



Pesquisa Acadêmica

Avaliação do efeito esquistossomicida *in vitro* do sinvastatina

Vinícius de Castro Rodrigues

ESTUDANTE DE FARMÁCIA - vinicius.castro@hotmail.com

NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, UNIVERSIDADE
GUARULHOS

Ana Carolina Araujo Mengarda

ESTUDANTE DE MESTRADO - ana.npdn@gmail.com

NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, UNIVERSIDADE
GUARULHOS

Thiago Rahal Moraes

DOUTOR EM CIÊNCIAS - thiago_rahal@hotmail.com

NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, UNIVERSIDADE
GUARULHOS

Josué de Moraes

ORIENTADOR - moraesnpdn@gmail.com

NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, UNIVERSIDADE
GUARULHOS

UNIVERSIDADE UNIVERSUS VERITAS GUARULHOS (UNIVERITAS UNG)

Avaliação do efeito esquistossomicida *in vitro* da sinvastatina

1. RESUMO

A esquistossomose é uma doença causada por helmintos sanguíneos do gênero *Schistosoma*, afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. O único fármaco disponível para tratamento é o praziquantel, que devido a relatos de resistência e tolerância, a eficácia do tratamento chegou a um ponto crucial. Nesse sentido, uma das alternativas pode estar no reposicionamento de fármacos. No presente trabalho foi avaliado o efeito esquistossomicida *in vitro* da sinvastatina, um fármaco utilizado para tratar dislipidemias. Os ensaios *in vitro* foram realizados utilizando vermes adultos *Schistosoma mansoni*. Após análise, constatou-se que houve 100% de mortalidade dos vermes após 48 horas em uma concentração de 50 μ M. Portanto, a sinvastatina é um fármaco para o tratamento da esquistossomose; ademais, serão necessários estudos posteriores como ensaios *in vivo* e análise morfológica do parasita.

PALAVRAS- CHAVE: Esquistossomose; Anti-helmíntico; Reposicionamento.

2. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença causada por helmintos sanguíneos do gênero *Schistosoma*. A doença pode ser causada por três espécies principais, nomeadas, *Schistosoma mansoni* e *S. japonicum*, que causam esquistossomose intestinal / hepática, e *S. haematobium*, que resulta em doença urogenital (COLLEY et al., 2014). Tal infecção afeta mais de 200 milhões de pessoas nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (OMS, 2018), especialmente em comunidades pobres sem acesso a água potável e saneamento adequado. Os efeitos econômicos e sanitários da esquistossomose são consideráveis, e a doença incapacita mais do que mata (BLANCHARD et al., 2004). Em crianças, a esquistossomose pode causar anemia, raquitismo e reduzir a capacidade de aprender. A esquistossomose crônica pode afetar a capacidade de trabalho das pessoas e, em alguns casos, pode resultar em morte.

Nas últimas décadas, a quimioterapia tem sido uma estratégia amplamente utilizada para o controle e tratamento da esquistossomose. No entanto, é baseado somente em um único fármaco, o praziquantel, que foi lançado na década de 1970. Além de não impedir a reinfeção, já existem relatos de resistência e tolerância ao fármaco (WANG et al., 2012).

Os problemas citados justificam a pesquisa de novas moléculas para tratamento e profilaxia da esquistossomose, porém o desenvolvimento de novos fármacos é um processo dispendioso podendo demorar muitos anos para atingir o mercado (PUSHPAKOM et al., 2018). Por afetar as camadas sociais mais pobres, a doença acaba sofrendo com o descaso da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos; e acabam dispondo de opções terapêuticas insuficientes (MORAES, 2017).

Levando em conta o cenário atual da doença, uma alternativa na busca de novos tratamentos pode estar no reposicionamento ou redefinição de fármacos, estratégia que consiste em testar fármacos já disponíveis no mercado. Pushpakom et al. (2018) esclarecem que o reposicionamento muitas vezes carece de métodos sistemáticos para a escolha de seus candidatos, e que fármacos sem aparente coesão com a enfermidade em pesquisa já demonstraram atividades inesperadas. Observando a urgência por novas opções de tratamento e a abordagem utilizada no reposicionamento, o fármaco sinvastatina foi escolhido para o teste.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito esquistossomicida *in vitro* da sinvastatina, um fármaco pertencente do grupo das estatinas, utilizado para o tratamento de dislipidemias.

