Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2012;33(1):9-16
ISSN 1808-4532

Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica

Keyla Emanuelle Ramos Silva[1,2]; Rosali Maria Ferreira Silva[1,3]; Salvana Priscylla Manso Costa[1]; Larissa Araujo Rolim[1]; Maria do Carmo Alves Lima[1]; Pedro José Rolim-Neto[1*]

[1]Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, Brasil.
[2]Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia , Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus, Brasil.
[3]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará – UFPA, Belém, Brasil.

RESUMO

A esquistossomose mansônica é classificada pelo Ministério da Saúde como uma doença negligenciada, causada pelo trematódeo intravascular *Schistosoma mansoni*. As precárias condições de higiene estão diretamente relacionadas às áreas endêmicas, bem como à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico. Na atualidade, o praziquantel é o fármaco de escolha utilizado para o tratamento dessa patologia. No entanto, o mesmo é relativamente tóxico devido à sua baixa solubilidade, além de relatos acerca de parasitas resistentes ao tratamento. Nesse contexto, faz-se necessário buscar novas alternativas terapêuticas que possam ser utilizadas no tratamento dessa doença. Esta revisão trata da busca por uma nova quimioterapia e sugere a possibilidade de que formas mais adequadas de vetorização de medicamentos já existentes sejam capazes de associar vantagens terapêuticas ao fármaco de escolha para o tratamento proposto, de forma que a população infectada receba seus benefícios.
Palavras-chave: Esquistossomose. *Schistosoma mansoni*. Quimioterapia. Novas Alternativas Terapêuticas.

INTRODUÇÃO

A esquistossomíase é uma doença que existe há milhares de anos, fato este comprovado por escritos sobre ovos calcificados de *Schistosoma mansoni* em rins de múmias egípcias (Parise-Filho & Silveira 2001).

Grande parte da população acometida reside em áreas endêmicas, relacionadas com precárias condições de higiene e inadequados recursos sanitários, estando essa endemia associada à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico. Essas áreas situam-se principalmente em comunidades rurais; porém, as áreas acometidas encontram-se em processo de expansão, passando a envolver cada vez mais os centros urbanos, assim como áreas litorâneas (Barbosa et al., 2000, 2001; Rouquayrol & Almeida-Filho 2003; Almeida et al., 2008).

Atualmente, a Oxaminiquine e o Praziquantel são os fármacos utilizados para o tratamento das esquistossomoses; contudo, ambos apresentam limitações, como baixa eficácia no tratamento da esquistossomose mansônica aguda, baixa atividade sobre o *S. mansoni* na forma imatura e falha em tratamentos devido à ocorrência de resistência ou tolerância a esses fármacos (Frezza et al., 2007).

Esquitossomose

Esquistossomose constitui um grande problema de saúde pública por estar associado à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico, que geram a necessidade de utilização de águas naturais contaminadas para o exercício da agricultura, trabalho doméstico e/ou lazer (Katz & Peixoto, 2000). É causada pelo trematódeo *S. mansoni*, cujas formas adultas habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro (vertebrado/homem) e as formas intermediárias (esporocistos primários, esporocistos secundários, cercárias) se desenvolvem em caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria*. Inicialmente, a doença é assintomática, podendo evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente a óbito (Ministério da Saúde, 2010).

O agente etiológico da esquistossomose é o *S. mansoni*, um helminto pertencente à classe dos *Trematoda*, família *Schistossomatidae* e gênero *Schistosoma*. São vermes digenéticos, delgados, de coloração branca e sexos separados, em que a fêmea adulta, mais alongada, encontra-se alojada no canal ginecóforo do macho (Brasil, 2005).

A presença de *Biomphalaria glabrata,* associada à presença de indivíduos com esquistossomose, pode estabelecer a endemia esquistossomótica, uma vez que a espécie é o mais importante vetor do *S. mansoni* nas Américas devido ao alto potencial biológico de infecção natural e vasta distribuição (Barbosa et al., 2000; Paraense, 1972, 1963).

No Brasil, o *B. glabrata* encontra-se da Região Nordeste, ao longo da faixa costeira e áreas interiores adjacentes dos Estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe até o sudeste da Bahia.

Autor correspondente: Pedro José Rolim-Neto - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) - Departamento de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal de Pernambuco - Av. Prof. Arthur de Sá, s/n CEP. 50.740-521 - Cidade Universitária - Recife - PE - Brasil - tel/fax: (81) 32721383 - e-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

Na Região Sudeste, atinge a parte de Minas Gerais, o leste do rio São Francisco e o norte do Espírito Santo. Existem também focos periféricos isolados deste molusco no Maranhão, Pará, Goiás, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul (Couto, 2005).

Clinicamente, a esquistossomose pode ser classificada em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, observam-se dois sintomas bem característicos: a dermatite cercariana, provocada pela penetração das cercárias na pele, e a febre Katayama. A dermatite cercariana tem sua intensidade variável desde um quadro assintomático até o surgimento de dermatite urticariforme, com erupção papular, eritema, edema e prurido, perdurando até cinco dias após a infecção. Já a febre Katayama surge de três a sete semanas após a exposição, caracterizada por febre, anorexia, dor abdominal e cefaleia, diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca (Pordeus et al., 2008; Barbosa et al., 2004).

