

AGENTES ANTIPARASITÁRIOS



Profa. Dra. Mônica Tallarico Pupo
QUÍMICA FARMACÊUTICA II
FCFRP-USP

Bibliografia

T. L. Lemke. ***Antiparasitic agents***. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2002**, p. 867-890 (Cap. 35). Ver também nova edição (7th) **2013**.

D. S. Fullerton. ***Antimalarials***. In: *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* J. N. DELGADO e W. A. REMERS (Eds). 10^a ed., J. B. Lippincott, New York, **1998**, p. 235-252 (Cap. 9).

G. H. Posner, J. N. Cumming, M. Krasavin. ***Carbon-centered radicals and rational design of new antimalarial peroxide drugs***. In: *Biomedical chemistry: applying chemical principles to the understanding and treatment of disease*. P. F. TORRENCE (ed). Wiley Interscience, New York, **2000**, p. 289-309 (Cap. 13).

A. M. Thayer. ***Fighting Malaria***. *Chemical & Engineering News*, **2005**, October 24, p. 69-82.



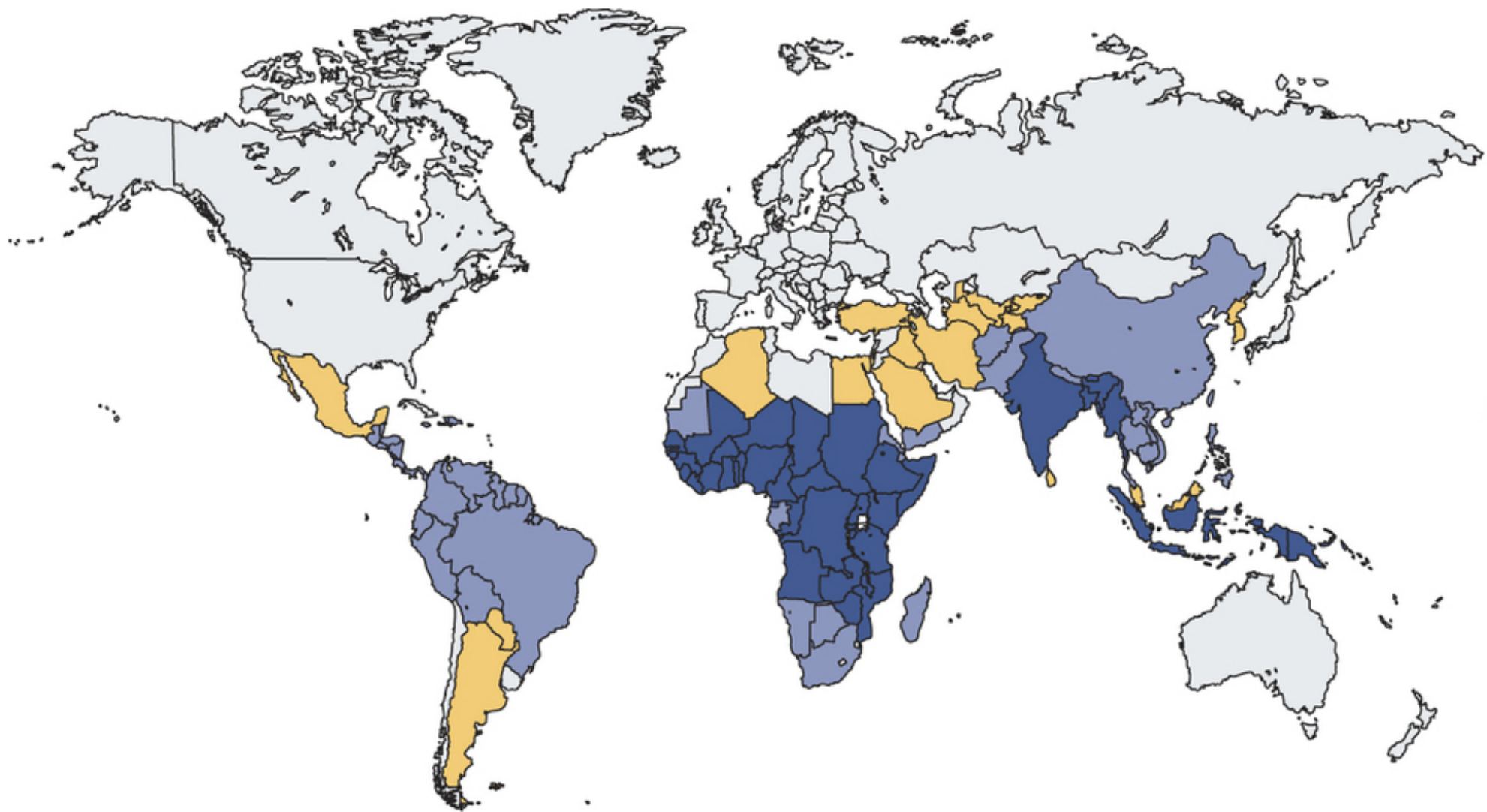
Mortality Rates

■ High

■ Moderate

■ Low

Distribuição geográfica da Malária



■ Control: high contribution to global deaths

■ Control: low contribution to global deaths

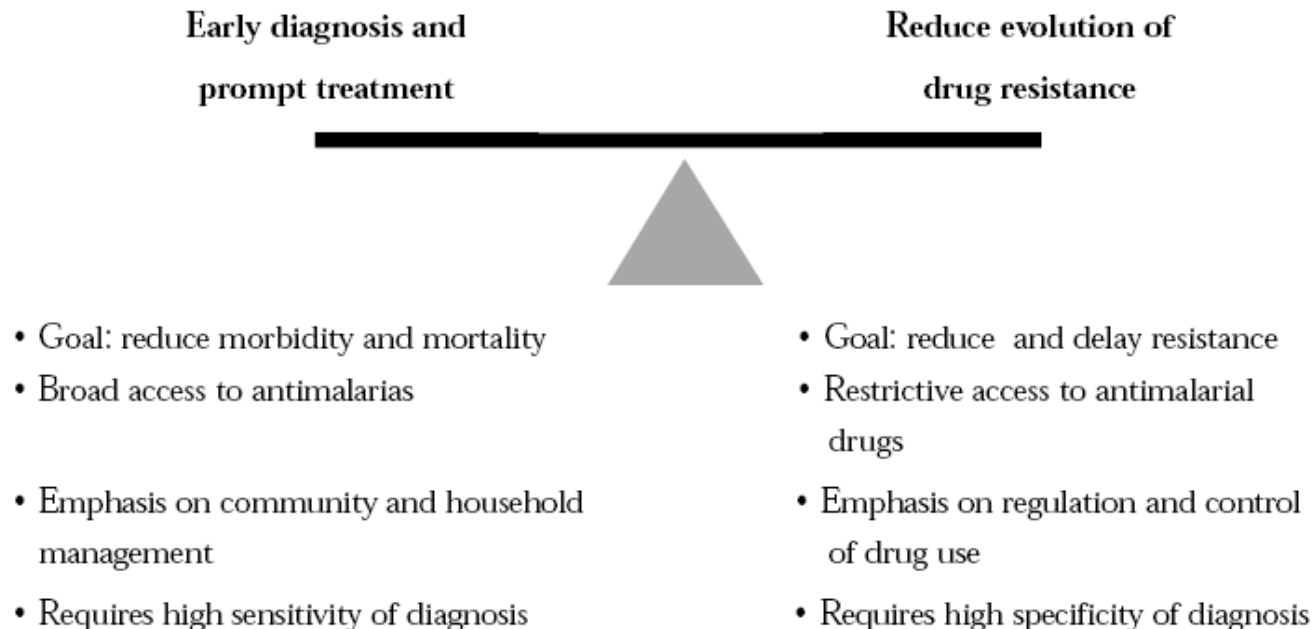
■ Elimination (pre-elimination and elimination)

□ Malaria-free (prevention of reintroduction and malaria-free)

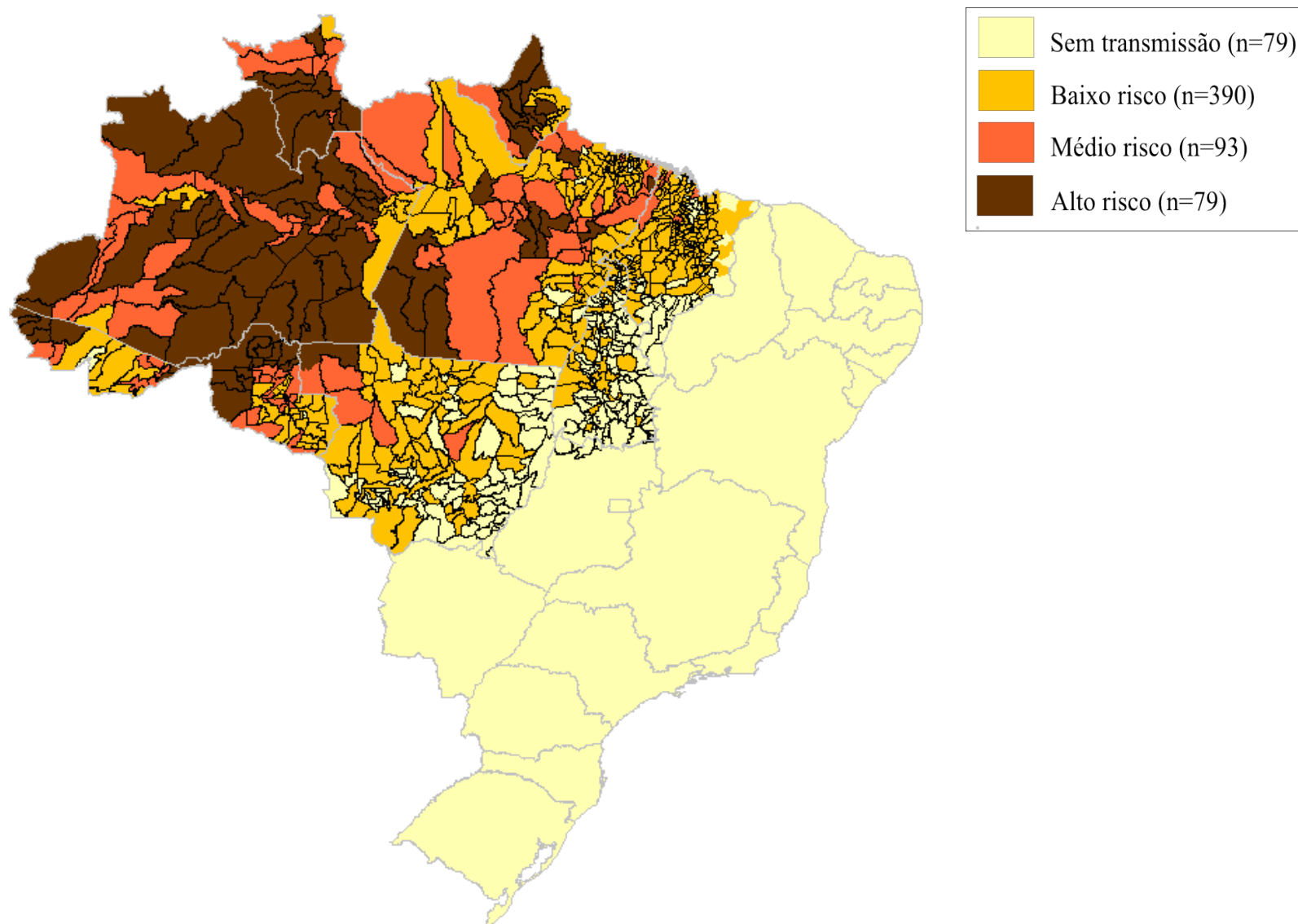
Organização mundial de saúde

Early diagnosis and prompt treatment is one of the principal technical components of the global strategy to control malaria (1). The effectiveness of this intervention is highly dependent on antimalarial drugs, which should not only be safe and effective, but also available, affordable and acceptable to the population at risk. The rational use of an effective antimalarial drug not only reduces the risk of severe disease and death and shortens the duration of the illness, but also contributes to slowing down the development of the parasite's resistance to antimalarial drugs. The emergence and rapid spread of *P. falciparum* resistance to commonly used antimalarial drugs poses a serious challenge to the effectiveness of early diagnosis and prompt treatment as a priority strategy within current malaria control efforts (2-4).

Figure 1. Balance between (1) provision of early diagnosis and prompt treatment, and (2) minimising the development of antimalarial drug resistance

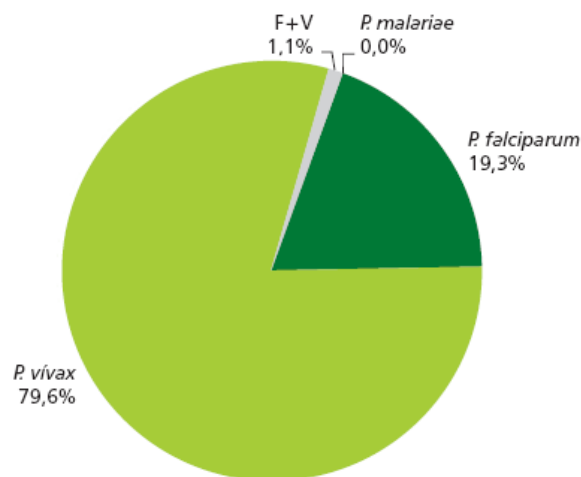


Mapa do Risco de Transmissão (IPA) da Malária.



Fonte: Sivep_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008. Dados sujeitos a alteração.

Figura 3. Proporção de casos de malária, por espécie de plasmódio. Amazônia Legal, 2007



Fonte: Sivep-Malária/SVS/MS

A maioria dos casos de malária se concentra na **região Amazônica** (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), área endêmica para a doença.

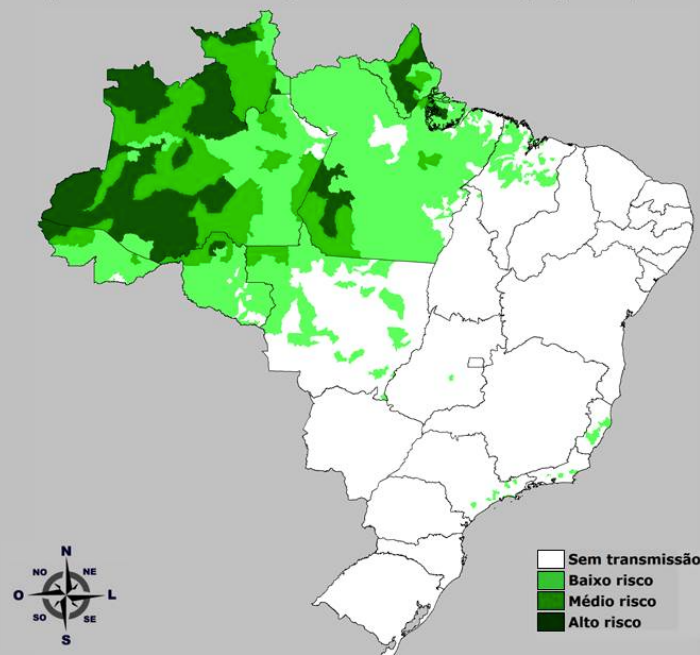
Nas demais regiões, apesar das poucas notificações, a doença não pode ser negligenciada, pois se observa uma letalidade mais elevada que na região endêmica.

