



# Composto contra Chagas

Em testes preliminares substâncias mataram o *Trypanosoma cruzi*

YURI VASCONCELOS

**S**urge uma nova esperança para o tratamento da doença de Chagas. Pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) em São Carlos e Ribeirão Preto concluíram, no final de 2007, ensaios bem-sucedidos *in vitro* e *in vivo* com compostos químicos à base de óxido nítrico e rutênio, um metal do grupo da platina, que mataram o parasita responsável pela enfermidade, o *Trypanosoma cruzi*. Considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença negligenciada – aquelas que não apresentam atrativos econômicos para que as indústrias farmacêuticas desenvolvam fármacos contra essas enfermidades –, ela afeta de 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina, entre os 100 milhões que formam a população de risco, normalmente das classes econômicas mais baixas. Dos infectados, cerca de 50 mil morrem a cada ano na região. No Brasil são 6 milhões de infectados, sendo 300 mil no estado de São Paulo, segundo o Ministério da Saúde. Embora a formulação desenvolvida na USP ainda esteja longe de se tornar um medicamento – serão necessários entre cinco e dez anos de pesquisa –, os estudos apontam para a possibilidade de um novo tratamento para a enfermidade.

No final do ano passado, a universidade, por meio da Agência USP de Inovação, assinou um acordo de confidencialidade com um laboratório nacional, que não pode ter o nome divulgado, para continuar as pesquisas, que já renderam o depósito de duas patentes e a publicação de um artigo na revista científica *British Journal of Phar-*

*macology*. A importância da substância também está no fato de que há décadas nenhuma nova droga é lançada para tratar a doença.

Um longo caminho foi percorrido pelos cientistas paulistas até provarem a eficácia dos compostos de rutênio no tratamento de camundongos infectados. As pesquisas tiveram início há mais de dez anos e foram financiadas por dois projetos temáticos da FAPESP. O objetivo do estudo era compreender a síntese, a reatividade e a química básica de compostos capazes de absorver ou liberar óxido nítrico, um gás incolor que participa de diversos processos biológicos do nosso corpo. Além de ser um potente vasodilatador, o óxido nítrico faz parte do processo que facilita o funcionamento dos rins, a ereção do pênis, a contração do útero no momento do parto e a destruição de microorganismos nocivos ao homem. “Desde o iní-

cio nosso propósito era conhecer a química desses compostos para usá-los como transportadores de óxido nítrico”, explica Douglas Wagner Franco, professor do Instituto de Química de São Carlos da USP (IQSC/USP). “Precisávamos de formulações de baixa toxicidade, solúveis em água, estáveis na presença de oxigênio em meio aquoso e no estado sólido, capazes de liberar óxido nítrico de forma controlada.”

Ensaio de laboratório realizados em camundongos há alguns anos mostraram que os compostos desenvolvidos pela equipe do professor Franco e do professor Elia Tfouni, do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, participavam efetivamente de processos vasodilatadores. Nessa etapa do trabalho, eles contaram também com a participação das pesquisadoras Marta Helena Krieger e Dora Maria Grassi-Kassisse, do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). O interesse em conhecer o uso potencial dessas formulações no combate a infecções, principalmente na doença de Chagas, é tema da tese de doutorado de Jean Jerley Nogueira da Silva, desenvolvida no IQSC. Ele aproveitou o fato de as infecções gerarem falta de oxigênio nos tecidos do organismo. Como consequência, criam um cenário ideal para que os compostos de rutênio sejam ativados exatamente nessas situações. Para dar seqüência ao trabalho, Jean Silva contou com a colaboração do imunologista João Santana da Silva, da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (FMRP).

Os primeiros resultados confirmaram que o óxido nítrico bloqueava a reprodução do *T. cruzi* na sua forma epimastigota – uma das três formas que o parasita assume ao longo da vida – caracterizada por ter o flagelo, filamento que serve para locomoção, ao lado do núcleo protozoário. Para entender os meandros da pesquisa é preciso saber que o vetor da transmissão da doença de Chagas, que leva esse nome por ter sido descoberto pelo sanitarista brasileiro Carlos Chagas, em 1909, são insetos conhecidos como barbeiros (*Triatoma infestans*). Eles se infectam ao sugar o sangue de um organismo contaminado (gambás, tatus, cães, gatos, roedores ou humanos). No barbeiro, o

## > O PROJETO

*Reatividade térmica e fotoquímica de nitrosilo, complexos de rutênio, conhecimento e controle da reatividade do óxido nítrico*

### MODALIDADE

Projeto Temático

### COORDENADOR

DOUGLAS WAGNER FRANCO - USP

### INVESTIMENTO

R\$ 515.060,30 e  
US\$ 541.346,06 (FAPESP)

*T. cruzi* encontra-se na forma epimastigota, que é capaz de se multiplicar, mas não é infectante. Ao chegar no final do sistema gastrointestinal do inseto, o *T. cruzi* diferencia-se para uma outra forma denominada tripomastigota, quando o flagelo migra para a parte posterior, que é infectante e não multiplicativa. A transmissão do parasita ocorre quando o inseto pica um indivíduo. Na medida em que suga o sangue, ele defeca no local, contaminando sua vítima com o protozoário. Ao entrar na corrente sanguínea do hospedeiro, o tripomastigota invade as hemácias ou tecidos musculares e assume sua terceira e última forma, chamada de amastigota, sem flagelo, que tem grande poder de se multiplicar dentro das células.