Na forma crônica, observa-se a preservação relativa da função hepática, predominando os sintomas decorrentes de hipertensão portal, caracteristicamente independente da ocorrência de lesão hepatocelular. No fígado, o substrato anatômico da doença, que leva à forma letal da esquistossomose *mansoni* com o quadro de hipertensão portal, é a extensa fibrose dos espaços periportais, a qual faz parte do processo de cicatrização que se segue à reação inflamatória granulomatosa aguda, ao redor dos ovos de *Schistosoma* aprisionados nos pequenos vasos hepáticos (Sales et al., 2009; Couto et al., 2008; Soares et al., 2007)

Sintomas pulmonares da esquistossomose podem apresentar-se como dispneia e tosse seca, mas a progressão para hipertensão pulmonar só ocorre em alguns casos. Formas pulmonares atípicas, como a pseudoneoplásica, são pouco frequentes e causam dificuldades quanto ao diagnóstico diferencial. No entanto, deve-se considerar a esquistossomose diante de problemas pulmonares, principalmente em áreas endêmicas (Rodrigues et al., 2009).

Têm-se relatos também do grave comprometimento neurológico durante a fase pós-infecciosa em doentes não imunes (Lambertucci et al., 2008). Na infecção primária por *S. mansoni,* relatou-se encefalite aguda e vasculite cerebral (Jaréguiberry et al., 2007); no entanto, a neuroesquistossomose assintomática parece ser mais frequente em associação com as formas mais graves da infecção crônica. Já a mielorradiculopatia esquistossomótica é a mais grave e incapacitante forma ectópica da infecção por *S. mansoni*. Os sinais e sintomas iniciais da doença incluem: dor lombar e/ou dor em membros inferiores, paraparesia, disfunções urinária e intestinal e impotência nos homens (Lambertucci et al., 2009; Silva, 2008).

Em 1953, o Governo Federal realizou uma Campanha contra a Esquistossomose, sendo este o passo inicial do governo na tentativa de erradicar essa protozooze. Em 1956, o Instituto Nacional de Endemias Rurais (INERu) originou-se da Lei nº. 2743 de 6 de março, que criou o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu) no Ministério da Saúde. Sua estrutura organizacional era constituída pelo Núcleo Central de Pesquisas da Guanabara, Centro de Pesquisas René Rachou (MG), Núcleo de Pesquisas da Bahia e Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (PE). Só no ano de 1970 foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) através do Decreto nº. 66623 de 22 de maio e, em 1975, foi implementado o Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), que, cinco anos depois, passou a ser chamado de Programa de Controle da Esquistossomose (PCE). Em 1990, houve a criação da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), que ficou responsável pelo PCE. Desde 1993, vem sendo implementada a descentralização das ações de controle da esquistossomose, intensificando-se a partir de 1999 e 2000, quando as Secretarias Municipais passaram a assumir gradativamente o controle dessa endemia em seu território (Fiocruz, 2010; Brasil, 2005).

Segundo dados da FUNASA, através do Programa de Controle da Esquistossomose, têm-se os seguintes dados em relação à positividade para parasitose em todas as regiões do País, no período de janeiro de 2007 a setembro de 2009 (Tabela 1) (DATASUS, 2010).

Tabela 1: Quadro epidemiológico da Esquistossomose por Região. Dados do PCE – Programa de Controle da Esquistossomose no período de Jan/2007-Set/2009

REGIÃO	POPULAÇÃO AVALIADA	EXAMES POSITIVOS	PESSOAS TRATADAS
Região Norte	88.889	1.381	1.340
Região Nordeste	6.287.404	315.826	289.126
Região Sudeste	3.821.588	148.426	136.310
Região Sul	125.782	1.283	1.278
Região Centro-Oeste	1.846	11	11
TOTAL	10.325.509	466.927	428.065

Fonte: DATASUS, 2010

Desde o início da década de 1950 até o presente tem-se observado reduções nas prevalências de infecção, detectadas mediante inquéritos coproscópicos populacionais. Entretanto, tem ocorrido uma maior distribuição espacial, com o processo de urbanização e migração, o que pode ser amenizado por meio de investimentos em saneamento básico.

Alterantivas terapêuticas para o tratamento da esquistossomose

O tratamento medicamentoso da esquistossomose é sempre limitado pela dificuldade do reduzido número de quimioterápicos disponíveis que exibissem eficácia, segurança e grande tolerabilidade. No início, foram utilizados o tartarato de potássio e antimônio, tartarato emétic - introduzido em 1918 - seguido pelo dimercaptosuccinato de sódio e antimônio e o di-(pirocatecol-2,4-dissulfonato) de sódio e antimônio, conhecido como estibofeno (Katz & Coelho, 2008).

Os derivados antimoniais, apesar de atuarem com eficácia contra as três principais espécies do gênero *Schistosoma*, o *S. mansoni*, o *S. haematobium* e o *S. japonicum*, deixaram de ser usados no tratamento desta helmintose por ocasionarem inúmeros efeitos colaterais, como a trombocitopenia e outras discrasias sanguíneas (Novaes et al., 1999; Christopherson, 1918).

Posteriormente, foram utilizados o cloridrato de 1-*N*-b-dietil-amino-etil-amino-4-metil-9-tioxantona, a lucantona e seu metabólito principal, 1-*N*-b-dietil-amino-etil-amino-4-(hidroximetil)-9-tioxantona, a hicantona, que é eficaz, especificamente, contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium,* e também o fármaco 1-(5-nitro-2-tiazolil) imidazolidina-2-ona, o niridazol, eficaz contra o *S. haematobium* e o *S. japonicum*. Esses fármacos estão em desuso na terapia medicamentosa da esquistossomose devido a graves reações adversas, tais como lesões hepáticas e renais, convulsões, psicoses, alucinações visuais e auditivas, estados confusionais e outros efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central (Katz & Coelho, 2008).

