

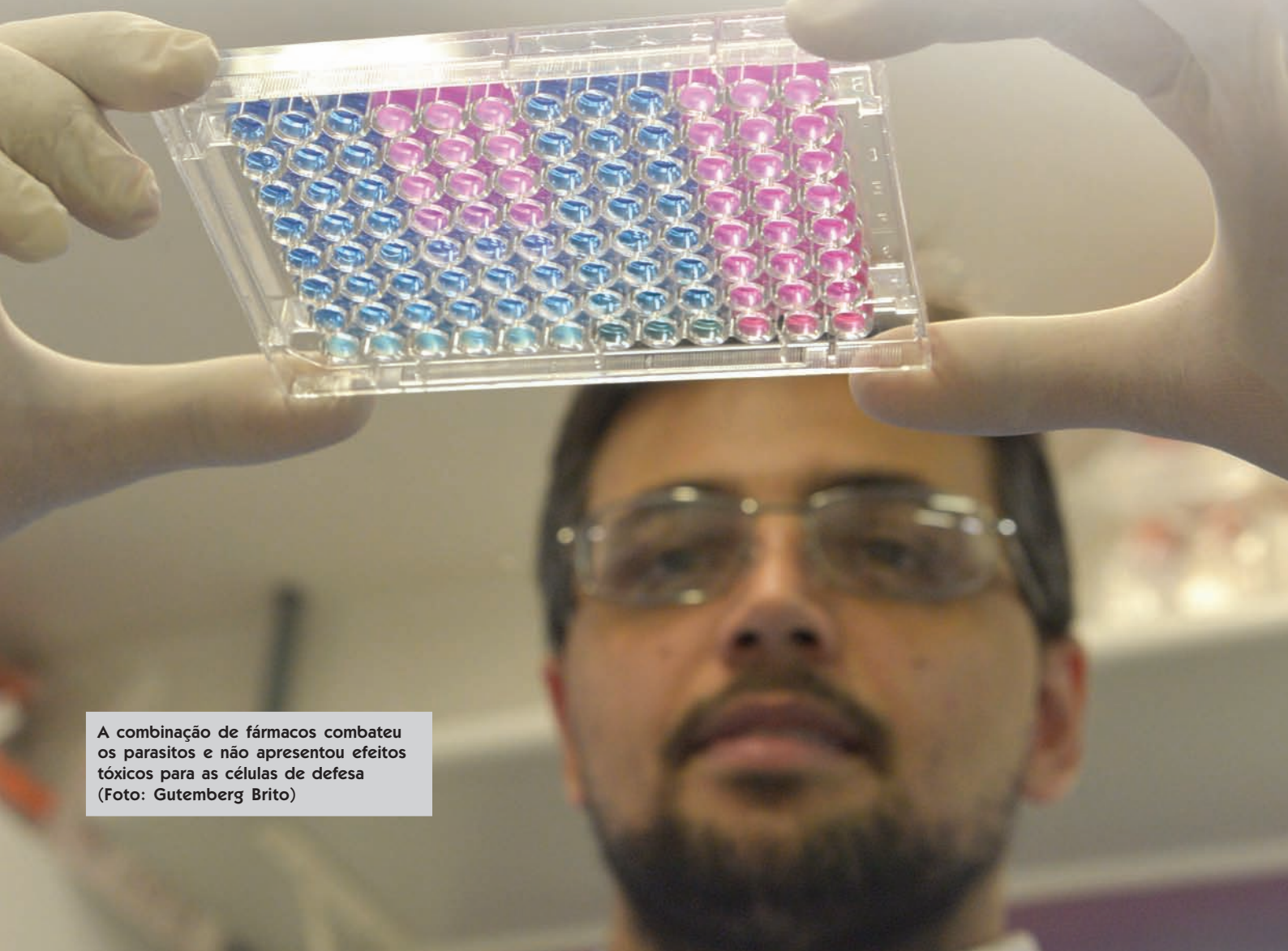


Combinação de medicamentos: aposta para as leishmanioses

Testes em laboratório mostram efeito positivo na associação de dois produtos já usados contra outras doenças

Maíra Menezes

Na busca por um tratamento para as leishmanioses que dispense o uso de injeções e tenha menos efeitos colaterais, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) estudam o uso combinado de dois medicamentos que já estão disponíveis no mercado. Apesar de terem sido desenvolvidos para outros fins, o antidepressivo Imipramina e o antifúngico Miconazol têm potencial para agir contra os protozoários do gênero *Leishmania*, que causam a doença. Em um artigo publicado na revista *Parasites & Vectors*, os cientistas do Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos do IOC



A combinação de fármacos combateu os parasitos e não apresentou efeitos tóxicos para as células de defesa
(Foto: Gutemberg Brito)

apontam que esses fármacos de uso oral parecem agir por meio de mecanismos complementares. Os testes realizados em culturas de células – primeira etapa nas pesquisas de novos remédios – indicam que a combinação dos compostos permitiria utilizar doses reduzidas para combater os micro-organismos.

