



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Departamento de Farmácia

## *Fármacos com ação em parasitoses sistêmicas - REA*

*Profa. Dra. Jeanine Giarolla Vargas*

*[jeanineg@usp.br](mailto:jeanineg@usp.br)*

Proibida reprodução



1 Doença de Chagas

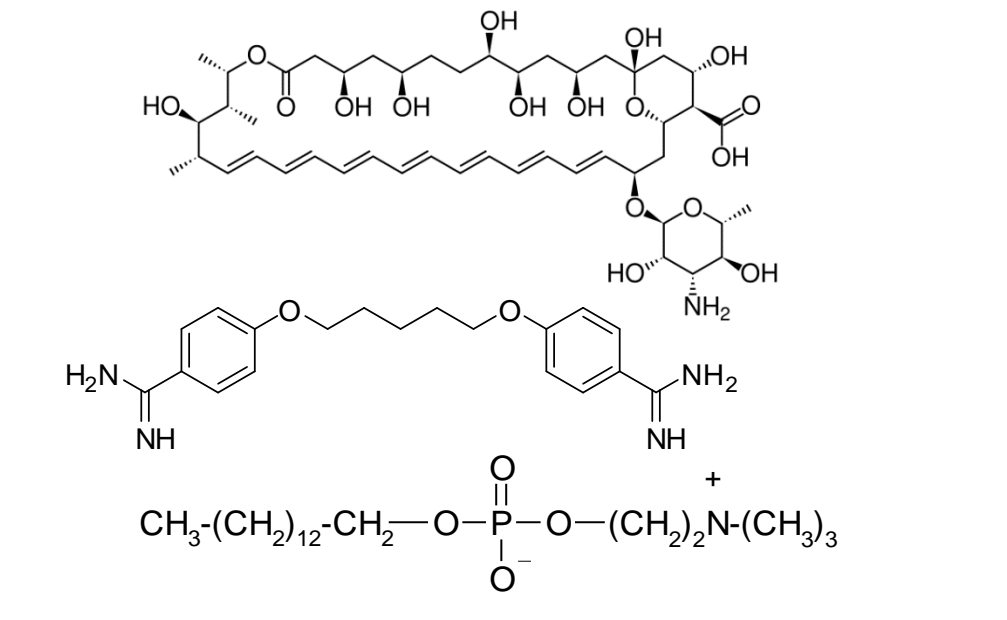
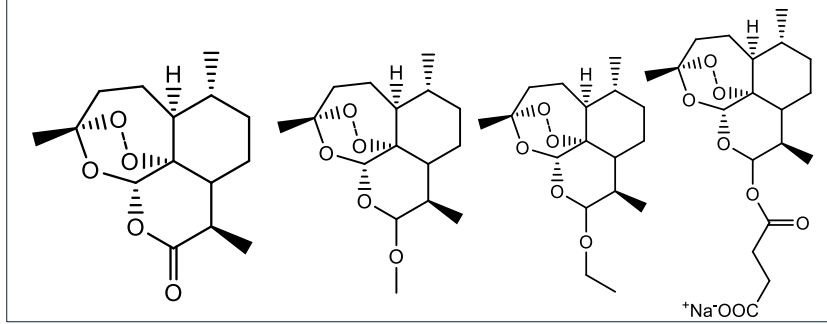
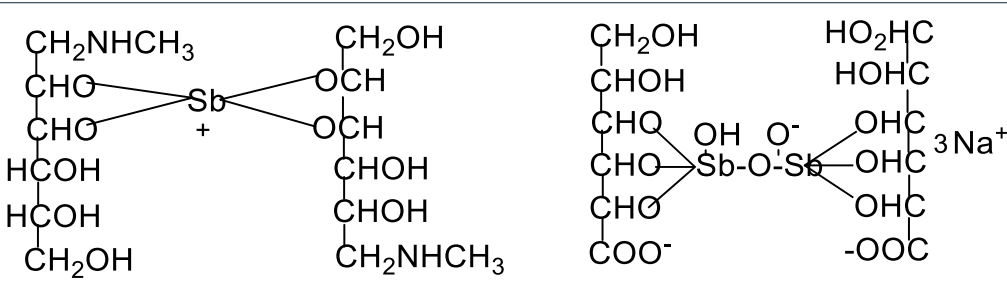
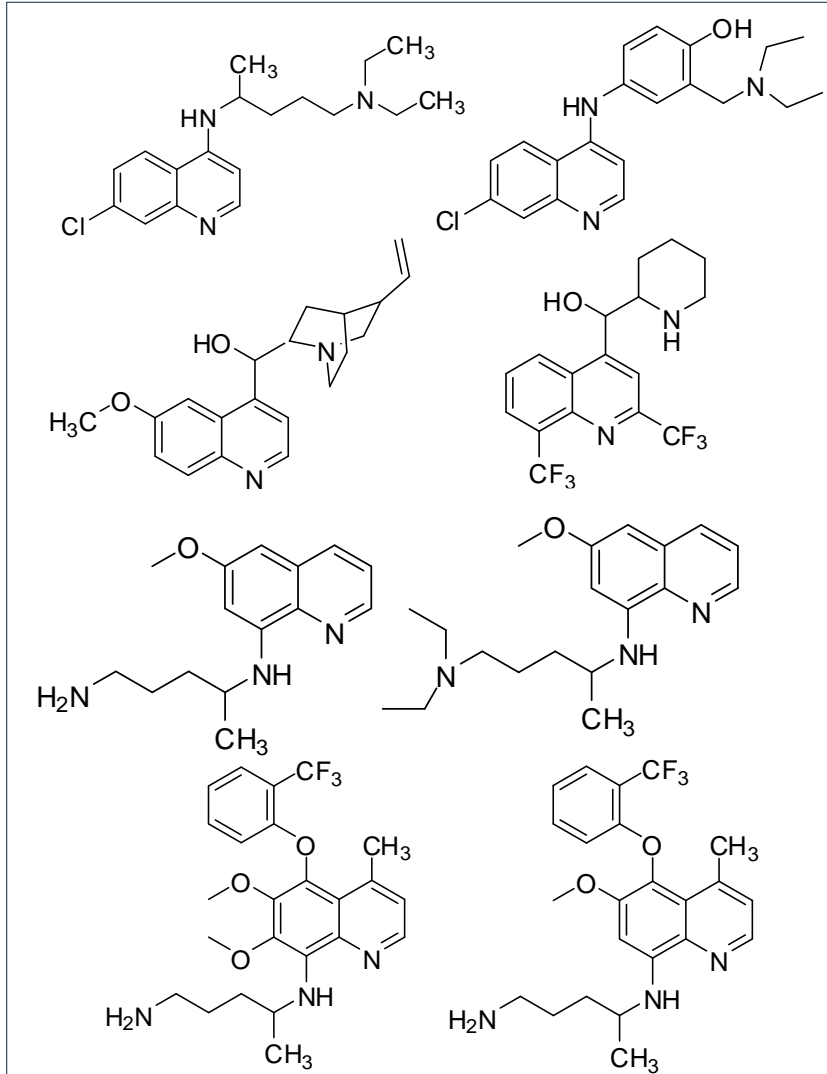
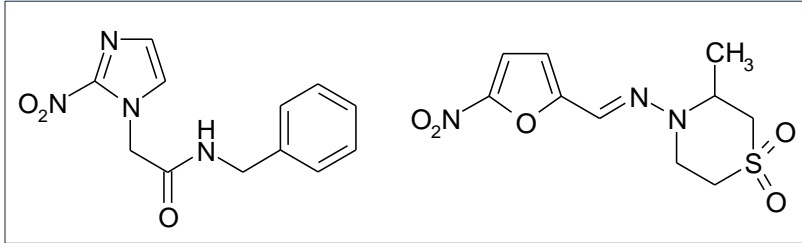
2 Leishmaniose

3 Malária



## Referências bibliográficas

- Santos, S.S. Antimaláricos; Leishmanicidas. In: \_\_\_\_\_. Ferreira, E.I; Barreiro, E.J; Giarolla, J.; Parise Filho, R. **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. Editora Manole, 2022, cap.30; 32, p.550; 576.
- Bosquesi, P.L. et al. Antichagásicos. In: \_\_\_\_\_. Ferreira, E.I; Barreiro, E.J; Giarolla, J.; Parise Filho, R. **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. Editora Manole, 2022, cap.31, p.565.
- Lemke, T.L.; Williams, D.A. In: Fifer, K.E. **Foye's Principles of medicinal chemistry**. Filadelfia: Lippincott and Wilkins, 2013, cap.34, p.1125.



\*Na<sup>+</sup>OOC

# 1 Doenças de Chagas

## O que é?

- Doença causada pelo **protozoário** *Trypanosoma cruzi*

## Transmissão

- Vetores da doença são insetos hemípteros, da família *Reduviidae* e subfamília *Triatominae*

## Fases da doença

- Aguda
- Crônica: digestiva e cardíaca

- **6-7 milhões** infectados
- **25 milhões de pessoas** em risco

# 1 Doença de Chagas

## - Tratamento

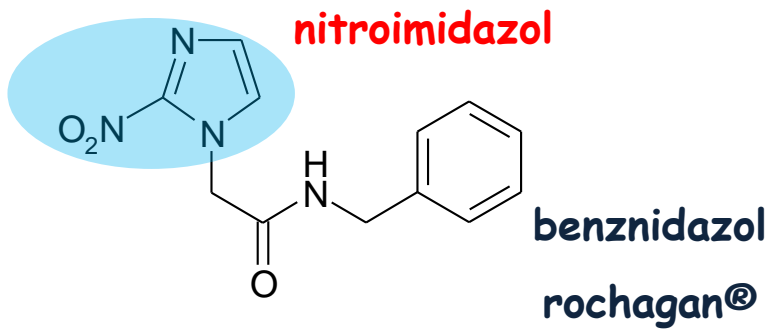
“Não conseguia mais andar, não tinha mais força para nada”  
(Santos, M.F, paciente crônica com doença de Chagas).

### Nitroderivados

1. nifurtimox
2. benznidazol

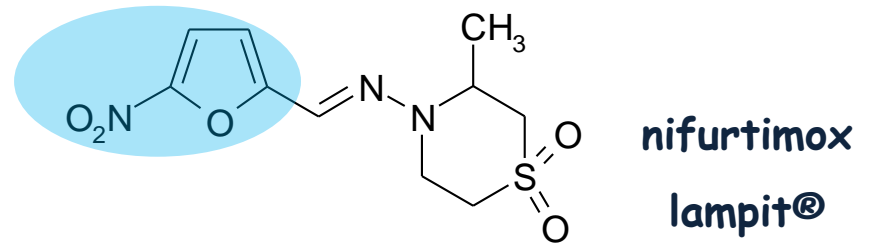
### Pesquisas no Brasil

## Nitroderivados



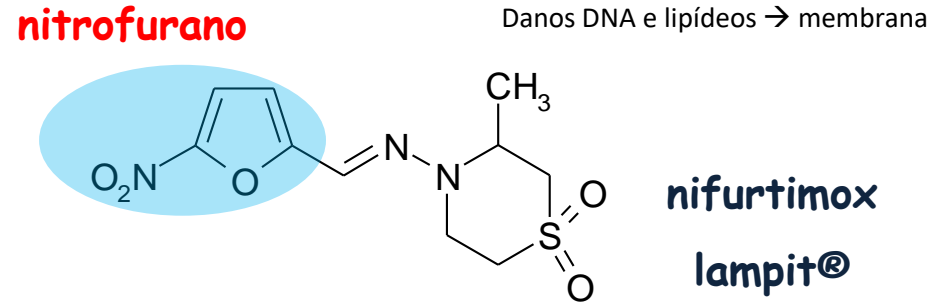
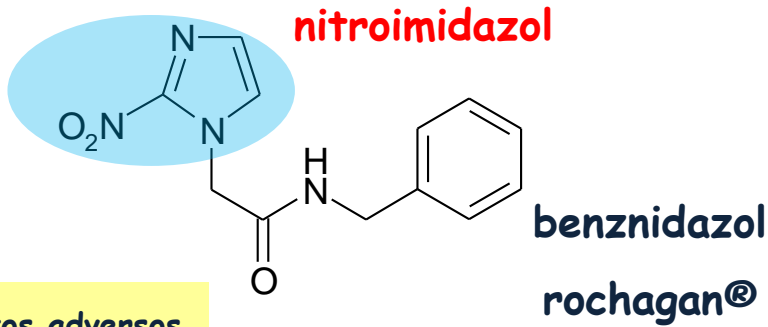
## Pesquisas no Brasil