Atualmente, dois fármacos têm sido amplamente utilizados no tratamento da esquistossomose: oxamniquine e praziquantel.

O praziquantel, conhecido estruturalmente como (±)- 2- ciclo- hexilcarbonil-1, 2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona, age, com eficácia, contra outros trematódeos e alguns cestódeos, exibindo atividade farmacológica muito superior à da oxamniquina, que age somente contra o *S. mansoni* e, principalmente, contra os machos adultos (Doenhoff et al., 2008).

Em pesquisa conjunta, realizada pelas indústrias E. Merck® e Bayer A.G.® em 1972, selecionou-se o praziquantel por exibir baixa toxicidade, maior eficácia e tolerabilidade entre outros compostos análogos testados (Novaes et al., 1999).

O praziquantel tem sido estudado experimentalmente em animais desde 1975, mostrando-se altamente eficaz contra infestações de várias espécies de trematódeos e cestódeos, principalmente: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. matheei*, *S. bovis*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta* e *Diphyllobothrium latum*, *Cysticercus bovis* e *Cysticercus cellulosae*, *Echinochasmus fujianensis*, *Opisthorchis viverrini*, atuando contra os vermes maduros, imaturos e na fase larval dos cestódeos (Novaes et al., 1999).

A ação anti-helmíntica do praziquantel deve-se provavelmente à inibição da bomba Na^+-K^+ dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e divalentes, principalmente ao cálcio, que leva à intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espática. Como consequência, os helmintos se separam dos tecidos do hospedeiro e são rapidamente deslocados das veias mesentéricas para o fígado, ao passo que os helmintos intestinais são expelidos (Cioli, 1998).

Rocha et al., (1981) tentaram controlar o *Hymenolepis nana* em uma comunidade fechada, utilizando-se o praziquantel em repetidos tratamentos. Apesar da elevada percentagem de cura e dos vários tratamentos realizados, não foi possível o controle da himenolepíase.

Emanuel & Prata (1983) averiguaram se um aumento da dose de praziquantel de 50 para 70 mg/kg no tratamento de pacientes menores de 15 anos de idade seria acompanhada de maior eficácia terapêutica e qual seria a tolerância a essa dose mais alta. Com a dose de 50 mg/kg curaram-se 59,0% das crianças e, com a dose de 70 mg/kg, 73,7%. Quanto à tolerância, não houve diferença entre as duas doses estudadas, ressaltando apenas que o praziquantel apresentado em cápsulas mostrou melhor aceitabilidade pelas crianças do que sob a forma de comprimidos laqueados.

A oxamniquina apresenta menor custo em relação ao praziquantel (Korokolvas, 1999). É ativa nas formas intestinal e hepatesplênica de infecções causadas exclusivamente pelo *S. mansoni*, espécie única no Brasil (Tzisin & Bronshtin, 1986). Foi lançada no Brasil pelos laboratórios Pfizer®, sob o nome de Mansil®, para as formas farmacêuticas cápsulas e suspensão (DEF, 1999; Korolkovas, 1999). E obtida em 1972 por Kaye e Woolhouse por meio de hidroxilação microbiana da tetraidroquinolina. Estruturalmente, corresponde ao (±)-1,2,3,4 – tetraidro-2-[(isopropilamino)metil]-7-nitro-6-quinolinometanol (Parise-Filho et al., 2001).

Almeida et al. (2008) sintetizaram o derivado 6-formil-oxamniquina - obtido por oxidação da oxamniquina com dióxido de manganês em diclorometano, à temperatura ambiente, por 24 horas - e avaliaram sua atividade biológica. Sua obtenção foi confirmada por espectrofotometria na região de infravermelho e espectroscopia de RMN ^{13}C e ^{1}H, apresentando atividade similar quando comparada à oxamniquina comercial (Mansil®). A substituição do grupo metilhidroxil pela função aldeído não alterou a sua atividade. Neste trabalho, sugeriu-se a importância do substituinte OH (hidroxila) no mecanismo de ação, uma vez que o derivado aldeídico obtido apresentou equivalente atividade biológica.

Em decorrência de um possível desenvolvimento de tolerância ou resistência ao praziquantel, busca-se a pesquisa e produção de novas drogas para prevenção e cura da esquistossomose mansoni (Lescano et al., 2004).

Tártaro emético, por exemplo, uma droga de longa data descartado, foi recentemente reconsiderada para o tratamento da esquistossomose como lipossoma conjugado. Aparentemente, a nova forma de apresentar a droga não só reduz a atividade toxicidade, mas alargado as fases tardias da infecção parasitária em camundongos (Ribeiro- dos-Santos et al., 2006).

Devido ao praziquantel (PZQ) e à oxamniquina apresentarem limitações quanto à ação e casos de resistência ou tolerância, são necessários os estudos de novas alternativas que visam melhorar os fármacos já existentes, com a incorporação destes em lipossomas. Frezza et al., em 2007, verificaram a ação do praziquantel incorporado a lipossomas (lip.PZQ) sobre os ovos de *S. mansoni*, linhagem BH em camundongos *Mus musculus* (*Swiss*-SPF). Para tanto, foram testadas quatro doses de praziquantel e lip.PZQ (47, 60, 250 e 300 mg/kg), sendo que parte dos camundongos foi tratada após 30 dias de infecção e outra após 45 dias. A análise do oograma mostrou que a dose 300 mg/kg administrada no 45º dia de infecção foi mais eficaz, pois reduziu a oviposição pelas fêmeas de *S. mansoni*.

