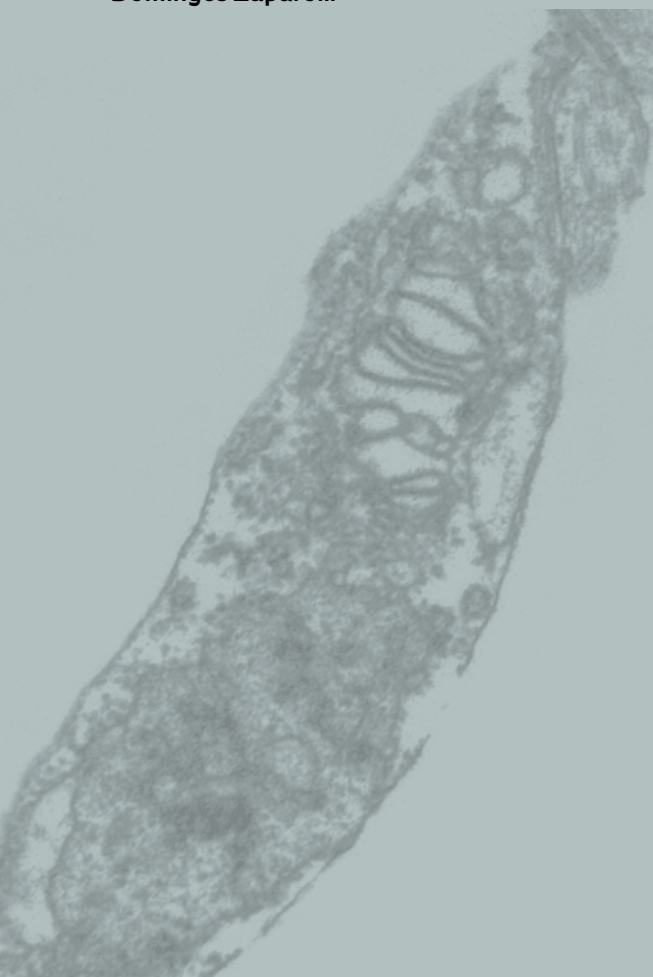


Novos remédios para velhas doenças

Domingos Zaparolli

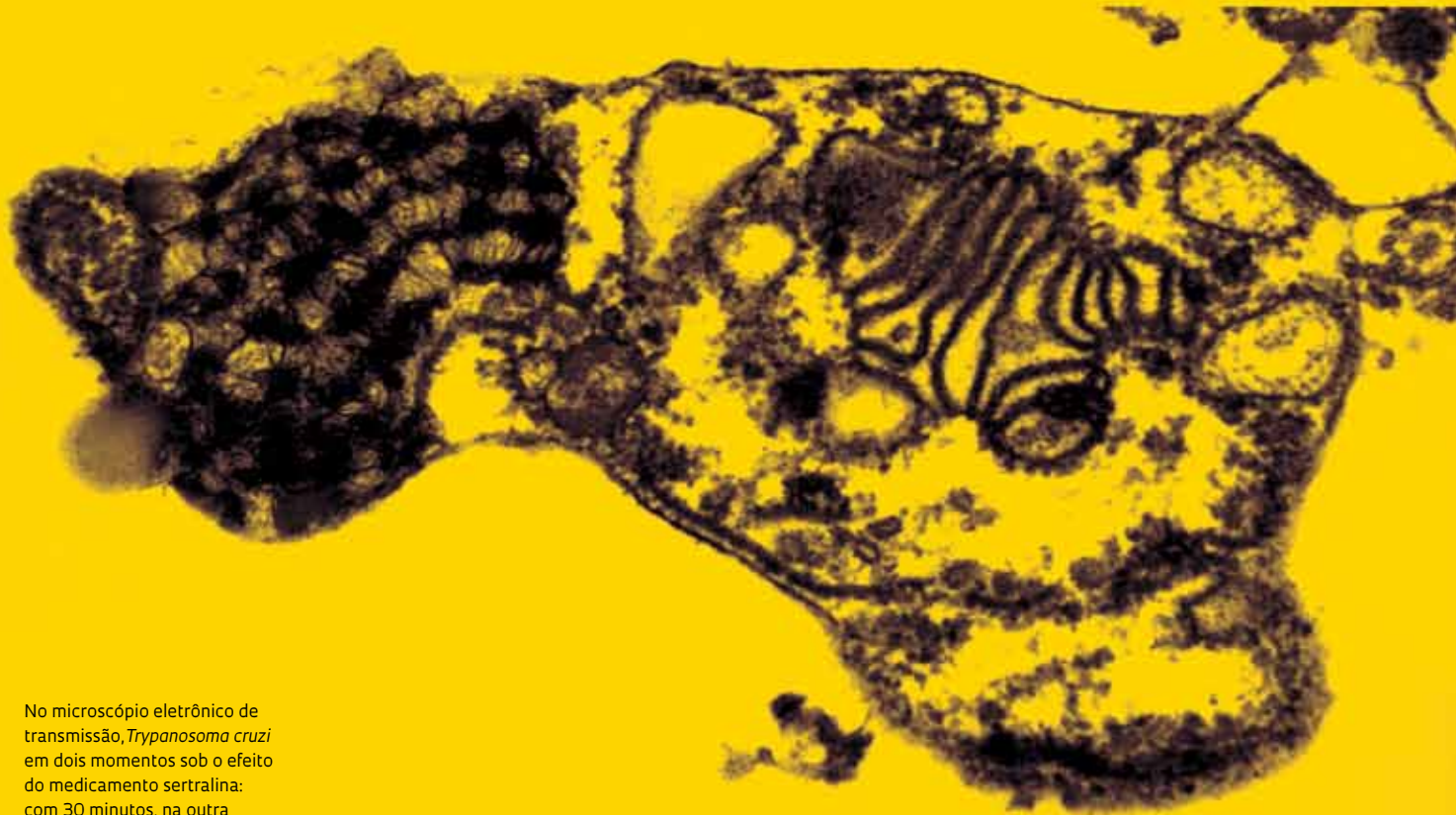


Pesquisadores desenvolvem moléculas capazes de gerar fármacos mais eficientes e combinam drogas já testadas para combater a doença de Chagas e a leishmaniose

O tratamento para duas enfermidades infecciosas, o mal de Chagas e a leishmaniose, está ganhando novas drogas formuladas por pesquisadores brasileiros. Essas doenças são classificadas como negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por não receberem grandes investimentos da indústria farmacêutica no desenvolvimento e comercialização de medicamentos. Elas afetam principalmente as populações de baixo poder aquisitivo das regiões tropicais do planeta. O combate a essas doenças pode estar no desenvolvimento de moléculas com novas formulações farmacêuticas, associação de drogas e também em formas menos tóxicas para aplicação de medicamentos já existentes.

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é transmitida pelo inseto barbeiro e atinge, segundo estimativas da OMS, 8 milhões de pessoas no mundo, com 12 mil mortes por ano e 65 milhões de pessoas com risco de exposição. A leishmaniose, transmitida por insetos hematófagos conhecidos como flebotomos ou flebotomíneos, tem duas formas de manifestação: a visceral, que pode ser fatal, e a cutânea. A OMS estima que existam 12 milhões de infectados no mundo, com 30 mil mortes por ano e 350 milhões de pessoas vivendo em áreas de risco.

