

Recentes avanços no tratamento da doença de Chagas

Marcílio Sérgio soares da Cunha-Filho, lívia Cristina lira de Sá-Barreto,

Darío Leonardi, María Celina lamas e Claudio Javier Salomón

Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho – farmacêutico, doutor, professor, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Lívia Cristina Lira de Sá-Barreto – farmacêutica, doutora, professora, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Darío Leonardi – farmacêutico, doutor, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad de Rosario, Rosario, Argentina

Maria Celina Lamas – farmacêutica, doutora, professora, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad de Rosario, Rosario, Argentina

Claudio Javier Salomón – farmacêutico, doutor, professor, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad de Rosario, Rosario, Argentina

Correspondência. Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho. Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, CEP 70.910-900, Brasília-DF, Brasil.

internet: marciliocunha@unb.br

RESUMO

Descoberta há cem anos, a doença de Chagas afeta a mais de quinze milhões de pessoas em toda a América Latina e, ainda hoje, não há tratamento eficaz. O fármaco benznidazol, utilizado como única opção de tratamento no Brasil, é ineficaz na fase crônica da doença. Problemas relacionados à biodisponibilidade do medicamento comercial limitam sua eficácia, principalmente na fase crônica, quando os parasitos estão confinados em tecidos profundos e em lenta replicação. Nesse contexto, pesquisas lideradas por grupos brasileiros e argentinos vêm sendo conduzidas com o objetivo de desenvolver formulações de benznidazol mais eficientes. Diversas formas farmacêuticas sólidas e líquidas foram propostas nos últimos anos com resultados pré-clínicos promissores, sendo descritas melhorias acentuadas nas características farmacocinéticas desse fármaco. Espera-se que as formas inovadoras apresentadas possam ser avaliadas em ensaios clínicos e incorporadas à produção industrial em breve.

Palavras-chave. Doença de Chagas; benznidazol; tratamento; biodisponibilidade; formas farmacêuticas.

ABSTRACT

Recent advances in the treatment of Chagas disease

Discovered about a hundred years ago, Chagas disease currently affects more than fifteen million people in Latin America, and it still remains without any effective treatment. Although benznidazole has been used as the only pharmacotherapeutic option to treat Chagas disease in Brazil, it is ineffective in the chronic phase of the disease, when the parasites are confined to deep tissue layers and slowly replicate. This happens mainly due to problems related to the bioavailability of the drug, which is currently in the market. In this context, Brazilian and Argentinean research groups have conducted studies to develop more efficient benznidazole formulations. Several solid and liquid formulations have been proposed over the last few years with promising preclinical results. Improvements in the pharmacokinetic properties of this drug have been described. Therefore, it is expected, that such innovative drugs and formulations be assessed in clinical trials and soon incorporated to industrial production.

Key words. Chagas disease; benznidazole; treatment; bioavailability; dosage form.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas alcança grande relevância na América Latina devido aos seus aspectos históricos e seu impacto social. Essa doença afeta mais de quinze milhões de pessoas e provoca perda de população economicamente ativa por sua condição de doença incapacitante e por seu alto índice de mortalidade prematura observada.¹ Seu agente etiológico é o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* e sua principal via de contaminação é a vetorial, transmitida por insetos conhecidos popularmente pelo nome de barbeiros.

Apesar de ter sido descoberta há cem anos, a doença de Chagas não dispõe de tratamento eficaz para suas duas fases clínicas. Fármacos como o benznidazol e o nifurtimox, introduzidos na década de 70, são eficazes para tratar a fase aguda da doença, porém são pouco eficazes na fase crônica. Dentre as causas desse problema, podem-se citar as variações na susceptibilidade das diferentes cepas de *T. cruzi*, as propriedades farmacocinéticas desfavoráveis desses fármacos e seus efeitos colaterais.²

O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos inovadores e os recursos tecnológicos atualmente existentes oferecem um novo conjunto de possibilidades capazes de otimizar e melhorar sobremaneira a ação dos medicamentos, superando dificuldades relacionadas à sua biodisponibilidade e estabilidade.

Dessa forma, o resgate de fármacos tradicionais como o benznidazol, quando inseridos em sistemas farmacêuticos mais modernos, pode constituir uma das estratégias mais viáveis e promissoras na pesquisa da quimioterapia antichagásica, reconhecida recentemente pela Drugs for Neglected Disease Initiative – DNDi.