Em virtude do praziquantel possuir baixa solubilidade, o que leva os pacientes a ingerirem grande quantidade do medicamento, Jesus et al. (2001) propuseram a utilização da β-ciclodextrina como carreador capaz de melhorar a biodisponibilidade do praziquantel. Devido à sua cavidade hidrofóbica, em forma de cone, a β-ciclodextrina (β-CD) pode acomodar moléculas lipofílicas, melhorando,

assim, sua solubilidade. Os autores avaliaram, inicialmente, através de métodos computacionais, qual ciclodextrina se complexaria com maior eficácia à molécula do praziquantel de acordo com o tamanho da molécula deste fármaco. Sendo obtidos complexos de PZQ/β-CD na razão molar 1:1 e caracterizados por calorimetria exploratória diferencial (DSC), a toxicidade foi testada em experimentos de hemólise.

Maragos et al., (2009) também verificaram o aumento da solubilidade em água do Praziquantel por complexação com β-ciclodextrina e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD). Apesar da complexação PZQ com β-CD ter sido relatada na literatura, a interação do PZQ com HP-β-CD é investigada pela primeira vez. Foram utilizadas a malaxagem e a liofilização para a formação do complexo de inclusão (sistemas binários), enquanto que a solubilidade foi determinada por espectroscopia de UV.

A solubilidade do PZQ foi aumentada por um fator de quatro, na presença de ambas as β-CD e HP-β-CD. Portanto, a melhoria na solubilidade aquosa foi observada em relação ao fármaco que provavelmente deverá ter a biodisponibilidade oral melhorada. Além disso, melhora na solubilidade do PZQ por complexação HP-β-CD possivelmente permitirá a administração intravenosa de PZQ (Maragos et al., 2009).

Polímeros solúveis em água, como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulose (CMC), etc, têm sido relatados previamente para aumentar a complexação de várias moléculas da droga com ciclodextrinas. (Ribeiro et al., 2005).

No entanto, apesar de existirem dados na literatura que relatam que o PVP aumenta a solubilidade e a taxa de dissolução do PZQ por complexos formados entre a droga e polímero, a presença de PVP não afetou nem a capacidade de solubilização, nem a afinidade de complexação de ambos os complexos com β-CD e HP-β-CD para o PZQ, somente quando o polímero esteve presente na concentração de 0,5%, em que um ligeiro, mas, estatisticamente, não significativo aumento de β-CD e HP-β- CD na capacidade de solubilização foi observado (Maragos et al., 2009).

Nanopartículas poliméricas têm recebido grande atenção como potenciais sistemas de liberação controlada de fármacos pouco solúveis. Polímeros biodegradáveis são extensivamente usados no desenvolvimento desses sistemas e os poliésteres como ácido poliláctico; o poliglicólico e seus copolímeros, como o ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA), são os mais usados, considerando-se sua biocompatibilidade e biodegradação. Mainardes et al., (2006) utilizaram análise térmica para caracterizar nanopartículas de PLGA contendo um fármaco hidrofóbico, o praziquantel. Os resultados mostraram que o fármaco apresentou-se em estado amorfo ou em fase cristalina desordenada de dispersão molecular na matriz polimérica, e que o processo de microencapsulação não interferiu na estrutura química do polímero e manteve a integridade estrutural do fármaco.

Como mencionado em linhas anteriores, Praziquantel é atualmente fabricado e administrado como uma mistura racêmica. A adoção de um método de síntese enantiosseletiva deve, portanto, fornecer uma droga que pode ser administrada em uma dose mais elevada, sem qualquer aumento de toxicidade ou eventos adversos (Doenhoff et al., 2008).

Embora tenha sido conhecido por anos que a atividade esquistossomicida assenta principalmente no l-PZQ enquanto o outro enantiômero, designadod-PZQ, não contribui para a atividade esquistossomicida, nenhum estudo clínico em humanos relata que o não esquistossomicida (d-PZQ) contribui para os efeitos secundários conhecidos do PZQ racêmico (The synaptic leap, 2006).

Vários métodos de produzir o componente esquistossomicida puro existem, porém são consideravelmente mais caros do que osde produção racêmica.

O Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) vem criando incentivos em pesquisa, desenvolvimento e inovação para a preparação a baixo custo do esquistossomicida puro, visto que oferece vantagens, como por exemplo, manter a dose igual à do praziquantel racêmico. No entanto com menor frequência de tomada, menos efeitos adversos ou administração de dosagem maior com a mesma frequência, verifica-se o mesmo perfil de efeitos adversos, porém, com uma probabilidade de redução do desenvolvimento de resistência, bem como o melhoramento da adesão ao tratamento, principalmente das crianças, visto que a forma enantiomericamente pura do Praziquantel pode diminuir o seu sabor amargo (Meyer et al., 2009).

A busca por vacina eficiente contra esquistossomíase mostra-se como objetivo desejável, tendo em vista que é um tratamento em massa, de alto nível de proteção e que apresenta baixo custo; porém, é ainda desafiador (McManus, 1999; Katz, 1999).

O progresso na área tem sido relativamente lento, mas pesquisas vêm demonstrando a capacidade de humanos adquirirem imunidade natural à infecção (Parise-Filho & Silveira 2001), uma vez que a imunização de animais experimentais com cercarias irradiadas é capaz de induzir até 80% de proteção contra uma infecção subsequente com parasita, considerando-se assim que seja possível obter uma vacinação eficiente contra esquistossomose.

Muitos antígenos que foram identificados há uma década continuam sendo testados hoje como possíveis vacinas contra a esquistossomose (McManus, 1999; Pearce, 2003), assim como várias formas de obtenção dessas vacinas, como, por exemplo, Vacina Recombinante, Vacina DNA e Vacina Pepitídeo.

