

Fármacos antimalariais – história e perspectivas

Antimalarials drugs – history and new approaches

Wilson Cunico; Samir A. Carvalho; Cláudia R. B. Gomes & Gabriela H. Marques

RESUMO – A Malária é uma doença infecciosa parasitária causada por 4 espécies diferentes do protozoário do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*). Anualmente são registrados aproximadamente 500 milhões de casos de malária, sendo que destes, de um a três milhões são letais. Embora a malária tenha sido erradicada em algumas partes do planeta, o número de casos continua aumentando. Nesta revisão, buscamos mostrar um pouco da história da quimioterapia da malária, bem como, apresentar novidades no tratamento dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE – Malária, história dos fármacos, quimioterapia.

SUMMARY – Malaria remains one of the most important human diseases with over half of the world population in infection risk. It affects mainly those living in tropical and sub-tropical areas with an incidence of 500 million cases per year. Although malaria has been widely eradicated in many parts of the world, the global number of cases continues to rise. In this work, we show the available drugs history and also the current treatment study of this disease.

KEYWORDS – Malaria, drugs history, chemotherapy.

INTRODUÇÃO

A Malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*. Deste, quatro espécies infectam o ser humano: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*.¹

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no final de 2004, 107 países e territórios tinham áreas de risco de transmissão de Malária e cerca de 3,2 milhões de pessoas sob risco de contrair a doença, que é endêmica nas regiões tropicais e subtropicais, como em partes da Ásia, África, América do Sul, América Central, Oceania e certas ilhas do Caribe. Aproximadamente 350-500 milhões de casos de Malária ocorrem anualmente, sendo a maioria das infecções causadas pelo *P. falciparum* e *P. vivax*. Em mais de um milhão dos pacientes infectados, a Malária evolui levando a casos letais, que atingem principalmente crianças africanas. Estes casos geralmente são provocados pela infecção com o *P. falciparum*, que é o mais agressivo das quatro espécies que infectam o homem.¹ No Brasil, principalmente na região amazônica, a Malária registra por volta de 500 mil casos por ano. No entanto, aqui a letalidade da moléstia é baixa e não chega a 0,1% do número total de enfermos, sendo as infecções causadas pelo *P. vivax* as mais prevalentes.²

Cada espécie de *Plasmodium* determina aspectos clínicos diferentes para a enfermidade, mas, em geral, os sintomas típicos são febre, náuseas e dores de cabeça, por vezes acompanhados de diarreia e vômitos. Na ausência de tratamento adequado, a doença pode progredir para situações mais graves tais como Malária

cerebral, anemia severa e disfunção de vários órgãos vitais, sendo as duas primeiras as principais causas de morte.¹

O rápido desenvolvimento da resistência dos protozoários aos fármacos em uso clínico e da resistência do mosquito aos inseticidas, fez com que a Malária resurgisse como uma das doenças infecciosas parasitárias mais graves, matando mais pessoas que outras doenças infecciosas, com exceção da tuberculose.

Informações históricas

No século V a.C. acreditava-se que Malária era causada por emanações e miasmas provenientes de pântanos. Essa teoria persistiu por um longo período e, certamente, influenciou ao nome recebido de "malaire".^{3,4} Somente no final do século XIX, quando especialistas estavam descobrindo as causas de diversas doenças infecciosas, bem como o importante papel de insetos na transmissão de doenças foi que, em 1880, Charles A. Laveran identificou pela primeira vez o parasita da Malária em glóbulos vermelhos humanos e, em 1897, Ronald Ross tornou possível a identificação do ciclo de vida do parasita. Estas descobertas lhes renderam o prêmio Nobel em 1907 e 1902, respectivamente.^{3,5}

Entretanto, a quimioterapia da Malária precedeu à descrição do ciclo de vida do parasita por aproximadamente 300 anos. No século XVII os padres jesuítas observaram a utilização, por populações indígenas da América do Sul, de chás e bebidas preparadas com a casca de uma árvore nativa do Peru, para o tratamento de alguns tipos de febre.⁶ Somente em 1742, essa árvore recebeu o nome científico de *Cinchona* sp.⁷

Recebido em 18/7/2007

Fundação Oswaldo Cruz/Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos
Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangueiras, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

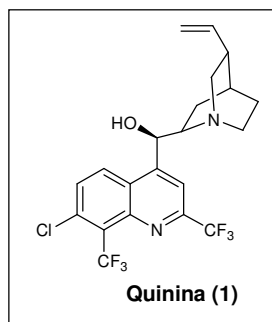


FIG. 1 - Estrutura da Quinina

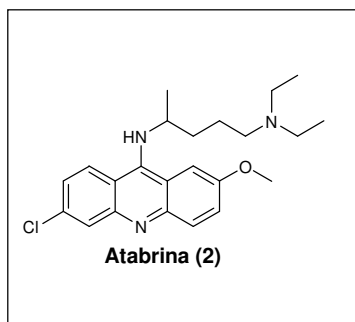


FIG. 2 - Estrutura da Quinacrina (Atabrina)

Em 1820, Pierre Pelletier e Joseph Caventau, isolaram alcalóides ativos, da casca da *Cinchona* e provaram que a Quinina (1) era o seu principal componente ativo (Fig. 1).

No início de 1821, a Quinina (1), e o seu sulfato, começaram a ser comercializados no mundo todo, sendo conhecida como o "pó-dos-jesuítas".

