VII EAITI 2017 ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO TECNOLÓGICA E INOVAÇÃO
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA | 09 e 10 de novembro de 2017

SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO (-)-CANFENO, AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE E ATIVIDADE ANTI-*Mycobacterium tuberculosis*

Larissa Fernanda Rufino dos Santos (PIBITI/CNPq/Universidade Estadual de Maringá), Mariana Regina Passos de Souza (Universidade Estadual de Maringá), Regiane Bertin de Lima Scodro (Universidade Estadual de Maringá)

Prof. Dra. Rosilene Fressatti Cardoso, rfressatticardoso@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina.

Microbiologia 2.12.01.02-1 Bacteriologia.

Palavras-chave: tuberculose, tiossemicarbazonas, (-)-canfeno, citotoxicidade, REMA.

Resumo

Diante do aumento de isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos fármacos usados no tratamento da tuberculose e a necessidade de novos fármacos, este trabalho avaliou a atividade anti-*M. tuberculosis* de tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno. Três tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno apresentaram como bons candidatos a fármacos anti-tuberculose, tanto pela sua atividade anti-*M. tuberculosis* quanto pela baixa toxicidade em células VERO.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa conhecida há séculos e que ainda constitui um grave problema de saúde pública mundial com 10,4 milhões de casos novos da doença e aproximadamente 1,8 milhões de óbitos, em 2015[1]. Considerando-se que os fármacos utilizados na terapêutica atual da TB apresentam alta toxicidade e, além disso, algumas cepas de *M. tuberculosis* são resistentes a esses fármacos, torna-se necessário a pesquisa de novos medicamentos menos tóxicos e mais eficazes para o tratamento da TB. Neste sentido, o presente estudo determinou a atividade anti-*M. tuberculosis* e a citotoxicidade de tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno, uma vez que já foi descrito na literatura atividades biológicas que envolvem tiossemicarbazonas.

Material e Métodos

Dezoito tiossemicarbazonas foram sintetizadas a partir da tiossemicarbazida obtida do isotiocianato de (-)-canfeno[3]. Para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno em *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ e em isolados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes aos fármacos anti-TB, foi utilizado a técnica de REMA (*Resazurin Microtiter Assay Plate*)[2]. A citotoxicidade, determinação do Indice de seletividade (IS), foi avaliada em células epiteliais VERO (ATCC CCL81) utilizando 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT)[4,5].

Resultados Obtidos

Das tiossemicarbazonas testadas, quatro apresentaram valores de CIM bastante promissores: **(5e)** *2*-hidroxido-benzaldeído-tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno (CIM 7,8 µg/mL), **(5g)** 4-tercbutil- benzaldeído-tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno (CIM 3,9 µg/mL), **(6)** 2-nitro-5-tiofenocarboxaldeído-tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno (CIM 7,8 µg/mL) e **(7)** 2-nitro-5-furano-carboxaldeído tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno (CIM 7,8 µg/mL). No entanto, somente as substâncias (**5g**) (21,36), (**6**) (31,62) e **(7)** (26,92) apresentaram valores de índice de IS satisfatórios e foram também avaliadas frente isolados cínicos de *M. tuberculosis* resistente aos fármacos anti-TB (Tabela 1).

Tabela 1. Concentração inibitória mínima (CIM) de tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno em isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos fármacos antituberculose

Isolados clínicos	Perfil de sensibilidade	CIM (µg/mL)		
		(5g)	(6)	(7)
BRF04	INH^R	15,6	7,8	15,6
3614	INH^R, RIF^R, EMB^R, SM^R, ETH^R	31,2	7,8	15,6
71A	INH^R, RIF^R	31,2	7,8	15,6
73A	INH^R, RIF^R	7,8	7,8	15,6
19RP	INH^R, RIF^R, EMB^R	15,6	7,8	15,6

^{R}: resistente; INH: isoniazida; RIF: rifampicina; EMB: etambutol; SM: estreptomicina; ETH: etionamida.

Conclusão

Dentre as tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno testadas, três se apresentaram como bons candidatos a fármacos anti-TB, tanto pela sua atividade anti-*M. tuberculosis* quanto pela baixa toxicidade em células VERO. Estudos adicionais tais como combinações com fármacos anti-TB e atividade em micobactérias não-tuberculosas estão sendo feitos a fim de elucidar melhor essas moléculas.

Agradecimentos

Ao CNPq pela concessão de bolsa PIBITI, à organização do evento.

[1]WHO, 2016 Global Tuberculosis Report 2016; [2]PALOMINO JC et al. *Antimicrob Agents Chemother,* **2002**, 46(8), 2720-2722; [3]MOSMANN T. *J Immunol Methods*, **1983**, 65, 55–63; [4]OLIVEIRA CG, 2013. Síntese e caracterização de complexos de metais da primeira série do bloco d com Tiossemicarbazonas para investigar seu potencial contra *Mycobacterium tuberculosis*, p.91; [5]ORME I. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, 45, 1943-1946.