“Os produtos que já são licenciados passaram por testes de segurança que estão entre as etapas mais difíceis e caras do desenvolvimento de fármacos. Por isso, o reposicionamento de medicamentos é uma estratégia importante na busca por novas terapias, principalmente contra doenças negligenciadas como as leishmanioses”, explica o pesquisador do Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos do IOC e coordenador do trabalho, Eduardo Caio Torres Santos. “A Imipramina e o Miconazol são conhecidamente seguros. Ao associar as duas substâncias e reduzir as doses, podemos diminuir também os riscos de efeitos colaterais do tratamento”, acrescenta o pós-doutorando Valter Andrade Neto, do mesmo laboratório e primeiro autor do artigo.

Causadas por diferentes espécies de parasitos do gênero *Leishmania*, as leishmanioses podem se apresentar na forma cutânea, com feridas na pele; mucosa, com lesões na boca e no nariz; ou visceral, com danos em órgãos como fígado e baço. Em todos os casos, o tratamento da infecção costuma ser baseado nos antimoniais pentavalentes, uma classe de remédios utilizada desde a década de 1940, que pode causar diversos efeitos colaterais, incluindo danos ao coração, fígado, pâncreas e rins. Os remédios estão disponíveis apenas em formulações intravenosas e intramusculares, o que demanda a administração por um profissional de saúde. Além disso, nos casos em que os parasitos apresentam resistência aos medicamentos antimoniais, é necessário recorrer a fármacos ainda mais tóxicos, como a Anfotericina B e a Pentamidina.