Inicialmente, a Quinina (1) era exportada da Bolívia, Equador e Peru, que mantinham o monopólio, proibindo a exportação de espécies vivas e sementes dessas plantas e cobrando preços altos pela casca da *Cinchona*. Por outro lado, a França, a Inglaterra e a Holanda, possuíam colônias no sudoeste da Ásia, Índia e África, que eram empastadas com casos de Malária recorrente. Desse modo, entre 1743 e 1849, várias tentativas de estabelecer plantações de *Cinchona* fora da América do Sul, com ou sem permissão, foram realizadas. As tentativas da França na Argélia, não tiveram sucesso, enquanto ingleses e holandeses conseguiram estabelecer algumas plantações de *Cinchona* em suas colônias.⁷

De 1844 a 1865, enquanto as plantações de *Cinchona* cresciam fora da América do Sul, o australiano Charles Ledger e seu ajudante Manuel Inca Mamani estudaram cascas e sementes das árvores do gênero *Cinchona* sp., ao todo 40 espécies diferentes, na Bolívia e no Peru. Em seus estudos, Ledger descobriu uma espécie de *Cinchona* que continha mais que 10% de alcalóides por peso, uma quantidade muito maior do que a encontrada nas outras espécies, e que em sua homenagem, ela recebeu o nome de *Cinchona ledgeriana*. Em 1865, Manuel Inca obteve sementes dessa espécie e Ledger as vendeu para as autoridades holandesas que as plantaram em Java,

tornando-a responsável por 97% da Quinina (1) utilizada em todo o mundo na década de 1930.^{7,8}

As guerras e a pesquisa de novos antimalaríais

A busca por novos antimalaríais sempre esteve diretamente relacionada com a história das guerras. Os exércitos ficavam praticamente vulneráveis às epidemias de Malária, causando preocupação dos militares em proteger suas tropas para que não houvessem muitas baixas provocadas pelo *Plasmodium*.

Até a I Guerra Mundial, a Quinina (1) era o único fármaco utilizado para o tratamento da Malária. Durante esse conflito, os alemães tiveram dificuldade de obter a casca da *Cinchona*, o que fez com que a Alemanha buscasse a síntese de moléculas com possível atividade antimalarial, como a 9-aminoacrinidina (2) (Quinacrina, Mepacrina) que foi sintetizada na década de 1920 e comercializada em 1930, com o nome de Atabrina (2) (Fig. 2).⁹

Durante a II Guerra Mundial foi a vez dos Estados Unidos da América (EUA) e seus aliados encontrarem dificuldades em obter o material bruto para a extração da Quinina (1), pelo fato de que as plantações da Holanda na Indonésia e Java e Mindanao, nas Filipinas, estarem em poder dos alemães e dos japoneses.

Com isso, em 1942 os EUA resolveram fabricar a Atabrina americana e, administrá-la, como profilaxia, aos soldados americanos e aliados. Porém, foram constatados vários efeitos colaterais, físicos e psicológicos.^{6,9}

Em 1944, pesquisadores da Universidade de Harvard sintetizaram em laboratório a Quinina (1). Entretanto, a sua síntese era difícil e a produção em larga escala era economicamente inviável.⁷

Esta dificuldade incentivou o desenvolvimento de vários fármacos, dentre eles a Amodiaquina (3), a Primaquina (4), o Proguanil (5), a Pirimetamina (6) e a Cloroquina (7) (Fig. 3).^{6,10,11} A Cloroquina (7), que havia sido sintetizada anteriormente pelos alemães na década de 1930,¹² tornou-se então, o fármaco de primeira escolha para o tratamento da Malária devido ao seu baixo custo, ser bem tolerada, ser segura para o tratamento de mulheres grávidas e não apresentar efeitos tóxicos nas dosagens recomendadas, além de ser altamente eficaz na cura da doença.^{10,13}

Em 1939, o suíço Paul Miller descobriu as propriedades inseticidas do DDT, (8, diclorodifeniltricloroetano) (Fig. 4), o que lhe rendeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1948, devido ao uso do DDT no combate ao mosquito transmissor da Malária.¹⁴

Em 1957, iniciou-se um Programa Global de erradicação da Malária, baseado na aplicação do DDT, eliminando a endemia em 37 países, principalmente na Europa

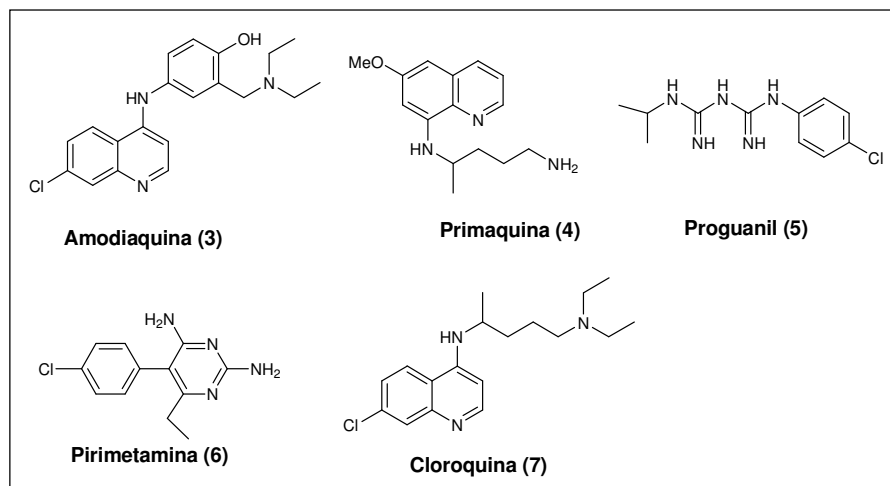


FIG. 3 - Estrutura de moléculas antimalaríais.

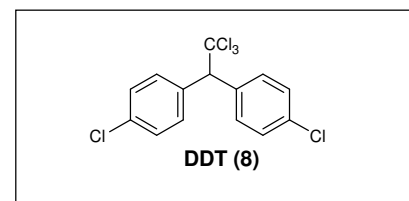


FIG. 4 - Estrutura Química do DDT.

