ter se mostrado citotóxico nas concentrações testadas (Figura 4).

O cetoconazol (**9**) (CET) é outro inibidor da síntese de esteróis, também foi utilizado como ligante em complexos de rutênio. A atividade tripanocida de complexos do cetoconazol (**9**) com o íon rutênio (II) aumentou consideravelmente, apresentando aproximadamente 70% de inibição da proliferação de formas epimastigotas, quando comparado a 20% do cetoconazol. Quando testado contra forma amastigota, o complexo $\text{RuCl}_3(\text{CET})_2(\text{H}_2\text{O})$ evidenciou destacado aumento na atividade tripanocida com erradicação da infecção em concentrações em torno de 10^{-10} M (NAVARRO *et al.*, 2000) (Figura 4).

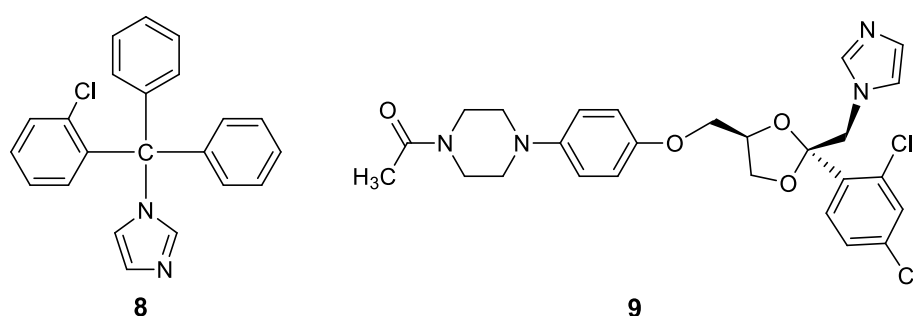


Figura 4: Clotrimazol (**8**) e Cetoconazol (**9**).

A descoberta de que o óxido nítrico desempenha papéis importantes no sistema biológico levou ao desenvolvimento de compostos doadores de óxido nítrico como agentes terapêuticos. O controle da infecção por *T. cruzi* nos

hospedeiros vertebrados depende da ativação de macrófagos e da produção de NO, que está envolvida na destruição intracelular do parasito (SILVA *et al.*, 2003). Deste modo, a modulação farmacológica da resposta imune do hospedeiro no parasito por meio de controle dos níveis de NO ganhou enorme interesse como um potencial alvo terapêutico (MAYA *et al.*, 2007). Silva *et al.* sintetizaram e avaliaram a atividade tripanocida *in vitro* e *in vivo* de diversos complexos de rutênio doadores de NO (SILVA *et al.*, 2007, SILVA *et al.*, 2009 e SILVA *et al.*, 2010). Como destaque, os complexos *cis*-[Ru(NO)(bpy)₂imN](PF₆)₃ e *cis*-[Ru(NO)(bpy)₂SO₃](PF₆)₃, na dose de 385 nmol.kg⁻¹, foram responsáveis pela sobrevivência de 80 e 60%, respectivamente, dos camundongos infectados, e erradicaram as formas amastigotas do tecido do coração desses camundongos. Esses complexos exibiram atividade tripanocida com doses cerca de 1000 vezes menores que o Bz.

Fernández (2015) sintetizou três novos complexos rutênio (II)-ciclopentadienil, utilizando tiosemicarbazonas com relevante atividade tripanocida como ligantes, e avaliou seus perfis tripanocidas na forma tripomastigota do *T. cruzi*. O complexo mais ativo (R₂) com IC₅₀ = 0,41 μM elevou cerca de 45 vezes a atividade tripanocida da tiosemicarbazona (IC₅₀ = 18,5 μM) e ainda cerca de 49 vezes maior que a do Nifurtimox (**2**) (IC₅₀ = 20,1 μM) (SARNIGUET *et al.*, 2014), além de um excelente índice de seletividade (IS), superior a 49 (IS = IC₅₀ macrófago/ IC₅₀ *T. cruzi*). Estes complexos foram muito mais ativos que os complexos de Ru (II), desenvolvidos anteriormente com os mesmos ligantes (DEMORO *et al.*, 2013), e, até onde sabemos, o derivado R₂ é o complexo metálico mais ativo já reportado (Figura 5).