Recentes pesquisas brasileiras e argentinas têm realizado estudos com o benznidazol que mostram melhoras consistentes na ação terapêutica desse fármaco, o que aporta perspectivas animadoras para o tratamento da doença de Chagas.

A DOENÇA DE CHAGAS

O médico sanitarista Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, em 1908, foi o primeiro a encontrar o *T. cruzi* no intestino de insetos, que se alojavam em casas de pau-a-pique em Minas Gerais. Seus estudos incluíram a descrição do ciclo de vida do parasito e seus vetores, tendo sido o primeiro a diagnosticar um caso humano de tripanossomíase americana.³

O ciclo evolutivo do *T. cruzi* apresenta três formas diferentes – tripomastigotas, amastigotas e epimastigotas – identificadas com base no seu formato celular e na posição do cinetoplasto em relação ao núcleo. Além da via de transmissão vetorial, a doença de Chagas pode ser transmitida por vias não vetoriais, como transfusões sanguíneas, transmissão congênita, transplantes de órgãos e por via oral, por meio de ingestão de alimentos contaminados dentre outros.⁴

Na doença de Chagas, existem duas fases clínicas: aguda e crônica. A fase aguda inicia-se com as manifestações clínicas de sinais de entrada do parasito no organismo e pode persistir por dois meses. Pode ser sintomática ou assintomática, a depender do estado imunitário do indivíduo. O sinal de Romana e o chagoma de inoculação constituem fortes indícios de infecção por *T. cruzi*. Os principais sintomas e sinais nessa fase são febre, edema, poliadenia, complicações cardíacas, hepatoesplenomegalia e perturbações neurológicas.⁴

Após a fase aguda, aqueles indivíduos que sobrevivem passam à fase crônica, que, na maioria dos casos, é assintomática e por isso, esta é dita como indeterminada, podendo permanecer assim indefinidamente. Entretanto, depois de alguns anos nessa fase, os pacientes podem desenvolver manifestações relacionadas ao sistema cardiovascular ou ao digestivo e, em muitos casos, ambos os sistemas ficam comprometidos, caracterizando as formas cardíaca e digestiva da doença de Chagas crônica.⁵

Apesar dos impactos socioeconômicos provocados pela doença de Chagas e de sua relevância epidemiológica, existe claro desinteresse da indústria farmacêutica na pesquisa e produção de medicamentos para essa doença, uma vez que sua demanda se restringe à população de baixa renda de países da América Latina, não havendo, portanto, perspectivas de lucro. A complexidade da doença e os baixos investimentos em pesquisa nessa área ajudam a explicar a falta de novos medicamentos para o tratamento da doença de Chagas em várias décadas.

Segundo dados da US Food and Drug Administration, nos últimos três anos, não houve nenhum registro de novos medicamentos para tratar doenças negligenciadas. Contudo, há crescente interesse sobre o assunto no meio acadêmico, especialmente nas pesquisas desenvolvidas nas universidades públicas da América Latina (figura). Nos últimos cinco anos, foram publicados em média setecentos trabalhos por ano.

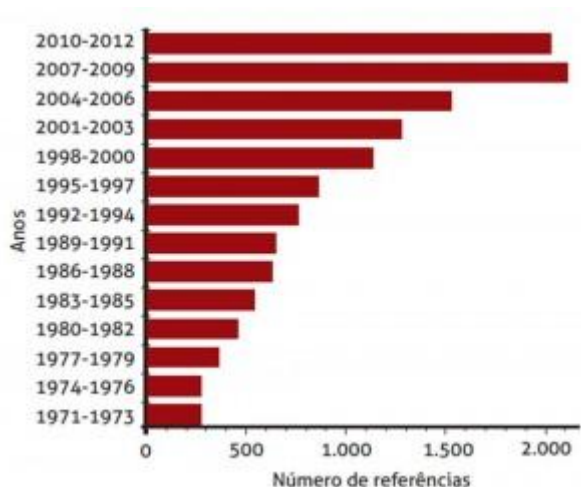


Figura. Evolução do número de publicações científicas sobre doença de Chagas nos últimos anos (SciFinder Scholar)

A QUIMIOTERAPIA COM O BENZNIDAZOL

Tratamento comercial ineficaz

O único fármaco disponível no mercado brasileiro é o benznidazol, produzido e comercializado atualmente pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe), depois de os direitos de patente e tecnologia terem sido cedidos ao governo brasileiro pelo grupo suíço Roche® em 2003.