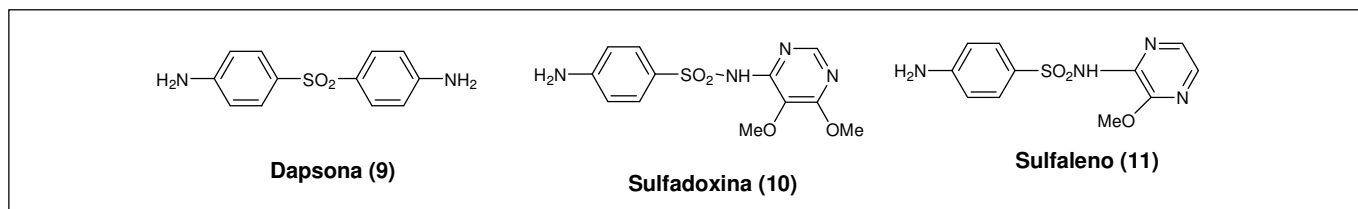


FIG. 5 - Estrutura química da Dapsona, Sulfadoxina e Sulfaleno.

e nas Américas e reduzindo o risco de infecção a um nível insignificante em outros 15 países. Entretanto, em 1967, foi constatado resistência dos mosquitos ao inseticida. Além disso, o DDT, ao longo do tempo, mostrou ter um efeito de bioacumulação devastador.^{14,15}

Durante a Guerra no Vietnã, vários soldados americanos apresentaram casos de Malária resistente à Cloroquina (7), o que fez com que as forças armadas dos EUA realizassem um programa intensivo na busca de novos agentes antimalaríais. Nessa época, adicionou-se a Dapsona (9) para a profilaxia e a Pirimetamina (6)/Sulfadoxina (10) (Fansidar) para o tratamento da Malária (Fig. 5).^{6,11} A Pirimetamina (6) também foi comercializada em combinação com Sulfaleno (11) (Metakelfin) e com a Dapsona (9) (Maloprim).¹⁶

Posteriormente outros dois compostos altamente eficazes contra cepas resistentes ao *P. falciparum*, foram aprovados pelo FDA: a Mefloquina (12) e a Halofantrina (13) (Fig. 6).¹⁷ Entretanto, existem relatos de resistência a estes dois fármacos.¹⁰

Fármacos descobertos na China

Vários compostos chineses apresentaram atividade antimalarial, dentre eles a Artemisina (14), o princípio ativo da árvore chinesa 'qinghao' (*Artemisia annua*) que era usada tradicionalmente para o tratamento de febres durante milênios e os derivados semisintéticos da Artemisina (14): o Artemeter (15), o Arteeter (16), o Artesunato (17), o Ácido Arteinílico (18) e mais recentemente, a Diidroartemisina (19) (Fig. 7).^{18,19,20} Entretanto, o uso desses compostos chineses tem sido quase exclusivo na China e em poucos países asiáticos e, recentemente eles têm sido adotados em outros países.²¹⁻²⁴

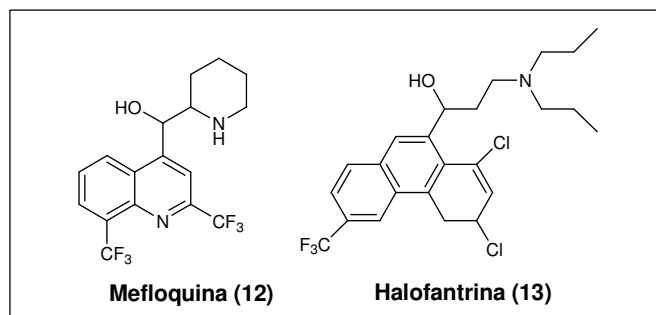


FIG. 6 - Estrutura da Mefloquina e da Halofantrina.

Outros compostos chineses sintéticos também têm apresentado atividade antimalarial como, a Pironaridina (20)²⁵ e a Piperaquina (21)²⁶ (Fig. 8).

Ciclo de vida do parasita

O *Plasmodium* tem um ciclo de vida bastante complexo, dividido em várias fases e entre dois hospedeiros, o mosquito e um vertebrado.

No caso dos humanos, a fêmea do mosquito *Anopheles*, através da sua picada, inocula formas esporozoítas do parasita que, ao atingir a corrente sanguínea, chegam ao fígado e invadem os hepatócitos (células hepáticas) iniciando a infecção.

Dentro dos hepatócitos, os esporozoítas se diferenciam em esquizontes e, através da reprodução assexuada (esquizogonia tecidual) são produzidos milhares de progênies (merozoítos) que, ao romper a célula do fígado, entram na circulação sanguínea e invadem os glóbulos vermelhos (hemácias, eritrócitos). Uma vez dentro da célula, os merozoítos começam a crescer evoluindo para a forma trofozoíta (semelhante a um anel), que cresce e se divide produzindo novos merozoítos. Estes, dividem-se assexuadamente no interior dos eritrócitos (reprodução eritrocítica) e eventualmente se rompem liberando mais merozoítos na corrente sanguínea. E é nesta fase que há produção de citocinas e o aparecimento dos sintomas da Malária. A maioria dos merozoítos infecta novas hemácias e perpetua seu ciclo de reprodução assexual.