Um dos candidatos ao novo medicamento foi identificado pelos pesquisadores Wagner Vilegas, do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (Unesp), em São Vicente (SP), Emerson Ferreira Queiroz, da Universidade de Genebra, na Suíça, e Cláudia Quintino da Rocha, da Universidade Fede-



No microscópio eletrônico de transmissão, *Trypanosoma cruzi* em dois momentos sob o efeito do medicamento sertralina: com 30 minutos, na outra página, e com uma hora de tratamento (ao lado)

ral do Maranhão (UFMA). Eles isolaram uma nova família de moléculas a partir de uma planta do Cerrado, a *Arrabidaea brachypoda*, conhecida como cervejinha-do-campo e usada contra cálculos renais. A partir dos resultados de pesquisas *in vitro* e *in vivo*, com animais de laboratório, os pesquisadores avaliaram que uma molécula da família tem potencial para o desenvolvimento de um novo medicamento. “Um dado importante é que a substância não apresentou toxicidade nas doses testadas”, diz Cláudia. O benznidazol, droga mais usada hoje no Brasil contra a doença de Chagas, gera fortes efeitos colaterais, com reações alérgicas cutâneas, enjoos e vômitos.

Cláudia Rocha afirma que a nova molécula testada pode ser produzida em laboratório, porque a rota sintética foi elaborada durante seu estágio de pós-doutorado no grupo da Universidade de Genebra. A equipe também já depositou o pedido de patente no Brasil, com extensão internacional. Por ora, os pesquisadores contam com o apoio da FAPESP e da ONG Drugs for Neglected Diseases (DNDi), instituição que é referência no

suporte a pesquisas nessa área. A equipe ainda busca parceiros na indústria farmacêutica para viabilizar os testes clínicos em seres humanos.

O professor José Rodrigues Coura, chefe do Laboratório de Doenças Parasitárias do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro, diz que a iniciativa dos pesquisadores é importante diante das limitações das drogas existentes. “Não temos um medicamento ideal para o tratamento da doença de Chagas. Várias tentativas empíricas com antimaláricos, antibióticos e mais de 30 drogas não deram resultados”, diz.

Como relata Coura, somente 50 anos depois da descoberta da doença de Chagas, em 1909, surgiu a primeira droga efetiva, quando o paulistano Zigman Brener, na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, mostrou que o nitrofurano furacín curava 95% dos camundongos com *T. cruzi*. Entretanto, essa droga produzia uma polineuropatia – distúrbio neurológico – grave nos pacientes tratados e foi proibida. Aperfeiçoados, os nitrofuranos levaram à droga nifurtimox. Logo depois surgiu

o benznidazol. As duas substâncias, diz o professor, podem curar de 70% a 80% dos casos agudos e 20% dos casos recentes ou crônicos, mas com um longo tratamento, 60 dias, e reações tóxicas importantes, obrigando a interrupção de 10% dos tratamentos. Coura avalia que a pesquisa com *Arrabidaea brachypoda* entrará agora na fase decisiva para saber se é mesmo funcional. “De cada 2 mil drogas promissoras, apenas uma se torna produto para tratamento humano”, diz.

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

O pesquisador André Tempone, do Instituto Adolfo Lutz, conduz outra linha de pesquisa, com equipes multidisciplinares trabalhando com o reposicionamento de fármacos já existentes e associações terapêuticas. Uma vantagem dessa abordagem, segundo Tempone, é reduzir o custo e o tempo da pesquisa, porque a droga utilizada já passou por testes toxicológicos. No momento ele estuda o potencial terapêutico de antidepressivos orais com base na sertralina para a leishmaniose visceral e cutânea e para a doença de Chagas.

“Fazemos a triagem contínua de fármacos já existentes no mercado. Selecionamos um candidato a ganhar uma nova função quando a concentração que mata o parasita fica abaixo de 10 micromolares [medida equivalente à milionésima parte do molar, unidade usada para medir a concentração de moléculas]”, diz Tempone. O trabalho desenvolvido indicou que a sertralina se mostrou potente *in vitro*, em células, contra *Leishmania infantum*, agente da forma fatal da doença no Brasil, a leishmaniose visceral. O mesmo foi verificado para *Leishmania amazonensis*, uma das espécies que causa a forma tegumentar no Brasil. “E verificamos essa atividade também para *T. cruzi*, em que a sertralina matou o parasita e preservou a célula hospedeira.”