### nitrofurano



# Nitroderivados

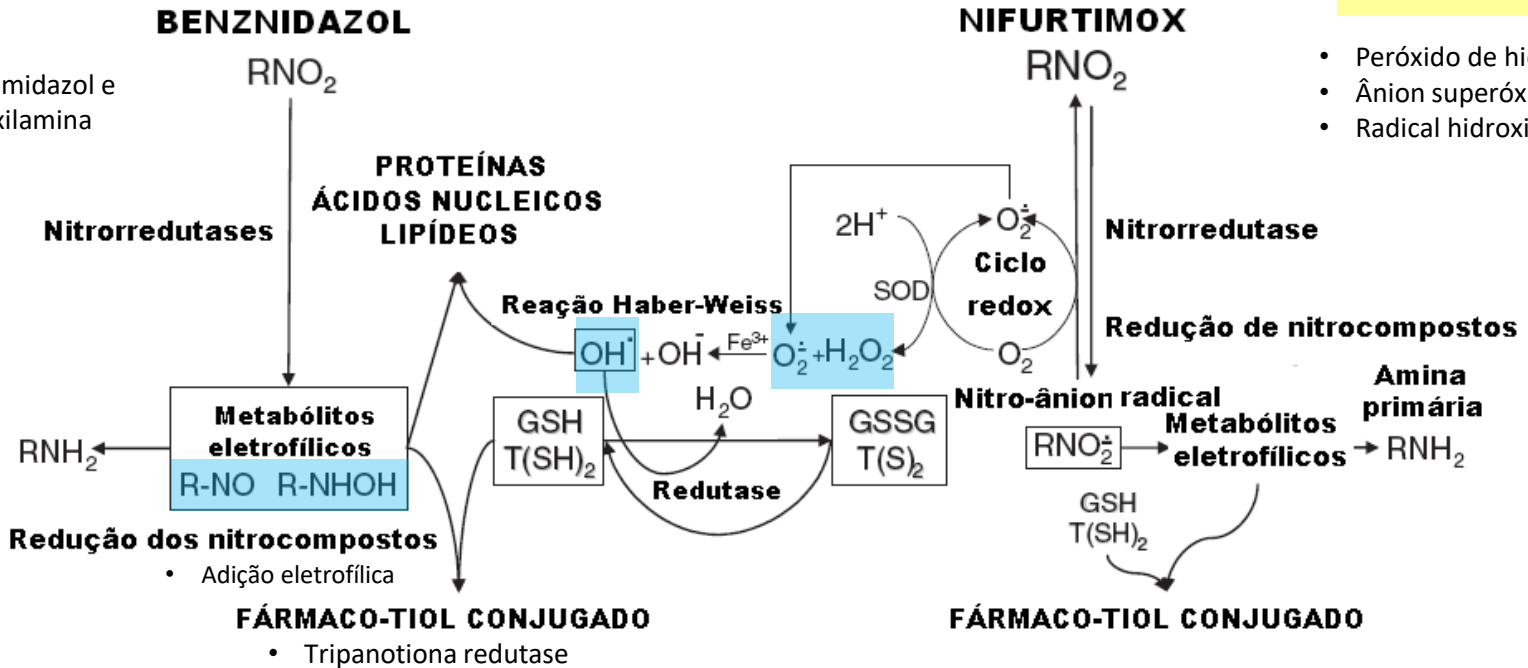
# Pesquisas no Brasil



Efeitos adversos

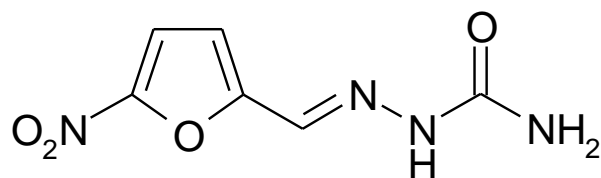
Controle estresse

- Nitrosoimidazol e hidroxilamina

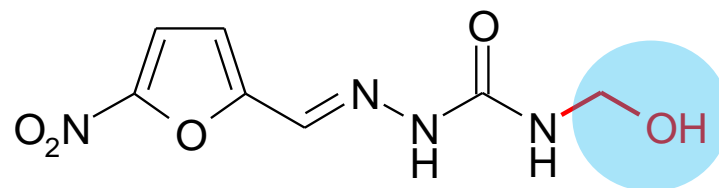


- Peróxido de hidrogênio
- Ânion superóxido radical
- Radical hidroxila

## Derivado hidroximetilado



nitrofural (NF)



hidroximetilnitrofural (NFOH)

- ✓ Maior atividade nas formas tripomastigota e amastigota, em relação ao nitrofural e benznidazol;
- ✓ Toxicidade quatro vezes menor que o nitrofural;
- ✓ Atividade *in vivo* em modelo murino;
- ✓ Alvos potenciais: tripanotiona redutase e cruzaina.

MONZOTE, L.; SIDDIQ, A. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 2011, 5, 1.

CHUNG, M. C. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, 11, 4779; GUIDO, R. et al., *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 2001, 22, 319; DAVIES, C. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010; SANTOS, K.S.C.R, 2005, 234p [Tese de Doutorado]; SANTOS, K.S.C.R et al., *Anais do XI ENCONTRO NACIONAL DE PROFESSORES DE QUÍMICA FARMACÊUTICA*, 2010.



## 2 Leishmaniose

- **30.000** casos de LV
- **1 milhão** de casos LC
- **1 bilhão** sob risco

### O que é?

- Doença causada por **protozoários** pertencentes à ordem *Kinetoplastida* e à família *Trypanosomatidae*

### Manifestações clínicas

- Leishmaniose visceral (LV);
- *Leishmaniose cutânea (LC)*;
- *Leishmaniose muco-cutânea (LMC)*.

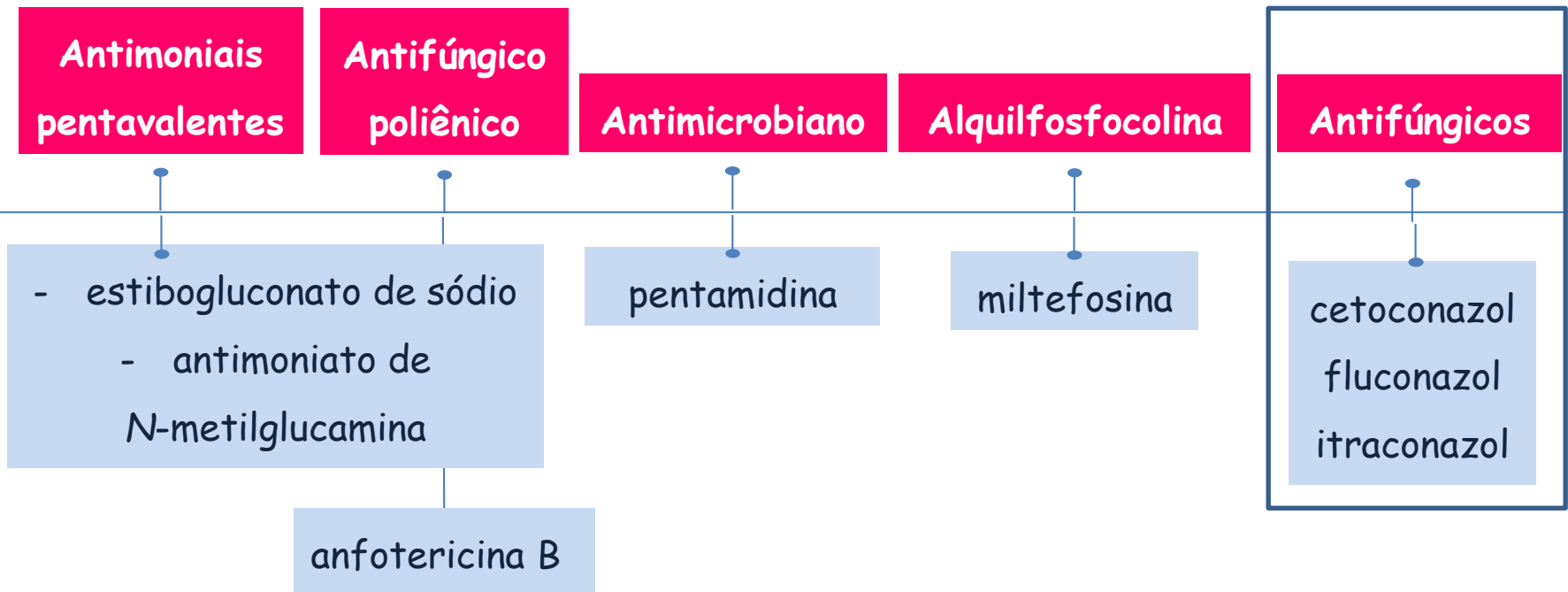
### Transmissão

- Picada de insetos hematófagos, conhecidos como flebotomíneos

## 2 Leishmaniose

### - Tratamento

“Lá no meu bairro, todos os cachorros estão contaminados. Todo dia eu sentia febre, perdi peso, tinha dor no baço. Pensei: “devo estar com problema no baço”. A médica diagnosticou calazar e o tratamento são várias injeções” (Oliveira, J.F, paciente leishmaniose visceral).



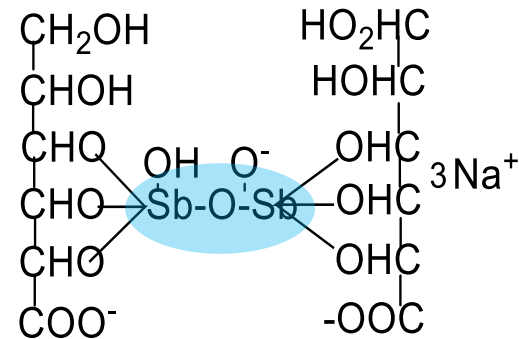
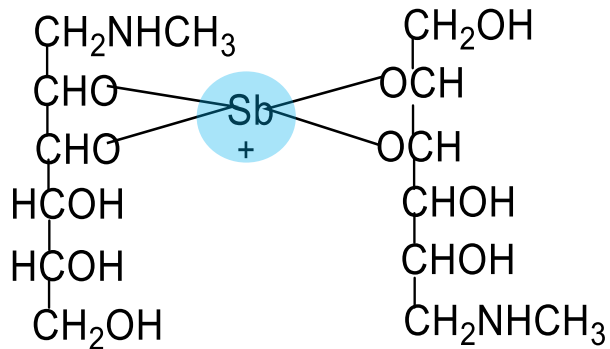
**Antimoniais  
pentavalentes**

Antifúngico  
poliênico

Antimicrobiano

Alquilfosfocolina

"Lá no meu bairro, todos os cachorros estão contaminados. Todo dia eu sentia febre, perdi peso, tinha dor no baço. Pensei: "devo estar com problema no baço". A médica diagnosticou calazar e o **tratamento são várias injeções**" (Oliveira, J.F, paciente leishmaniose visceral).