Porém, nem todos os merozoítas se reproduzem de forma assexuada - alguns se desenvolvem

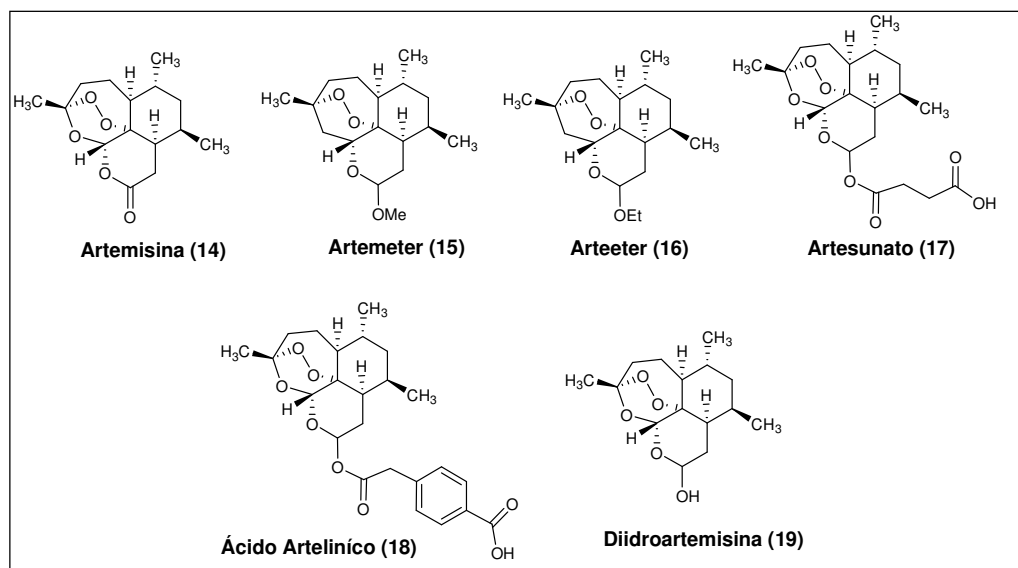


FIG. 7 - Estrutura dos derivados da Artemisina.

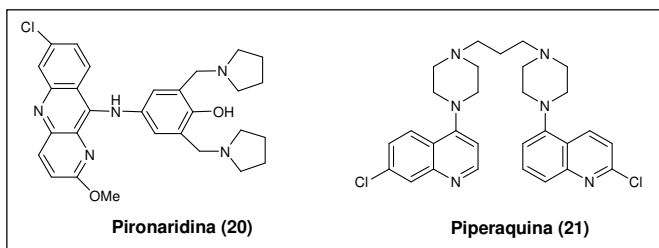


FIG. 8 -Estrutura da Pironaridina e da Piperaquina.

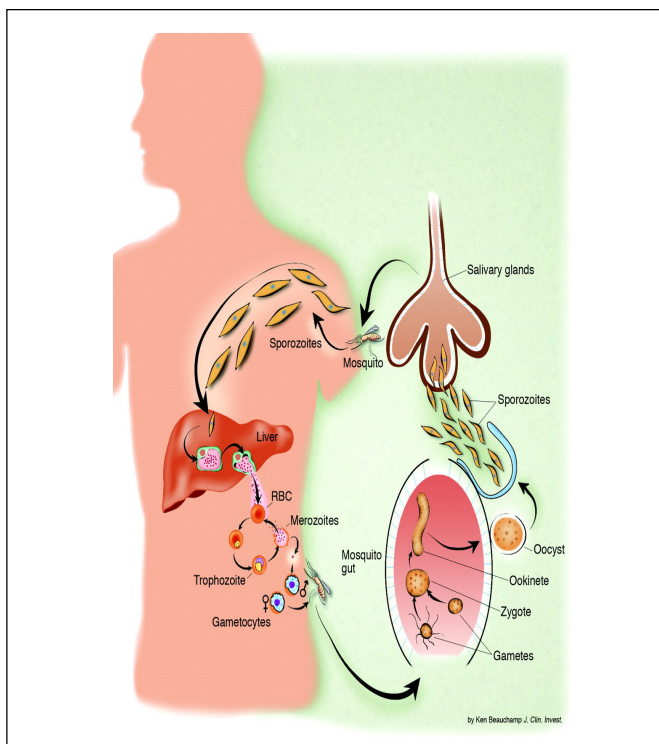


FIG. 9 - Ciclo de vida do parasita da Malária Humana²⁷.

em formas sexuais (gametócitos), que ao serem aspiradas por outro mosquito *Anopheles*, através da picada no hospedeiro, entram no intestino do mosquito e iniciam seu ciclo sexual. No intestino do inseto, os gametócitos femininos e masculinos unem-se para formar o zigoto. O zigoto forma um oocisto, no qual ocorre divisão celular e um esporozoíto assexuado é formado. Quando o oocisto se rompe, os esporozoítos migram para a glândula salivar do mosquito, podendo então ser injetados em um novo hospedeiro através da picada do mosquito.³

Algumas formas esporozoítas do *Plasmodium* (*P. vivax* e *P. ovale*) evoluem para uma forma letárgica denominada hipnozoíto, forma latente do parasita encontrada nas células do fígado, cuja reativação é responsável pela recrudescência da moléstia denominada recaída (Fig. 9).³

TABELA I
Principais classes antimalariais que atuam na inibição da hemozoína

Quinolínicos	Amodiaquina (3); Primaquina (4); Cloroquina (7); Aminopiroquina (22); Etaquina (23); Hidroxicloroquina (24); Plasmocina (25)
Aril-alcoóis	Quinina (1); Mefloquina (12); Halofantrina (13); Pironaridina (20); Lumefantrina (26)
Derivados/Artemisina	Artemisina (14); Artemeter (15); Arteeter (16); Artesunato (17); Ácido Artenílico (18); Diidroartemisina (19)

A extensão da reprodução eritrocítica e o número de progênies (merozoítos) produzido por cada célula infectada é uma característica individual de cada espécie de *Plasmodium*, sendo o *P. falciparum* o que completa esse ciclo reprodutivo em um tempo mais curto - 5 a 7 dias, gerando um número muito superior de merozoítos (40.000), enquanto as outras três espécies não chegam a produzir 20.000 merozoítos.

