
Pesquisa Acadêmica

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIPARASITÁRIO DO CLORIDRATO DE PROPAFENONA EM *SCHISTOSOMA MANSONI*

GABRIEL BRENNEISEN ROQUINI

BACHAREL EM EDUCAÇÃO FÍSICA

UNIVERSIDADE GUARULHOS – UNG

gabriel.roquini@gmail.com

ANA CAROLINA ARAUJO MENGARDA

ESTUDANTE DE MESTRADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

UNIVERSIDADE GUARULHOS – UNG

ana.npdn@gmail.com

MARCOS PAULO NASCIMENTO SILVA

MESTRE EM CIÊNCIAS

UNIVERSIDADE GUARULHOS

marcos.npdn@gmail.com

JOSUÉ DE MORAES

ORIENTADOR

UNIVERSIDADE GUARULHOS

moraesnpdn@gmail.com

**NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS - NPDN,
UNIVERSIDADE GUARULHOS – UNG**

Avaliação do efeito antiparasitário do Cloridrato de Propafenona em *Schistosoma mansoni*

1.RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes trematódeos do gênero *Schistosoma*. A transmissão da doença foi relatada em mais de 70 países e a única droga eficaz conhecida para combater a esquistossomose é o praziquantel. No entanto, o composto não tem a mesma eficácia contra a fase juvenil do verme. O ensaio in vitro demonstrou que os esquistossomos incubados com o fármaco prometazina apresentaram alterações em sua atividade motora e aumento na mortalidade de maneira dependente da concentração. Além disso, dada à importância do tegumento do esquistossomo como alvo de drogas, permitiram avaliarmos a superfície de vermes expostos à prometazina. Contudo existe uma dificuldade em desenvolver novos fármacos esquistossomicidas portanto uma das estratégias mais promissoras seria o reposicionamento de fármacos .

Palavras-chave: Antiparasitário; Antiarrítmico; *Schistosoma mansoni*.

2. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes sanguíneos do gênero *Schistosoma*. É uma doença relatada em mais de 70 países. Considerada uma doença da pobreza estima-se que mais de 90 % dos que necessitam de tratamento para a esquistossomose vivem na África. No Brasil, a esquistossomose é endêmica em 19 estados. Acredita-se haver, no território nacional, entre 6 e 8 milhões de indivíduos infectados e 26 milhões correm o risco de infecção. Na idade adulta, o parasita vive nos vasos sanguíneos do intestino e fígado do hospedeiro definitivo. É uma doença de grande importância em saúde pública que causa cerca de 200 mil mortes por ano no mundo, sendo assim a segunda infecção parasitária mais letal, atrás apenas da malária. (AMARAL, 2006).

A única droga conhecida para combater a esquistossomose é o praziquantel. Acredita-se que atue bloqueando os canais de cálcio no verme adulto, causando contrações e aumento da atividade muscular, consequentemente há uma separação do verme com o tecido do hospedeiro e acaba sendo deslocado das veias mesentéricas para o fígado onde elas ser expulso. No entanto, o composto não tem a mesma eficácia contra a fase juvenil do verme. Há relatos de resistência e tolerância à droga, portanto, a dependência de apenas um medicamento gera uma ameaça considerável à saúde pública. Assim, uma boa alternativa para evitar novos casos de tolerância pelo parasita é usar o reposicionamento de drogas para obter novas possibilidades de tratamento, escolhendo antiarrítmicos para o teste. (WHO, 2018)

O cloridrato de Propafenona é utilizado para tratamento das alterações cardíacas. O medicamento é um agente antiarrítmico com efeito estabilizador de membrana na célula muscular do coração. É seguro e bastante eficaz na redução de fibrilação atrial. Como característica farmacológica tem a função bloqueadora com dissociação lenta nos canais de sódio nos miócitos condutores. É um bloqueador beta adrenérgico fraco. Os antiarrítmicos de classe 1 têm sido recomendados para a terapia de curta duração de fibrilação atrial em pacientes com a síndrome de Parkinson-White. (ELIZALDE, 1994)

Devido à dificuldade de desenvolver novos fármacos esquistossomicidas, e a disponibilidade de tempo para serem aprovadas para o consumidor, uma boa alternativa foi usar o reposicionamento de fármacos. Neste estudo foi demonstrado que o anti arrítmico Propafenona obteve atividade antiparasitária, tanto na mortalidade e motilidade quanto na redução da oviposição. Todavia, é muito importante o uso dessas substâncias farmacológicas e toxicológicas já utilizadas e mundialmente conhecidas e que já obtiveram a aprovação das agências reguladoras, para que, juntamente com o praziquantel, possam auxiliar no combate à patologia que atinge grande parte da população mundial.

3. OBJETIVOS

Avaliar o efeito Anti-helmíntico do fármaco Propafenona em *Schistosoma mansoni*.

4. METODOLOGIA

4.1 Animais

Mantém um ciclo de moluscos do gênero *Biomphalaria* em laboratório, onde são infectados com miracídios recém-eclodidos de ovos, através de uma técnica de exposição à luz realizada no Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN). Os camundongos SWISS recém-desmamados foram obtidos da empresa ANILAB[®] para estudos in vivo. Espera-se um dia até que os animais se adaptem ao ambiente e após esse tempo iniciamos o procedimento. Os caramujos são expostos à luz, realizando assim a liberação de cercárias para infecção nos camundongos. Os animais foram infectados com 80 cercárias de *S. mansoni* (linhagem BH). Todos os camundongos foram mantidos sob condições ambientais controladas (temperatura 25 ° C, umidade 70%) e tiveram acesso à água filtrada e alimentada com ração para roedores.