- Administração intravenosa ou intramuscular
- Inibe processo bioenergético: catabolismo glicose e enzimas glicolíticas
- Baixo custo
- **RESISTÊNCIA**

50 anos

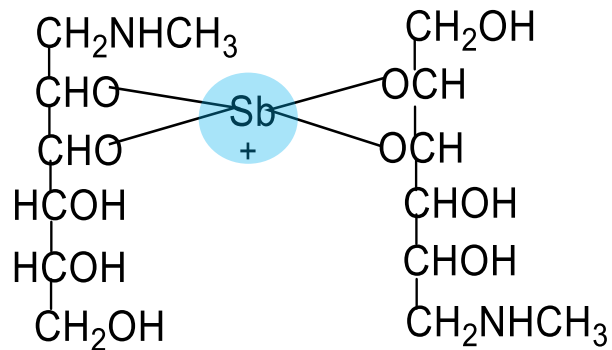
Inibição formação ATP e GTP

Antimoniais  
pentavalentes

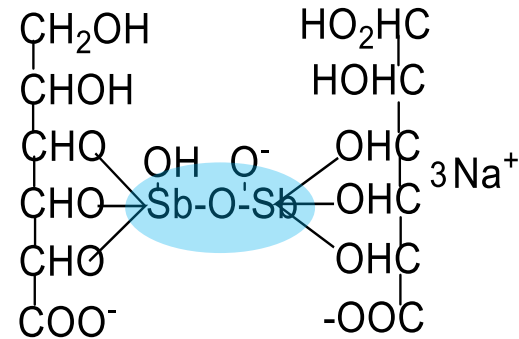
Antifúngico  
poliênico

Antimicrobiano

Alquilfosfocolina



antimoniato de meglumina



estibogluconato sódico

**Sb<sup>+</sup> pentavalente**  $\xrightarrow{\text{In vivo}}$  **Sb<sup>+</sup> trivalente**  $\longrightarrow$  **Efeito**

**Pró-fármaco**

Macrófago

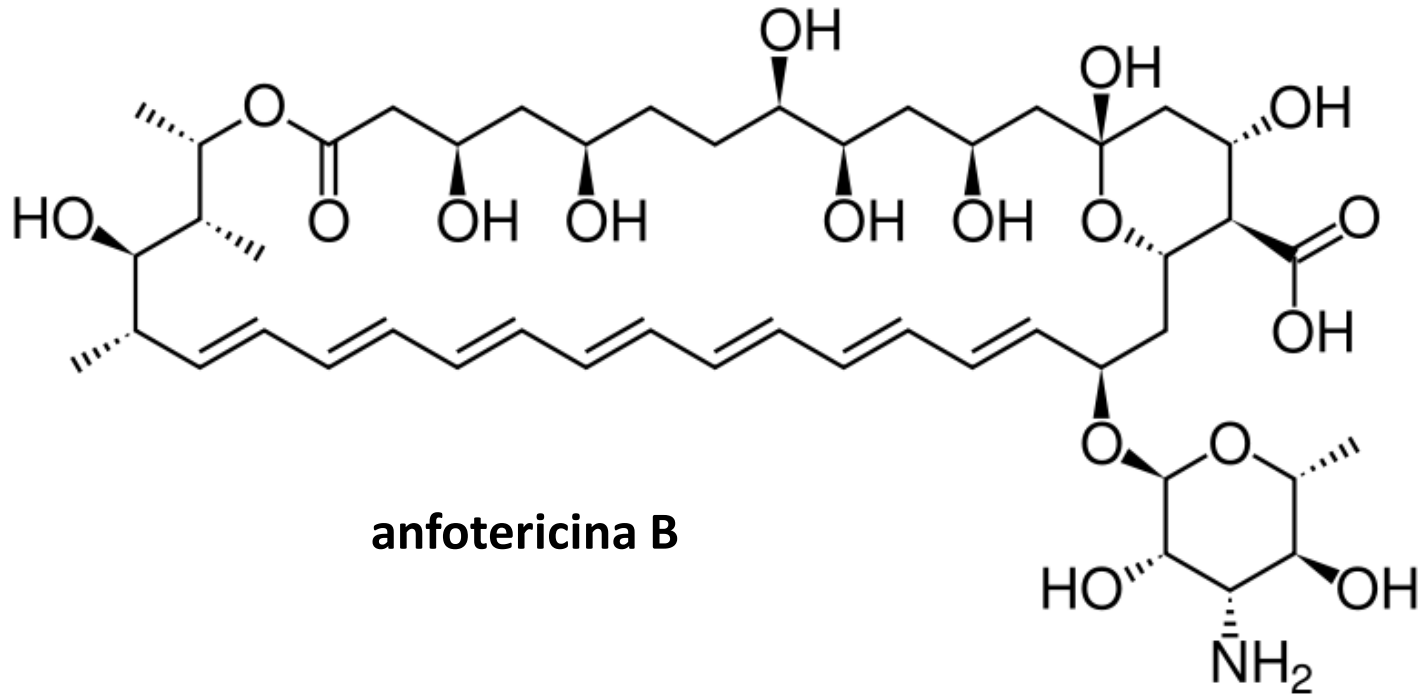
B-oxidação de ácidos graxos e glicólise  $\rightarrow$  depleção ATP

Antimoniais  
pentavalentes

**Antifúngico  
poliênico**

Antimicrobiano

Alquilfosfocolina



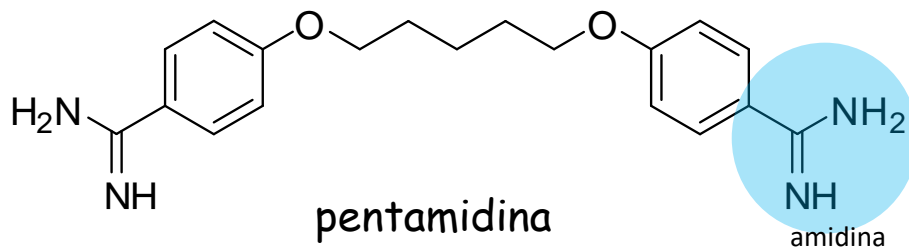
Antimoniais  
pentavalentes

Antifúngico  
poliênico

Antimicrobiano

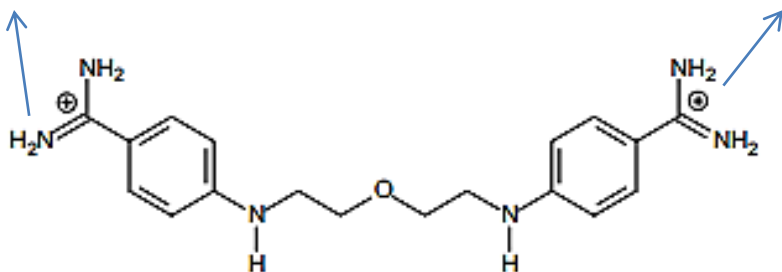
Alquilfosfocolina

• Diaminas aromáticas



- Segunda Escolha: muitos eventos adversos
- Mecanismo de ação - fármaco interage com DNA

• N3 adenina → 3 a 4 pares bases nitrogenadas → adenina

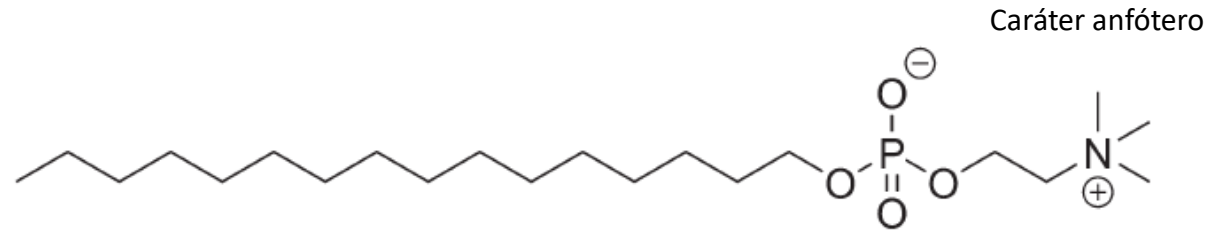
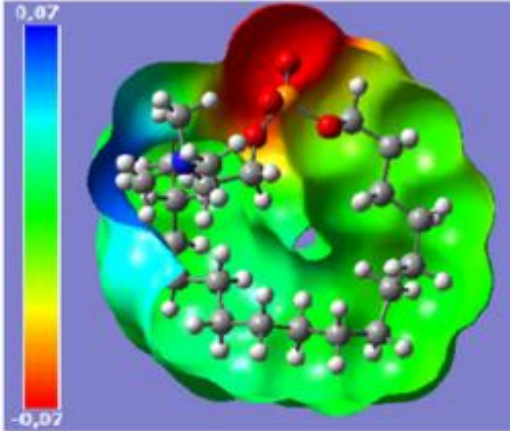


Antimoniais  
pentavalentes

Antifúngico  
poliênico

Antimicrobiano

Alquilfosfocolina



### miltefosina (impavido®)

- Fármaco *repurposing* (aprovado pelo FDA em 2014)
- Administração **via oral**
- Ação em **promastigota e amastigota**
- **Alto custo**

Modestia, S.M. et al. Study of the antineoplastic agent miltefosine and its phosphinate analogue employing molecular modeling tools .

## 3 Malária

- 241 milhões casos em 2020
- 627 mil mortes em 2020

"A maioria das mortes ocorre entre **crianças** onde, **a cada dois minutos**, uma morre por causa da malária" (WHO, 2022).

### O que é?

Doença causada por **protozoários** do gênero *Plasmodium*

### Transmissão

Picada do mosquito *Anopheles*

### Tipos de Plasmodium

1. *P. falciparum*: regiões tropicais, febre terçã e **maligna**
2. *P. vivax*: mais distribuída, benigna e terciária, **hipnozoítas**
3. *P. malariae*: benigna quartã
4. *P. ovale*: terciária e benigna



## 3 Malária

“Eu senti um resfriado forte. Não era gripe e, sim, resfriado, com indisposição, mal-estar, febre, falta de apetite. Fui para o hospital e diagnosticaram **malária**. Na África, ao primeiro sinal de resfriado, tem que procurar um médico (Giarolla, G).

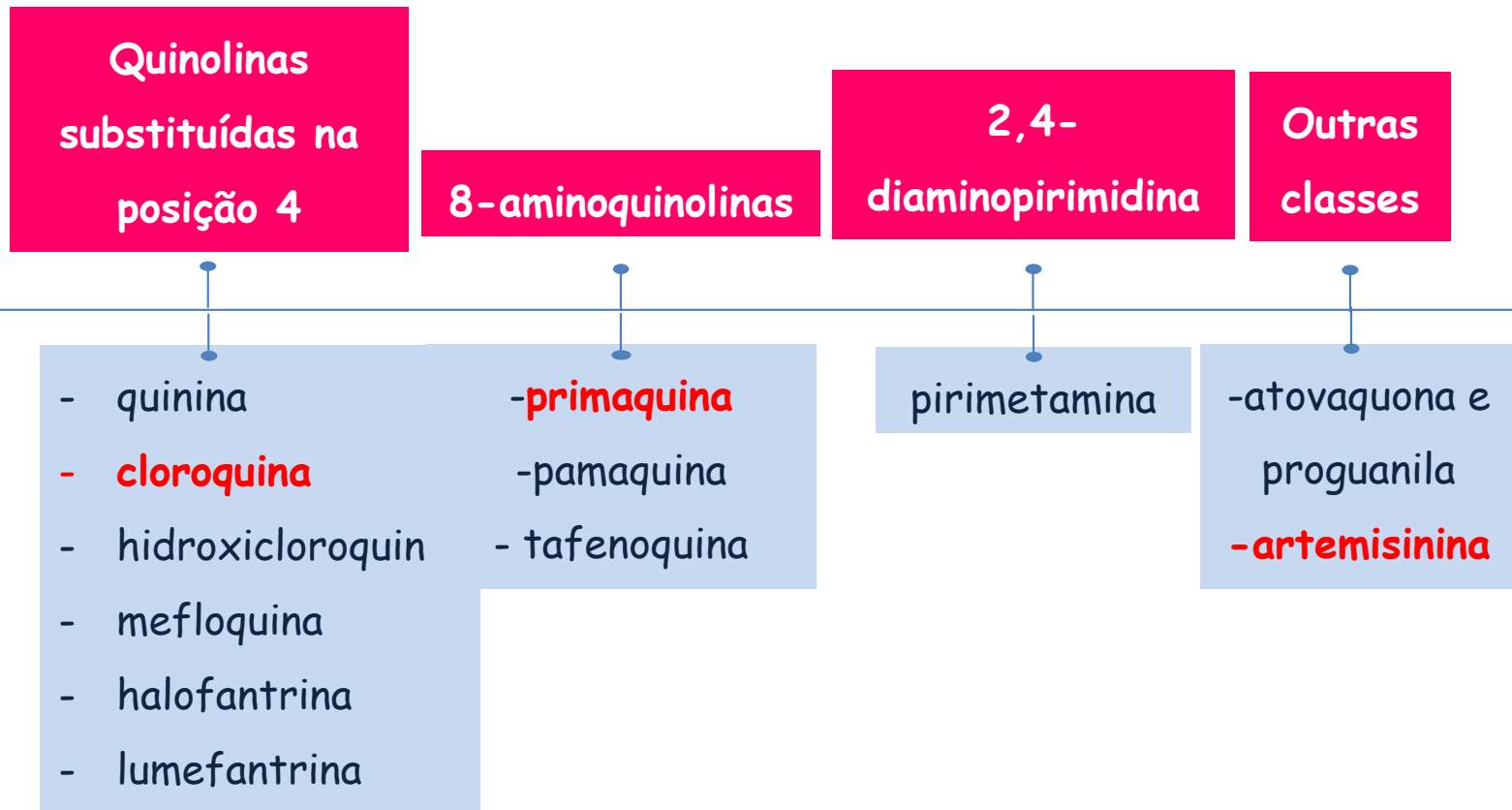
Classificação de acordo com o estágio do ciclo de vida