Dados do ministério da saúde
<http://portal.saude.gov.br/saude>

O seu tratamento é simples, eficaz e gratuito.

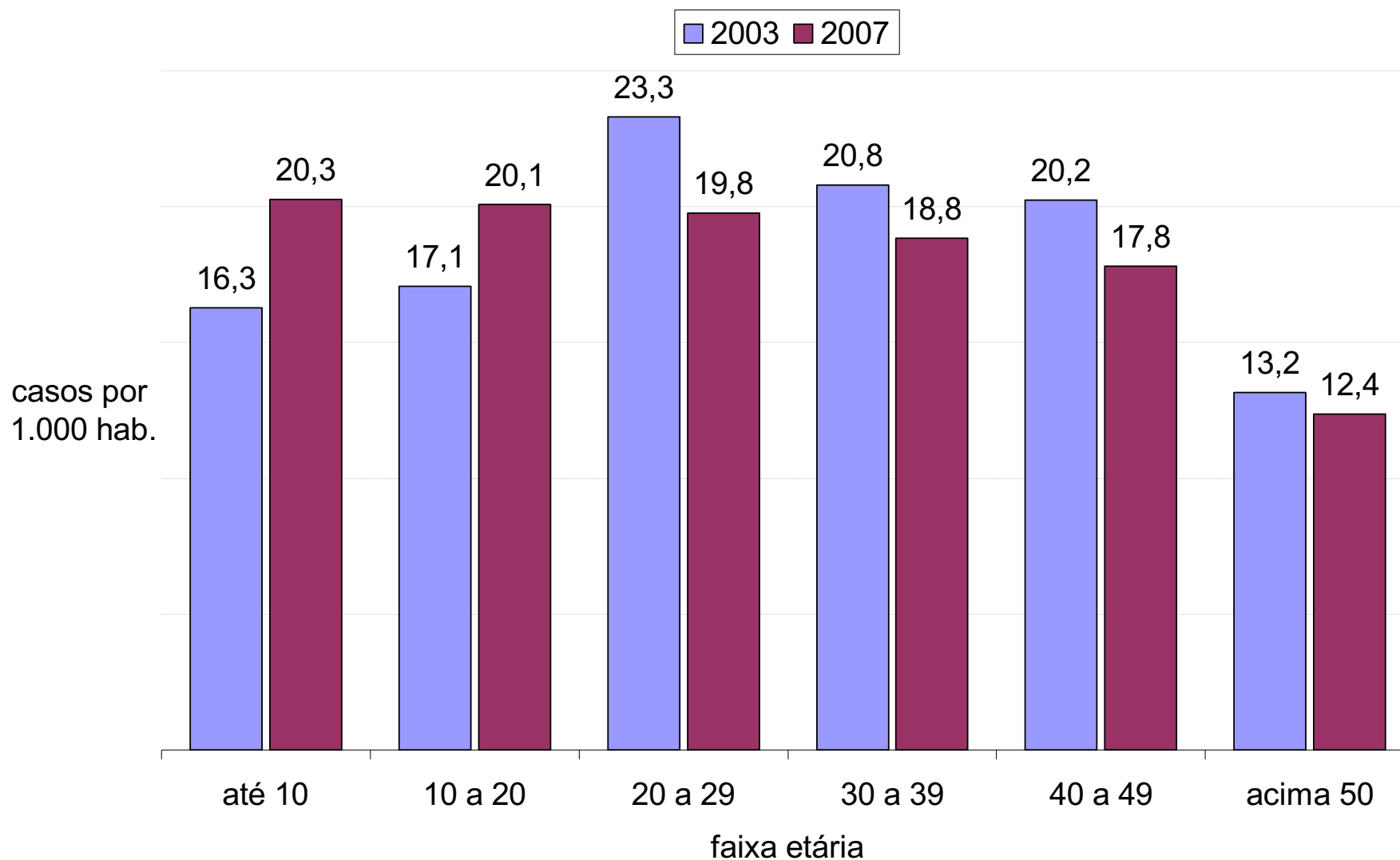
A Malária pode evoluir para forma grave e até para óbito!

Mapa de risco da malária por município de infecção, Brasil, 2014



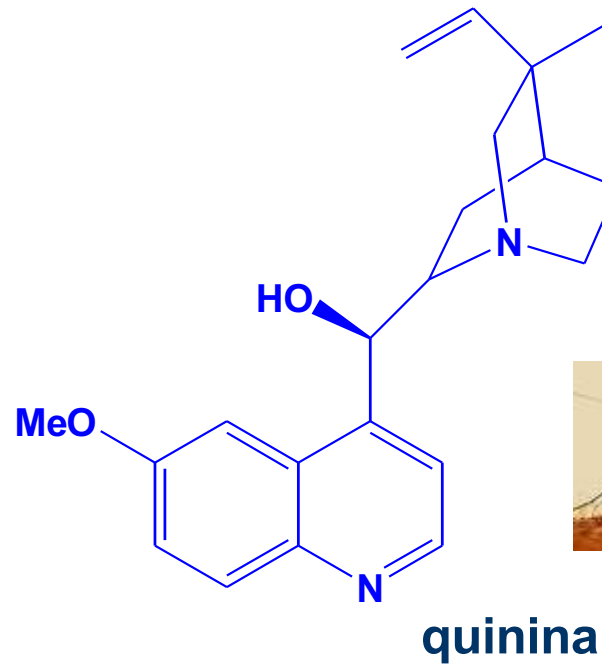
Fonte: Sinan/SVS/MS e Sivep-Malária/SVS/MS

Incidência de malária por faixa etária. Amazônia, 2003 e 2007



Fonte: Sivep_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008. Dados sujeitos a alteração.

Cinchona succiruba

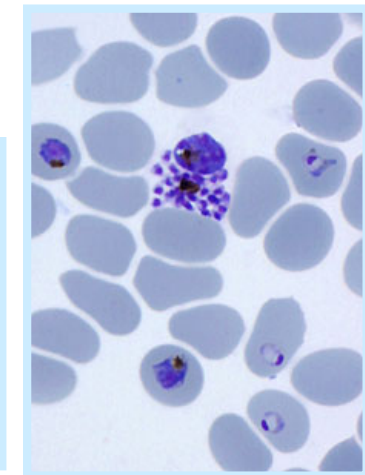


Anopheles

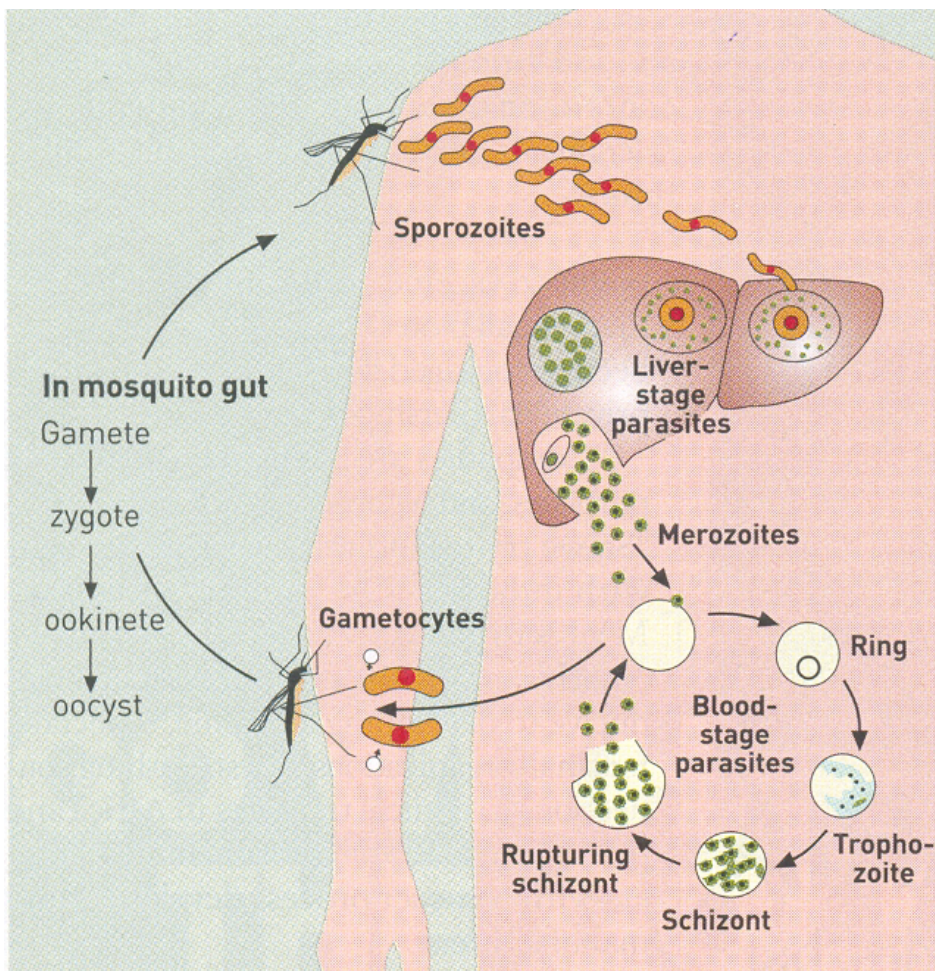


Tratamento da malária

300 milhões de casos agudos/ano
1 milhão mortes/ano
40% da população mundial sob risco
90% dos casos na África
África - 1 criança morre a cada 30s

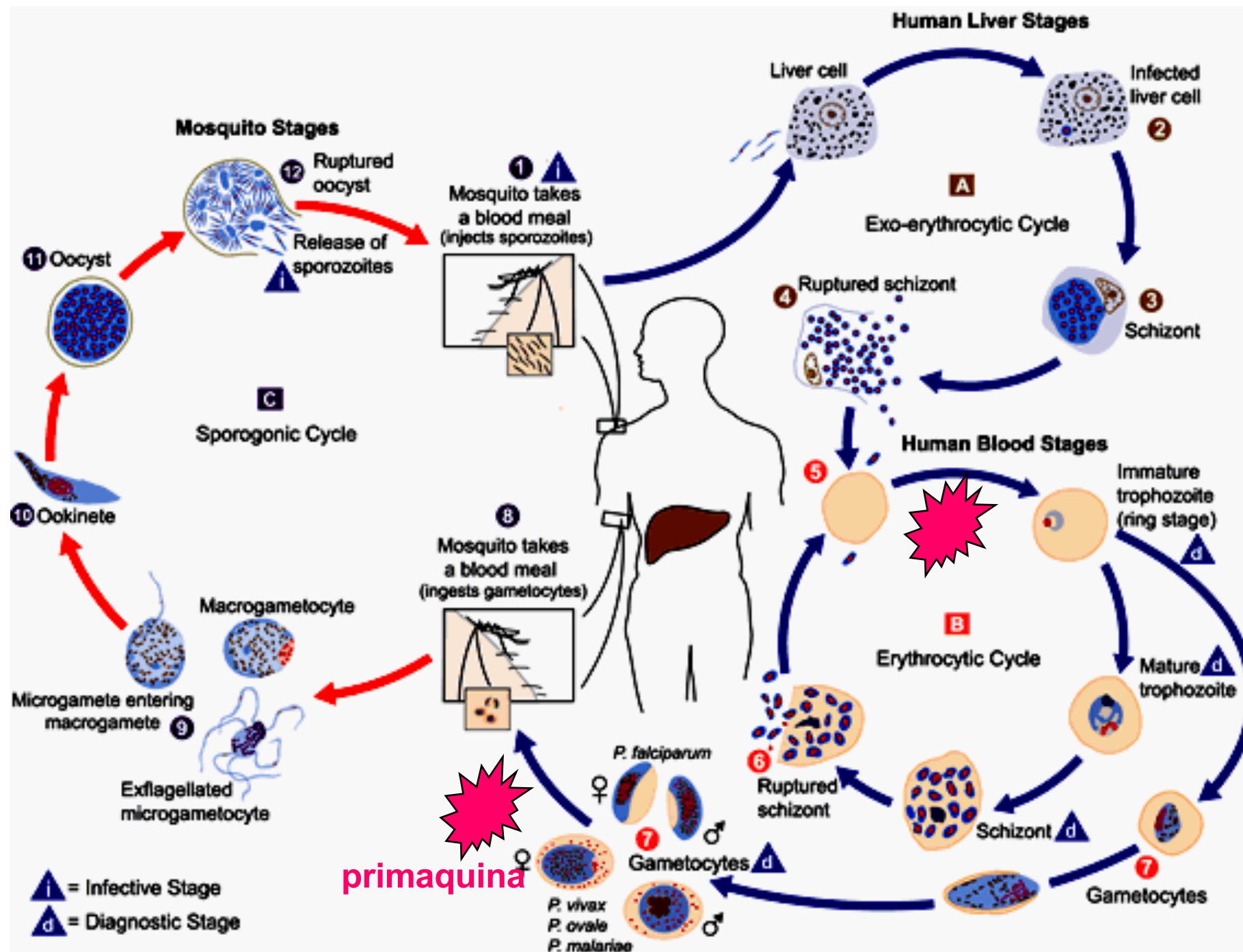


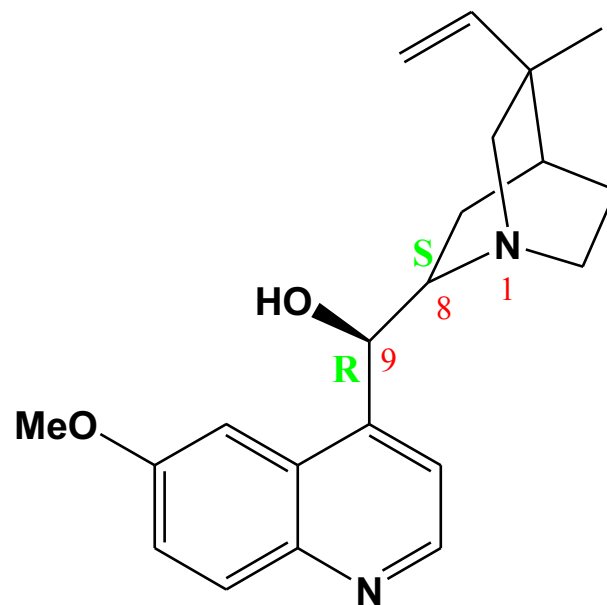
Plasmodium falciparum



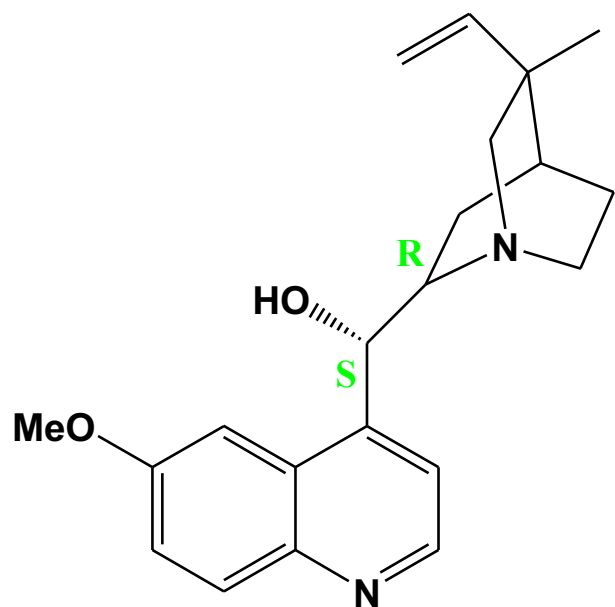
October 24, 2005
Vol. 83, issue 43

LIFE CYCLE The malaria parasite uses both a mosquito and a human host. Malarial parasites enter a human when an infected female mosquito feeds. Infectious sporozoites migrate to the liver, where they develop and emerge as merozoites. These then invade red blood cells, develop, multiply, burst from the cells, and infect new blood cells, causing disease symptoms. Some parasites mature into reproductive gametocytes that are ingested by a feeding mosquito. In the insect gut, they develop into oocysts that grow, rupture, and release sporozoites, which make their way to the mosquito's salivary glands, to complete the cycle.