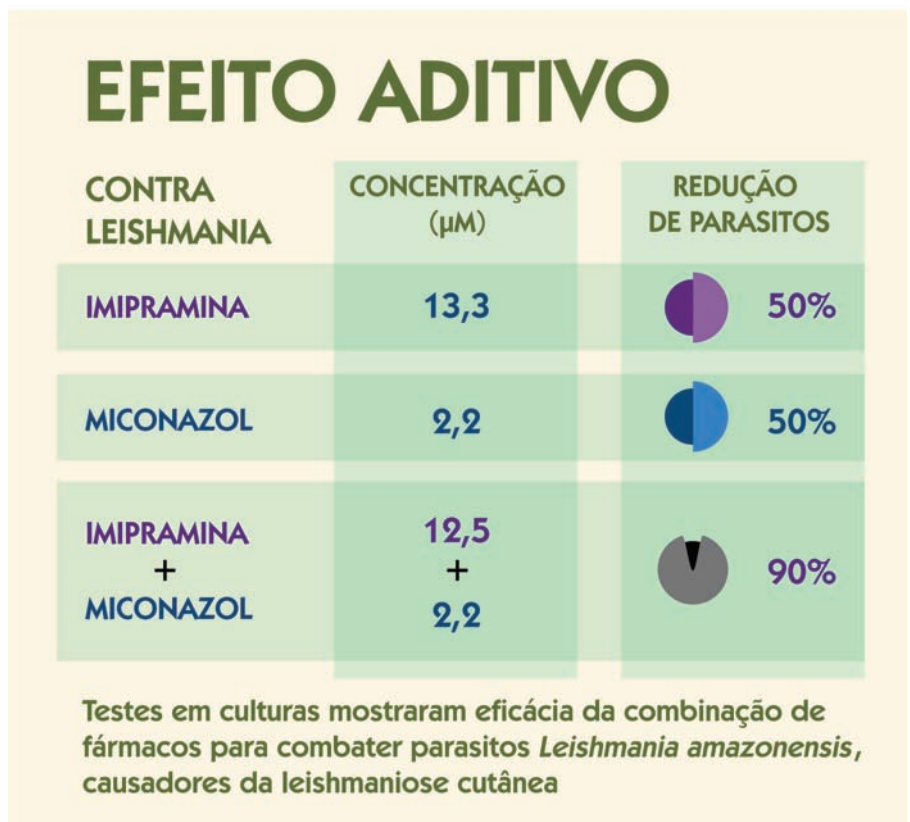
Mecanismo de ação: achado inédito

Embora o potencial leishmanicida da Imipramina tenha sido observado na década de 1980, seu mecanismo de ação contra os parasitos ainda não tinha sido descrito e a combinação com outras substâncias também nunca havia sido testada. Os experimentos feitos com a espécie *Leishmania amazonensis* – uma das causadoras da forma cutânea da infecção – apontam que o fármaco impede a síntese de uma molécula fundamental para a sobrevivência dos parasitos: o ergosterol, tipo de lipídeo que compõe a membrana dos micro-organismos, além de participar de vias de sinalização intracelular. De forma inédita, a pesquisa indica que a Imipramina tem a capacidade de inibir uma enzima da *L. amazonensis* chamada de C24-metiltransferase, que atua na fase final da síntese do ergosterol. “Este é um alvo interessante porque o ergosterol não é produzido em células de mamíferos. Logo, um fármaco que afe-

ta a síntese dessa molécula não deve prejudicar o organismo dos pacientes”, comenta Santos.

Utilizado para combater infecções causadas por fungos, o Miconazol também bloqueia a síntese do ergosterol nos parasitos, porém usando um mecanismo de ação diferente: ele age sobre a enzima conhecida como C14-desmetilase. De acordo com Andrade Neto, o fato de os dois fármacos atuarem em pontos distintos da mesma via bioquímica é positivo para o efeito antiparasitário. Nos testes, a combinação dos fármacos apresentou efeito aditivo, ou seja, a ação de um somou-se à do outro. “Verificamos que não existe antagonismo entre Imipramina e Miconazol. Com o efeito aditivo, existe o potencial de usar quantidades menores de cada um dos fármacos e obter um resultado melhor”, destaca o pós-doutorando.

Realizados com a forma amastigota do parasito *L. amazonensis* – a mesma etapa do desenvolvimento do parasito que é encontrada nos pacientes –, os experimentos mostraram que as doses isoladas de Imipramina e Miconazol necessárias para matar cerca de 50% dos



Arte: Jefferson Mendes (IOC/Fiocruz)

parasitos têm a eficácia muito aumentada quando usadas em conjunto, chegando a eliminar 90% dos micro-organismos. Em comparação, para alcançar o mesmo resultado utilizando somente Miconazol, seria necessário dobrar a dose. Os testes confirmaram ainda que as duas substâncias – tanto separadas, como combinadas – não apresentam efeitos tóxicos para os macrófagos, células de defesa dos mamíferos que são infectadas pelos parasitos.

Próximas etapas

Ressaltando que o estudo ainda está na fase inicial, os pesquisadores consideram que os resultados indicam que a Imipramina pode ser útil para o tratamento das leishmanioses, principalmente pela combi-

nação com outros medicamentos. Segundo eles, além de agir diretamente sobre as leishmanias, o fármaco tem a capacidade de inibir a chegada de colesterol até esses micro-organismos, o que pode contribuir para a eficácia da terapia – um aspecto que pretendem investigar nas próximas etapas do trabalho.

“Assim como o ergosterol produzido pelos parasitos, o colesterol produzido pelas células dos mamíferos é uma molécula de lipídeo da classe dos esteróis. Em pesquisas anteriores, observamos que as leishmanias passam a captar mais colesterol quando a síntese do ergosterol é bloqueada por fármacos. Imaginando que esse pode ser um mecanismo de escape desenvolvido pelos parasitos, consideramos que a Imipramina pode as-

sumir um efeito ainda mais importante”, explica Andrade Neto.

Para Santos, é possível que o antidepressivo se torne um coadjuvante na terapia das leishmanioses, potencializando o efeito de fármacos do grupo químico do Miconazol – conhecidos como azóis. Segundo o pesquisador, as substâncias desse grupo são muito potentes contra os parasitos do gênero *Leishmania* nos testes em laboratório, mas alguns ensaios clínicos mostraram eficácia reduzida nos pacientes. “Os azóis são utilizados há muitos anos para o tratamento de infecções causadas por fungos. Se a associação com a Imipramina conseguir resgatar esses medicamentos como opções terapêuticas para as leishmanioses, teremos um grande benefício”, afirma.

Segundo Eduardo Caio e Valter, a Imipramina e o Miconazol bloqueiam a síntese do ergosterol, molécula essencial para as leishmanias (Foto: Gutemberg Brito)