### Tratamento

- ✓ **Esquizonticidas teciduais** - primaquina, tafenoquina
- ✓ **Esquizonticidas sanguíneos** - a maioria
- ✓ **Gametocitocidas** - matam as formas sexuais, os gametócitos, evitam a transmissão (cloroquina, primaquina, artemisinina)
- ✓ **Esporonticidas** - matam assim que entram na corrente sanguínea

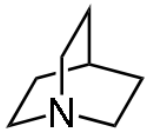
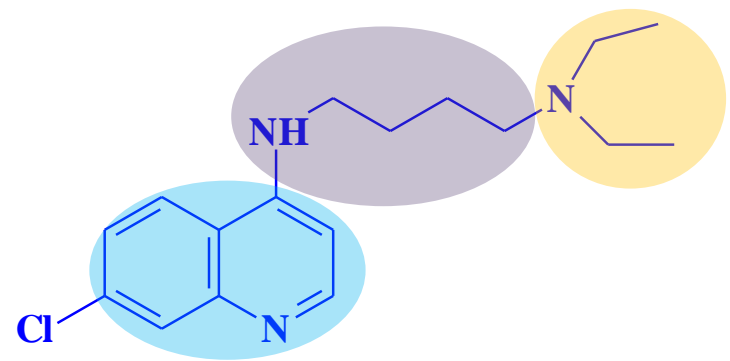
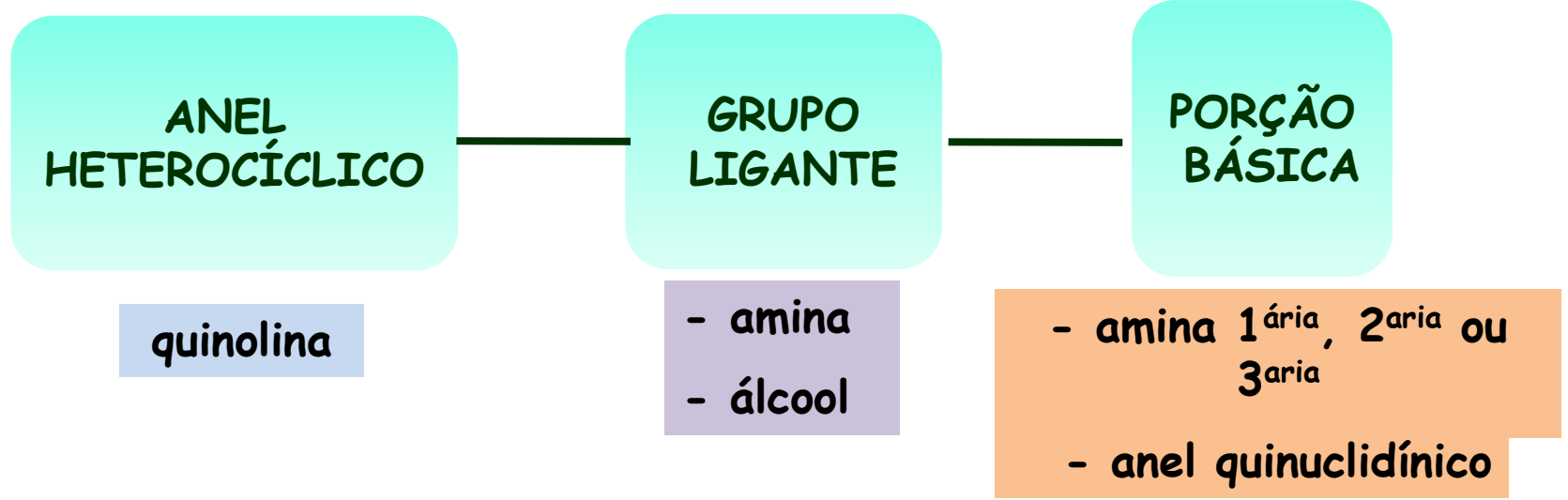
## 3 Malária

### - Tratamento



# 3 Malária

## - Tratamento



**Quinolinas  
substituídas na  
posição 4**

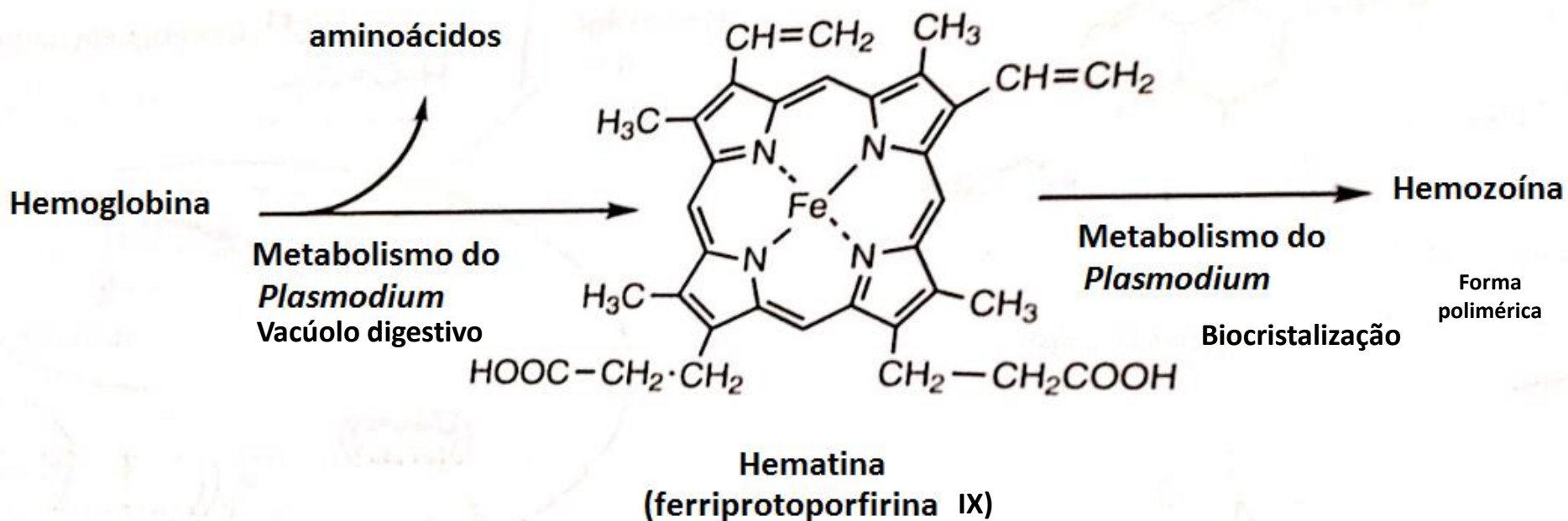
8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes

## Mecanismo de ação

Hemoglobina → vacúolo digestivo *Plasmodium* → aminoácidos



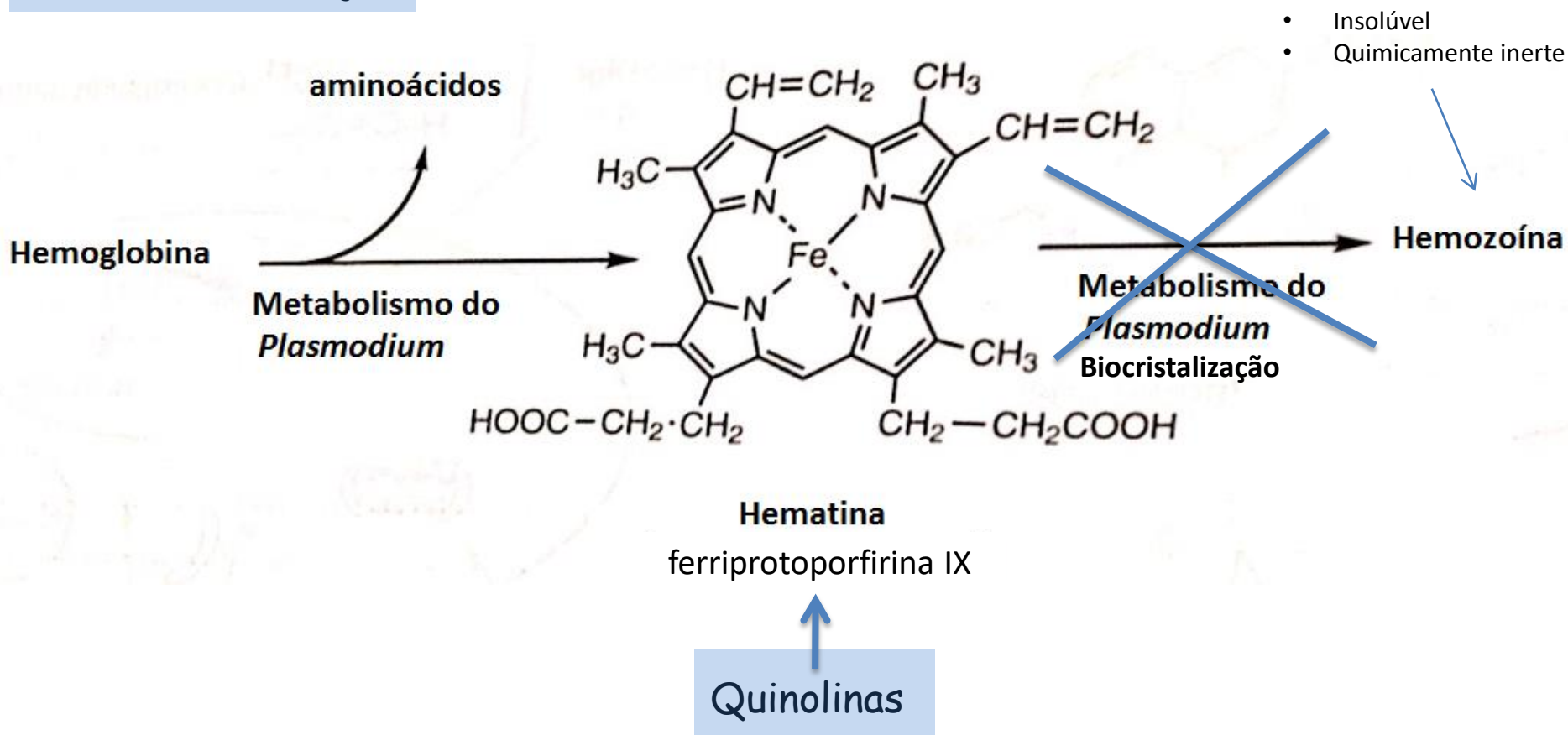
**Quinolinas  
substituídas na  
posição 4**