Seis biomoléculas foram selecionadas pela Organização Mundial da Saúde como possíveis promissoras candidatas à vacina contra a esquistossomose humana: a) glutationa S-transferase (GST 28 quilodáltons), b) proteínas musculares paramiosina (97 kDa), c) IrV-5 (62 kDa) d) além de três antígenos de membrana; isomerase triose fosfato (28 kDa), e) Sm23 f) Sm14. (Bergquist & Colley, 1998).

Os antígenos acima citados foram testados em animais de laboratório e, infelizmente, a proteção conseguida não ultrapassou 60%, ou seja, houve apenas uma redução da carga parasitária (Parise-Filho & Silveira, 2001). Modelos matemáticos demonstram que uma redução na parasitemia de 45% seria suficiente para causar um enorme impacto na endemia. Portanto, os experimentos

com vacina para *S. mansoni* têm induzido somente uma resistência parcial a infecção (Pearce, 2003).

Embora o desafio de desenvolver uma vacina contra esquistossomose seja uma tarefa difícil, os recentes avanços no campo da genômica, forneceram dados promissores acerca do desenvolvimento da mesma (Oliveira et al., 2008).

No início de 2010, o Instituto Butantan encerrou o Projeto Temático "Genoma funcional do *Schistosoma mansoni* aplicado ao desenvolvimento de vacinas", que buscava avançar o conhecimento para o desenvolvimento futuro de uma vacina para a esquistossomose.

Essa nova abordagem é chamada de vacinologia reversa, pois permite a concepção de vacinas a partir da previsão de antígenos in sílico. Das proteínas codificadas por ferramentas de bioinformática , o método realiza uma varredura em uma grande quantidade de genes/proteínas para identificar quais têm potencial de interação com o sistema imunológico do organismo, isto é, potencial para induzir uma resposta imune protetora. A Equipe Butantan selecionou 30 genes/proteínas para investigar tal potencial, utilizando-se de vacinas de DNA como forma de apresentação e apenas seis mostraram-se com maior potencial protetor, sendo possível aprofundar os estudos e confirmar a proteção para três deles (Instituto Butantan, 2010).

As informações obtidas através dessa abordagem são de grande importância para a compreensão da biologia do parasita e para a identificação de um conjunto de novas proteínas com características que indicam um possível potencial como candidatos vacinais (Oliveira et al., 2008). O transcriptoma também é estudado por vários pesquisadores, porém, de forma menos abrangente. (Oliveira et al., 2008).

Embora alguns antígenos tenham demonstrado grande potencial, evoluindo para ensaios clínicos, ainda não existe uma vacina eficaz contra a esquistossomose, sendo, provavelmente, necessária uma combinação de antígenos que induzam variados tipos específicos de resposta imune para atingir uma proteção elevada. O aparecimento de linhagens resistentes ao praziquantel tem sido relatado, levantando preocupações com relação à futura eficácia dessa única droga eficaz para controle da esquistossomose. Portanto, além do desenvolvimento de novas drogas, torna-se imperativo buscar medidas complementares à quimioterapia, e a vacinação é considerada a medida mais efetiva (McManus & Loukas, 2008).

No entanto, a vacina não pode ser encarada como medida única e definitiva, sendo importante considerar um conjunto de fatores no controle da esquistossomíase, como a educação para a saúde, a engenharia sanitária, aplicação em campo para o diagnóstico e busca continuada por fármacos, devendo ser implementados de maneira racional, a fim de se obter a erradicação total da doença sem ônus para população ou para o governo.

Novos fármacos

A atividade esquistossomicida demonstrada pelas imidazolidinonas, oxadiazóis e de análogos estruturais norteiam as investigações na busca de novas drogas que apresentem maior seletividade pelos alvos celulares do *S. mansoni* (Neves et al., 2010; Albuquerque et al., 2005).

Vários derivados heterocíclicos pentagonais imidazolodinônicos vêm sendo sintetizados e avaliados frente a diversas possibilidades de atividades biológicas, como o 3 - (4 - cloro - benzil) - 5 - (4 - nitro - benzilideno) -imidazolidina-2,4-diona (LPSF/FZ4), que apresenta importante atividade esquistossomicida em estudos *in vitro*. Esse fármaco teve sua estrutura química idealizada a partir do niridazol, fármaco que já fez parte da quimioterapia da esquistossomose. (Lima et al., 2001; Albuquerque et al., 2005; Pitta et al., 2006).

A atividade esquistossomicida do LPSF/FZ4 foi avaliada por Oliveira et al., (2004); entretanto, o fármaco apresenta solubilidade aquosa e taxa de dissolução extremamente baixas, que dificultam sua absorção e a reprodutibilidade de ensaios farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos. Estudos com o objetivo de melhorar as sua solubilidade através de técnicas de complexos de inclusão, dispersões solidas, sistemas multicomponentes estão em andamento na Universidade Federal de Pernambuco (Guedes, 2008).

Avanços importantes na química medicinal vêm mostrando a importância do uso de fármacos contendo metais de transição para o combate de diversas patologias, dentre elas o câncer. Atualmente, a artrite reumatoide é tratada com medicamentos à base de ouro, como auranofina, aurothiomalate e aurotioglucose. Porém, o uso de fármacos contendo metal como agentes antiparasitários tem sido muito pouco explorado (Navarro, 2009)

Recentemente, foi realizado um estudo das avaliações dos antirreumáticos, tais medicamentos apresentam potencial atividade inibitória da enzima tiorredoxina glutationa redutase (TGR), como base na premissa de que também é uma enzima essencial para a sobrevivência do parasita *S. mansoni*, devendo ser um alvo chave do fármaco para o tratamento da esquistossomose. Complexos de ouro foram identificados para serem potenciais inibidores da TGR da esquistossomose (Navarro, 2009; Kuntz et al., 2007)

Auranofina foi o mais potente inibidor da TGR, com IC50 na gama baixa nanomolar. Além disso, houve uma significativa diminuição da carga parasitária em camundongos infectados (Kuntz et al., 2007).