Como frequentemente os resultados *in vitro* não se repetem *in vivo*, os testes com animais já começaram e estão sendo realizados pelo Instituto Adolfo Lutz, pelas universidades de Dundee, na Escócia, de San Pablo, na Espanha, e na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), com o apoio da FAPESP. Se o resultado for positivo, o passo seguinte, relata Tempone, será usar a sertralina com o benznidazol para o combate à doença de Chagas. “A associação pode ampliar a eficácia, com uma redução da toxicidade e ainda obter uma menor resistência do parasita”, diz. Estudos pré-clínicos iniciais indicaram atividade no modelo animal de leishmaniose visceral e da doença de Chagas aguda, reduzindo o número de parasitas. “Esperamos que, utilizando diferentes doses com base nos estudos em andamento, possamos chegar a uma terapia que elimine mais de 95% dos parasitas no modelo animal”, diz Tempone.

Para o combate à leishmaniose, a sertralina será testada em associação com as drogas anfotericina B e miltefosina, sendo que essa segunda droga ainda está em estudo clínico no Brasil. No país, o medicamento mais utilizado no combate à leishmaniose é um composto com antimônio, cuja descoberta de seu uso para esse fim foi do pesquisador paraense Gaspar Vianna, em 1912. O antimônio, informa Tempone, trata o paciente, mas não elimina 100% o parasita, e ainda possui efeitos colaterais adversos graves, principalmente para doentes cardíacos e renais.

Molécula extraída de uma espécie de pimenta poderá se transformar em droga para combater a leishmaniose

O pesquisador também utiliza a biodiversidade brasileira como fonte de pesquisas para o desenvolvimento, ainda inicial, de duas moléculas bioativas para protótipos de fármacos contra as duas doenças tropicais. Uma, em parceria com Roberto Berlinck, da USP São Carlos, que prevê o desenvolvimento de moléculas a partir de organismos marinhos. A outra é feita com João Lago, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), e tem como base a planta do Cerrado *Nectandra leucantha*, conhecida como canela-seca ou canela-branca.

NANOPARTÍCULAS NA PELE

O foco da pesquisadora Bartira Rossi-Bergmann, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), é o combate à leishmaniose cutânea, que, apesar de não ser fatal, traz graves consequências sociais para 1,2 milhão de infectados por ano no mundo. Hoje o combate à moléstia é feito com injeções diárias de antimônio. A aplicação é realizada apenas em postos de saúde e hospitais. Além dos fortes efeitos colaterais, a dificuldade de acesso a centros de saúde, principalmente por parte de moradores de comunidades isoladas, provoca numerosas desistências do tratamento. O trabalho da professora Bartira prevê a aplicação de um medicamento em dose única, por meio de um implante de nanopartículas no local infectado, com a liberação gradual da droga na pele.

Bartira estuda duas possibilidades de drogas a serem utilizadas, que poderão, no futuro, ser conjugadas em um único implante. A mais promissora utiliza a síntese de uma molécula identificada da planta *Piper aduncum*, da família das pimentas. A molécula chalcona CH8, com pedido de patente da UFRJ junto com a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), tem característica lipofílica – solúvel em lípidios – que a torna mais fácil de encapsular. Mas, por tratar-se de uma molécula nova, ainda terá que passar por testes em animais e seres humanos. O estudo conta com apoio da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep).

A cientista também aposta em uma linha de desenvolvimento que contaria com aprovação mais rápida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para isso vai utilizar a droga anfotericina B, que já é usada no tratamento da leishmaniose, embora essa seja de difícil encapsulamento. Segundo Bartira, testes realizados com camundongos indicam que o implante da anfotericina B na pele não gera os efeitos colaterais comuns ao medicamento, quando a droga é injetada no músculo. Tanto as partículas de chalcona como as de anfotericina B estão protegidas com depósito de patente. As partículas serão agora sintetizadas em maior escala seguindo as normas de boas práticas de fabricação (BPF) para a produção de um lote-piloto certificado. Na sequência virão os testes pré-clínicos e clínicos em seres humanos. “Agora, precisaremos de apoio financeiro para dar continuidade”, diz Bartira. A estimativa é de um investimento de R\$ 7 milhões até a conclusão da fase 1 dos testes pré-clínicos. “Estamos conversando com agências de fomento e também com indústrias como a Biolab, GlaxoSmithKline e GC-2”, diz. A equipe da professora Bartira também criou uma startup, a LeishNano, com o objetivo de atrair investidores para o projeto. ■