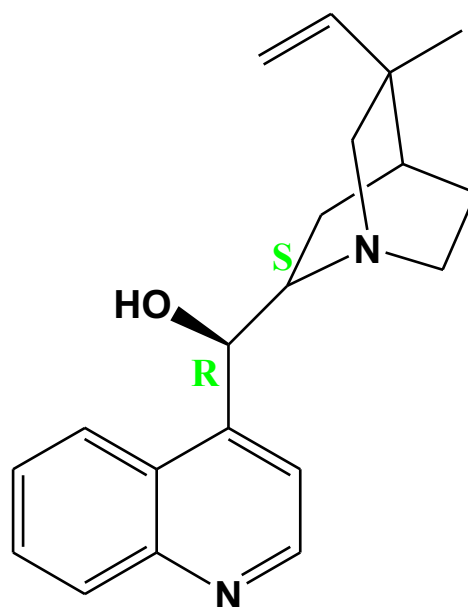




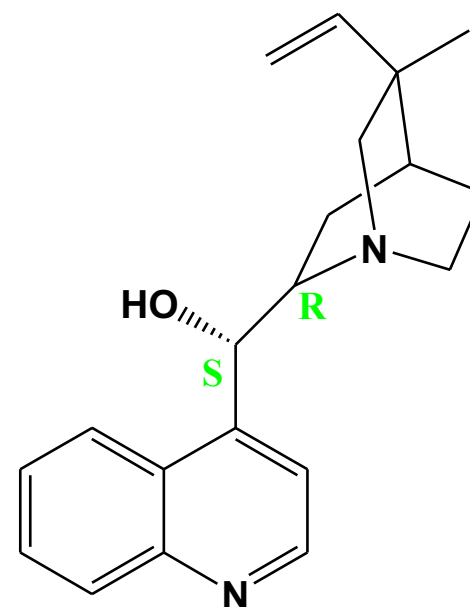
quinina



quinidina

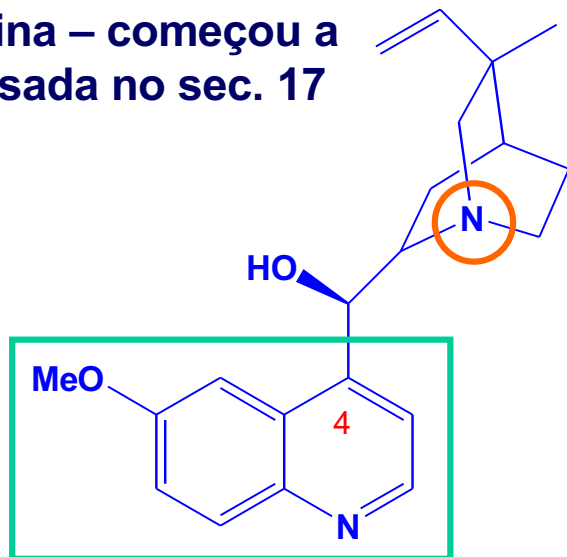


cinchonidina

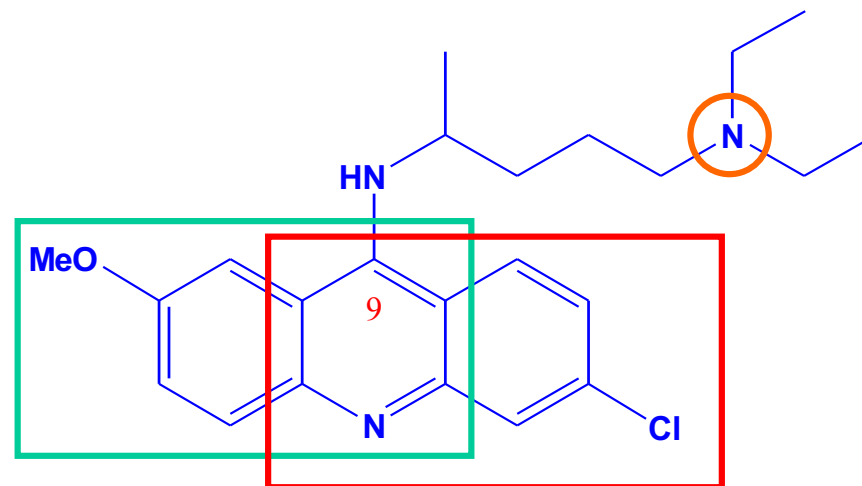


cinchonina

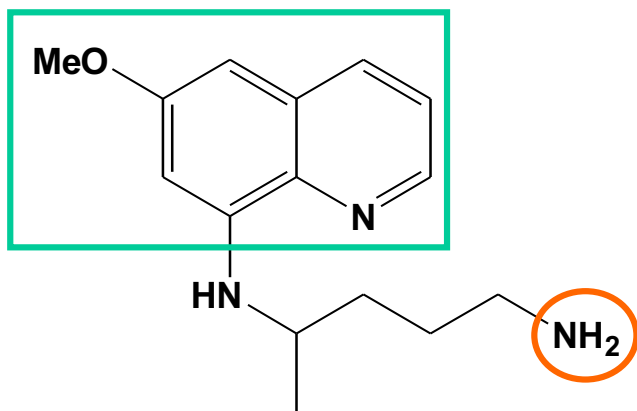
Quinina – começou a ser usada no sec. 17



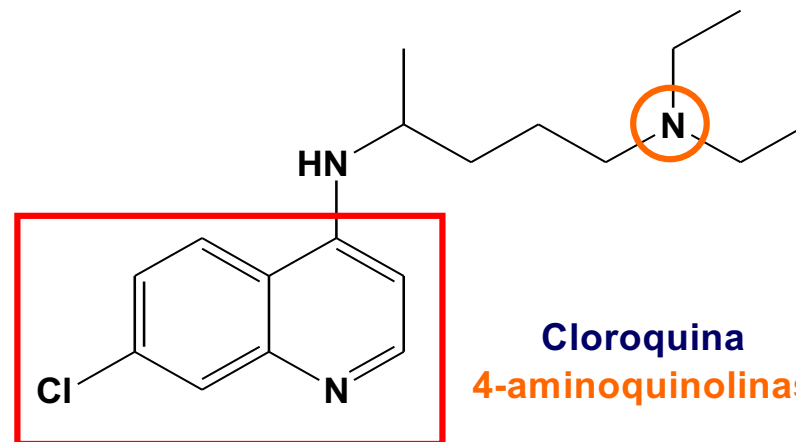
Quinacrina – 1934 – fraco antimalárico



Começo da II Guerra: preocupações com o fornecimento de Cinchona
Esforços sintéticos para novos antimaláricos mais potentes que quinacrina

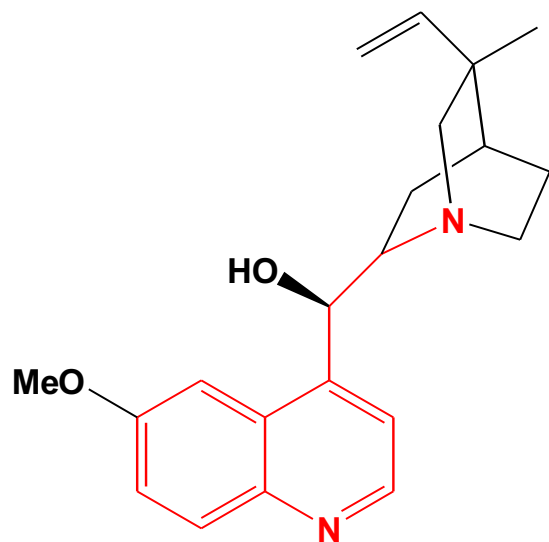


Primaquina
8-aminoquinolinas

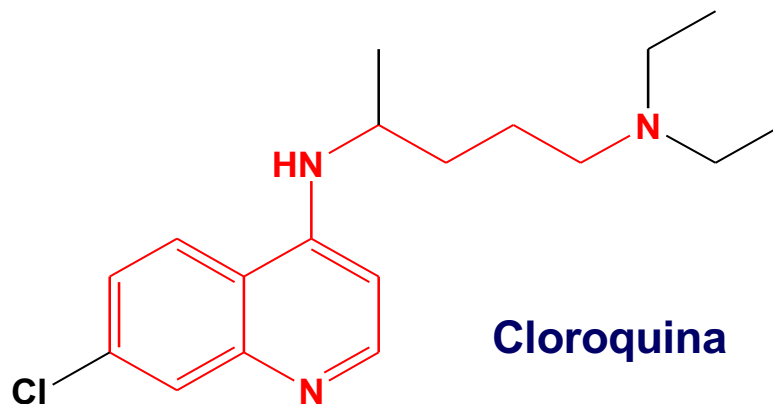


Cloroquina
4-aminoquinolinas

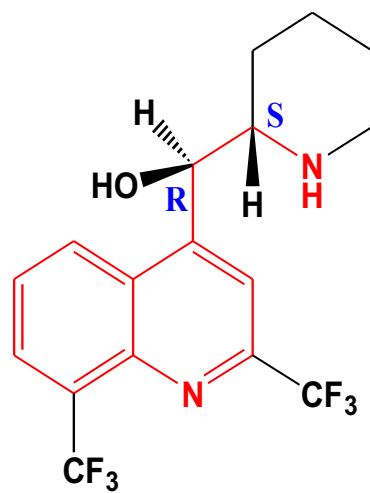
4-AMINOQUINOLINAS



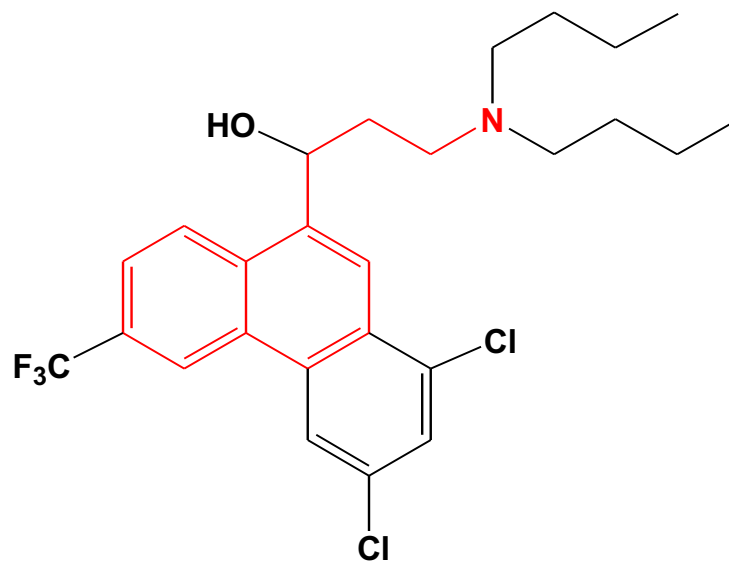
Quinina



Cloroquina



Mefloquina



Halofantrina

Mecanismo de ação - hipóteses

4-AMINOQUINOLINAS

- Intercalação no DNA (?)

- Ferriprotoporfirina IX (FPIX)

Digestão da hemoglobina - hemozoína, que contém FPIX

FPIX fica ligada a proteína endógena (atóxica)

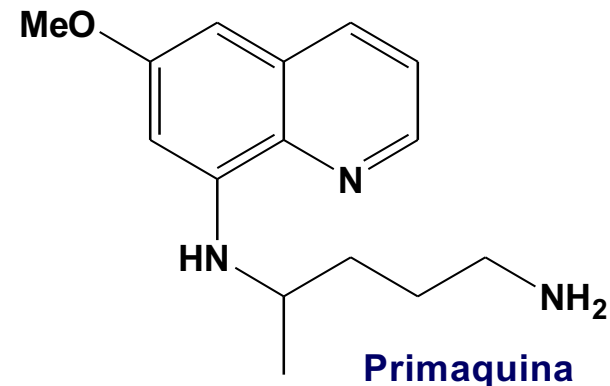
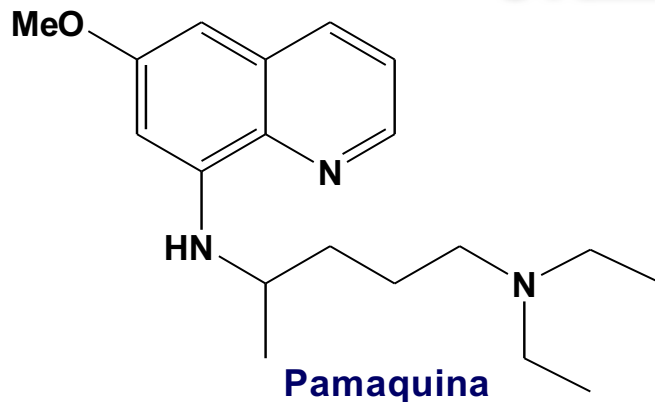
FPIX livre é toxica ao hospedeiro e parasita