4.2. Dados do fármaco

Propafenona			
Classe			Antiarrítmicos
Biodisponibilidade			Dose-dependente
DL 50			2540 mg/kg em camundongos
Meia vida			12 h
Massa (g/mol)			360.364 g/mol
Log p			4.21

FONTE: PubChem

4.3. Comitê de Ética

Procedimentos envolvendo animais foram realizados de acordo com a legislação brasileira. O protocolo de manutenção do ciclo de vida de *S. mansoni* foi aprovado pelo comitê de ética local em testes em animais.

4.4. Avaliação do medicamento *in vitro*

Vermes adultos (49 dias), recém recuperados de hospedeiros roedores, foram colocados em pares e lavados cuidadosamente em meio RPMI 1640 mantido a pH 7,5 com 25 mM de HEPES suplementado com 10% de soro fetal bovino e contendo 200 UI / mL de penicilina e estreptomicina 200 µg / ml. Após a lavagem, os esquistossomas foram incubados em uma placa de cultura de células de 24 poços posteriormente colocados em estufa, contendo o mesmo meio a 37 ° C em atmosfera com 5% de CO₂.

Os fármaco descrito utilizado para obter concentrações de teste finais de 50 a 12,5 µM (50, 25, 12,5µM) em placas de cultura com um volume final de 1 ml. (CARVALHO et al., 2014; DE MORAES et al., 2015). Praziquantel 3 µM foi utilizado como controle positivo e poços contendo somente meio de cultura foram usados como controle negativo (MORAES, 2012).

Os parasitas foram mantidos por 72 horas e monitorados a cada 24 horas usando um microscópio invertido. O efeito do medicamento foi avaliado com ênfase nas mudanças na atividade motora dos vermes e na morte dos vermes. Mudanças no acasalamento e produção de ovos também foram avaliadas (MORAES, 2012).

5. RESULTADOS

Como foi citado anteriormente, os vermes adultos de *S. mansoni* foram submetidos à ensaios *in vitro* com concentrações de 50, 25 e 12,5 µM de Cloridrato de Propafenona. Na concentração de 50 µM houve morte de 100% dos parasitas em 24 horas. Já na concentração de 25 µM houve 60% em 24 horas, e em 48 horas houve 100% de mortalidade dos vermes. Enquanto na concentração de 12,5 µM em um período de 72 horas houve mortalidade de 60% dos machos, e 30% das fêmeas. Todos os dados estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Avaliação anti-parasitária do Cloridrato de Propafenona *in vitro* em *Schistosoma mansoni*.

Grupo	Período de incubação (h)	Morte dos vermes (%) ^a		Atividade motora reduzida (%) ^a			
				Leve		Significante	
		M	F	M	F	M	F
Controle	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	0	0	0	0
	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	0	0	0	0
0.5% DMSO	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	0	0	0	0
	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	0	0	0	0
Praziquantel 2 µM	Imediato	100	100	0	0	100	100
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
Propafenona 50 µM	Imediato	0	0	100	100	0	0
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
Propafenona 25 µM	Imediato	0	0	100	100	0	0
	24	60	60	30	30	60	60
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
Propafenona 12,5 µM	Imediato	0	0	60	0	0	0
	24	0	0	100	0	0	0
	48	0	0	100	0	0	0
	72	60	30	30	60	60	30

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Resumidamente, os parasitas adultos de *Schistosoma mansoni* foram submetidos à ensaios in vitro com o Cloridrato de Propafenona em diferentes concentrações sendo elas, 50, 25 e 12,5 µM. Considerando os resultados encontrados nos ensaios do presente estudo, conclui-se que o fármaco antiarrítmico utilizado apresentou atividade esquistossomicida. Portanto o Cloridrato de Propafenona é um fármaco promissor no desenvolvimento de novos tratamentos para a esquistossomose. No entanto, há a necessidade de outros estudos como por exemplo ensaios *in vivo*.

7. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Ana C. Mengarda é bolsista de Mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Marcos P.N Silva foi bolsista de Mestrado da coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Josué de Moraes é bolsista Produtividade em Pesquisa do CNPq.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, R. S.; TAUIL, P. L.; LIMA, D. D.; ENGELS, D.. **An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v. 101, p. 79-85, 2006. Suppl. 1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis and soiltransmitted helminthiasis: number of people treated in 2016**. Weekly Epidemiological Record 2017; 92: 749–760.
- ELIZALDE, J. I.; BATALLER, R.; BRUIX, J.; RODES, J. **Hepatotoxicidad por Propafenona**. Gastroenterologia y Hepatologia, 17(7), 382-383, 1994.
- CARVALHO, A. A.; MAFUD, A. C.; PINTO, P. L.; MASCARENHAS, Y. P.; DE MORAES, J. **Schistosomicidal effect of the anti-inflammatory drug diclofenac and its structural correlation with praziquantel**. Int. J. Antimicrob. Agents, In Press, 2014.
- DE MORAES, J. **Natural products with antischistosomal activity**. Future Med Chem., v. 7, p. 801-820, 2015.
- MORAES, J. **Antischistosomal natural compounds: present challenges for new drug screens**. In: RODRIGUEZ-MORALES, A J. ed. Current Topics in Tropical Medicine. InTech. Rijeka: p. 333-358, 2012.