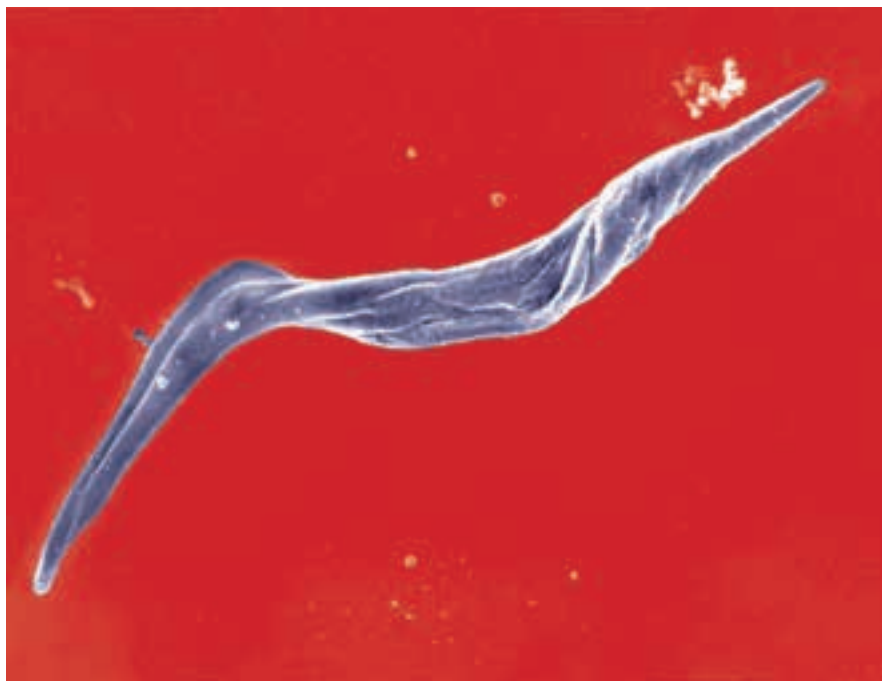
**Efeito tóxico** - “Ainda não sabemos exatamente qual é o mecanismo de ação das nossas formulações sobre o parasita, mas sabemos que, além de bloquear a proliferação das formas epimastigotas, elas também são capazes de matar as formas tripomastigotas e amastigotas, inclusive nos camundongos”, diz Jean Silva. Ao longo dos estudos, dezenas de compostos criados pelo IQSC foram testadas, sendo que 13 apresentaram resultados mais promissores. Desses, os pesquisadores selecionaram os dois mais ativos e menos tóxicos para dar continuidade às pesquisas. Os nomes dos compostos são impronunciáveis: hexafluorofosfatos (ou tetrafluorborato) de transnitrosiltetraaminisonicotinamida de rutênio (II) e hexafluorofosfato (ou tetrafluorborato) de transnitrosiltetraaminimidazol de rutênio (II). Esses compostos passaram a ser testados na FMRP. “Alguns agiram melhor que a droga clássica usada nos tratamentos de chagásicos, chamada de benznidazol. Não apresentaram efeitos tóxicos nas doses utilizadas que são até 900 vezes menores em relação à dose do benznidazol”, diz Franco.

Nos ensaios *in vivo* foram utilizados camundongos que, depois de infectados, foram tratados durante 15 dias com um ou outro formado de rutênio. O grupo de controle foi composto por camundongos infectados e não tratados ou tratados com benznidazol na mesma dose. “Ao final de duas semanas de tratamento vimos que o nível de parasitemia (quantidade de parasitas por milili-

tro de sangue) foi 60% menor em relação ao grupo de controle, mesmo quando comparado com aqueles tratados com o benznidazol. Como consequência dessa redução, observamos uma sobrevivência de até 100% nos animais”, diz Jean Silva. “Além disso, percebemos que os compostos são capazes de eliminar o parasita no miocárdio na fase aguda da doença, algo que o benznidazol não faz eficientemente.” Os ensaios *in vivo* começaram em meados de 2006 e foram concluídos no final do ano passado.

Outro grave problema relacionado à doença de Chagas é o risco de trans-

O próximo passo da pesquisa, segundo Franco, é entender o mecanismo de ação das formulações. “Não sabemos em que enzimas nossos compostos atuam, nem mesmo se eles agem dentro ou fora do parasita. Outro ponto relevante é descobrir se os compostos também são eficazes na fase crônica da doença, porque o tratamento atual disponível só é eficiente para a fase aguda, que dura de dois a quatro meses após a picada. Nesse período pode se desenvolver no local uma lesão endurecida, vermelha e inchada, o chagoma. Outros sintomas possíveis são febre, anorexia, ínguas pe-



*Trypanosoma cruzi* no microscópio: combate com óxido nítrico e rutênio

fusão de sangue contaminado com *T. cruzi*. Estima-se que nos Estados Unidos 100 mil pessoas estejam infectadas devido a transfusões de sangue e transplantes originários de pessoas de áreas endêmicas. Nesse caso, os compostos também apresentaram resultados superiores quando comparados ao agente antisséptico violeta de genciana (ou cloreto de pararosanilina), recomendado pela OMS para tratamento de sangue infectado. “O tratamento com essa droga leva 24 horas. Já os nossos compostos são ativos logo na primeira hora. Essa rapidez na eliminação do protozoário é importante porque tornam mais seguras as transfusões realizadas em regime de urgência”, diz Jean Silva.

lo corpo, inchaço do fígado e do baço. Nos casos mais graves ocorrem inflamações do coração. Cerca de 30% das pessoas contaminadas pelo protozoário transformam-se em pacientes crônicos, que podem permanecer assintomáticos de dez a 20 anos. Nesse período, o parasita continua se reproduzindo continuamente, causando danos irreversíveis ao coração e ao sistema nervoso.

A expectativa do grupo de pesquisadores é que o acordo firmado com a empresa nacional viabilize a continuação das pesquisas. “Já estamos prontos para fazer os testes farmacológicos e outros ensaios pré-clínicos, que antecedem aos testes em humanos”, afirma João Silva, da FMRP. ■