quinolinas se ligariam a FPIX, levando a efeitos tóxicos

- Hipótese da base fraca

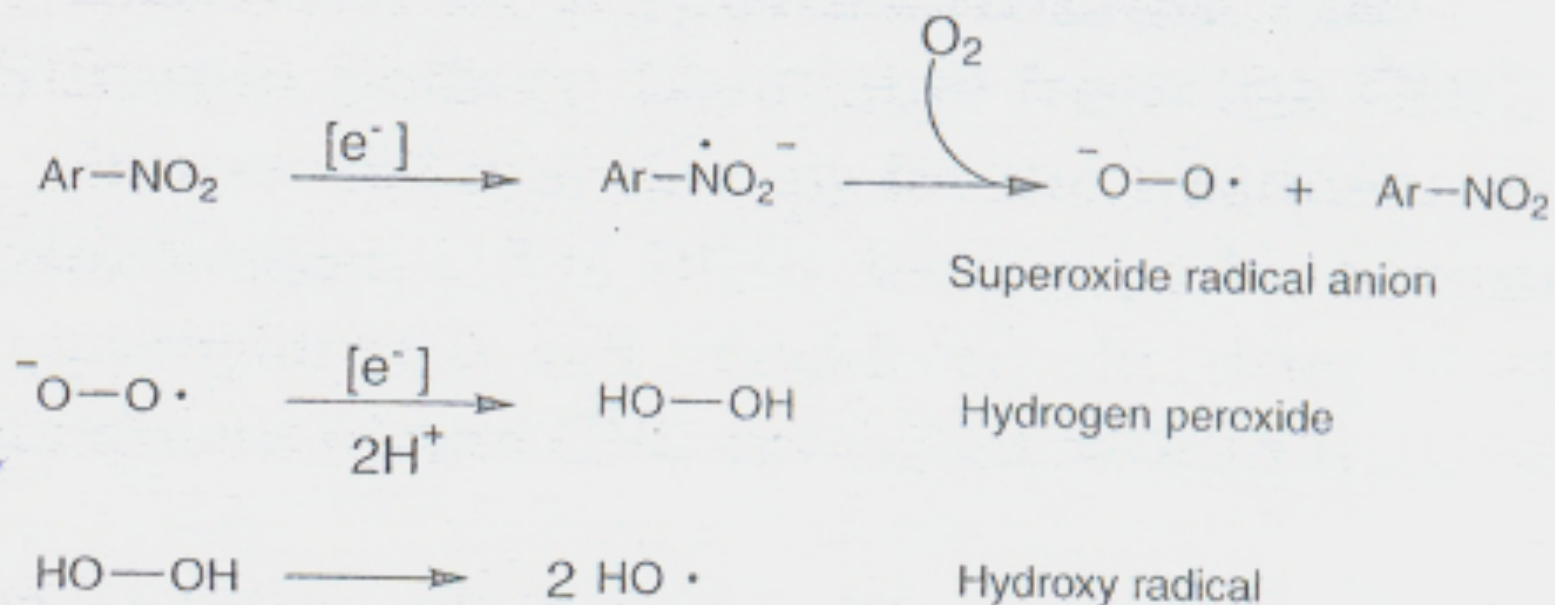
Quinolinas - bases fracas se acumulam nos lisossomas do parasita (pH 4,8-5,2), provocando reações ácido-base que aumentam o pH no lisossoma, diminuindo sua capacidade de digestão de hemoglobina

8-AMINOQUINOLINAS

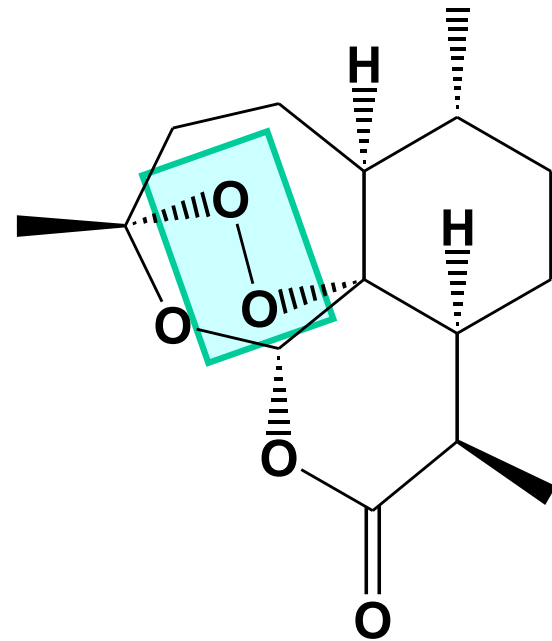


Escolha para tratamento das recaídas de *P. vivax* e *P. ovale*, além de ser ativa contra estágios hepático de *P. falciparum*

Proposta de mecanismo de ação: auto-oxidação do grupo 8-amino, seguida de formação de espécies reativas de oxigênio



Artemisia annua



artemisinin



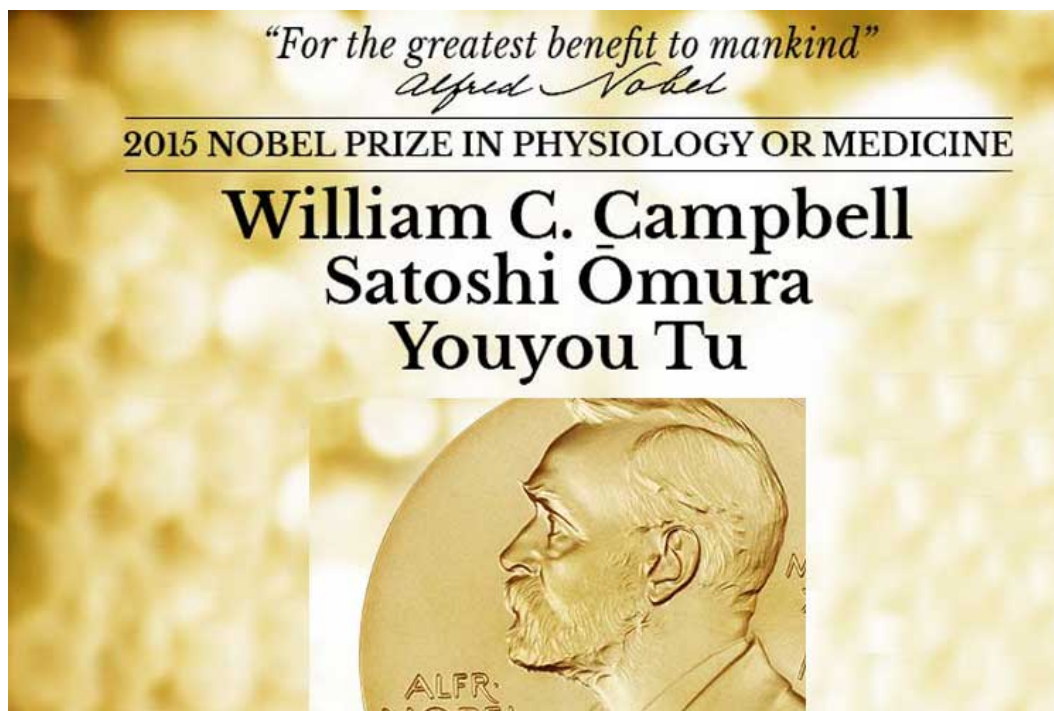
Campbell
Drew
University,
Madison, NJ,
USA



Omura
Kitasato
University,
Tokyo, Japan

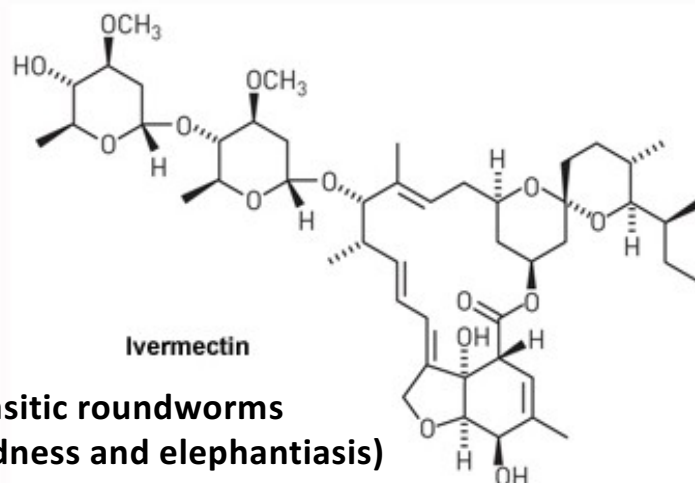
**Prize motivation: "for
their discoveries
concerning a novel
therapy against
infections caused by
roundworm parasites"**

Prize share: 1/4



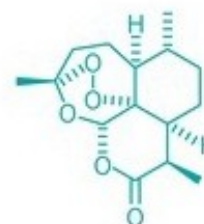
**"It may refocus us on the idea that the immense diversity of
products out there in the natural world is a great starting point for
drug discovery"** he (Campbell) says.

Nature doi:10.1038/nature.2015.18507 Oct. 5th, 2015



parasitic roundworms
(river blindness and elephantiasis)

Microbial natural product



(+)-Artemisinin

antimalarial

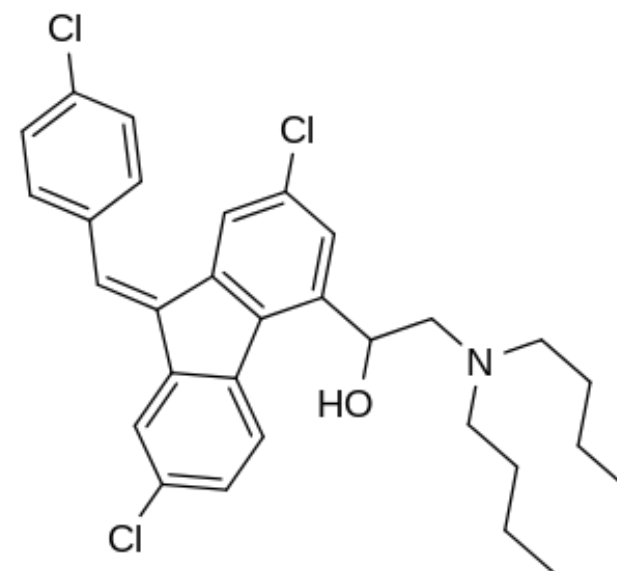
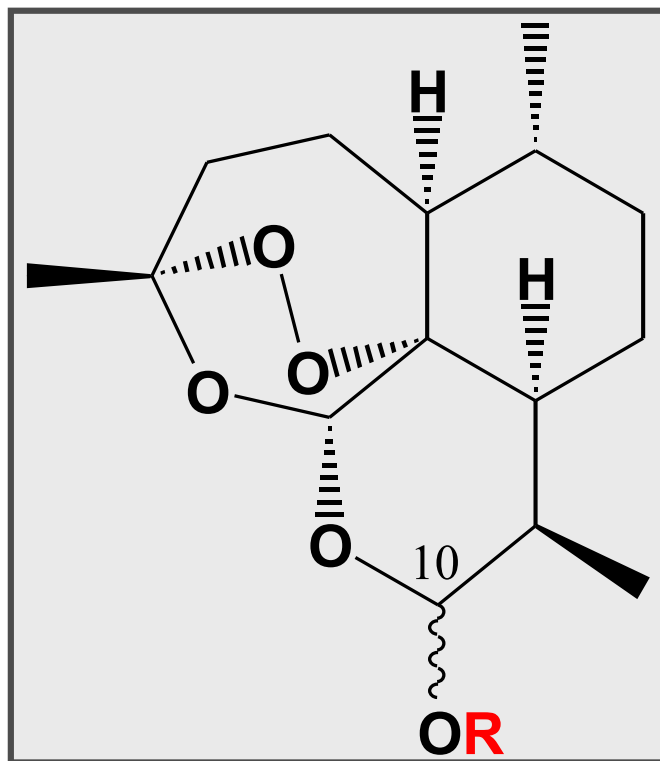
Plant natural product



Youyou Tu
China Academy of
Traditional Chinese
Medicine, Beijing,
China

**Prize motivation: "for
her discoveries
concerning a novel
therapy against
Malaria"**

Prize share: 1/2



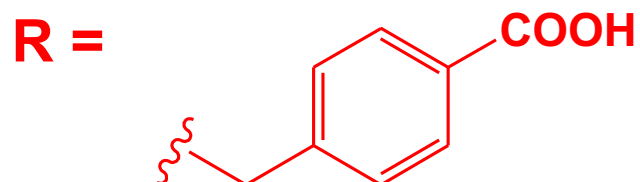
Artemeter + Lumefantrina

R = H DIIDROARTEMISININA

R = Me ARTEMETER

R = Et ARTEETER

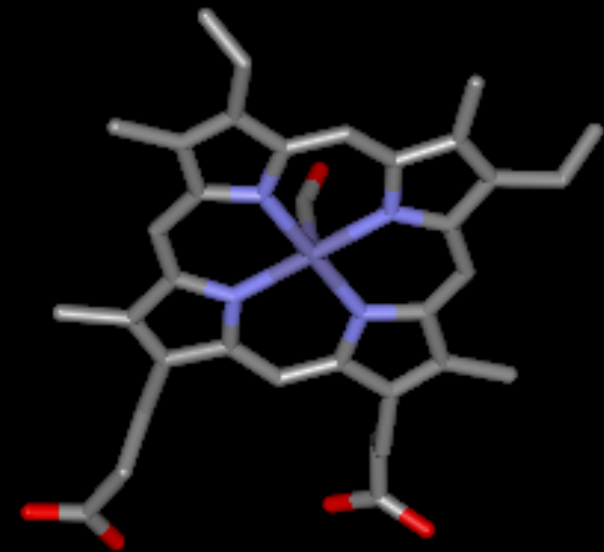
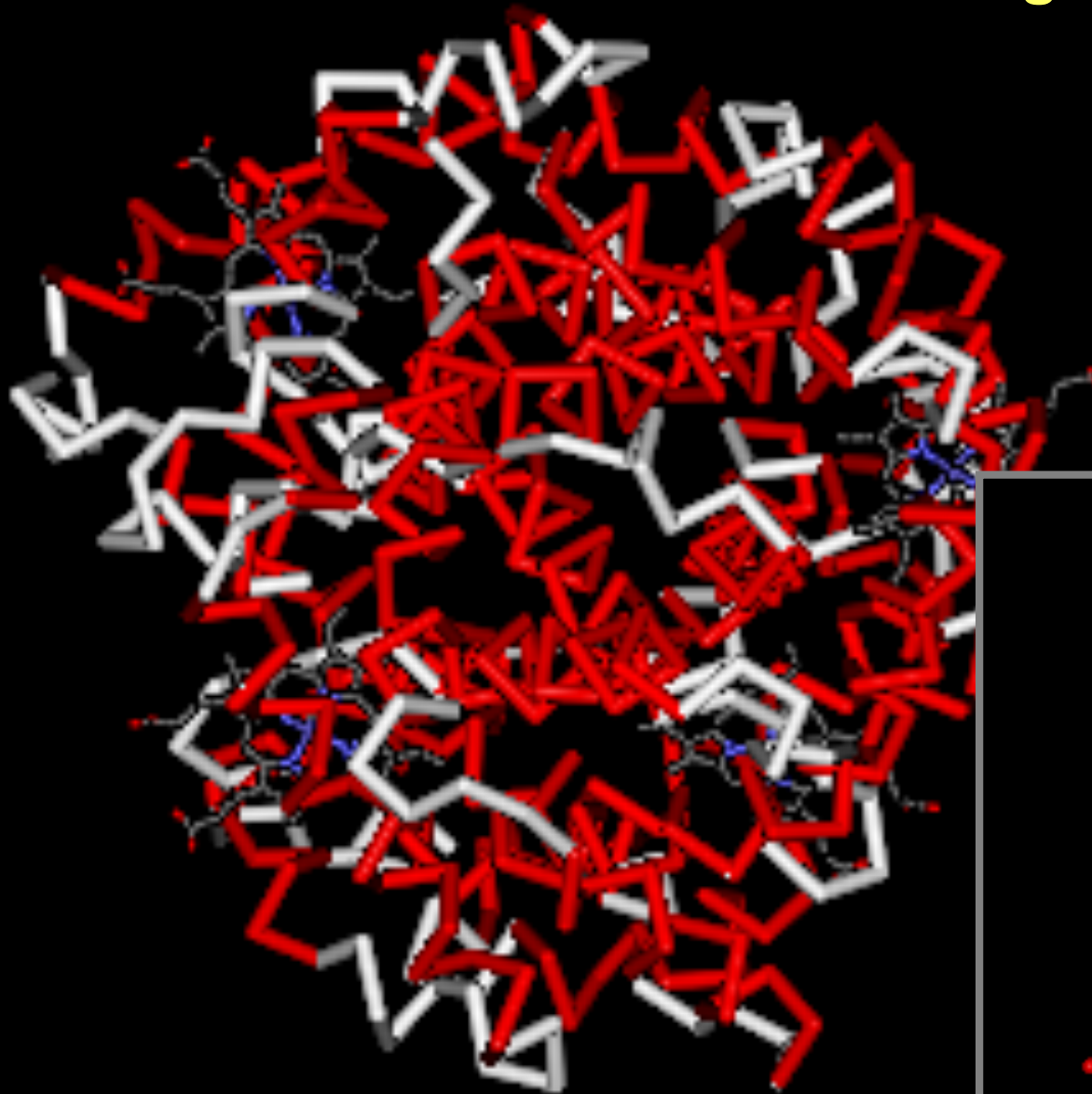
R = COCH₂CH₂COONa ARTESSUNATO DE SÓDIO