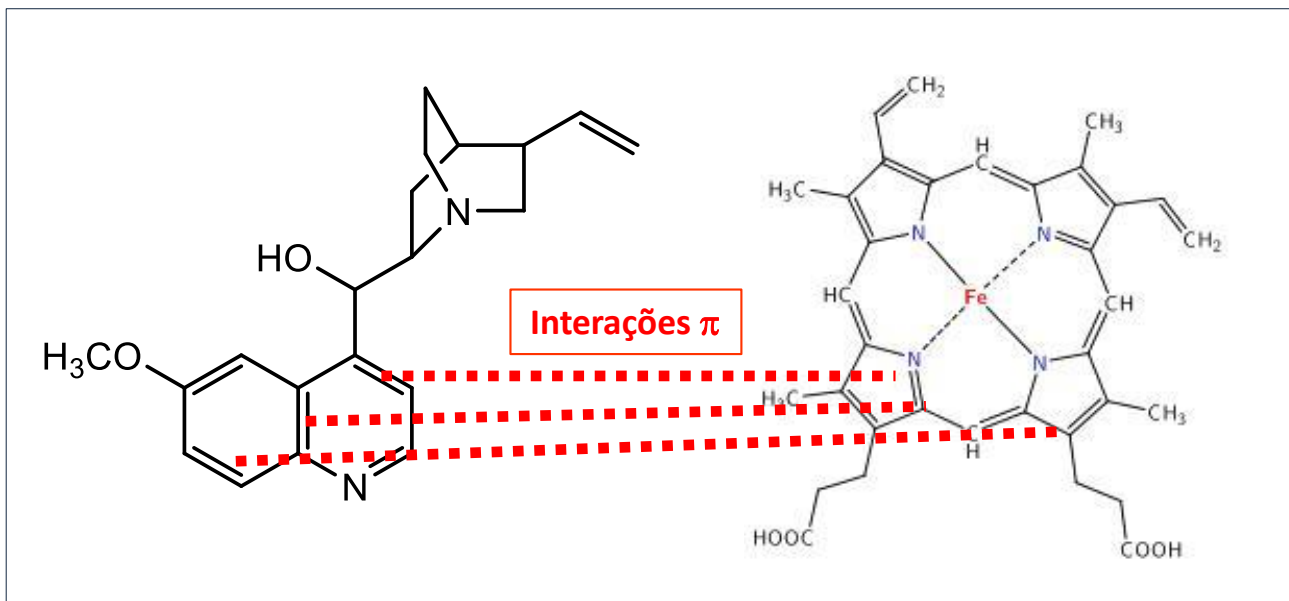
8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes

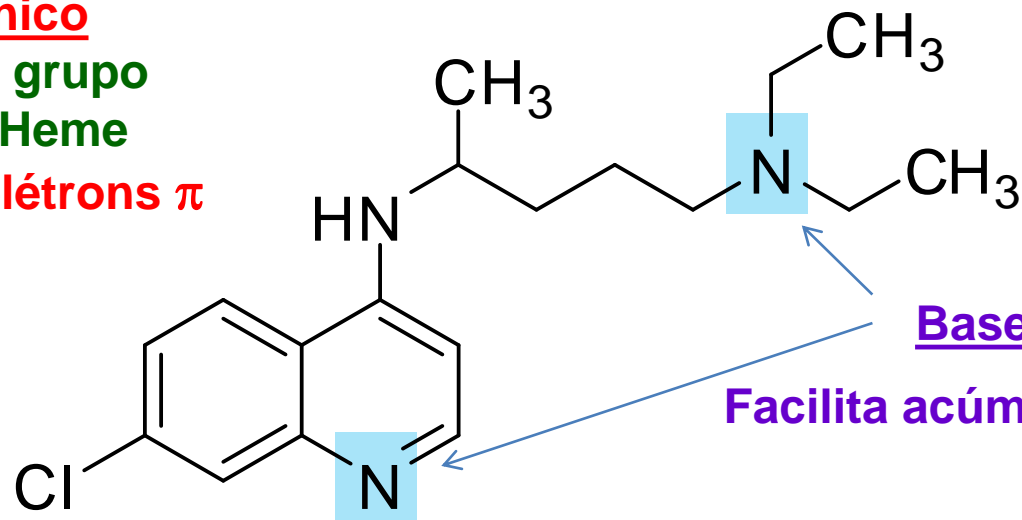
## Mecanismo de ação



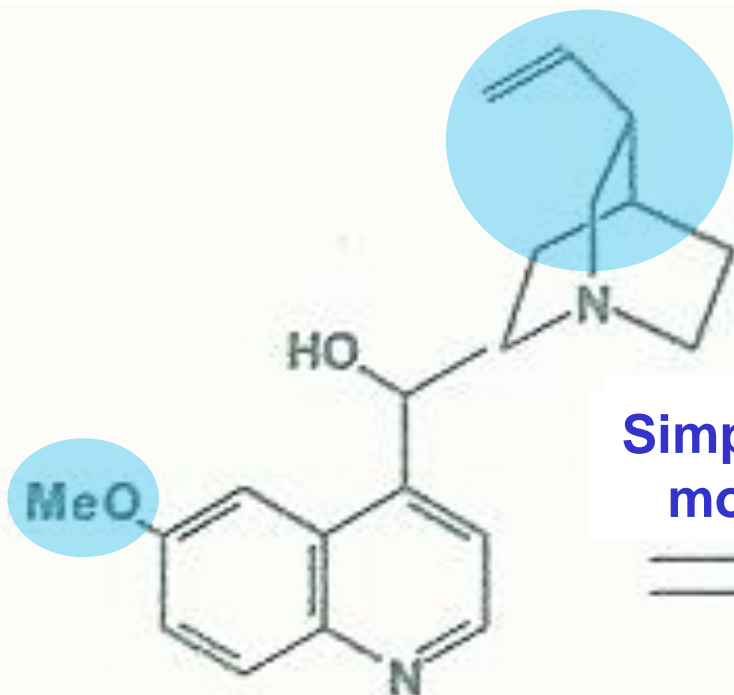


### Anel quinolínico

Complexo com grupo porfirínico do Heme através de seus elétrons  $\pi$

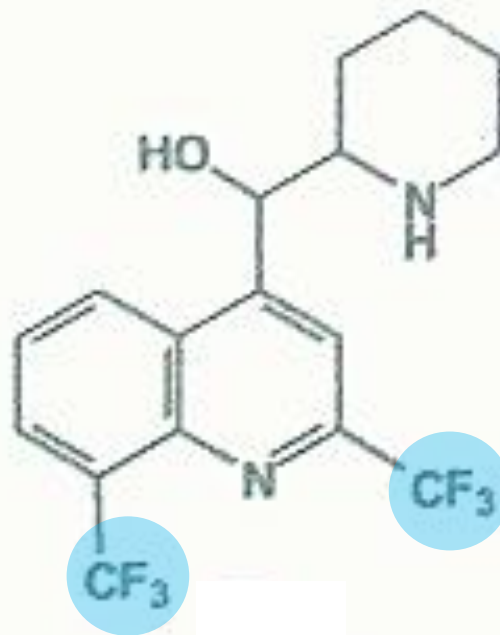


PLANEJAMENTO DA MEFLOQUINA



quinina

Simplificação  
molecular

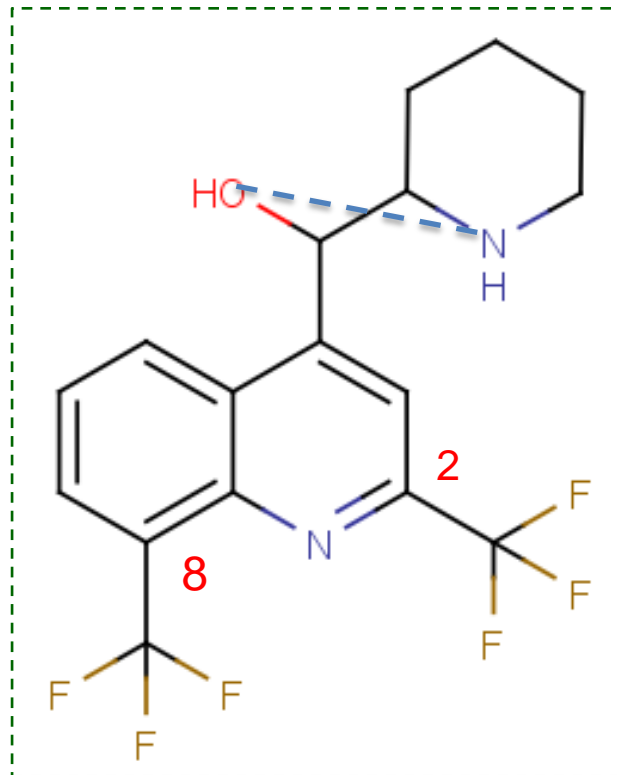


mefloquina

## Relação estrutura-atividade

### MEFLOQUINA

Ligação de H entre amina e hidroxila é crítica para a conformação ativa da mefloquina



## 4-quinolinometanóis

### Anel piperidínico

trocado por pirrolínico ou quinoclidínico: perda atividade

Derivado

**2,8-bis(trifluormetil)**  
foi o mais ativo da série



Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

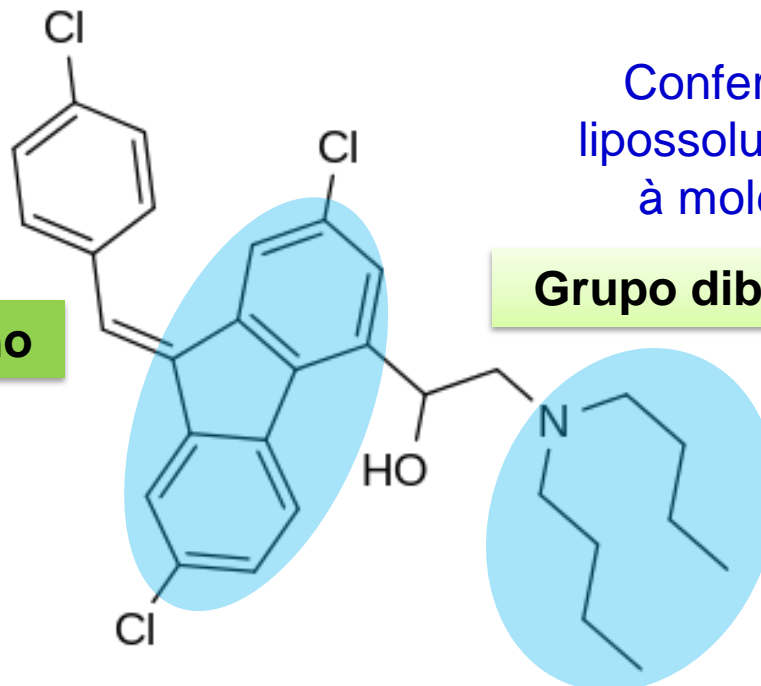
Outras  
classes

4-quinolinometanóis

## LUMEFANTRINA (fluorenometanol)

$T_{1/2} = 3$  a  $6$  dias (rel. longa)  
Ideal para associação com  
artemisininas com  $T_{1/2}$  curto

Fluoreno



Grupo dibutilamino

## MECANISMO DE AÇÃO

Semelhante aos das 4-aminoquinolinas, interagindo com a ferriprotoporfirina IX, impedindo a formação da hemozoína

Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

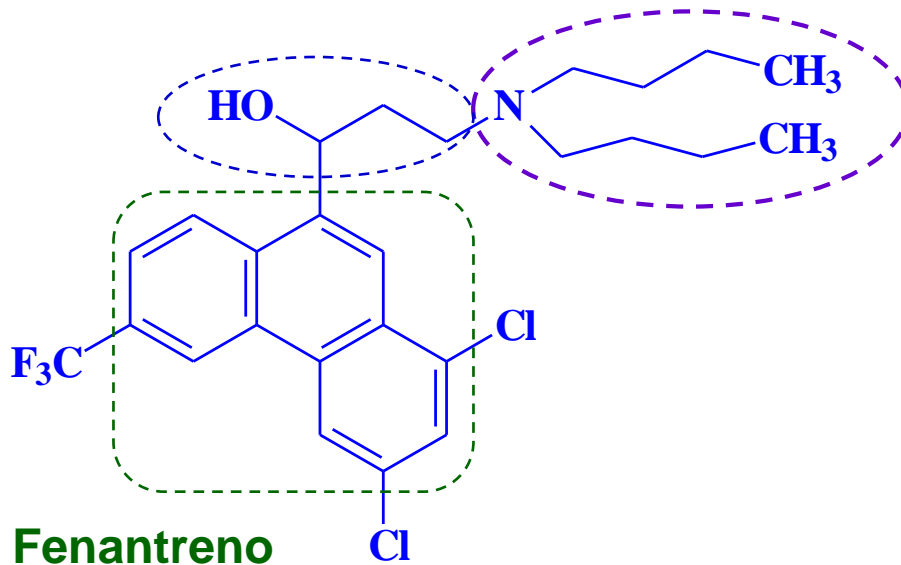
8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes

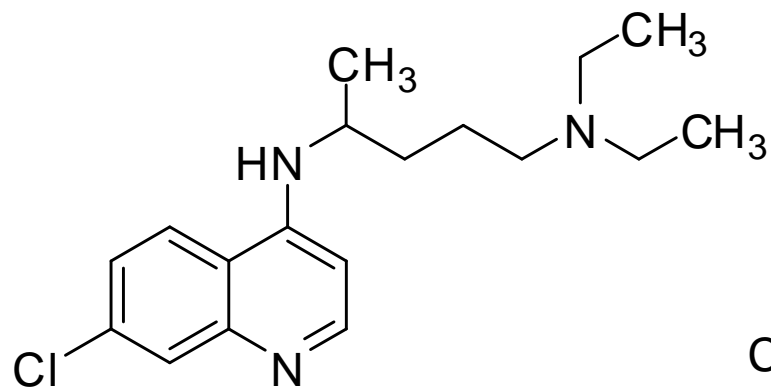
## HALOFANTRINA (fenantrenometanol)

4-quinolinometanóis

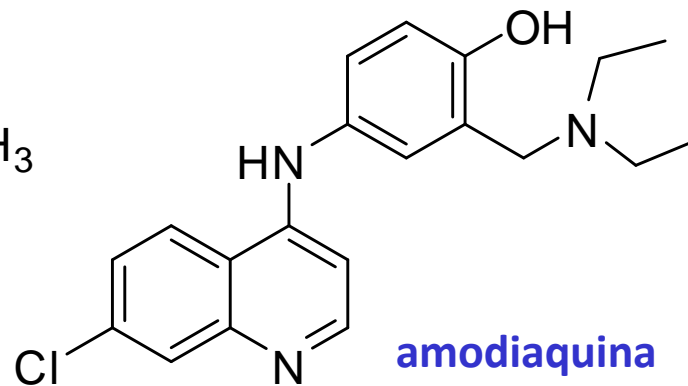


**dibutil amino**  
aumenta atividade

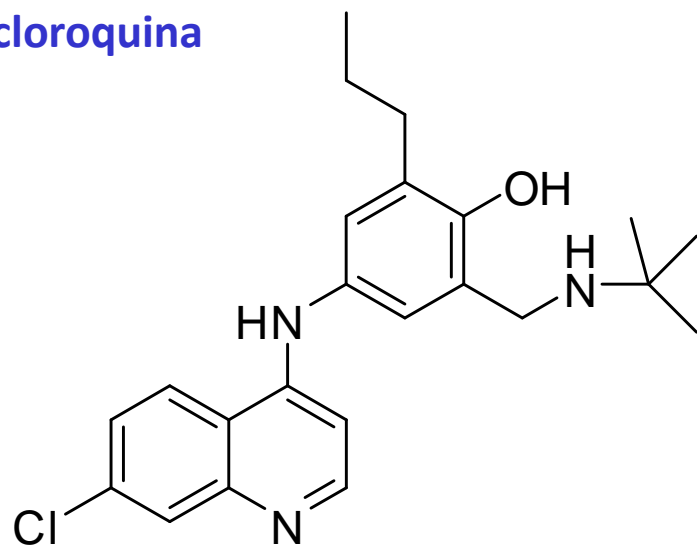
- **Fármaco muito lipofílico** que tem pobre absorção oral
- Aumento da dose aumenta efeitos adversos



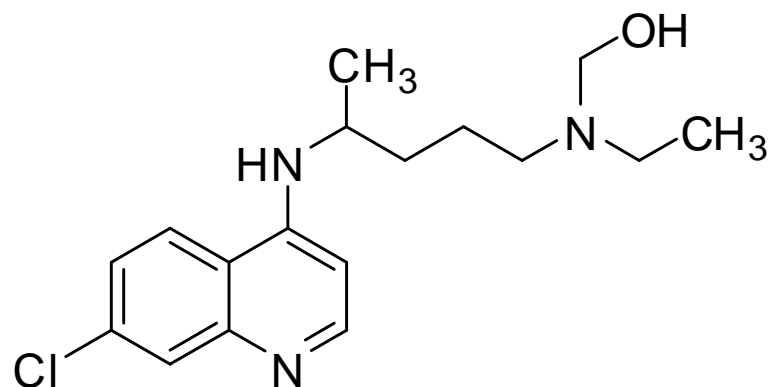
cloroquina



amodiaquina



hidroxicloroquina

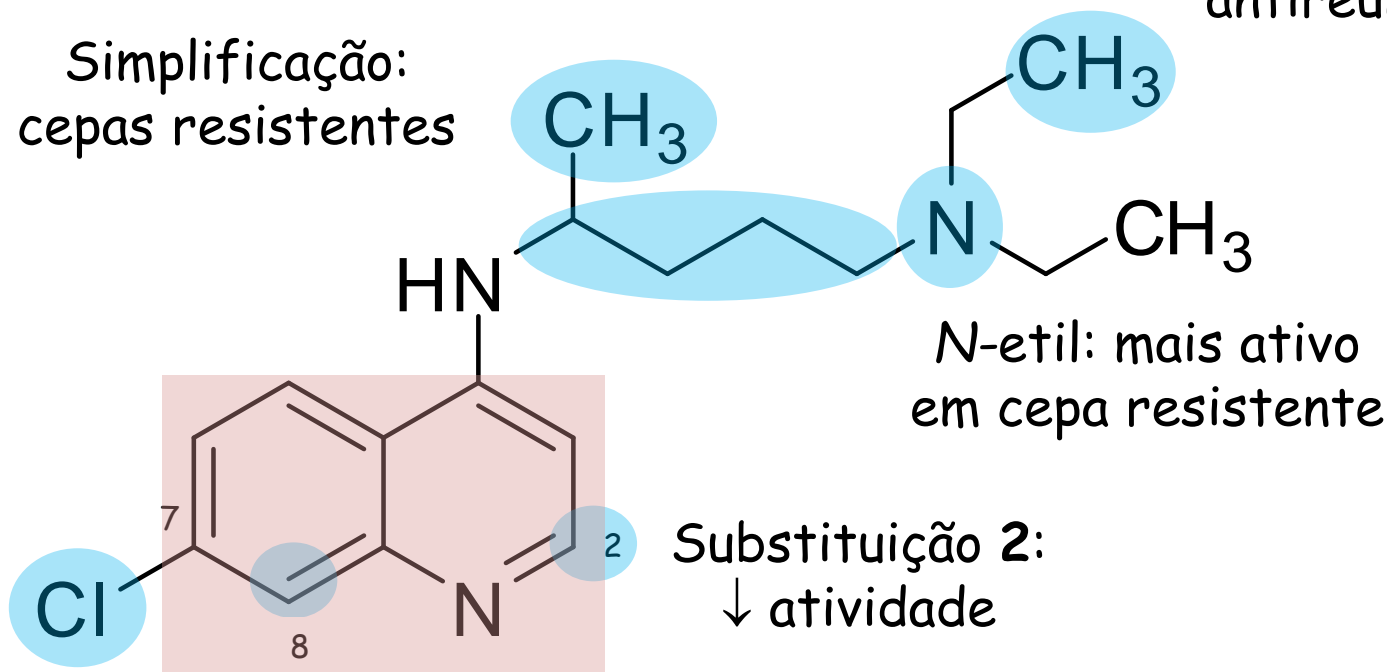


COROQUINA

Rigidificação: mais ativo e mais tóxico;  
Ideal: 4 carbonos

Hidroximetil: antireumático

Simplificação: cepas resistentes



Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes

Mutações

Diferenças regiões

## Resistência

- Transportador de cloroquina-resistente do *P. falciparum* (*pfr crt*, do inglês, *P. falciparum chloroquine-resistance transporter*)

## Aplicação terapêutica

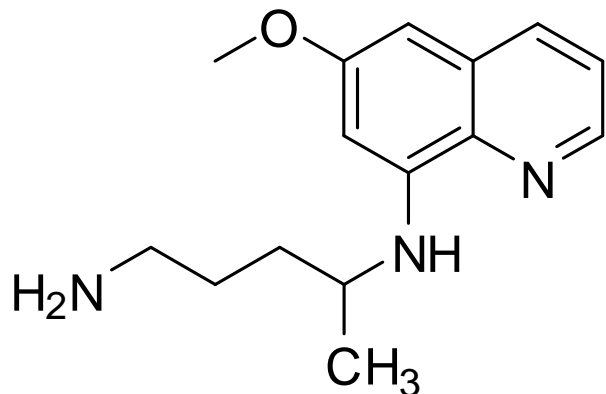
- **Esquizonticida tecidual**
- Cloroquina fármaco de escolha
- Problema?

Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes



### Mecanismo de ação

- Oxidação do grupo 8-amino

### Primaquina

- Esquizonticida **tecdual**
- Forma latente *P. vivax* e *P. ovale*
- Estágio hepático *P. falciparum*
- **Gametocida**

+ cloroquina

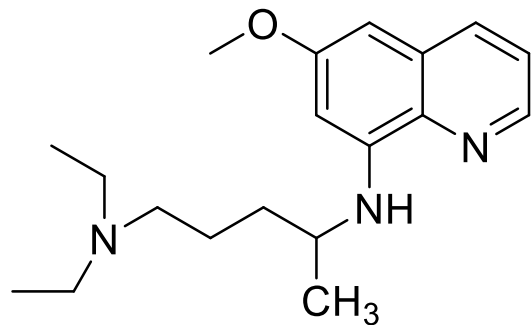
- Peróxido de hidrogênio
- Ânion superóxido radical
- Radical hidroxila

Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

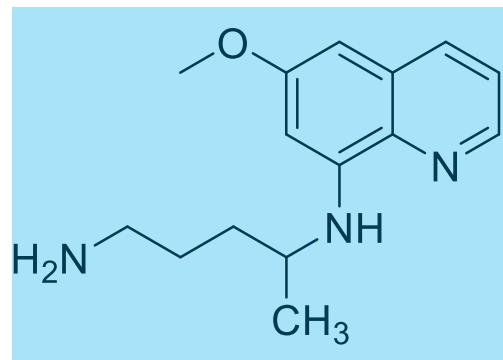
8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

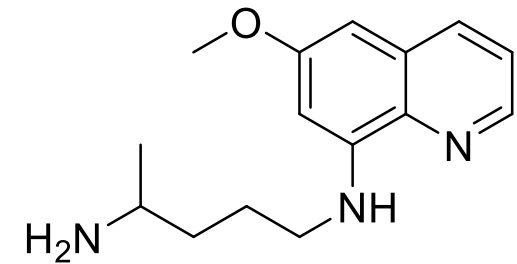
Outras  
classes



pamaquina

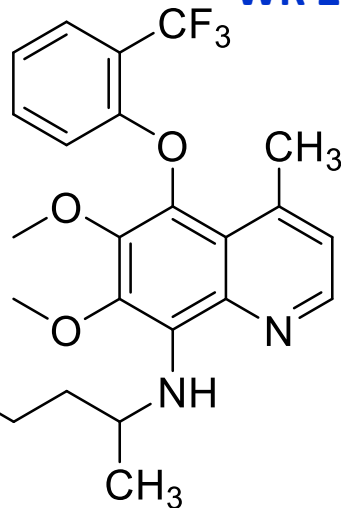


primaquina

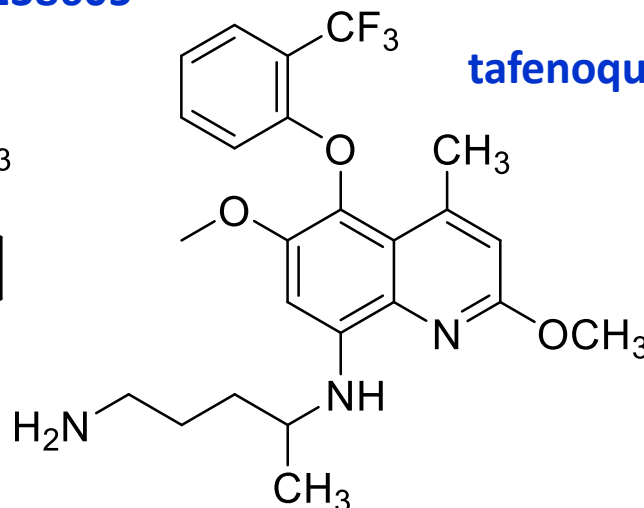


quinocida

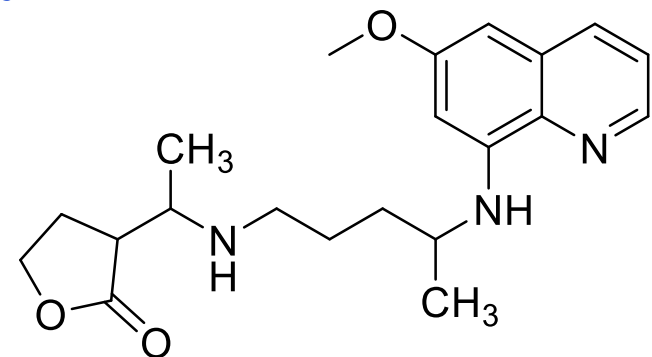
WR 238605



tafenoquina



bulaquina



Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

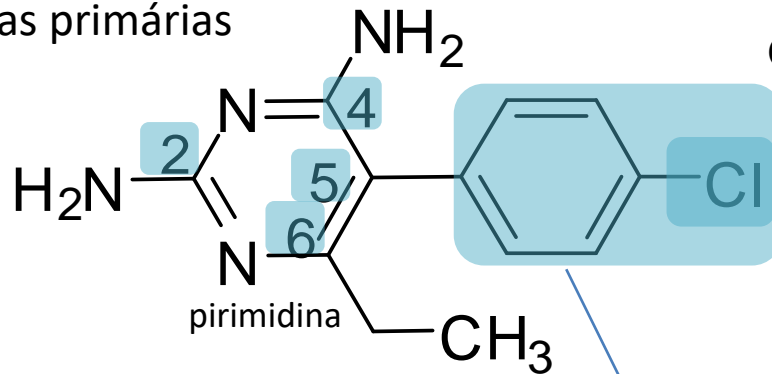
Outras  
classes

pirimetamina

2,4-diaminopirimidina: inibidor da diidrofolato redutase

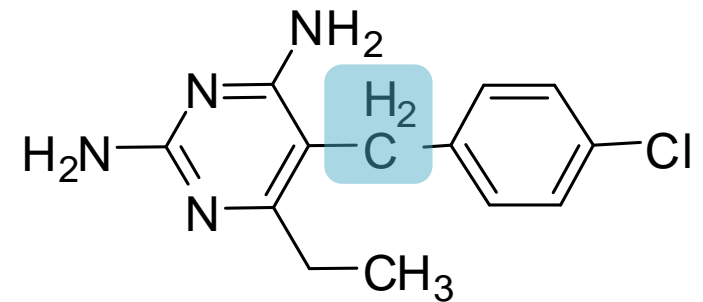
Aminas primárias

clorofenil

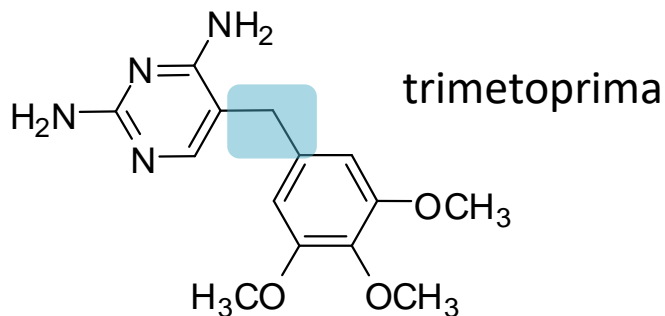


Grupo retirador de elétrons

Heterocíclico: perda atividade



Perda atividade



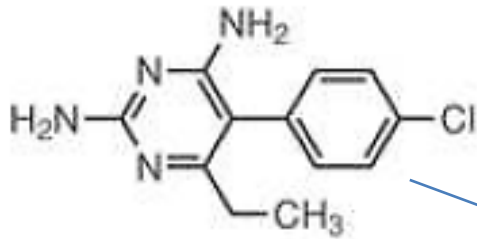


Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

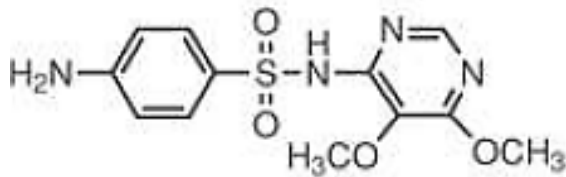
2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes



**pirimetamina**

*Juntos: bloqueio sequencial na  
síntese de tetraidrofolato*



**sulfadoxina**

*Bloqueio da incorporação do PABA  
na diidrofolato*

**diidrofolato  
redutase**

**PABA**

**ÁCIDO DIIDROPTEROICO**



**ÁCIDO TETRAIDROFÓLICO**

**SÍNTESE DO TIMIDILATO**

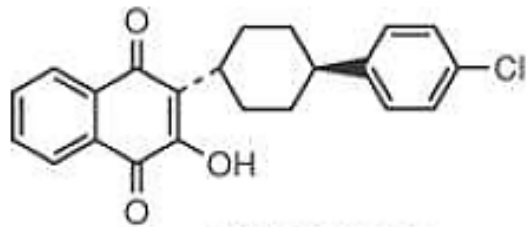
**DNA**

Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

8-aminoquinolinas

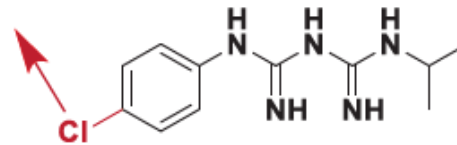
2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes



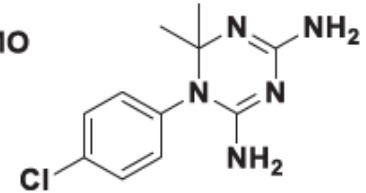
**atovaquona**

Cl aumenta a  
atividade antimalárica



**pró-fármaco  
proguanil**

**METABOLISMO**



**forma ativa  
cicloguanil**

## Associação

Proguanila: ↓  
Concentração  
atovaquona para  
causar danos  
membrana  
mitocondrial