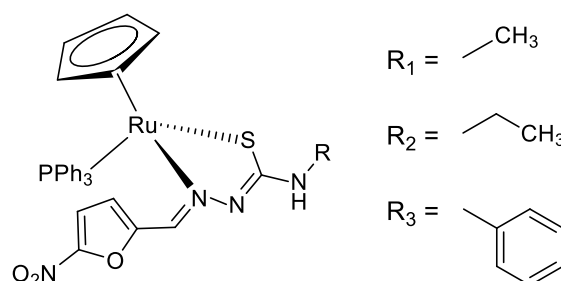


Figura 5: Complexos rutênio (II)-ciclopentadienil, utilizando tiosemicarbazonas como ligantes.

Conclusão

De um modo geral, a quimioterapia da DCH ainda possui grandes desafios pela frente, destacando a busca de novos fármacos eficazes e a necessidade de uma quimioterapia não agressiva. Após mais de um centenário de sua descoberta, a DCH segue como um problema de saúde pública em todos os países da América Latina. A fase crônica permanece sem alternativas de tratamento, apresentando um número crescente de pacientes em países desenvolvidos não endêmicos.

Não obstante, novos programas de pesquisas utilizando complexos de platina e rutênio à base de óxido nítrico têm apresentado significativa relevância na atividade anti-*T.cruzi* em testes *in vitro* e *in vivo*. Sendo assim, estes complexos estão sendo propostos e ao longo de estudos aprimorados para, enfim, se obter uma alternativa terapêutica para o tratamento da DCH.

Atualmente, a iniciativa de grupos de pesquisa vem colaborando acentuadamente para o tratamento deste mal que atinge muitos países e que ainda é um preocupante e grave problema de saúde pública, mas, com a descoberta de novas moléculas e as contribuições da química inorgânica, orgânica e medicinal, a chance para um tratamento eficaz se torna cada vez mais concreta.

Referências bibliográficas

ARNESANO, F., NATILE, G. Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 253: 2070-2081, 2009.

BARNAD, C. F. J. *et al.* Second generation anticancer platinum compounds. *Chemistry in Britain*. v. 22, n. 11: 1001-1004, 1986.

BONSE, S. *et al.* (2,2':6',2"-Terpyridine)platinum(II) Complexes Are Irreversible Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* Trypanothione Reductase but not of Human Glutathione Reductase. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 43, n. 25: 4812-4821, 2000.

BRENER, Z. *et al.* An experimental and clinical assay with ketoconazole in the treatment of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 88, n. 1: 149-153, 1993.

BRENNER, B. M., *et al.* Glomerular filtration. *Kidney International*, p. 289-327, 1981.

CHAGAS, C. Nova tripanosomíase humana - Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* gen. nov. sp. nov., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 1: 159-218, 1909.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - a background article. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 102, n. 1: 113-122, 2007.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 104, supl.1: 31-40, 2009.

CUMMINGS, S. D. Platinum complexes of terpyridine: Interaction and reactivity with biomolecules. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 253, n. 9+10: 1495-1516, 2009.

DEMORO, B. *et al.* Potential mechanism of the anti-trypanosomal activity of organoruthenium complexes with bioactive thiosemicarbazones. *Biological Trace Elements Research*, v. 153, n. 1-3: 371-381, 2013.

DIAS, J. C. P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 23, n. 1: 13-22, 2007.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. Epidemiologia. In JCP Dias, JR Coura (eds), *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, p. 33-66, 1997.

DOENÇA de Chagas. DNDi. Drugs for Neglected Diseases *initiative*. Disponível em: <www.dndial.org>. Acesso em: 13 maio 2015.

FARREL, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coordination Chemistry. Reviews*. v. 232: 1-4, 2002.

FERNANDEZ, M. Novel ruthenium(II) cyclopentadienyl thiosemicarbazone compounds with antiproliferative activity on pathogenic trypanosomatid parasites. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v 153: 306-314, 2015.

GUTTERIDGE, W. E. Existing chemotherapy and its limitations. *British Medical Bulletin*, v. 41, n.2: 162-168, 1985.

JUNQUEIRA, C. *et al.* *Trypanosoma cruzi* as an effective cancer antigen delivery vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. v. 108: 49, 2011.

KAUFFMAN, G. B. *et al.* Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of cisplatin. *Platinum Metals Review*, v. 54, n. 4: 250-256, 2010.

KINNAMON, K. E. *et al.* Activity of Antitumor Drugs Against African Trypanosomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 15, n. 2: 157-160, 1979.

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO (LAFEPE). Disponível em: <<http://www.lafepe.pe.gov.br>>. Acesso em: 7 out. 2014.