Outra classe de compostos heterocíclicos importantes por apresentarem diversas atividades biológicas, tais como analgésico, anti-inflamatório, antibacteriano e atiparasitário, são os oxadiazóis.

Sayed et al., (2008) identificaram oxadiazol 2-óxidos como novos compostos para quimioterapia da esquistossomose. Tais compostos também mostraram-se inibidores da enzima do parasita TGR. Além disso, os compostos têm se mostrado de grande interesse farmacológico por causa de sua capacidade de doar NO através da ação da enzima. Portanto, o papel combinado da inibição da TGR e a subsequente liberação de NO são, sem dúvida, associados à matança do parasita.

Poucos grupos de produtos de origem vegetal têm notáveis propriedades antiparasitárias, tais como alcaloides de quinolina contra Leishmania amazonensis, alcaloides indólicos contra Plasmodium e Entamoeba e sesquiterpenos contra Plasmodium. Investigação semelhantes com Schistosoma usando essas novas formulações de drogas

deve ser considerada com urgência (Ribeiro-dos-Santos et al., 2006).

Felizmente, a artemisinina, ingrediente ativo da planta *Artemisiaannua*, é uma lactona sesquiterpênica e seus derivados semissintéticos, tais como di-(5) artemeter, arteeter e artesunato, têm sido produzidos e foram reconhecidos amplamente com efeito antimalárico, assim como apresentou atividade esquistossomicida muito boa (Doenhoff et al., 2008; Yang et al., 2005).

Esses compostos são bem tolerados e apresentam apenas ligeiros efeitos secundários, mas o seu mecanismo de ação sobre a esquistossomose ainda não é totalmente compreendido. Artemisininas são de especial interesse porque são mais ativos contra vermes imaturos do que o PZQ e a oxamniquine. Depois de ensaios clínicos em massa, o Ministério da Saúde Pública Chinês aprovou artemeter e artesunato para a profilaxia da contra *S. japonicum, S. mansoni e S. haematobium*, uma ferramenta adicional para controlar a transmissão (Doenhoff et al., 2008; Yang et al., 2005).

Uma grande série de novos fármacos foi relatada recentemente por Vennerstrom et al., (2002) conhecidos como ozonídeos, estes provêm da substituição da fracção 1,2,4-trioxano da artemisinina mãe por uma fracção 1,2,4-trioxolane, como a espiro 1,2,4 - trioxolanes e dispiro 1,2,4-trioxolanes, que apresentaram-se como excelentes antimaláricos e promissora atividade esquistossomicida.

Baseados nisso, Yang et al., (2005) sintetizaram uma série de ozonídeos e avaliaram a sua atividade antiesquistossomal in vivo em camundongos infectados com *Schistosoma japonicum* e exibiram moderada potência antiparasitária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose continua sendo um problema de saúde pública no Brasil, mas, as ações de saneamento ambiental são reconhecidas como as de maior eficácia para a modificação das condições de transmissão da esquistossomose. Incluem: coleta e tratamento de dejetos; abastecimento de água potável; hidráulica sanitária e eliminação de coleções hídricas que sejam criadouros de moluscos.

A maioria das novas entidades químicas possue baixa solubilidade em água e subsequentes problemas para alcançar níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes. A solubilidade de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica para a maioria dos medicamentos administrados por via oral. Diante disso, o Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da UFPE, em parceria com o Laboratório de Planejamento de Síntese de Fármacos (LPSF) da UFPE, vem buscando diversas técnicas como dispersões sólidas (DS), complexos de inclusão (CI), sistemas multicomponentes, entre outras técnicas, para melhorar a solubilidade desse fármaco, objetivando o desenvolvimento de formas farmacêuticas a fim de disponibilizar no SUS uma nova alternativa terapêutica para esquistossomose mansônica.

ABSTRACT

Alternative therapeutic agents to combat Manson´s schistosomiasis

Manson´s schistosomiasis is classified by the Ministry of Health as a neglected disease caused by the intravascular trematode *Schistosoma mansoni.* Endemic areas are directly related to poor hygienic conditions, as well as poverty and a low level of economic development. Currently, praziquantel is the drug of choice used to treat this condition, but it is relatively toxic, due to its low solubility, and there are reports of the parasite developing resistance to the treatment. In this context, there is a need to search for new therapeutic agents that can be used to treat this disease. This review covers the search for a new chemotherapy and suggests the possibility that the best existing drug vectorization systems may be able to combine therapeutic advantages with the drug of choice for the treatment, to the benefit of the infected population.

Keywords: Schistosomiasis. *Schistosoma mansoni*. Chemotherapy. New therapeutic strategies.

REFERÊNCIAS

Albuquerque MCPA, Pitta MGR, Irmão JI, Peixoto CA, Malagueño E, Santana JV, et al. Tegumental Alterations in Adult Schistosoma mansoni Treated with Imidazolidine Derivatives. Lat Am J Pharm. 2007;26:65-9

Albuquerque MCPA, Silva TG, Pitta MGR, Silva ACA, Malaqueño E, Santana JV, Lima MCA, Galdino SL, Barbe J, Pitta IR. Synthesis and schistosomical activity of new substituted thioxo-imidazoline compounds. Die Pharmazie 2005;60(1):13-7.