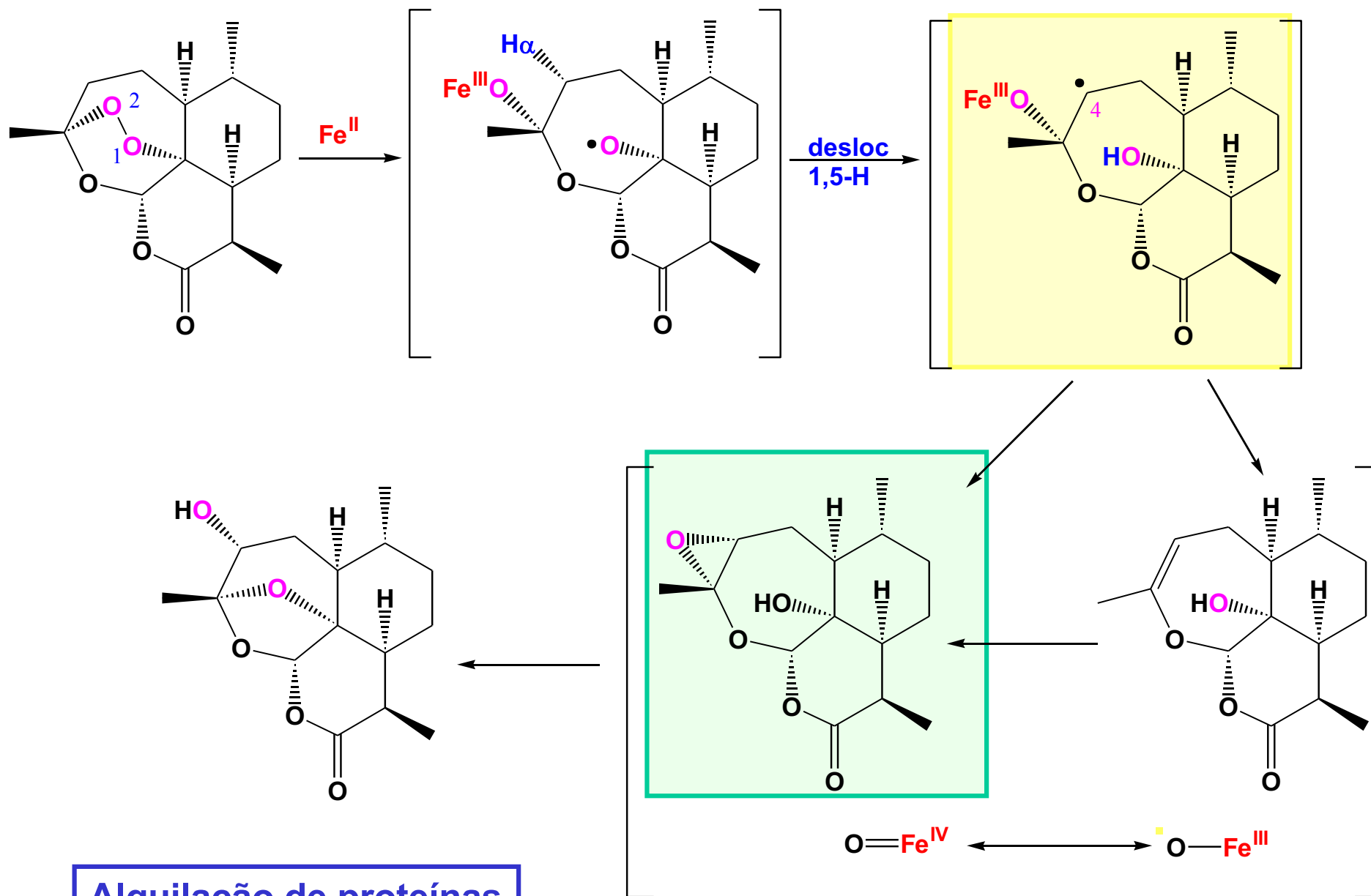
**ARTENILATO
DE SÓDIO**

Hemoglobina

Toxicidade seletiva



Ativação redutiva



Alquilação de proteínas

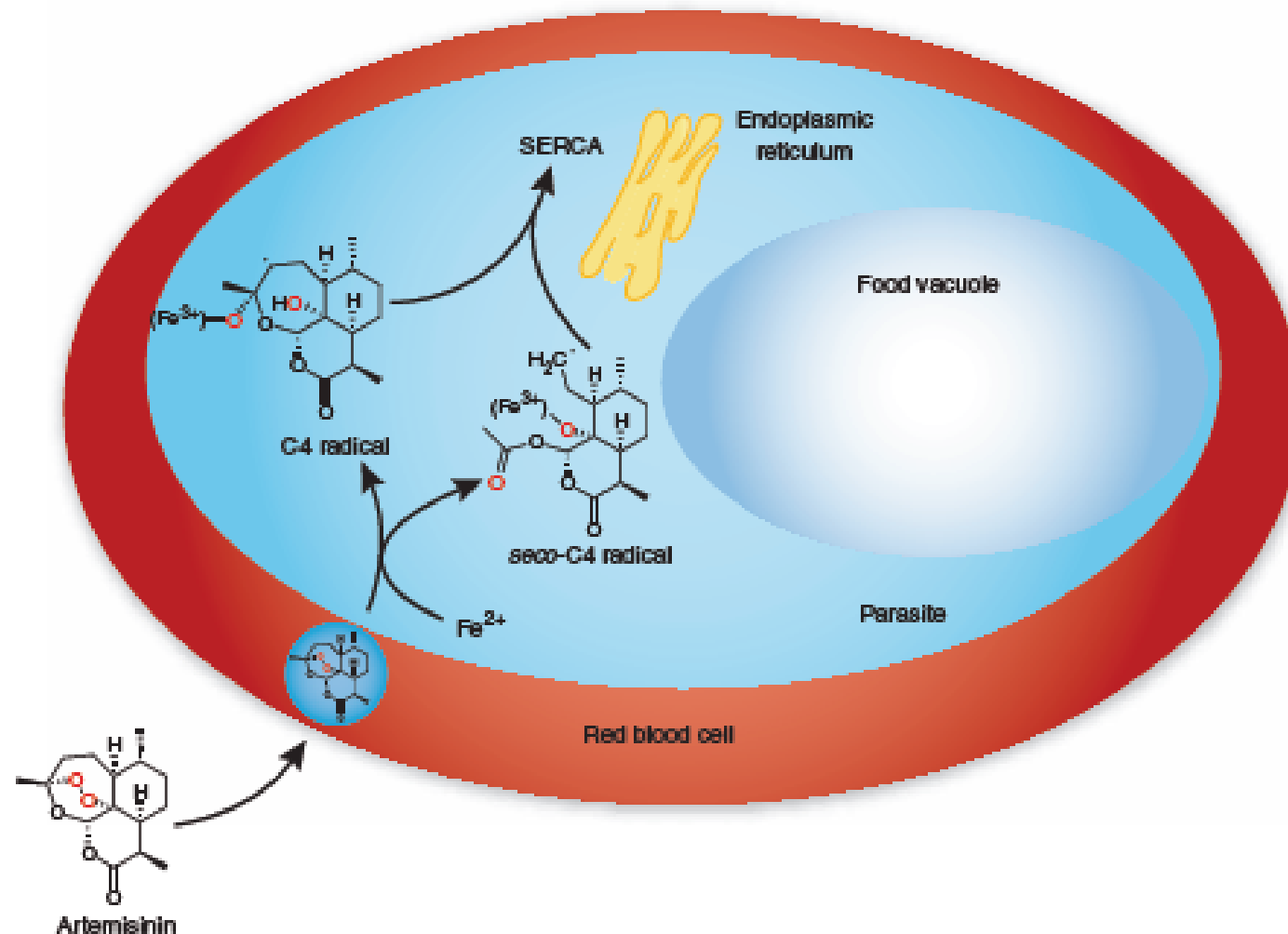


Figure 3 Mode of action of the *Artemisia annua* sesquiterpene lactone artemisinin against the malarial parasite. Artemisinin is transported from the red blood cells of the host into the parasite (*Plasmodium falciparum*) via parasite-derived membrane vesicles. Once inside the parasite, it interacts with ferrous iron (Fe^{2+}), leading to cleavage of the peroxide bridge (shown in red) and formation of transient radical intermediates. The radicals specifically and irreversibly bind and inhibit the sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) of the parasite, thereby inhibiting its growth. The natural role of artemisinin in *A. annua* is still unknown. Figure modified with permission from ref. 98.

Artemisinina - ativada pelo Fe para inibir a enzima **SERCA** (sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), que bombeia Ca^{++} para dentro das organelas

- **Artemisinina sem endoperóxido** - não inibe SERCA
- **Sequestrante de Fe** - artemisinina não inibe SERCA
- **Artemisinina não inibe enzima homóloga do hospedeiro (Toxicidade seletiva)**

Chem & Eng News 2003, 81 (34), 6 (agosto)

Nature 2003, 424, 957

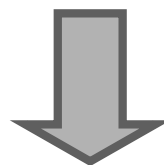
Nature Chem. Biol. 2007, 7, 408.

Vantagens da terapia com artemisinina

- rapid substantial reduction of the parasite biomass
- rapid resolution of clinical symptoms
- effective action against multidrug-resistant *P. falciparum*
- reduction of gametocyte carriage, which may reduce transmission of resistant alleles (in areas with low or moderate malaria transmission)
- no parasite resistance documented as yet with the use of artemisinin and its derivatives
- few reported adverse clinical effects, however pre-clinical toxicology data on artemisinin derivatives are limited.

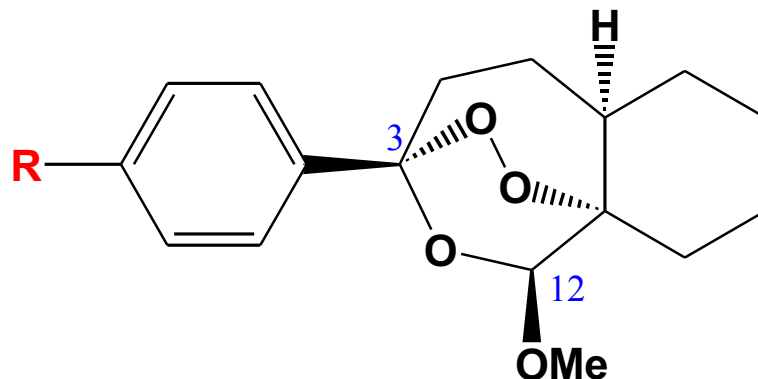
Problemas que limitam o potencial terapêutico das artemisininas:

- **Químico:** disponibilidade semi-sintética, pureza e custo
- **Biofarmacêutico:** baixa biodisponibilidade e farmacocinética limitada
- **Tratamento:** baixa adesão aos regimes longos de tratamento



Desenvolvimento de novos derivados contendo função peróxido

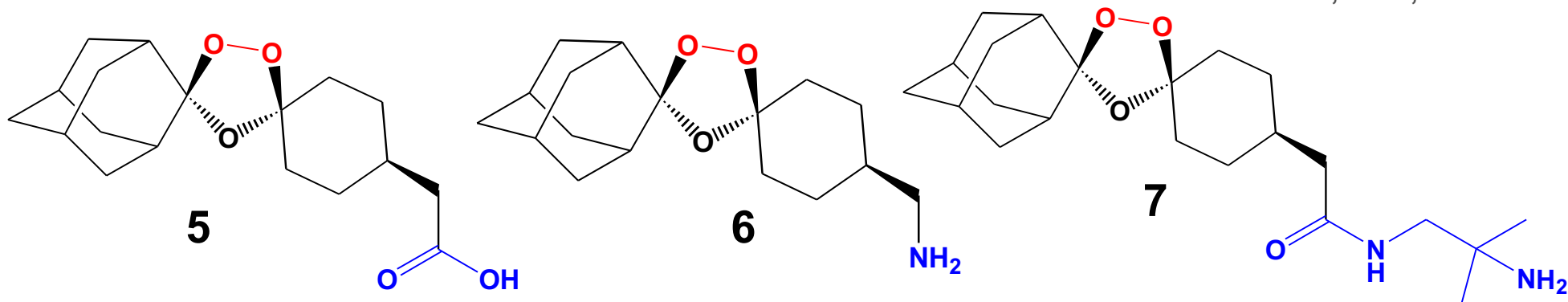
Novos peróxidos antimaláricos: desenho baseado no mecanismo de ação