Projetos

1. Fitoterápicos padronizados como alvo para o tratamento de doenças crônicas (nº 2009/52237-9); Modalidade Programa Biota – Projeto Temático; Pesquisador responsável Wagner Vilegas (Unesp); Investimento R\$ 1.805.600,07 e US\$ 1.163.945,04.
2. Estudo pré-clínico racional de novos candidatos a fármacos em protozooses negligenciadas utilizando abordagens farmacocinéticas (nº 2015/23403-9); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador responsável André Gustavo Tempone Cardoso (Instituto Adolfo Lutz); Investimento R\$ 147.545,00.

Vacina contra esquistossomose

Imunizante desenvolvido pela Fiocruz está pronto para a fase 2 de testes clínicos

Marcos de Oliveira

A candidata a uma vacina que poderá proteger os seres humanos da esquistossomose passou na fase inicial dos testes clínicos. Eles são necessários para que possa ser comprovada a segurança da futura vacina. Totalmente desenvolvida no Brasil, ela tem como alvo o verme *Schistosoma mansoni*, que provoca a doença. A transmissão ocorre no consumo de água contaminada com larvas do parasita. Febre, dor de cabeça, falta de apetite, calafrios, tosse e diarreia são alguns dos sintomas da doença, também chamada de barriga-d'água porque provoca um inchaço no abdômen, se não for tratada com medicamentos. A esquistossomose atinge cerca de 7 milhões de brasileiros e 200 milhões de pessoas no mundo, principalmente na África. Outros 800 milhões estão expostos ao risco de contrair a enfermidade no planeta.

A vacina foi desenvolvida na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro, sob a coordenação da médica e pesquisadora Miriam Tandler, que esteve à frente dos estudos por 30 anos. O imunizante usa um antígeno – substância que estimula a produção de anticorpos – para neutralizar o ataque do parasita no corpo humano. O antígeno é uma proteína chamada de Sm14 e foi escolhido em 2014 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos projetos prioritários no mundo para doenças que atingem as populações mais carentes.

Na fase 1 dos testes clínicos a vacina foi administrada em seres humanos para verificar seu grau de segurança. “Testamos em 20 homens e 10 mulheres sadios no estado do Rio de Janeiro; os resultados foram muito bons e nos indicaram a passagem para a próxima fase, com mais pessoas”, explica Miriam. Na primeira fase, o estudo contou com a parceria da Universidade de Washington e do Instituto de Pesquisa em Doenças Infecciosas (Idri), nos Estados Unidos. “Foram analisados 486 parâmetros relativos à segurança da vacina.” Parte do estudo foi publicado em janeiro na revista *Vaccine*.

A fase 2 está prevista para começar neste ano e deverá ser feita com voluntários no Brasil e na África. Os testes da fase 1 consumiram R\$ 5 milhões, financiados por meio de parceria público-

-privada (PPP) com a empresa brasileira Ourofino, de Minas Gerais, especializada em medicamentos veterinários. No início deste ano, a Ourofino cedeu os direitos que tinha sobre a vacina humana, por ter licenciado o imunizante da Fiocruz, e ficou apenas com a versão veterinária. A Orygen, uma *joint venture* formada pelas empresas Biolab e Eurofarma, também brasileiras, assumiu a vacina humana. A segunda fase terá investimentos das empresas, da Fiocruz e da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), que no total somam US\$ 4,5 milhões. ■

Artigo científico

SANTINI-OLIVEIRA, M. *et. al.* *Schistosomiasis* vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. *Vaccine*. v. 34, p. 586-94. 20 jan. 2016.



Produto feito na Fiocruz, no Rio de Janeiro. Se aprovado, será fabricado pela brasileira Orygen