Almeida AE, Souza ALR, Allegretti SM, Frezza TF, Pinto MC, Ferreira AG, Chung MC. Síntese e atividade biológica do derivado 6-formil-oxamniquina. Rev Bras Ciênc Farm. 2008; 44(4):749-54.

Barbosa CS, Domingues ALC, Abath A. Epidemia de esquistossomose aguda na praia de Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil. Cad Saúde Pública. 2001;17(3):725-8.

Barbosa CS, et al. Spatial distribution of Schistosomiasis Foci on Itamaracá Island, Pernambuco, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99(suppl. I):79-83.

Barbosa CS, Pieri OS, Silva CB, Barbosa FS. Ecoepidemiologia da esquistossomose urbana na ilha de Itamaracá, Estado de Pernambuco. Rev Saúde Pública. 2000;34:337-41.

Bergquist NR, Colley DG. Schistosomiasis vaccines: research to development. Parasitol Today. 1998;4(3):99-104.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6. ed. Brasília, DF; 2005.

Christopherson JB. The successful use of antimiony in bilhaziasis. Lancet 1918; 2:325.

Cioli D. Chemotherapy of Schistosomiasis: An Update**.** Parasitol Today. 1998;14(10):418-22.

Couto JLA, Vieira RCS, Barbosa JM, Machado SS, Ferreira HS. Alterações da função hepática de camundongos desnutridos e infectados pelo Schistosoma mansoni. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(4):390-3.

Couto JLA. Esquistossomose mansoni em duas mesorregiões do Estado de Alagoas, Rev Soc Bras Med Trop 2005;38(4):301-4.

DATASUS, 2010. Dispinivel em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>. [citado 2010 mar. 29].

DEF. Dicionário de especialidades farmacêuticas. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 1998/1999. p. 615-6.

Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. Curr Opin Infect Dis. 2008;21:659–67.

Emanuel A, Prata A. Praziquantel no tratamento da esquistossomose mansoni em crianças. Rev Inst Med Trop. 1983;25(4):178-81.

FIOCRUZ. 2010. Disponível em: <http://www.coc.fiocruz.br/.../fundo_endemias_rurais.htm>. [citado 2010 jan. 18].

Frezza TF, Madi RR, Banin TM, Pinto MC, Souza ALR, Gremião MPD, Allegretti SM. Efeito do praziquantel incorporado a lipossomas nos diferentes estágios de desenvolvimento dos ovos de *Schistosoma mansoni.* Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2007;28 (2):209-14.

Guedes FL. Obtenção dos sistemas de dispersão sólida e complexos de inclusão para solubilidade de Benzilideno-Imidazolidina-2,4-diona e Benzilideno-Tiazolidina-2,4-diona. [Dissertação]. Recife: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPE; 2008.

Instituto Butantan. Genoma funcional de Schistosoma mansoni aplicado ao desenvolvimento de vacinas. Disponível em: http://www.butantan.gov.br/portal/Pesquisa/Not%C3%ADcias/NoticiasPesquisaWindow?id=1216&action=2 . [citado 2010 março 18].

Jaréguiberry S, Ansart S, Perez L, Danis M, Bicaire F. Neuroesquistossomose Caumes E. aguda: dois casos associados com vasculite cerebral. Am J Trop Méd Hyg. 2007;76:964-6.

Jesus MB, Pinto LMA, Paula E. Caracterização do complexo sólido Praziquantel em β-ciclodextrina. IX Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP; 2001 set 27 – 28, Campinas.

Katz N, Peixoto SV. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(3):303-8.

Katz N, Coelho, PMZ. Clinical therapy of schistosomiasis mansoni: The Brazilian contribution. Acta Trop. 2008;108:72-8.

Katz N. Dificuldades no desenvolvimento de uma vacina para esquistossomose mansoni. Rev Soc Bras Med Trop. 1999;32(6):705-11.

Korokolvas A. Dicionário terapêutico Guanabara. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p159.

Kuntz AN, Davioud-Charvet E, Sayed AA, Califf LL, Dessolin J, Arner ESJ, Williams DL. Thioredoxin Glutathione Reductase from *Schistosoma mansoni:* An Essential Parasite Enzyme and a Key Drug Target. PLoS Med. 2007;206(4):1071-86.

Lambertucci JR, Pereira SRS, Carvalho TA. Simultaneous occurrence of brain tumor and myeloradiculopathy in schistosomiasis mansoni: case report. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(3):338-41.

Lambertucci JR, Silva LCS, Andrade LM, Queiroz LC, Carvalho VT, Voieta I, Antunes CM. Técnicas de imagem na avaliação da morbidade na esquistossomose mansônica. Acta Trop. 2008;108:209-17.

Lescano SZ, Chieffi PP, Canhassi RR, Boulos M, Neto VA. Atividade antiparasitária do artemether na esquistossomose mansônica experimental. Rev Saúde Pública. 2004; 38(1):71-5.

Lima MCA, Albuquerque MCPA, Oliveira IJ, Malagueño E, Santana JV, Galdino SL, Pitta IR. Avaliação da suscetibilidade *in vitro* de *Schistosoma mansoni* (cepa bh) frente a 3-benzil-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona. Rev Soc Bras Med Trop. 2001; 34(I):150-1.

Mainardes RM, Gremiao MPD, Evangelista RC. Thermoanalytical study of praziquantel-loaded PLGA nanoparticles. Rev Bras Cienc Farm. 2006;42(4):523-30.

Maragos S, Archontaki H, Macheras P, Valsami. Effect of Cyclodextrin Complexation on the Aqueous Solubility and Solubility/Dose Ratio of Praziquantel. AAPS PharmSciTech. 2009;10(4):1444-51.