Mecanismo de ação dos antimalariais em uso clínico

Para a sobrevivência do parasita no hospedeiro são necessárias várias adaptações e inovações que são suscetíveis de ataques terapêuticos.²⁸ Os fármacos em uso clínico atuam em diferentes etapas de replicação do parasita, porém a maioria age inibindo a produção da hemozoína ou inibindo a síntese do ácido fólico.

1 - inibidores da produção da hemozoína

Quando a forma merozoíta se reproduz assexuadamente dentro das hemácias, os parasitas necessitam de uma enorme quantidade de nutrientes e, por terem capacidade limitada de sintetizar aminoácidos, eles suprem seus requerimentos pela degradação da hemoglobina humana. Mais de 80% das hemoglobinas de uma célula infectada podem ser degradadas dessa forma. Durante este processo, que ocorre dentro do vacúolo digestivo do parasita, há também a liberação do grupo heme ou ferriprotoporfirina IX (Fe (III) PPIX) que é tóxico ao parasita, devido à sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio. Para evitar sua toxicidade, a Fe (III) PPIX é agregada, pelo parasita, em um pigmento cristalino, insolúvel e não tóxico chamado hemozoína.

Os antimalariais quinolínicos, aril-alcoóis e derivados da Artemisina ficam concentrados no vacúolo alimentar (Tab. I e Fig. 10). Existem algumas evidências que a interação entre esses antimalariais e o grupo heme (Fe (III) PPIX) esteja envolvida na toxicidade desses fármacos ao parasita. Vários experimentos *in vitro* estabeleceram que fármacos antimalariais quinolínicos agem por interferência na cristalização da hemozoína. Persiste, entretanto, uma divergência sobre como isso ocorre.^{10,29}

Os derivados da Artemisina sofrem clivagem oxidoreductiva dos seus peróxidos e também interagem com o grupo heme Fe (II) gerando um radical livre fatal ao parasita, entretanto, o exato mecanismo até o momento ainda não foi esclarecido.³⁰

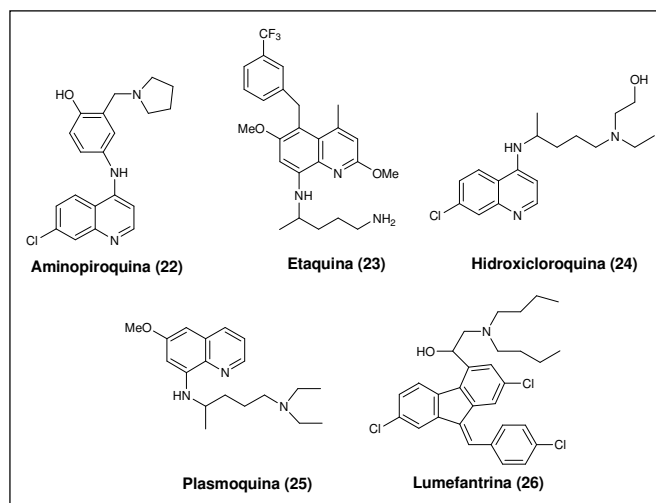


FIG. 10 -Exemplos de inibidores da produção de Hemozoína.

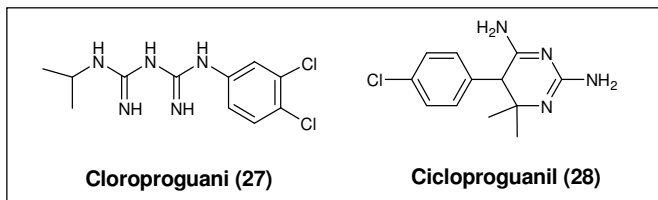


FIG. 11 -Estrutura de moléculas inibidoras da síntese de ácido fólico.

2 - Inibidores da síntese do ácido fólico

O ácido fólico é muito importante para o metabolismo do parasita; enquanto o homem obtém essa vitamina através da alimentação, os protozoários podem sintetizá-las. Derivados dos ácidos *p*-aminobenzóicos (PABA) são utilizados na etapa inicial da biossíntese do ácido fólico pela enzima diidropteroato sintase. Essa etapa é inibida pelos análogos estruturais dos PABA, como a Dapsone (9) e a Sulfadoxina (10). A próxima etapa dessa síntese é catalisada pela enzima diidrofolato redutase. Na inibição dessa etapa atuam a Pirimetamina (6), o Proguanil (5) (Fig. 3), o Cloroproguanil (27) e o Cicloproguanil (28) (Fig. 11).

3 - Inibidores da transcrição procariótica

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que os parasitas da Malária são suscetíveis aos antibióticos, que são inibidores da transcrição procariótica.³⁰ A avaliação do efeito desses antibióticos indicaram que eles são capazes de reduzir muito a taxa de parasitas após a exposição inicial; entretanto, os seus efeitos somente começam a ser obviamente observados após o primeiro ou segundo ciclo de replicação do parasita.²²

4 - Inibidores do transporte de elétrons mitocondrial

O *Plasmodium* reside em meios com deficiência de oxigênio e contam com a glicose para produzir ATP. Assim, a mitocôndria não tem atividade de fosforilação oxidativa e tem uma cadeia de transporte de elétrons incompleta que promove certas reações redox de importância metabólica. Uma dessas é o acoplamento do citocromo *c* redutase ao diidroorotato desidrogenase, a enzima chave na biossíntese de nucleotídeos.