O benznidazol [N-benzil-2-(2-nitro-1H-imidazol) acetamida] está disponível na forma de comprimidos de 100 mg e seu esquema terapêutico corresponde a doses diárias de 5 a 7,5 mg/kg de peso corpóreo, fracionadas em duas ou três administrações, sendo o período de tratamento habitual de trinta a sessenta dias.

Sua eficácia tem sido relatada na fase aguda da doença, porém o mesmo evento não ocorre com a fase crônica.⁶ As diferenças de eficácia desse medicamento na fase aguda e crônica ainda não estão totalmente claras, mas alguns pesquisadores sugerem que podem estar relacionadas às propriedades biofarmacêuticas desfavoráveis do fármaco.⁷

A farmacocinética do benznidazol é um reflexo da sua baixa solubilidade em água,⁸ fator que condiciona sua reduzida absorção gastrointestinal e a necessidade de administrar elevadas doses de fármaco para que as respostas terapêuticas desejáveis sejam atingidas.⁷

Outro fator crítico na terapêutica com o benznidazol é a presença de muitos efeitos adversos decorrentes das altas doses administradas, como vômitos, polineuropatia, dermatite e depressão da medula óssea que, aliados ao elevado número de comprimidos ingeridos diariamente, conduzem o doente à interrupção do tratamento medicamentoso.⁹

Novas formulações farmacêuticas

Um dos primeiros estudos com o objetivo de desenvolver formulações mais eficientes de benznidazol foi realizado por Morilla e colaboradores, com a elaboração de lipossomas multilamelares para administração parenteral. Os lipossomas permitiram melhorias nas propriedades farmacocinéticas do benznidazol, comparando-as com as de sua forma livre, direcionando o fármaco para as células de Kupffer no fígado, com redução de até 45% da ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas e com o aumento do seu volume de distribuição.¹⁰

Outros estudos se dedicaram a elaboração de micropartículas de benznidazol com o objetivo de incrementar sua capacidade de solubilização. Foram elaboradas micropartículas do polímero hidrofílico quitosano pelo método de coacervação. Estudos in vivo mostraram aumentos de até dez vezes nos parâmetros farmacocinéticos de AUC e Cmax, além de uma diminuição do Tmax em 100%.^{8,11}

A redução do tamanho de partícula foi empregada como estratégia na obtenção de microcristais de benznidazol, usando-se técnicas de micronização in situ por mudança de solvente em presença de polímeros hidrofílicos derivados de celulose. Foi possível obter comprimidos de liberação imediata com essas micropartículas, com a solubilização de cerca de 90% da dose administrada nos primeiros cinco minutos, em cotejo com 30% da formulação de comprimidos disponível no mercado (Rochagan®). Estudos de atividade tripanocida em roedores mostraram melhora significativa na eficácia terapêutica dos microcristais de benznidazol.¹²

Outra estratégia empregada para melhorar as características farmacocinéticas do benznidazol foi sua complexação com uso de açúcares cíclicos conhecidos como ciclodextrinas. Foi possível aumentar a solubilidade aquosa do medicamento em estudo em mais de vinte vezes. Os complexos de inclusão obtidos foram colocados em matrizes de comprimidos efervescentes, com o objetivo de facilitar sua administração e favorecer a solubilização do fármaco. A performance in vitro dessas formulações, em comparação com a dos comprimidos comerciais (Rochagan®), mostrou uma velocidade de dissolução do fármaco três vezes superior.¹³

Estudos complementares revelaram que é possível modular a liberação do benznidazol em sistemas de liberação prolongada a partir dos complexos de inclusão com ciclodextrinas com o uso de polímeros celulósicos, e tais estudos sugerem ser possível manter sua concentração plasmática por mais tempo, permitindo reduzir as flutuações plasmáticas e o número de administrações diárias.¹⁴