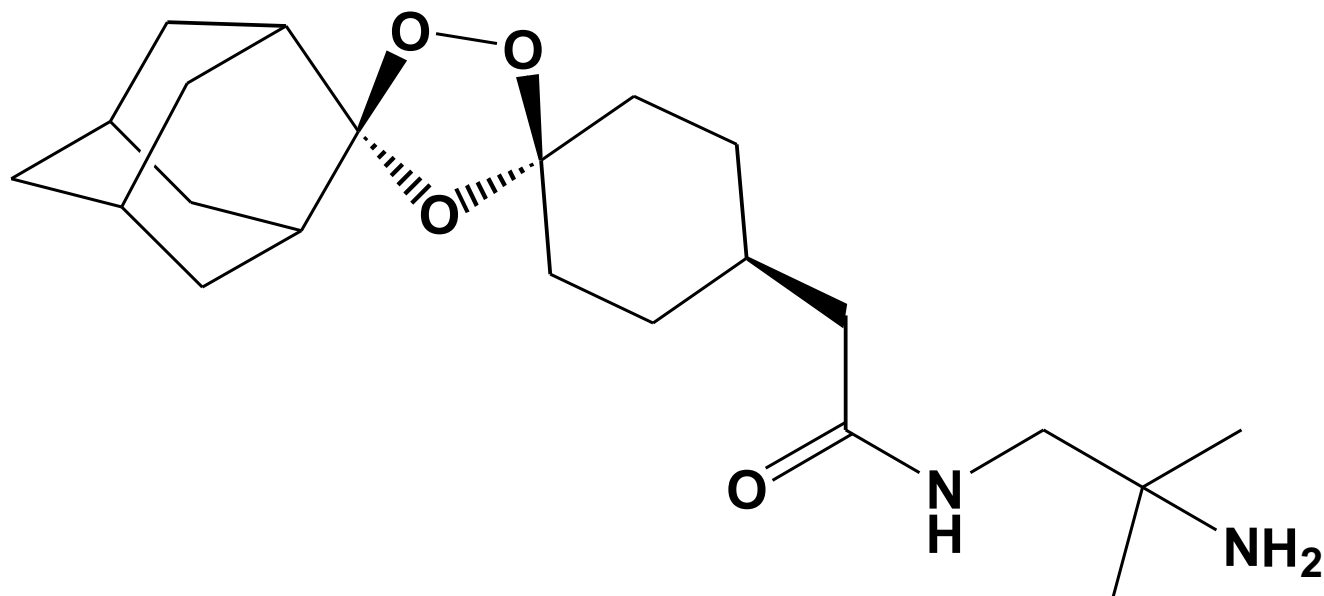
C ₁₂ β-trioxano	R	ED ₅₀ mg/Kg (μmol/Kg)		ED ₉₀ mg/Kg (μmol/Kg)	
		subcutâneo	oral	subcutâneo	oral
45g	HOCH ₂	3,4 (11,0)	5,5 (17,0)	6,8 (21,0)	12,0 (37,0)
45j	MeC(O)OCH ₂	2,8 (7,7)	14,0 (39,0)	6,0 (17,0)	22,0 (61,0)
45k	<i>p</i> '-FPhCH ₂ OCH ₂	3,5 (8,2)	3,8 (8,9)	7,1 (17,0)	6,8 (16,0)
45l	F	6,8 (22,0)	10,0 (32,0)	13,0 (42,0)	23,0 (75,0)
	Artemisinina	3,0 (11,0)	-	8,5 (30,0)	-
	Cloroquina	1,0 (1,9)	-	1,2 (2,3)	-

Novos trioxalanos antimaláricos

Nature 2004, **430**, 900-904

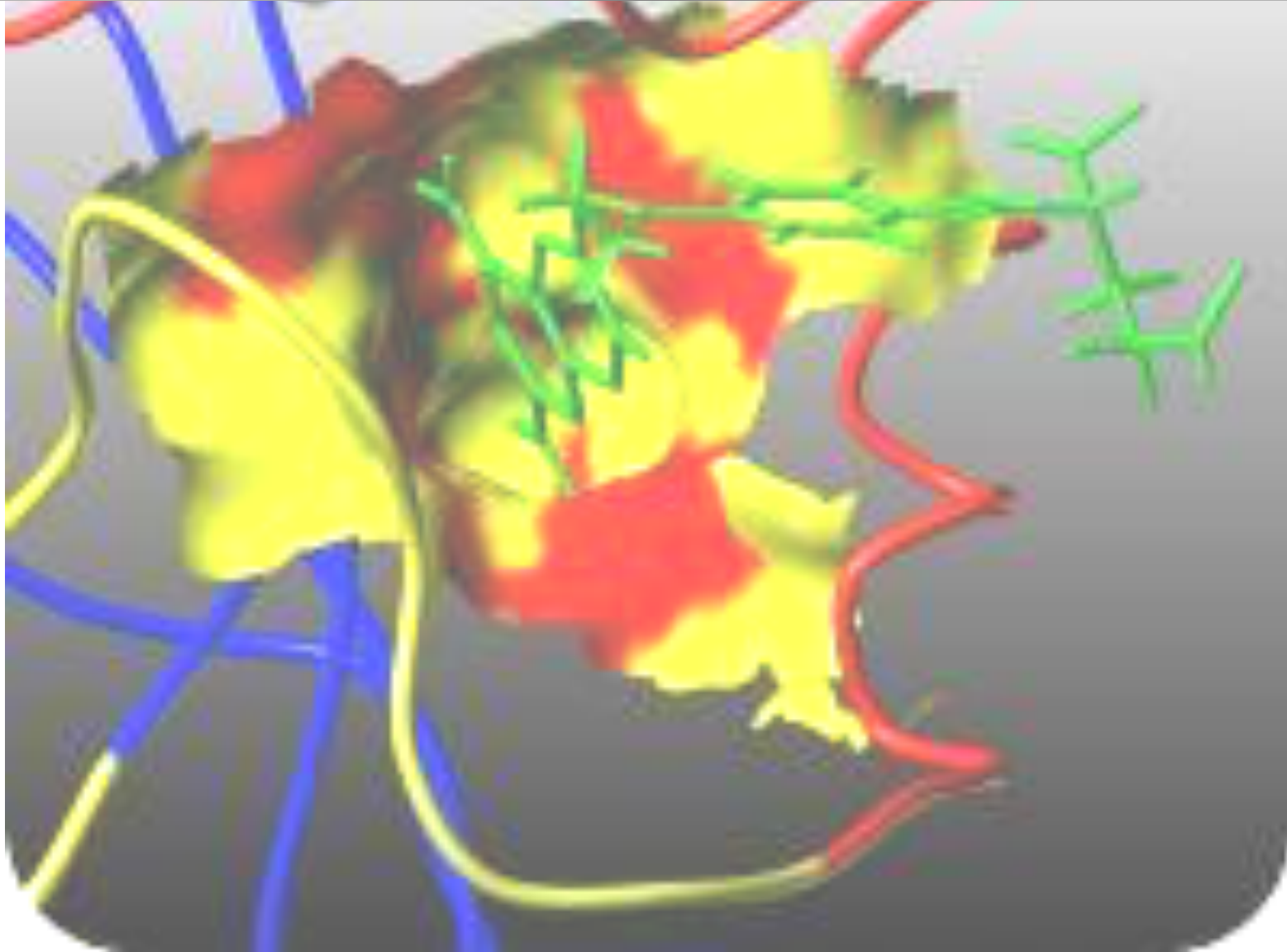


composto	IC ₅₀ (ng/mL)		1 x 3 mg/kg (oral)		3 x 10 mg/kg (oral)		Cura (%)
	Cepa K1	Cepa NF54	Atividade (%)	Sobrevivência (dias)	Atividade (%)	Sobrevivência (dias)	
Controle	-	-	0	5,2	0	5,2	0
Trioxolano 5	34,0 ± 6,0	45,0 ± 6,0	50	9,0	Nt	-	-
Trioxolano 6	0,39 ± 0,06	0,42 ± 0,06	99	10,0	>99,99	30,0	100
Trioxolano 7	1,0 ± 0,1	0,91 ± 0,12	98	9,0	>99,99	26,2	67
Artesunato	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1	33	6,6	97,0	11,0	0
Artemeter	0,74 ± 0,11	1,2 ± 0,1	56	8,0	>99,99	22,3	0
Cloroquina	62,0 ± 4,0	5,1 ± 0,8	85	7,9	99,99	18,2	0
Mefloquina	3,0 ± 0,1	5,8 ± 0,2	18	7,0	99,92	24,3	0

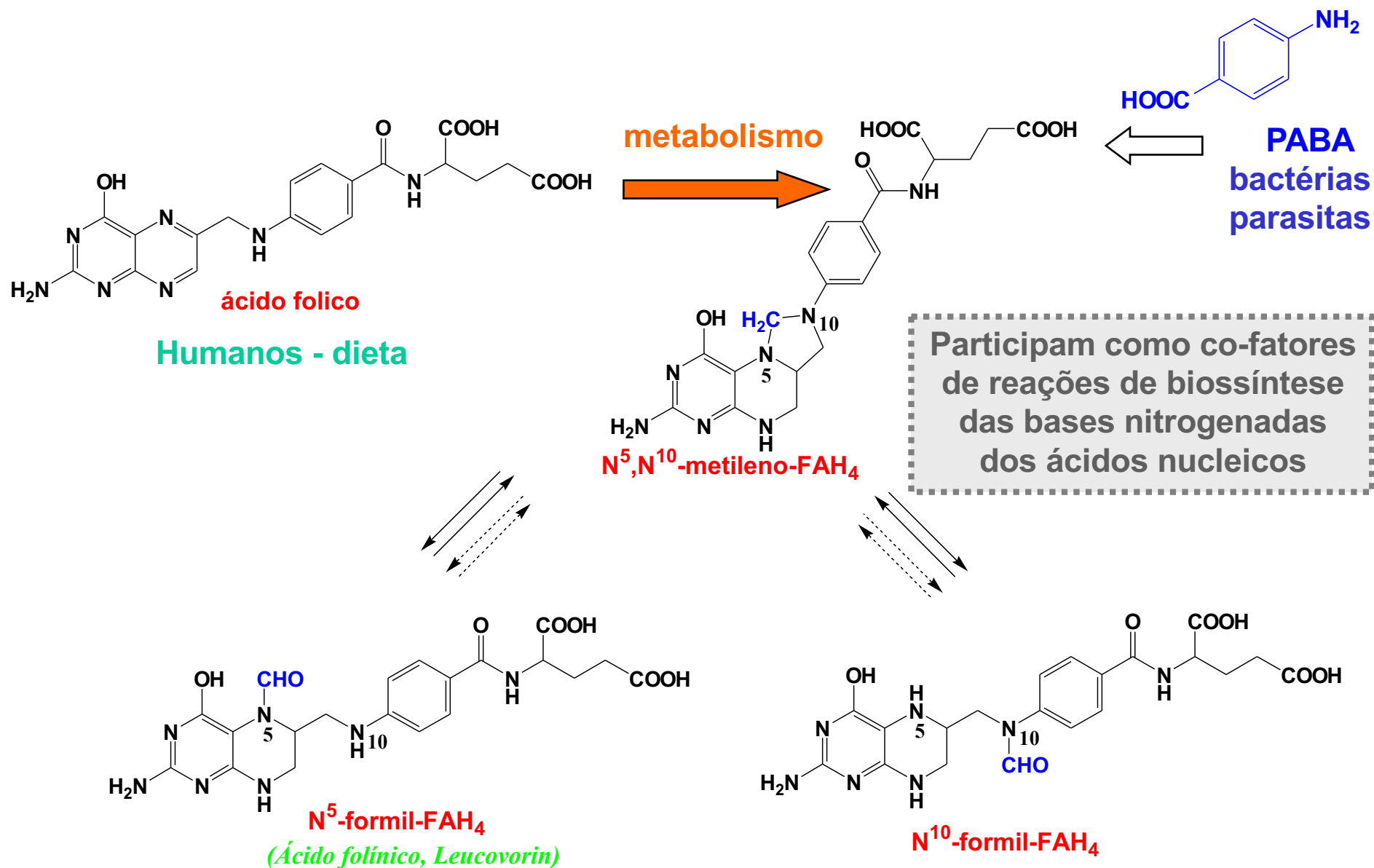


Boa atividade
Boas propriedades farmacêuticas
Baixa toxicidade
Facilidade sintética, com baixo custo

Biossíntese e função dos co-fatores derivados do ácido fólico: alvo para vários propósitos