A Atovaquona (29) é estruturalmente análoga à Ubiquinona (30) (Fig. 12) que é a proteína mitocondrial do protozoário que atua no transporte de elétrons. A Atovaquona atua competitivamente nessa etapa inibindo a reprodução do parasita.^{18,31}

Casos de resistência aos fármacos em uso clínico

O surgimento de resistência aos fármacos está diretamente relacionado com uma quantidade enorme da população patogênica e o curto tempo de reprodução do parasita. Como o *P. falciparum* se reproduz muito mais rápido do que as outras espécies que infectam os humanos, quando os sintomas da Malária aparecem, a população do parasita já está enorme, o que acarreta casos mais graves da doença e uma facilidade maior no surgimento de resistência deste parasita aos fármacos em uso clínico.³²

Atualmente, já foram relatados casos de resistência do *P. falciparum* a todas as classes de antimaláricas, com exceção das Artemisininas, uma vez que esses compostos diminuem rapidamente a população do parasita e tem um tempo de eliminação muito rápido.²⁷ Também já existem cepas de *P. vivax* resistentes à Cloroquina.^{23,33}

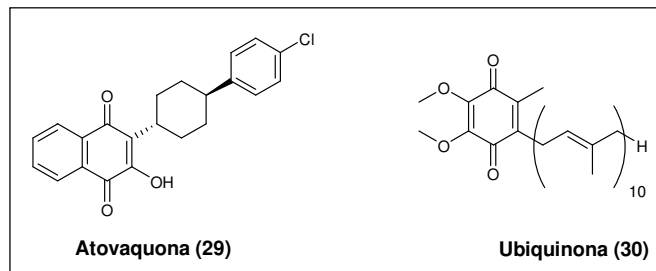


FIG. 12 -Estrutura da Atovaquona e da Ubiquinona.

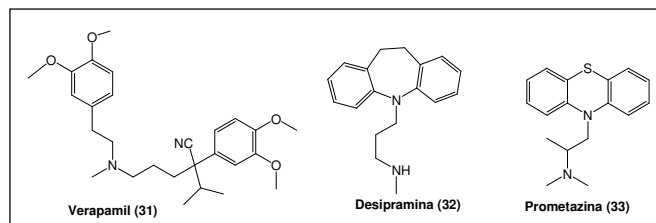


FIG. 13 -Moléculas capazes de reverter a resistência do parasita à Cloroquina (7).

Outro fator que contribuiu muito para o surgimento de resistência aos antimaláricas é que, em áreas endêmicas, particularmente na África, faz-se o uso indiscriminado e extensivo dessas substâncias.⁵ O aumento dos casos de resistência incentivou o crescimento nos estudos de combinações de fármacos, visando melhorar a eficácia dos antimaláricas.^{22,32}

Combinação de antimaláricas

Atualmente o tratamento da Malária tem sido baseado na combinação de derivados da Artesimina com fármacos como o Fansidar, a Amodiaquina (3) e Mefloquina (12) (terapias baseadas na combinação da Artemisina, ACTs). Esse tipo de terapia é frequentemente mais efetivo do que a monoterapia, apresentando menores efeitos colaterais e diminuindo o tempo de tratamento; porém, possui a desvantagem de ser um tratamento muito mais caro comparando-se aos antimaláricas tradicionais.³³

Algumas combinações com os derivados da Artemisina já estão em uso clínico, outras ainda estão em estudo. Dentre estas, destaca-se o Artemeter/Lumefantrina, que foi a primeira combinação em dose-fixa aprovada para o uso clínico no tratamento da Malária, com o nome de Co-Artemeter.³⁰

Outras combinações não incluindo derivados da Artemisina já foram aprovadas para uso clínico como a Sulfadoxina/Pirimetamina/Mefloquina (Fansimef, embora essa combinação não seja a mais indicada pela OMS em casos de Malária provocada por *P. falciparum* resistentes à Cloroquina (7), devido ao aparecimento de cepas resistentes à Mefloquina (12) e aos efeitos colaterais da Sulfadoxina/Pirimetamina como a Síndrome de Stevens-Johnson. (22) Outras combinações não incluindo derivados da Artemisina também estão sendo estudadas.^{30,32,33}

Reversibilidade da resistência aos antimaláricas

Muitas moléculas têm sido identificadas com capacidade de reverter à resistência *in vitro* do *P. falciparum* à Cloroquina. Dentre essas substâncias destacam-se o Verapamil (31), a Desipramina (32) e a Prometazina (33), (Fig. 13). O exato mecanismo de ação dessas substâncias ainda é desconhecido e as altas concentrações necessárias são inaceitáveis para uso clínico. Po-

rém, estudos utilizando dois ou mais desses agentes de reversibilidade em concentrações farmacologicamente aceitáveis tem apresentado resultados satisfatórios.^{30,34}

Recomendações da OMS

Como resposta ao aumento dos níveis de resistência aos fármacos antimalariais, a OMS recomenda que todos os países que apresentem casos de resistência às monoterapias convencionais, usem as terapias em combinação, preferencialmente aquelas que contenham derivados da Artemisina (ACTs) para o tratamento da Malária *falciparum*.³⁵

As combinações recomendadas pela OMS são: Artemeter/Lumefantrina, Artesunato (17) com Amodiaquina (3), Artesunato (17) com Mefloquina (12) e Artesunato (17) com Sulfadoxina/Pirimetamina (Fansidar). A combinação Amodiaquina (3) com Fansidar pode ser considerada como uma opção onde as terapias ACTs não são disponíveis, desde que a eficácia aos dois fármacos, como monoterapia, seja altamente eficiente.³⁵

Pesquisas e desenvolvimento de novos antimalariais

Visando a busca de novas substâncias que possuam atividade antimalarial, várias abordagens têm sido utilizadas.^{22,36}