LANHAM, S.; GODFREY, D. Isolation of Salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE-cellulose. *Experimental Parasitology*, v. 28, n. 3: 521-534, 1970.

LOWE, G. *et al.* Cytotoxicity of (2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) complexes to *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, and *Trypanosoma brucei*. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 42, n. 6: 999-1006, 1999.

MAGNUS, G. 'Uebereinige Verbindungen des Platinchlorürs', *Poggendorff's Ann. Phys. Chem.*, v.80, p.239, 1828; translated into English as: 'Some Compounds of Platinous Chloride', in G. B. Kauffman, "Classics in Coordination Chemistry, Part 2: Selected Papers (1798–1899)", *Classics of Science*, v.7, Dover Publications, New York, N, p. 7–20, 1976.

MAYA, J. D. *et al.* Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with mammalian host. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A: Molecular & Integrative Physiology*. v.146A, n. 4: 601–620, 2007.

MELOS, J. L. R.; ECHEVARRIA, A. Sistemas Enzimáticos de Tripanossomatídeos como Potenciais Alvos Quimioterápicos. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 4: 374-392, 2012.

MESHNICK S. R., *et al.* Capacity of a *Cis*-Diammineplatinum(II)-Polyglutamic Acid Complex to Cure *Trypanosoma congolense* Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 25, n. 2: 286-288, 1984.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica Doença de Chagas Aguda por transmissão oral. 2007.

NATILE, G.; COLUCCIA, M.; Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*. p. 216-217, 2001.

NAVARRO, M. *et al.* Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical disease. Part. 5. synthesis and characterization of new Ru (II) and Ru (III) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*. *Polyhedron*, v.19, n. 22-23: 2319-2325, 2000.

RASSI, A. JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. *Lancet*, v. 375, n. 9723: 1388-1402, 2010.

ROBERTS, J. J.; THOMPSON, A. J., The mechanism of action of antitumor platinum compounds. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, v. 22: 71-133, 1979.

ROSENBERG, B. *et al.* Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, v. 205, n. 4972: 698-699, 1965.

SARNIGUET, C. Water-soluble ruthenium complexes bearing activity against protozoan parasites. *Biological Trace Element Research*. v. 159, n. 1-3: 379-392, 2014.

SÁNCHEZ-DELGADO *et al.* Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 1. Enhancement of the efficacy of clotrimazole against *Trypanosoma cruzi* by complexation to ruthenium in $\text{RuCl}_2(\text{clotrimazole})_2$. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 36, n. 14: 2041-2043, 1993.

SANCHEZ-DELGADO, R. A.; ANZELLOTTI, A. Metal complexes as chemotherapeutic agentes against tropical disease: *Trypanosomiasis, malária* and *leishmaniasis*. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 1: 23-30, 2004.

SCOTTI, L. *et al.* Multi-Target Drugs for Neglected Diseases. *Current Pharmaceutical Design*. v. 22, n. 21: 3135-3163, 2016.

SILVA, J. J. N., *et al.* Novel ruthenium complexes as potential drugs for Chagas's disease: enzyme inhibition and *in vitro/in vivo* trypanocidal activity. *British Journal Pharmacology*, v.160, n. 2: 260-269, 2010.

SILVA, J. J. N. *et al.* *In vitro* and *in vivo* antiproliferative and trypanocidal activities of ruthenium NO donors. *British Journal Pharmacology*. v. 152, n. 1: 112-121, 2007.

SILVA, J. J. N. *et al.* Experimental chemotherapy against *Trypanosoma cruzi* infection using ruthenium nitric oxide donors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.53, n. 10: 50-58, 2009.

SILVA, J. S. *et al.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of Chagas' disease. *Frontiers in Bioscience*. v.8: S314-S315, 2003.

SOEIRO, M. N. C.; DE CASTRO, S. L. Screening of Potential anti-*Trypanosoma cruzi* Candidates: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Open Medicinal Chemistry Journal*. v. 5: 21-30, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First, WHO report on neglected tropical diseases. http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/ (Accessed April 10, 2016).

WYSOR, M. S. *et al.* Cure of Mice Infected with *Trypanosoma rhodiense* by *cis*-Diamminedichloroplatinum (II) and Disulfiram Rescue. *Science*. v.217, n. 4558: 454-456 1982.

YADAV, A. *et al.* Regression of Lung Cancer by Hypoxian-Sensitizing Ruthenium Polypyridil Complexes. *Molecular Cancer Therapeutics*. v.12, n. 5: 643-653, 2013.