McManus DP, Loukas A. Current Status of Vaccines for Schistosomiasis. Clin Micro Rev. 2008;21(1);225–42

McManus DP. The search for a vaccine against schistosomiasis: a difficult path but an achievable. Immunol Rev. 1999; 71:149-61.

Meyer T, Sekljic H, Fuchs S, Bothe H, Schollmeyer D, Miculka C. Taste, A New Incentive to Switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis Treatment. Neglec Trop Dis. 2009; 3(1):357-361.

Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1551>. [citado 2010 jan. 12].

Parise-Filho RP, Silveira MAB. Panorama atual da esquistossomíase no mundo. Rev Bras Ciênc Farm. 2001; 37(2):123-35.

Parise-Filho RP, Souza TM, Araújo MB, Fernandes NA, Silveira AMB. Análise químico-farmacêutica da oxamniquina e de suas especialidades farmacêuticas. Rev Brás Ciênc Farm. 2001;37(1):61-72.

Navarro M. Gold complexes as potential anti-parasitic agents. Coord Chem Rev 2009; 253:1619–26

Novaes MRCG, Souza JP, Araújo HC. Síntese do anti-helmíntico praziquantel, a partir da glicina. Quím Nova 1999;22(1):5-10.

Oliveira G, Franco G, Almeida SV. The Brazilian contribution to the study of the Schistosoma mansoni transcriptome. Acta Trop. 2008;108:179–82.

Oliveira SC, Fonseca CT, Cardoso FC, Farias LP, Leite LCC. Recent advances in vaccine research against schistosomiasis in Brazil. Acta Trop. 2008;108:256–62.

Oliveira SM, Albuquerque MCPA, Pitta MGR, Malagueño E, Santana JV, Lima MCA, Pitta IR, Galdino SL. A resposta do Schistosoma mansoni mantido in vitro frente a derivados imidazolidinicos. Acta Farm Bonaer. 2004;23:343-8.

Paraense WL. Fauna Planorbídica do Brasil. In: Lacaz, CS. Introdução a Geografia Médica do Brasil. São Paulo; Edgard Blücher do Brasil, 1972. p.213-239, 568 p.

Paraense WL. The nomenclature of Brazilian planorbids. III. Rev Bras Biol. 1963;23:1-7.

Pearce E.J. Progress towards a vaccine for schistosomiasis. Ata Trop. 2003;86:309 -13.

Pitta MGR, Silva ACA, Neves JKAL, Silva PG, Irmão JI, Malagueño E, Santana JV, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, AlbuquerqueMCPA. New imidazolidinic bioisosters: potential candidates for antischistosomal drugs. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006; 101:313–6.

Pordeus, Cavalcanti L, Aguiar, Rafael L, Quinino, Macedo LR, Barbosa CS. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. Epidemiol Serv Saúde 2008;17(3):163-75.

Ribeiro-dos-Santos G, Verjovski-Almeida S, Leite LC C. Schistosomiasis—a century searching for chemotherapeutic drugs. Parasitol Res. 2006;99:505–21.

Ribeiro L, Carvalho RA, Ferreira DC, Veiga FJB. Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. Eur J Pharm Sci. 2005;24:1–13.

Rocha RS, Carvalho OS, Santos JS, Katz N. Tentativa de controle de *Hymenolepis nana* através de tratamentos clínicos repetidos, com praziquantel, em uma comunidade fechada. Rev Saúde Publica 1981; 15:364-370.

Rodrigues GC, Lacerda DC, Gusmão ES, Colares FA, Mota VT. Forma pseudoneoplásica de esquistossomose pulmonar crônica sem hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol. 2009; 35(5):484-488.

Rouquayrol MZ, Almeida-Filho N. Epidemiologia e Saúde. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.708p.

Sales DM, Santos JEM, Shigueoka DC, Leão ARS, Neto RC, Borges DR, D'Ippolito G, Szejnfeld J. Correlação interobservador das alterações morfológicas das vias biliares em pacientes com esquistossomose mansoni pela colangiorressonância magnética. Radiol Brás 2009;42(5):277–82.

Sayed AA, Simeonov A, Thomas CJ, Inglese J, Austin CP, Williams DL. Identification of Oxadiazoles as New Drug Leads for the Control of Schistosomiasis. Nat Med 2008;14(4): 407–12.

Silva CMR. Perfil clínico e epidemiológico dos portadores de Mielorradiculopatia Esquistossomótica atendidos em uma unidade de saúde de Pernambuco [Dissertação] Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 2008.

Soares S, Júnior VR, Silva DTN, Souza HM. Participação das plaquetas no processo de fibrose dos pacientes com esquistossomose mansônica. Rev Soc Bras Med Trop. 2007; 40(3):321-5.

The Synaptic Leap. Enantioselective Synthesis of Praziquantel 2006. Disponível em: <http://www.thesynapticleap.org/schist/projects>. [citado 2010 maio 19].

Tzisin Y, Bronshtin AM. Advances in the development of new anthelminthics. Pharm Chem J Engl Trans. 1986;20:696-713.

Vennerstrom JL, Dong YX, Chollet J, Matile H, Padmanilayman M, Tang YQ, Charman WN. Spiro and Dispiro 1,2,4-Trioxolane Antimalarials. U S Pat 2002; 26.

Yang Z, Wu W, Li Y, Wu Y. Design and Synthesis of Novel Artemisinin-Like Ozonides with Antischistosomal Activity. Helv Chim Acta 2005;88(11):2865-72.

Recebido em: 10/01/2011

Aceito em: 17/05/2011