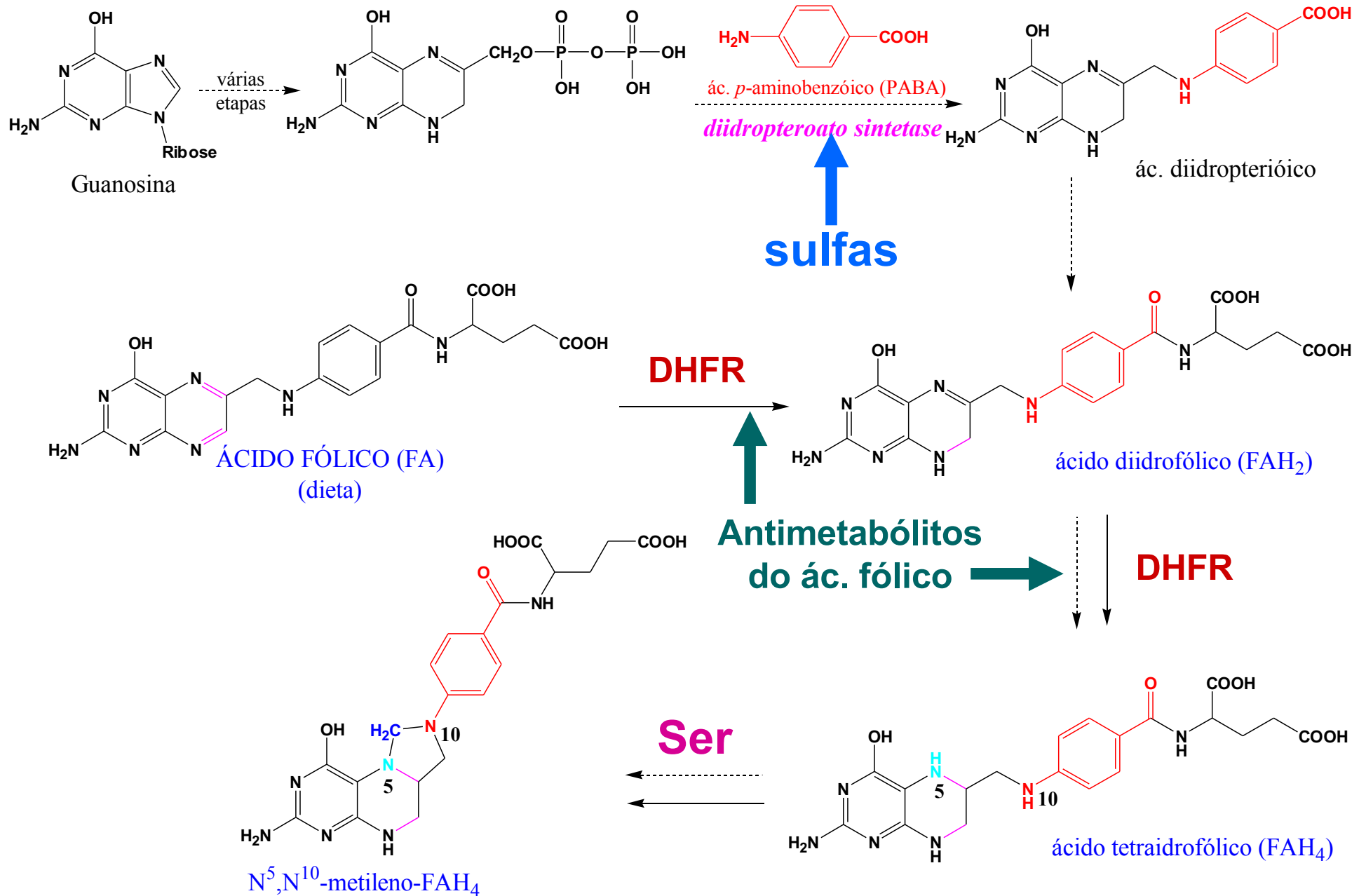


Importância dos co-fatores derivados do ácido fólico

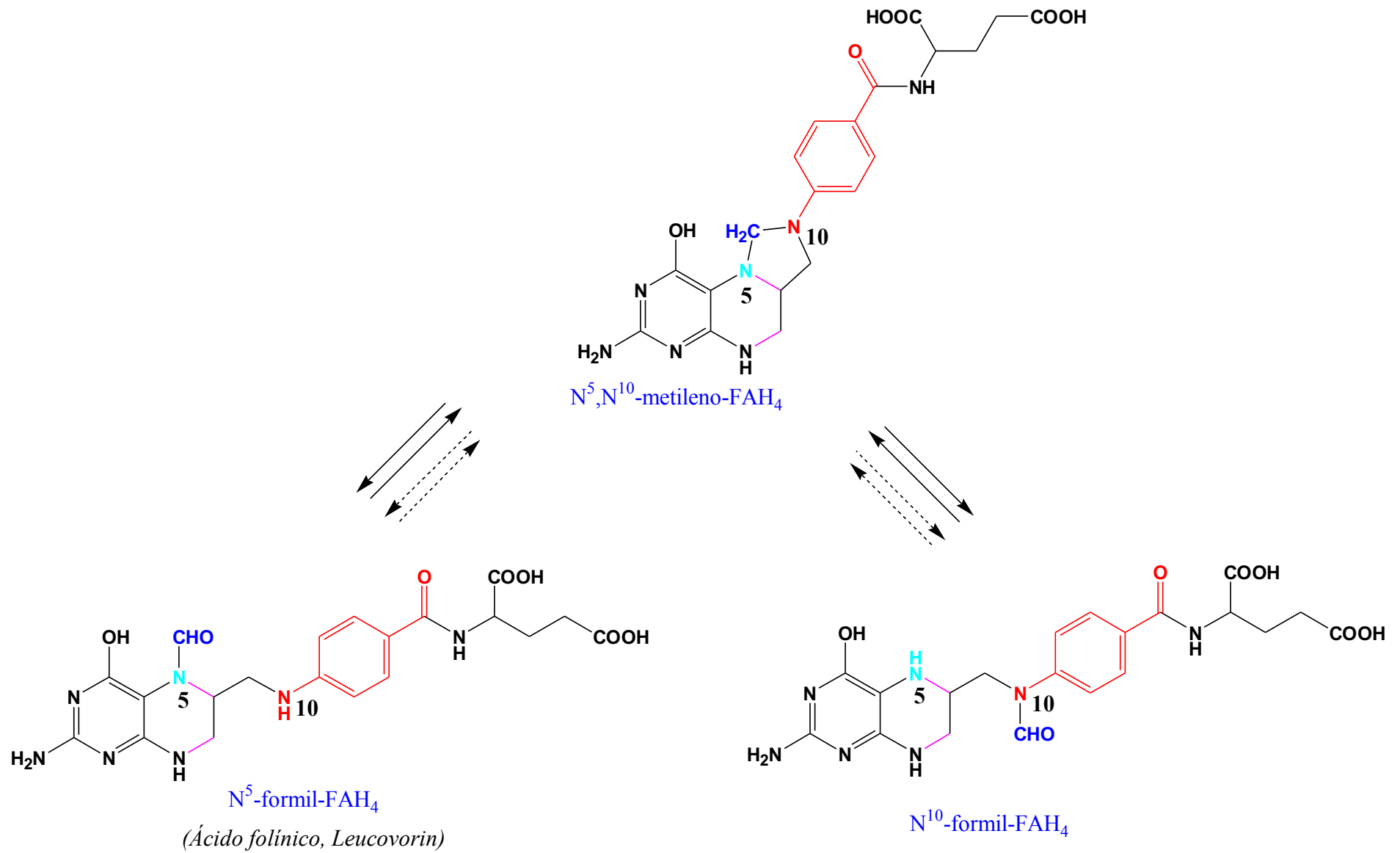


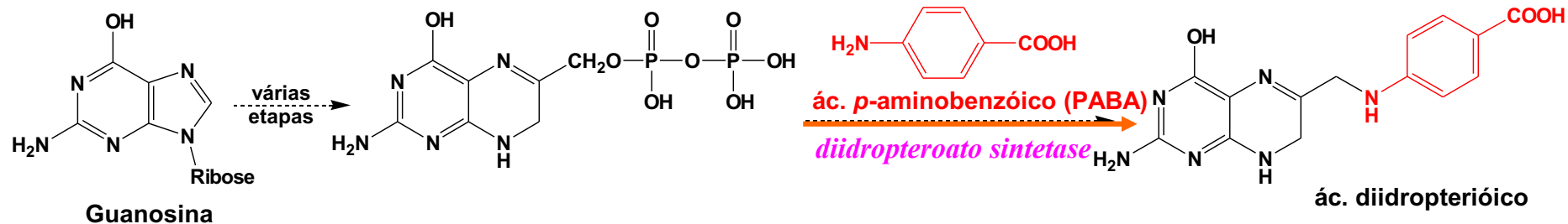
ANTICANCERÍGENOS, ANTIBACTERIANOS, ANTIPARASITÁRIOS

Formação dos co-fatores do ácido fólico I



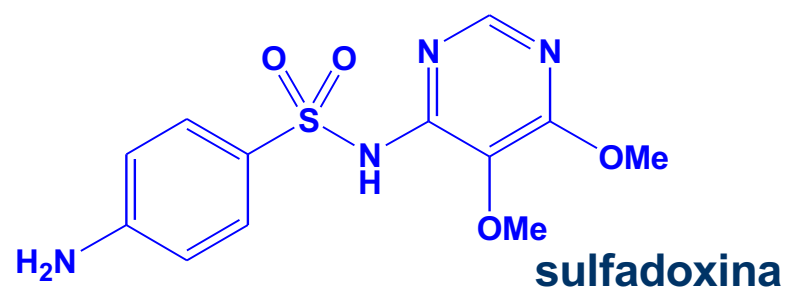
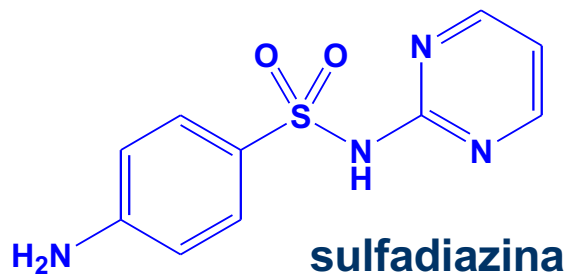
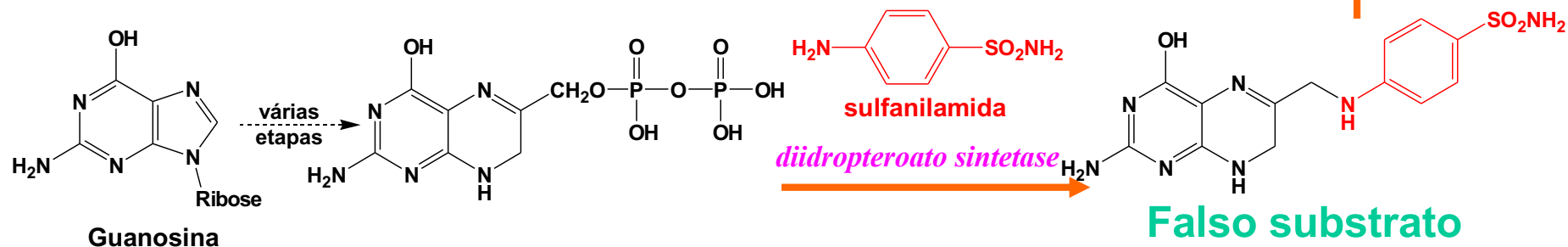
Formação dos co-fatores do ácido fólico II

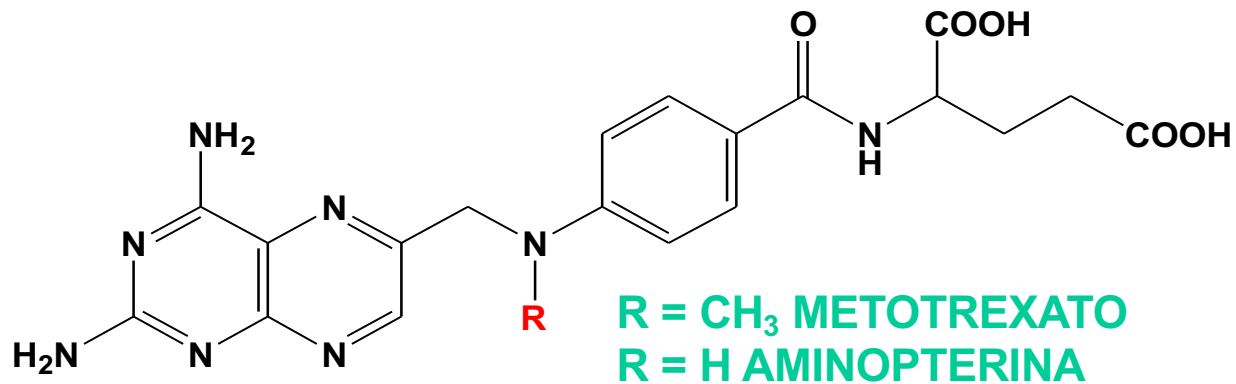




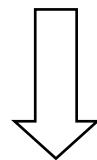
Células bacterianas e parasitárias

Co-fatores do ácido fólico

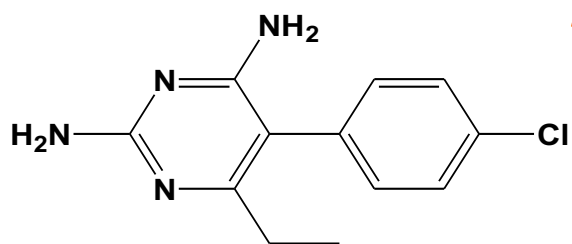




MTX - não penetra nas células bacterianas
Toxicidade para as células humanas

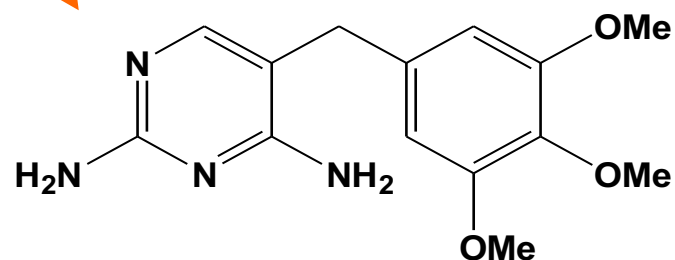


Grupos lipofílicos



PIRIMETAMINA
antimalárico

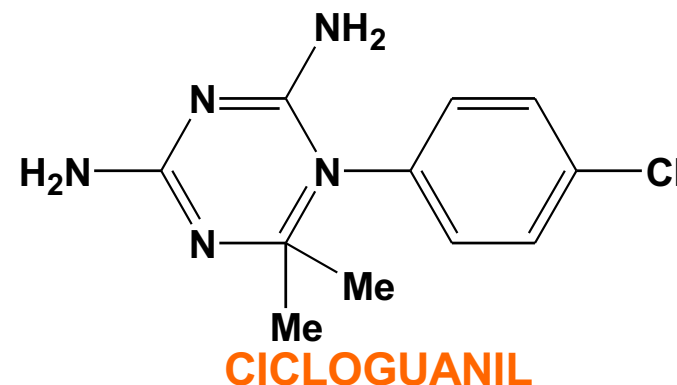
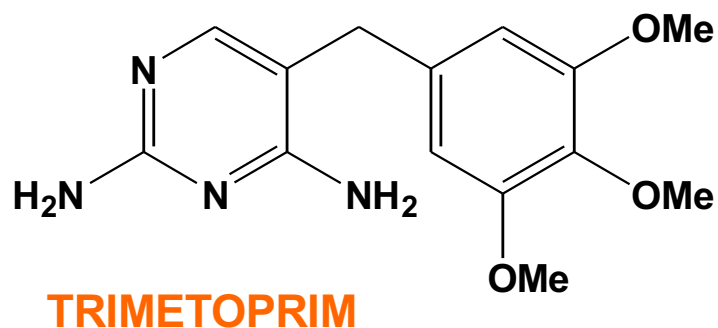
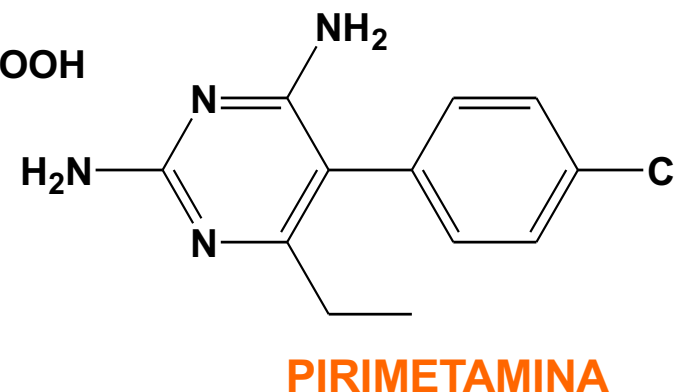
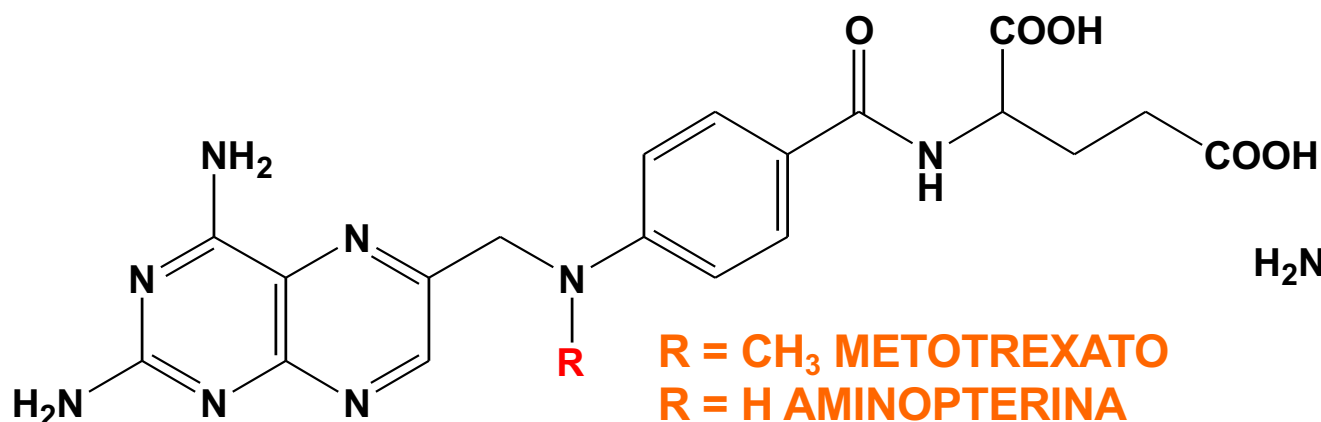
Aumento nas interações de VDW