3. OBJETIVO

Avaliar o efeito *in vitro* do fármaco sinvastatina em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

4. METODOLOGIA

Os ensaios *in vitro* com adultos de *S. mansoni* foram realizados com machos e fêmeas acasalados, cedidos pelo Instituto Adolfo Lutz. Pares de vermes foram lavados 2 vezes com meio RPMI 1640 contendo penicilina 200 U/ml, estreptomicina 200 µg/ml. Posteriormente, os parasitas acasalados foram transferidos em placas para cultura de células com 24 poços contendo, por poço, 1 casal de vermes em 2 ml do meio RPMI 1640, complementado com 10% de soro fetal bovino e tamponado com HEPES 25 mM. Os vermes foram incubados com o composto nas concentrações de 50 e 25 µM. Em todas as análises o praziquantel 1 µM foi utilizado como controle positivo e poços contendo somente meio de cultura foram usados como controle negativo (MORAES, 2012).

As culturas de vermes adultos foram monitoradas por lupa. Para avaliar a toxicidade dos compostos sobre o *S. mansoni* foram analisados os seguintes parâmetros: motilidade, alterações tegumentares e capacidade reprodutiva (MORAES, 2012). A mortalidade dos vermes foi avaliada pela ausência de movimentos durante 2 minutos ou quando tocados com uma pinça (MORAES, 2012). Após o término do período de incubação (4 dias) ou ocorrência de morte.

5. RESULTADOS PARCIAIS

Nos ensaios *in vitro*, os vermes adultos de *S. mansoni* foram submetidos a concentrações de 50 e 25 µM de sinvastatina, e avaliados por um período de 4 dias. Na

concentração de 50 μM houve 100% de mortalidade dos vermes a partir de 48 horas; enquanto que na concentração de 25 μM houve 30% de mortalidade dos vermes machos e 60% dos vermes fêmeas em 72 horas, como descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1. Efeito *in vitro* do fármaco sinvastatina em vermes adultos de *S. mansoni*.

Grupo	Período de incubação (h)	Mortalidade dos vermes (%)		Redução da atividade motora (%)			
				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 1 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
Sinvastatina	Imediato	0	0	0	0	0	0

	24	30	100	30	0	30	100
50 μM	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
Sinvastatina	Imediato	0	0	0	0	0	0
25 μM	24	0	0	0	0	0	0
	48	0	0	0	0	0	0
	72	30	60	0	30	30	60

*M- Macho *F- Fêmea

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose é um grave problema de saúde pública, onde seu tratamento se baseia em um único fármaco, o praziquantel. O objetivo do presente projeto foi avaliar a atividade anti-helmíntica da sinvastatina, um fármaco pertencente ao grupo das estatinas. Foi observado que houve 100% de mortalidade dos vermes a partir de 48 horas na concentração de 50 μ M. Portanto, a sinvastatina é um fármaco para o tratamento da esquistossomose; ademais, serão necessários estudos posteriores como ensaios *in vivo* e análise morfológica do parasita.

7. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à pesquisado Estado de São Paulo (FAPESP). Ana C. Mengarda é bolsista de Mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Josué de Moraes é bolsista Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (CNPq).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLANCHARD, Tom J. Schistosomiasis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 1, p. 5-11, 02 fev. 2004. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2004.02.011>. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893904000389>> Acesso em: 01 set. 2019.

COLLEY, D. et al. Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 383, p. 2253-2264, 01 abr. 2014. DOI 10.1016/S0140-6736(13)61949-2 Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698483>> Acesso em: 01 set. 2019.

MORAES, J. Doenças Negligenciadas: um problema socioeconômico. **Rev Saúde**. v. 10, n. 3-4, p.5-6, 2017.

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. DOI: 10.5772/27740. Disponível em <<https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-tropical-medicine/antischistosomal-natural-compounds-present-challenges-for-new-drug-screens>> Acesso em: 01 set. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: numbers of people treated in 2017. **Weekly Epidemiological Record**, v. 93, n. 50, p. 681-692, 14 dez. 2018. Disponível em <<https://www.who.int/wer/2018/wer9350/en/>> Acessado em: 01 set. 2019.

PUSHPAKOM, Sudeep et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n.1, p. 41-58, 12 out. 2018. DOI 10.1038/nrd.2018.168. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30310233>> Acesso em: 01 set. 2019.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale**: farmacologia. Tradução: Gea Consultoria Editorial. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p. ISBN 9788535283433.

STEINMANN, P. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect Dis**, v.6, p. 411-425, jul. 2006. DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70521-7). Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790382>> Acesso em: 01 set. 2019.

WANG, W. et al. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. **Parasitology Research**, v. 111, n. 2, p. 1871-1877, 07 out. 2012. DOI 10.1007/s00436-012-3151-z. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052781>> Acesso em: 01 set. 2019.