1 - Novas combinações dos fármacos já em uso clínico

Programas têm sido criados visando achar uma combinação, de dose-fixa, baseada em derivados da Artemisina. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) participa do Programa denominado FACT (*Fixed-dose Artesunate-based Combination Therapies for Malaria*) em colaboração com outras instituições internacionais. Esse Projeto é coordenado pelo DNDI (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*) cujo objetivo é desenvolver uma combinação em dose fixa de Artesunato e Mefloquina.³⁷

2 - Novas formulações dos fármacos já em uso clínico

Estão sendo desenvolvidas novas formulações para os antimalariais já em uso clínico, como o de formulações intravenosas de Artesunato (17), o único derivado da Artemisina usado para casos de malária severa complicada.³⁰

3 - Novas substâncias atuando em alvos terapêuticos já conhecidos

Modificações estruturais em quinolinas e bisquinolinas tem sido estudadas visando obter substâncias com melhor perfil antimalarial,^{34,38} assim como, o estudo de novas moléculas como possíveis inibidoras da síntese do ácido fólico.³⁹ Outra linha de interesse é identificar endoperóxidos semi-sintéticos ou sintéticos que tenham maior tempo de meia-vida e menor probabilidade de causar efeitos neurotóxicos.^{20,40}

4 - Fármacos utilizados no tratamento de outras doenças

Alguns fármacos utilizados ou desenvolvidos para o tratamento de outras doenças, como as Tetraciclina e outros antibióticos, tem sido avaliados quanto à sua atividade antimalarial.³⁰

5 - Novas substâncias atuando em novos alvos terapêuticos

Outra abordagem na busca de novos antimalariais

é a identificação de novos alvos terapêuticos e a descoberta de novas substâncias que atuem nestes alvos.

O conhecimento do genoma do parasita constituiu um estímulo para os esforços de químicos, farmacêuticos e médicos no combate à doença. Essas informações abriram novas áreas de estudo e aplicabilidade para futuras moléculas-alvos. Atualmente, a investigação de novas moléculas baseia-se na bioquímica das enzimas e/ou receptores do parasita, afetando seu metabolismo e, conseqüentemente, destruindo o parasita. Nesse sentido, estudam-se bloqueadores do transporte de colina,⁴¹ e inibidores de várias enzimas que atuem no ciclo de vida do *Plasmodium*, incluindo as enzimas presentes no vacúolo alimentar, como as enzimas aspárticas (plasmepsinas),^{11,42} as cisteínicas (falcipainas),⁴³ assim como a metaloprotease (falcilina)⁴⁴ e a metaloamino-peptidase citosólica.⁴⁵

CONCLUSÃO

O investimento do setor privado, principalmente dos países desenvolvidos na pesquisa de novos agentes antimaláricos é baixo devido ao pouco retorno financeiro. Porém, deve-se levar em consideração a crescente mobilidade de pessoas e animais nas regiões tropicais, onde a malária é endêmica. Esses dados mostram que é de responsabilidade do governo e de centros de pesquisa, onde a população sofre com este mal, o desenvolvimento de novos fármacos potentes e seguros terapêuticamente para o controle dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- 1 - Roll Back Malaria; W. H. O., UNICEF. World Malaria Report 2005. Capturado em 07 Out. 2006. Online. Disponível na Internet <http://www.globalpolicy.org/soecon/develop/africa/2005/05malariareport.pdf>
- 2 - Mendis, K.; Sina, B.J.; Marchesini, P.; Carter, R.: The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001, (64): 97-106.
- 3 - Despomnier, D.D.; Gwadz, R.W.; Hotez, P.J. Parasitic Diseases 5th. Capturado em 10 Nov. 2006. Online. Disponível na Internet http://www.medicalecology.org/pdf/pd_malaria.pdf
- 4 - Keeble, T.W. A cure for the ague: The contribution of Robert Talbor (1642-81): J R Soc Med. 1997 (90): 285-90.
- 5 - Centers for Disease Control and Prevention. Malaria: Topic home. Capturado em 10 Nov. 2006. Online. Disponível na Internet. <http://www.cdc.gov/malaria/acessoadoem17/11/2006>.
- 6 - Ockenhouse, C.F.; Magill, A.; Smith, D.; Milhous, W. History of U.S. Military Contributions to study of malaria. Military Medicine. 2005 (170): 12-6.
- 7 - Lee, M.R. Plants against malaria Part 1: Chinchona or Peruvian Bark. J. R. Physicians Edinb. 2002 (32): 189-96.
- 8 - Kitchner, S. The military experience of mefloquine malaria chemoprophylaxis. Infec.Dis. 2003 (4): 34-8.
- 9 - Wallace, D.J. seminars in arthritis and rheumatism. The use of quinacrine (atrabine) in rheumatic diseases: A reexamination. 1989 (18): 282-297.
- 10 - Silva, T.H.A.; Oliveira, M.T.; dos Santos, H.F.; de Oliveira, A.B.; de Almeida, W.B. Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricos: Proposta de um farmacóforo. Quím. Nova. 2005 (28): 244-49.
- 11 - Boss, C.; Richard-Bildstein, S.; et al. Inhibitors of the *Plasmodium falciparum* parasite aspartic protease plasmepsin II as potential antimalarial agents. Current Med. Chem. 2003 (10): 883-907.
- 12 - Phillips, R.S. Current status of malaria and potential for control. Clin. Microbiol. Rev. 2001 (14): 208-226.
- 13 - Robert, A.; Benoit-Vical, F.; Dechy-Cabaret, O.; et al. From classical antimalarial drugs to new compounds based on the mechanism of action of artemisinin. Pure Appl. Chem. 2001 (73): 1173-88.
- 14 - D'Amato, C.; Torres, J.P.M.; Malm, O. DDT (Dicloro Difenil Tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. Quím. Nova. 2002 (25): 995-1002.