Lamas e colaboradores desenvolveram formulações líquidas com utilização de co-solventes inócuos para alcançar solubilidade satisfatória do fármaco em soluções e suspensões. Investigações parasitológicas em modelos animais atestam a viabilidade dessas formulações, que apresentam importantes vantagens para doentes pediátricos e geriátricos devido à sua facilidade de administração e ajuste de doses.^{7,15}

CONCLUSÕES

Apesar do progresso econômico que os países em desenvolvimento vêm ostentando nos últimos anos, a doença de Chagas, assim como outras doenças negligenciadas, ainda constitui herança de subdesenvolvimento, evento a ser superado. A potente ação do benznidazol contra o *T. cruzi* faz que este seja o fármaco de escolha para o tratamento antichagásico, mesmo com os numerosos problemas de biodisponibilidade e efeitos colaterais relatados.

Nesse contexto, pesquisas lideradas por grupos brasileiros e argentinos têm conseguido, por intermédio do desenvolvimento de formulações inovadoras, aportar importantes melhoras nos parâmetros farmacocinéticos do benznidazol. Diversas propostas de sistemas terapêuticos foram concebidas para a administração desse fármaco em formas farmacêuticas sólidas e líquidas com estabilidade e eficácia muito superiores à alternativa comercial existente. Os desenvolvimentos tecnológicos apresentados constituem ainda opções viáveis para o escalado industrial de produção, com boas perspectivas de transferência para o setor público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), Argentina; 2007. p. 104.
2. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):55-68.
3. Chagas C. Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, n. gen., n. sp., agente etiológico da nova entidade mórbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1909;1:159-218.
4. Brener Z, Andrade Z A, Barral-Neto M. *Trypanossoma cruzi* e doença de Chagas. 2.a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 431.
5. Guedes PM, Veloso VM, Afonso LC, Caliani MV, Carneiro CM, Diniz LF, et al. Development of chronic cardiomyopathy in canine Chagas disease correlates with high IFN- γ , TNF- α , and low IL-10 production during the acute infection phase. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;130(1-2):43-52.
6. Caldas IS, Talvani A, Caldas S, Carneiro CM, de Lana M, da Matta Guedes PM, et al. Benznidazole therapy during acute phase of Chagas disease reduces parasite load but does not prevent chronic cardiac lesions. *Parasitol Res.* 2008;103(2):413-21.
7. Lamas M, Villaggi L, Nocito I, Bassani G, Leonardi D, Pascutti F, et al. Development of parenteral formulations and evaluation of the biological activity of the trypanocide drug benznidazole. *Int J Pharm.* 2006;307(2):239-43.
8. Leonardi D, Salomón CJ, Lamas MC, Olivieri AC. Development of novel formulations

- for Chagas' disease: optimization of benznidazole chitosan microparticles based on artificial neural networks. *Int J Pharm.* 2009;367(1-2):140-7.
9. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2002;44(1):29-37.
 10. Morilla MJ, Prieto MJ, Romero EL. Benznidazole vs benznidazole in multilamellar liposomes: how different they interact with blood components? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(2):213-9.
 11. Salomon CJ, Lamas MC, Leonardi D, Barrera MG. Pharmaceutical composition and procedure for producing modified-release polymeric microparticles. Patent BR 2009002111. 2011.
 12. Maximiano FP, de Paula LM, Figueiredo VP, de Andrade IM, Talvani A, Sá-Barreto LC, et al. Benznidazole microcrystal preparation by solvent change precipitation and in vivo evaluation in the treatment of Chagas disease. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):377-84.
 13. Maximiano FP, Costa GH, Sá-Barreto LC, Bahia MT, Cunha-Filho MS. Development of effervescent tablets containing benznidazole complexed with cyclodextrin. *J Pharm Pharmacol.* 2011;63(6):786-93.
 14. Sá-Barreto LC, Gustmann PC, Garcia FS, Maximiano FP, Novack KM, Cunha-Filho MS. Modulated dissolution rate from the inclusion complex of antichagasic benznidazole and cyclodextrin using hydrophilic polymer. *Pharm Dev Technol.* 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
 15. Manarin R, Lamas MC, Bottasso E, Serra E, Revelli S, Salomón CJ. Efficacy of novel benznidazole solutions during the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Int.* 2013;62(1):79-81.