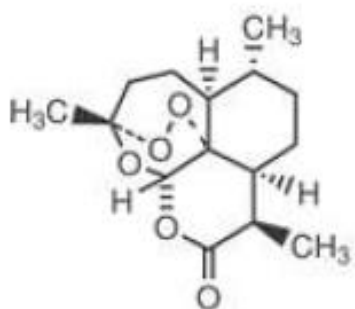
Atovaquona: ↑  
eficácia proguanila

Quinolinas  
substituídas na  
posição 4

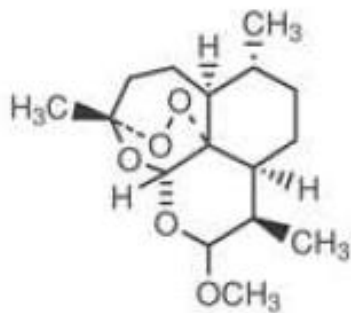
8-aminoquinolinas

2,4-  
diaminopirimidina

Outras  
classes

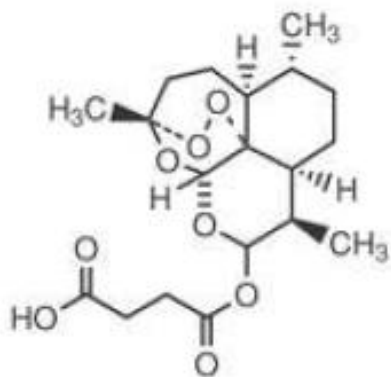


artemisinina

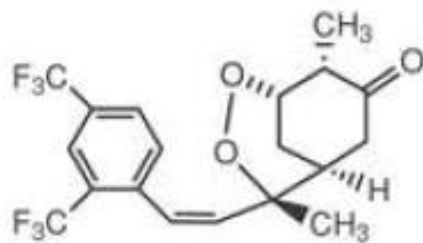


artemeter

arteeter R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



artesunato

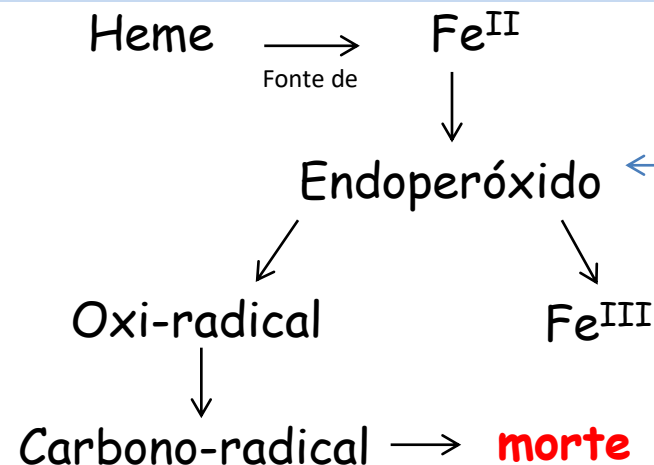


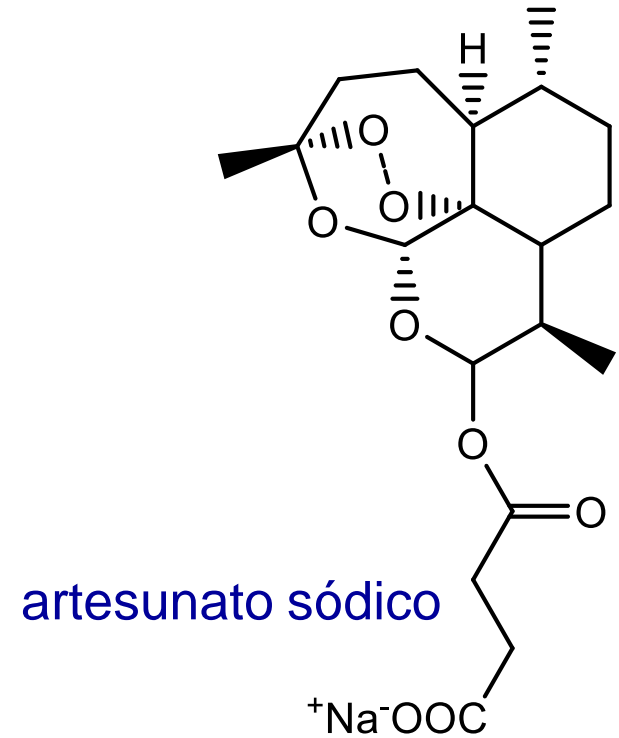
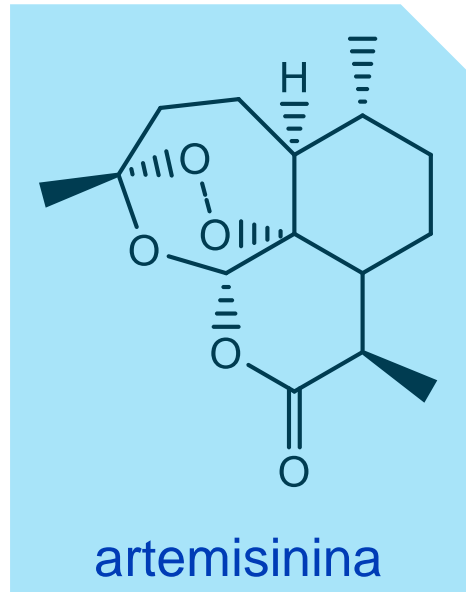
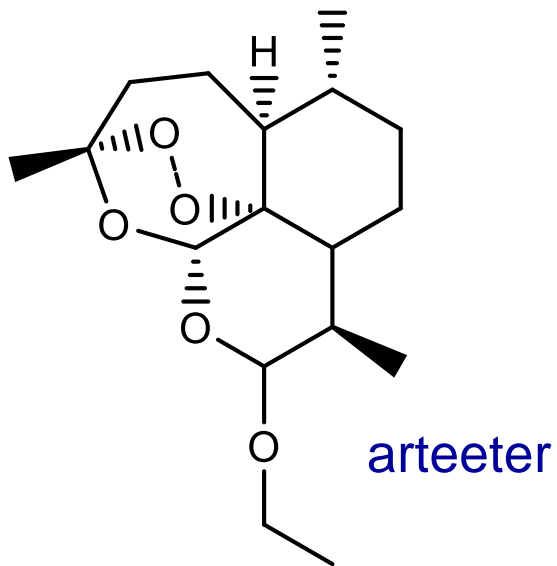
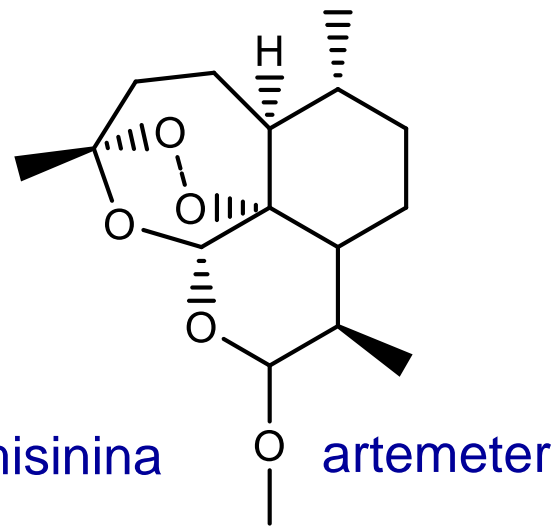
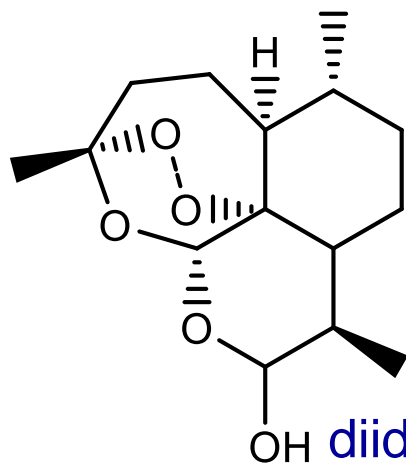
artefleno

## Derivados de artemisinina

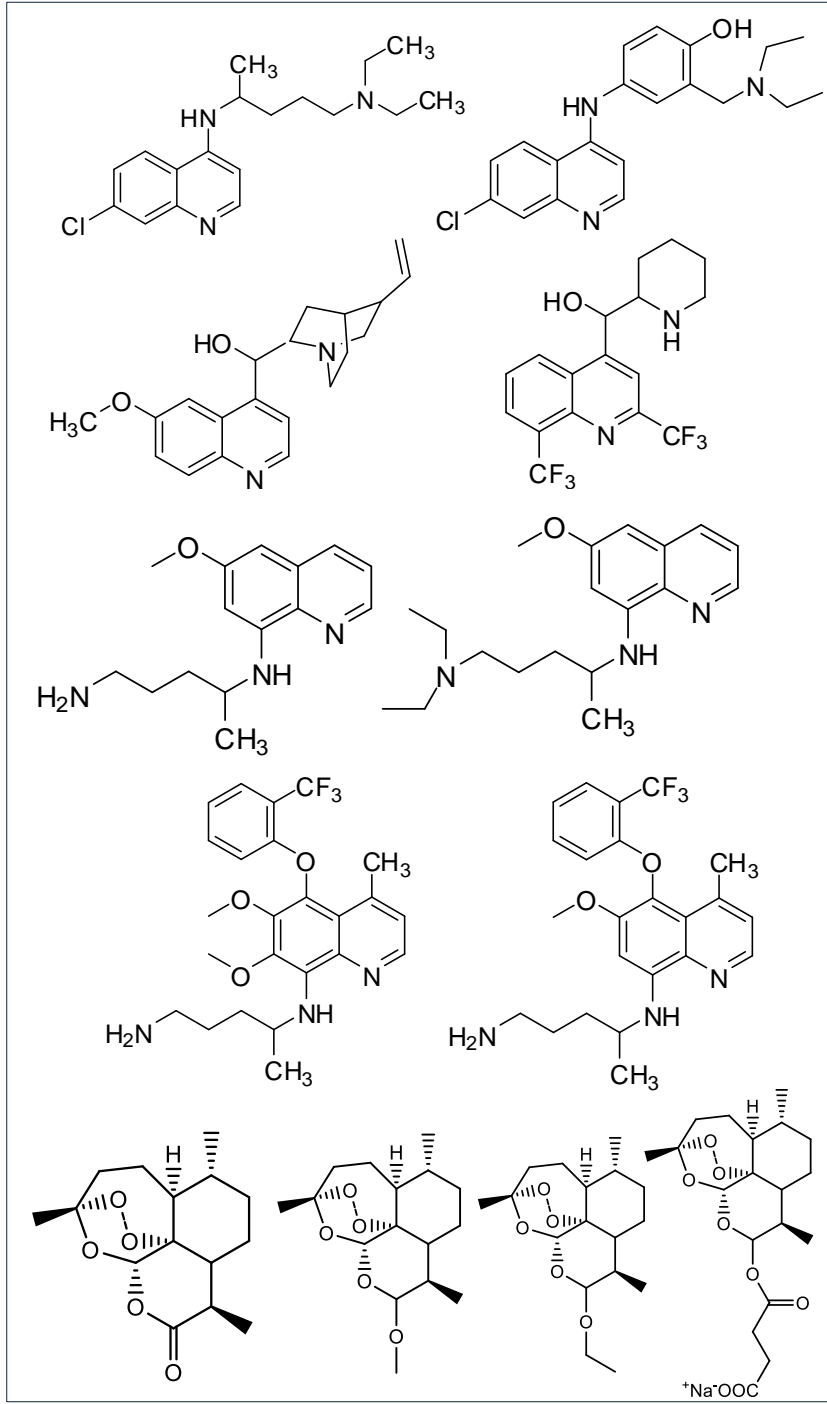
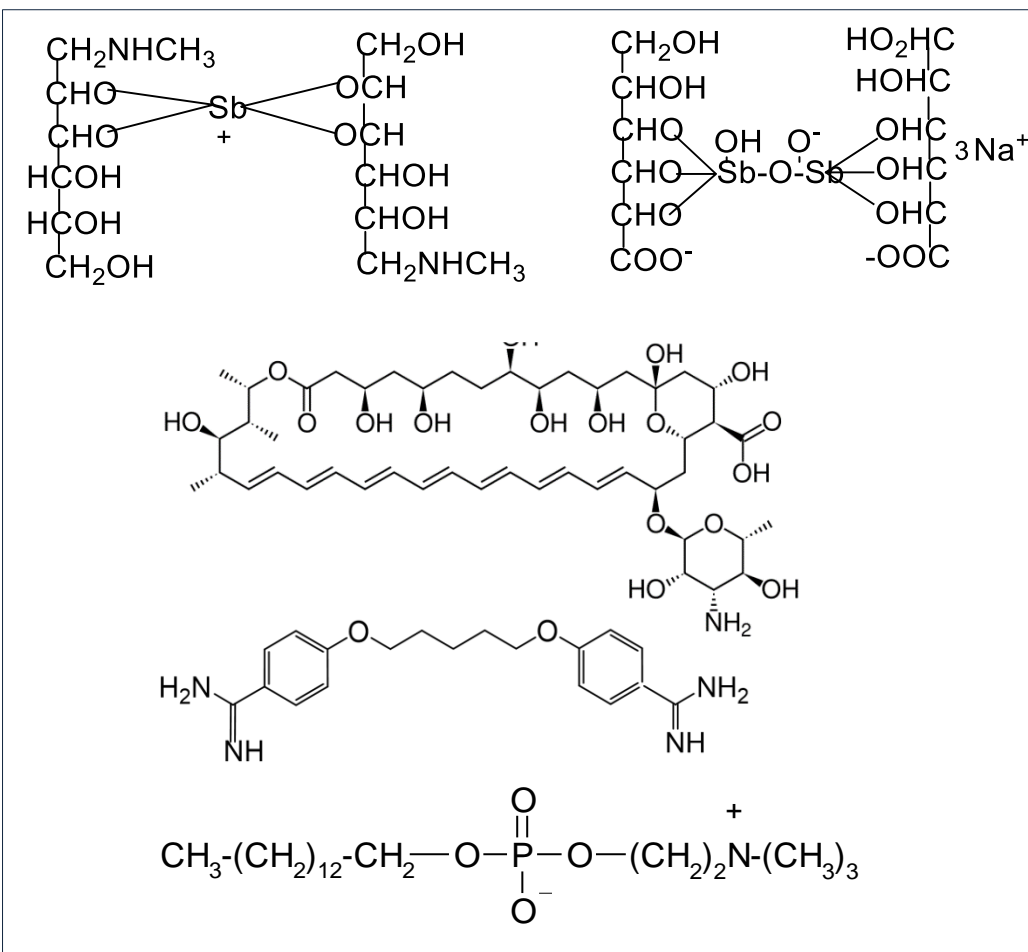
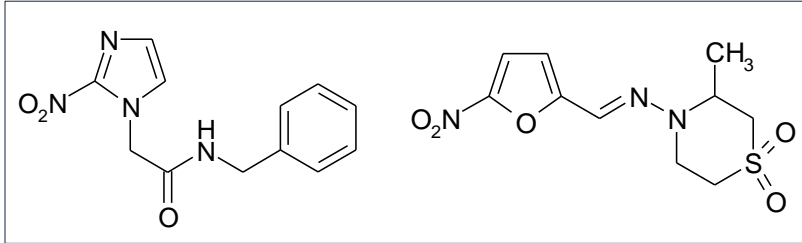
(*artemisia annua*)

-Mecanismo de ação: 1) radicais livres associado ao **endoperóxido**  
2) Ativação do endoperóxido via ferro-dependente





**ATIVAS CONTRA CEPAS DE *PLASMODIUM*  
RESISTENTES AOS OUTROS FÁRMACOS**



• Profilaxia para viajantes (quimioprofilaxia)

\*Na<sup>+</sup>OOC

---

Obrigada por sua atenção