- 15 - Turusov, V.; Rakitsky, V.; Tomatis, L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks. *Environmental Health Perspectives*. 2002 (110): 125-8.
- 16 - Nzila, A. The past, present and future of antifolates in the treatment of *Plasmodium falciparum* infection, *J. Antimicrob. Chemother.* 2006 (57): 1043-54.
- 17 - Foley, M.; Tilley, L.: Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacol. Ther.* 1998 (79): 55-87.
- 18 - Li, Y.; Wu, Y.L. How chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives? What are the future perspectives? *Med. Trop.* 1998 (58): 9-12.
- 19 - Prince, R. Artemisinin drugs: novel antimalarial agents. *Exp. Opin. Invest. Drug.* 2000 (9): 1815-27.
- 20 - Haynes, R. Artemisia and derivatives: the future of malaria treatment. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001 (14): 719-26.
- 21 - Olliaro, P.L.; Taylor, W.R.J. Antimalarial compounds: from bench to bedside. *J. Exp. Biol.* 2003 (206): 3753-59.
- 22 - Kreamsner, P.G., Krishna, S. Antimalarial combinations. *The Lancet*. 2004 (364): 285-94.
- 23 - White, N.J.; Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997 (41): 1413-22.
- 24 - White, N.J. Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy; *Parasitologia*. 1999 (41): 301-8.
- 25 - Ringwald, P.; Eboumbou, E. C. M. ; Bickii, J. ; Basco, L.K. . *In vitro* activities of pyronaridine, alone and in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents And Chemother.* 1999 (43): 1525-7.
- 26 - Raynes, K. Bisquinoline Antimalarials: Their role in malaria chemotherapy. *Intern. J. Parasitol.* 1999 (29): 367-79.
- 27 - White, N.J. Antimalarial drug resistance. *J. Clin. Invest.* 2004 (113): 1084-92.
- 28 - Macreadie, I., Ginsburg, H.; Sirawaraporn, W.; Tilley, L. Antimalarial drug development and new targets. *Parasitol. Today*. 2000 (16): 438-44.
- 29 - Sullivan, D. J.; Matile, H.; Ridley, R. G.; Goldberg, D. E. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolins. *J. Biol. Chem.* 1998, (273): 31 103-7.
- 30 - Ridley, R.G. Medical need, specific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*. 2002 (415): 686-93.
- 31 - Loocareesuwan, S.; Chulay, J.; *et al.* Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am. J. Med. Hyg.* 1999, (60): 533-41.
- 32 - Sibley, C.H.; Ringwald, P. A database of antimalarial drug resistance. Capturado em 07 jul. 2007. Online. Disponível na Internet <http://www.malariajournal.com/content/5/1/48>
- 33 - Krogstad, D.J.; Herwaldt, B.L.; Schlesinger, P.H. Antimalarial agents: Specific treatment regimens. *Antim. Agents Chemother.* 1988, (32): 957-61.
- 34 - Van Schalkuyk, D.A.; Walder, J.C.; Smith, P.J. Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* using combinations of chemosensitizers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, (45): 593-7.
- 35 - W.H.O. Facts on ACTs (Artemisinin-based Combination Therapies). Capturado em 8 Apr. 2007. Online. Disponível na Internet http://rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet_9.htm
- 36 - Rosenthal, P.J. Antimalarial drug discovery: old and new approaches. *J. Exp. Biol.* 2003, (206): 3735-44.
- 37 - DNDi. FACT sheet. Capturado em 10 Jul. 2007. Online. Disponível na Internet http://www.dndi.org/cms/public_html/insidearticleListing.asp?categoryid=164&articleid=304&templateid=2
- 38 - Kurosawa, Y. Hematin polymeration assay as a high-throughput screen for identification of new antimalarial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, (44): 2638-44.
- 39 - Tamchompoo, B.; Sirichaiwat, C.; *et al.* Development of 2,4-diaminopyrimidines as Antimalarials based on inhibitors of the S108N and C59R+S108N mutants of dihydrofolate reductase from pyrimethamine-resistant *Plasmodium falciparum*. *J. Med. Chem.* 2002, (45): 1244-52.
- 40 - a) Vennerstrom, J. L.; Dong, Y.; Andersen, S. L.; *et al.* Synthesis and antimalarial activity of sixteen dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: alkyl-substituted 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes. *J. Med. Chem.* 2000, (43): 2753-8; b) Posner, G.H.; Paik, I. H.; *et al.* Orally active, antimalarial, anticancer, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability and efficacy. *J. Med. Chem.* 2003, (46): 1060-5.
- 41 - Calas, M.; Ancelin, M.L.; Cordina, G.; Portefaix, P.; Piquet, G.; *et al.* Antimalarial activity of compounds interfering with *Plasmodium falciparum* phosphocipidy metabolism: comparison between mono- and bisquaternary ammonium salts. *J. Med. Chem.* 2000, (42): 505-16.
- 42 - Banerjee, R.; liu, J.; Beatty, W.; *et al.* Four plasmepsins are active in *Plasmodium falciparum* food vacuole, including a protease with an active-site histidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, (99): 990-5.
- 43 - Shenai, B. R.; Lee, B. J.; Alvarez-Hernandez, A.; *et al.* Structure relationships for inhibition of cysteine protease activity and development of *Plasmodium falciparum* by peptidyl vinyl sulfones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, (47): 154-60.
- 44 - Eggleston, K.K.; Duffin, K.L.; Goldberg, D.E. Identification and characterization of falcilysin, a metalloproteinase involved in hemoglobin catabolism within the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.* 1999, (274): 32411-17.
- 45 - Gavigan, C. S.; Dalton, J. P.; Bell, A. The role of aminopeptidases in haemoglobin degradation in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2001, (117): 37-48.

Corresponding author:
Wilson Cunico
e-mail: wjcunico@far.fiocruz.br