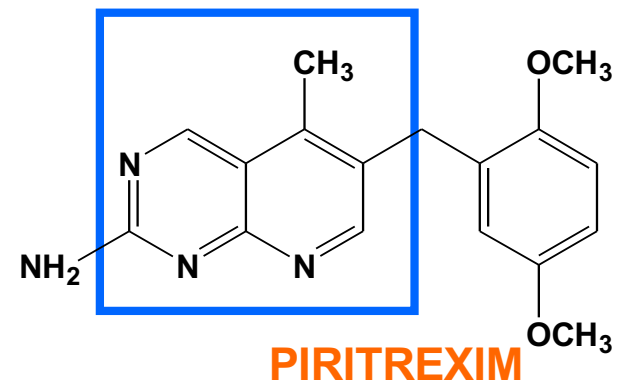
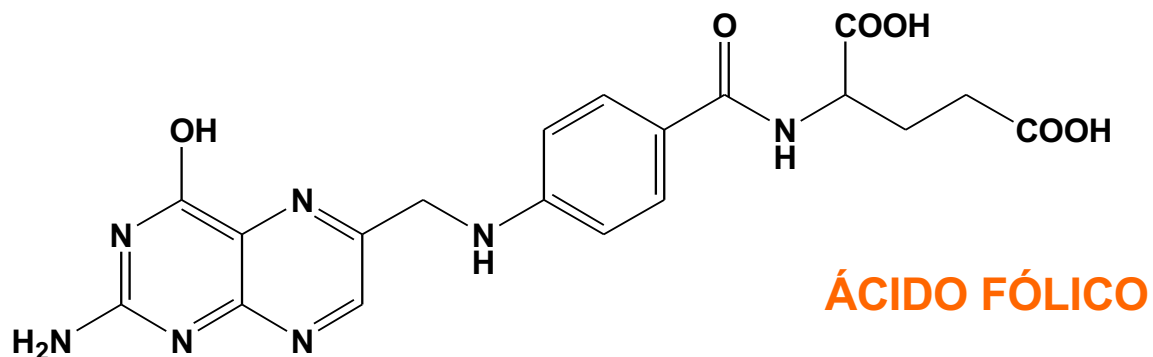


TRIMETOPRIM
antibacteriano

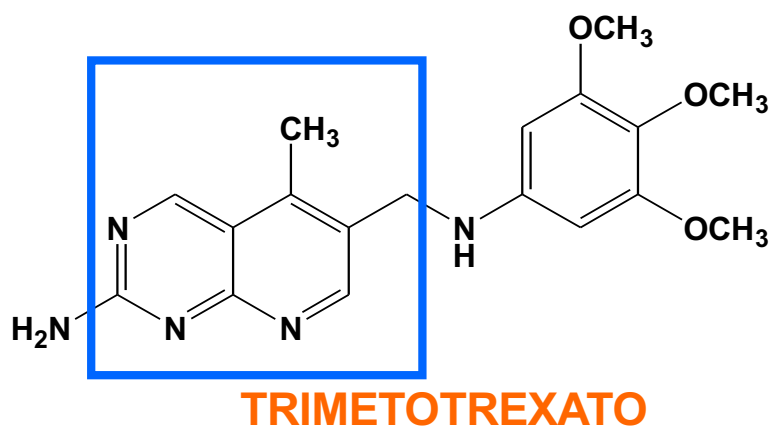
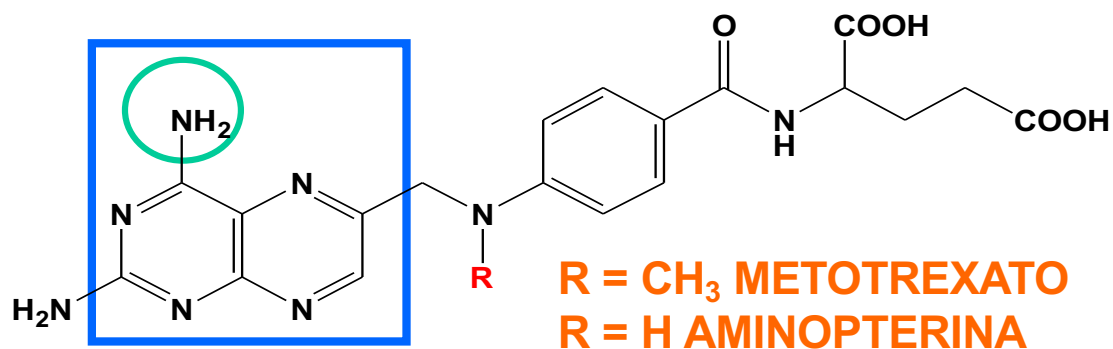
Seletividade na inibição da DHFR (IC_{50} em nm)

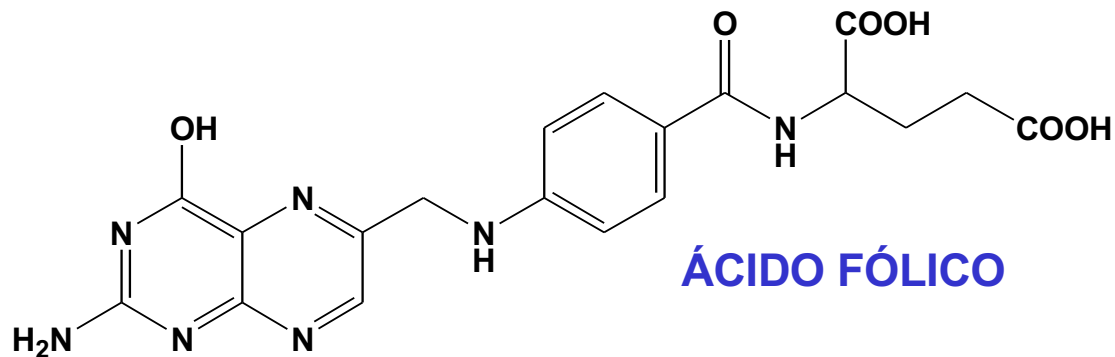
Fonte da enzima	pirimetamina	trimetoprim	cicloguanil	metotrexato
<i>Plasmodium berghei</i>	0,5 ←	70	3,6 ←	0,7 ←
<i>E. coli</i>	25.000	5 ←	-	1
Fígado humano	1.800	300.000	-	90
Fígado rato	700	260.000	-	2
Eritrócito rato	1.000	1.000.000	1.600	-



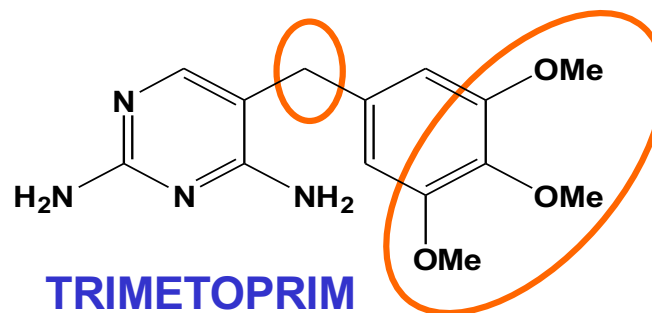


Antimetabólitos antineoplásicos

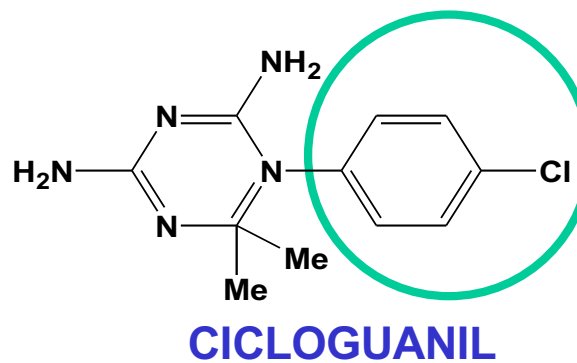
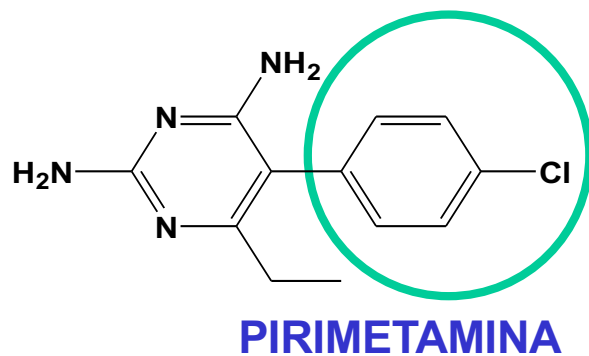




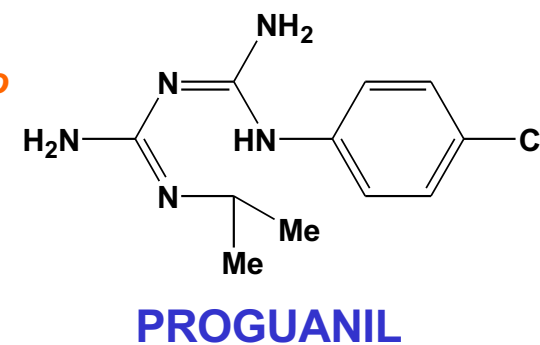
**Antimetabólitos
antimicrobianos**



antibacteriano



In vivo



antimaláricos

Recomendações de combinações terapêuticas para a África (OMS)

2.1.1 Chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine

2.1.2 Amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine

2.1.3 Atovaquone-proguanil (Malarone™, GlaxoWellcome)

2.1.4 Mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine (Fansimef™, Roche)

2.1.5 Quinine plus Tetracycline or Doxycycline

2.2.1 Artesunate plus chloroquine

2.2.2 Artesunate plus amodiaquine

2.2.3 Artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine

2.2.4 Artesunate plus mefloquine

2.2.5 Artemether-lumefantrine (Coartem™, Riamet™ Novartis)

Recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento da malária:

No caso das infecções por *P. vivax* e *P. malariae*, é preciso eliminar os plasmódios que se encontram no fígado para evitar as recaídas da doença após a cura clínica.

Principais fármacos: cloroquina-base, primaquina, sulfato de quinina associado a doxiciclina e mefloquina.

Os casos graves e complicados de infecção por *P. falciparum* são de emergência médica que exigem pronto emprego de medicação antimalária de ação rápida e eficaz. Em primeiro plano, estão sendo utilizados os derivados de **Artemisinina**, que se mostram superiores às quinolinas antimaláricas, no tratamento tanto da malária sem complicações quanto da malária grave.

4.2 Esquemas recomendados para a malária não complicada

Tabela 1 – Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto)

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 7º dias
	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Primaquina INFANTIL
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1	1/4	1	1/4	1	1/2
1-3 anos 10-14 kg	1	2	1/2	1	1/2	1	1
4-8 anos 15-24 kg	1	2	1	2	1	2	2
Idade/ Peso	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Primaquina ADULTO
9-11 anos 25-34 kg	2	1	2	1	2	1	1
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	3	2	3	2	2

- Cloroquina: comprimidos de 150 mg, Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg e Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Todos os medicamentos devem ser administrados em dose única diária.
- Administrar os medicamentos preferencialmente às refeições.
- Não administrar primaquina para gestantes ou crianças menores de 6 meses (nesses casos usar a Tabela 3).
- Se surgir icterícia, suspender a primaquina.
- Se o paciente tiver mais de 70 kg, ajustar a dose de primaquina (Quadro 3).

Tabela 2 – Tratamento das infecções pelo *P. vivax*, ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo)

Tabela 4 – Esquema recomendado para prevenção das recaídas frequentes por *Plasmodium vivax* ou *P. ovale* com cloroquina semanal em 12 semanas

Idade/ Peso	Número de comprimidos por semana
	Cloroquina
< 6 meses 1-4 kg	1/4
6-11 meses 5-9 kg	1/4
1-3 anos 10-14 kg	1/2
4-8 anos 15-24 kg	3/4
9-11 anos 25-34 kg	1
12-14 anos 35-49 kg	1 e 1/2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	2
- Cloroquina: comprimidos de 150 mg. - Para utilizar esse esquema deve-se ter certeza que o paciente aderiu corretamente ao tratamento convencional. - Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose. - Recomendar ao paciente não se esquecer de tomar todas as doses.	

Tabela 5 – Tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com a combinação fixa de artemeter+lumefantrina em 3 dias

Idade/Peso	Número de comprimidos						
	1º dia			2º dia		3º dia	
	Manhã		Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
	Artemeter + Lumefantrina	Primaquina comp 15mg	Artemeter + Lumefantrina				
6m-2 anos 5-14 kg	1	1/2	1	1	1	1	1
3-8 anos 15-24 kg	2	1	2	2	2	2	2
9-14 anos 25-34 kg	3	1 e 1/2	3	3	3	3	3
≥ 15 anos ≥ 35 kg	4	3	4	4	4	4	4

- Comprimido: 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina; Primaquina: comprimidos de 15 mg.

- Cada tratamento vem em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou idade das pessoas.

- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.

- No primeiro dia, a segunda dose pode ser administrada em intervalo de 8 a 12 horas.

- Para crianças pequenas, esmagar o comprimido para facilitar a administração, podendo ingerir o comprimido com água ou leite.

- Recomenda-se administrar o comprimido junto com alimentos.

- Não administrar a gestantes durante o primeiro trimestre de gravidez, nem crianças menores de 6 meses (nesses casos, usar a Tabela 9)

- A dose de primaquina não é necessária quando o paciente não reside, ou permanece, em área de transmissão.

Tabela 8 – Tratamento das infecções mistas por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*

Idade/ Peso	Esquema para <i>P. falciparum</i>	Número de comprimidos por dia			
		Primaquina			
	1º ao 3º dias	4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
		Infantil	Infantil	Infantil	Infantil
6-11 meses 5-9 kg	Artemeter + Lumefantrina (Tabela 5)	1	1	1	1/2
1-3 anos 10-14 kg		2	1	1	1
4-8 anos 15-24 kg		2	2	2	2
Idade/ Peso	ou	4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
		Adulto	Adulto	Adulto	Adulto
9-11 anos 25-34 kg	Artesunato + Mefloquina (Tabela 6)	1	1	1	1
12-14 anos 35-49 kg		2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg		2	2	2	2

* Se infecção mista com *P. malariae*, administrar apenas o esquema de *P. falciparum*.

- Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg, Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Para crianças menores de 6 meses e gestantes no 1º trimestre tratar apenas malária por *P. falciparum* segundo a Tabela 9.
- Não administrar primaquina para gestantes.
- Administrar os medicamentos preferencialmente às refeições.
- Se surgir icterícia, suspender a primaquina.
- Se o paciente tiver mais de 70 kg, ajustar a dose de primaquina (Quadro 3).