



AValiação DO POTENCIAL TERAPêUTICO ANTI-TRYPANOSOMA CRUZI DE UMA COMBINAÇÃO TRIPLA DE FÁRMACOS

MILENA ROCHA; GABRIELLA MARTINIANO PEREIRA; LÍVIA DE FIGUEIREDO DINIZ CASTRO

Introdução: A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanossoma cruzi*, é endêmica em diversos países da América Latina, incluindo o Brasil, onde induz elevada morbimortalidade. O tratamento etiológico de referência, com benznidazol, é efetivo no tratamento da fase aguda da infecção, porém apresenta eficácia limitada durante a fase crônica, a qual cursa com danos consideráveis ao coração e ao trato digestório. Ainda, o esquema terapêutico longo e as numerosas reações adversas motivam a descontinuação do tratamento em muitos casos. Na busca por as alternativas de tratamento, destacam-se o reposicionamento e a combinação de fármacos, estratégias já utilizadas para outras doenças infecciosas e que podem possibilitar o desenvolvimento de terapias mais efetivas com menor tempo e custos. **Objetivos:** Avaliar o potencial citotóxico e atividade anti- *T. cruzi* da combinação de fexinidazol-sulfona, amiodarona e ravuconazol *in vitro*. **Metodologia:** 1×10^4 células HepG2 (linhagem isolada de carcinoma hepatocelular humano), foram semeadas em placas de 96 poços. Após 24 horas, foram incubadas com fexinidazol-sulfona ($200 \mu\text{M}$ a $6,25 \mu\text{M}$), amiodarona ($100 \mu\text{M}$ a $3,12 \mu\text{M}$) e ravuconazol (3000 nM a $93,75 \text{ nM}$), isoladamente ou combinados. A viabilidade celular foi aferida após 72 horas utilizando resazurina. Para avaliação da atividade tripanossomicida, concentrações não citotóxicas, isoladamente e em combinação, foram incubadas por 24 horas com formas tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi* (3×10^5 parasitos por poço). A mortalidade foi aferida por contagem em câmara de Neubauer. Os experimentos foram realizados no mínimo duas vezes e utilizando três replicatas. **Resultados:** O fexinidazol-sulfona e o ravuconazol não interferiram na viabilidade das células HepG2. A amiodarona ocasionou inibição significativa, sendo a concentração de $41,7 \mu\text{M}$ citotóxica para 50% das células. Quando os fármacos foram utilizados em combinação não houve alteração do perfil de citotoxicidade. Com relação à atividade anti- *T. cruzi*, a mortalidade média observada para a maior concentração de amiodarona ($12,5 \mu\text{M}$), fexinidazol-sulfona ($25 \mu\text{M}$) e ravuconazol ($1 \mu\text{M}$), isoladamente, foi, respectivamente de 66%, 50% e 20%, enquanto combinadas induziram 90% de mortalidade. **Conclusão:** Os dados sugerem potencial efeito positivo na atividade tripanossomicida resultante da combinação tripla, na ausência de toxicidade adicional para células hospedeiras.

Palavras-chave: Doença, Sinergismo, Negligenciadas, Trypanossoma, Combinação.