

MALÁRIA - DEFICIÊNCIA EM GLUCOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE E A TERAPÊUTICA COM PRIMAQUINA

ANA PAULA AREZ (A.P. AREZ)
FÁTIMA NOGUEIRA (F. NOGUEIRA)

Unidade de Ensino e Investigação de Parasitologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Universidade Nova de Lisboa. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisboa, Portugal. Tel.: 213652657. Email: aparez@ihmt.unl.pt (A.P. Arez).

Centro de Malária e Outras Doenças Tropicais (CMDT) / IHMT.

Apesar do progresso no controlo da malária, esta ainda é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, afetando 106 países, com cerca de 216 milhões de casos e 650 000 mortes por ano (WHO, 2011).

A malária é causada por um protozoário parasita do género *Plasmodium* e transmitida por um mosquito vetor do género *Anopheles*. Cinco espécies podem infetar o homem – *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi*. No humano, o parasita começa por infetar os hepatócitos (ciclo esquizogónico exoeritrocitário) e, depois, os eritrócitos (ciclo esquizogónico eritrocitário).

A erradicação da malária é um dos objetivos do milénio. Na ausência de uma vacina, os esforços de erradicação assentam na disponibilidade de antimaláricos que atuem contra os vários estadios do parasita no homem: (i) formas hepáticas das cinco espécies; (ii) formas dormentes (hipnozoítos) de *P. vivax* e *P. ovale*; (iii) formas eritrocitárias, incluindo os gametócitos.

Os eritrócitos maduros, não tendo organelos celulares, não podem fazer fosforilação oxidativa ou síntese proteica mas, para manterem a integridade da membrana celular e o estado funcional da hemoglobina, dependem do metabolismo ativo assegurado por duas vias metabólicas: glicólise e via das pentose-fosfato.

A glucose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma enzima citosólica que, na via das pentose-fosfato, é essencial para manutenção do nível de NADPH; este mantém o nível de glutatona nas células, protegendo-as contra os danos causados pelo *stress* oxidativo. Nos eritrócitos, o NADPH é utilizado para redução da glutatona, que restaura a hemoglobina para a forma solúvel (essencial para transporte de O_2/CO_2).

A deficiência em G6PD, também designada por favismo, é uma enzimopatia comum, com mais de 400 milhões de casos reportados mundialmente. Os

sintomas dependem do grau da deficiência mas a maioria dos indivíduos são assintomáticos, apresentando sintomas em resposta a *stress* oxidativo desencadeado por elementos exógenos [alimentos (ex.: favas), agentes patogénicos ou fármacos (alguns antimaláricos)]. Uma crise resulta em hemólise aguda e anemia hemolítica. Em 1956, Alving e colegas (Alving *et al.*, 1956) Demonstraram, em indivíduos afro-americanos, que o antimalárico primaquina (PQ) induzia anemia hemolítica e que esses indivíduos exibiam deficiência congénita em G6PD nos eritrócitos.

Esta deficiência enzimática encontra-se fortemente associada à malária por dois fatos quase antagónicos. Por um lado, as distribuições geográficas coincidentes da malária e dos alelos mutados associados à deficiência em G6PD fizeram suspeitar que a malária tenha exercido uma pressão evolutiva sobre o gene que codifica esta enzima, dando origem à “hipótese malária/G6PD”, parecendo haver evidências de que a sua atividade deficiente possa conferir alguma proteção contra as formas graves da malária. Por outro lado, a administração de PQ causa anemia hemolítica em indivíduos com deficiência congénita de G6PD após indução primária de metemoglobinemia, podendo mesmo ser mortal.

No âmbito de investigação em curso sobre fatores de resistência/suscetibilidade do hospedeiro, foram realizados estudos populacionais sobre as frequências alélicas das variantes da G6PD mais prevalentes em África (B, A e A-) em Angola (Dias, 2012; Miranda *et al.* 2007) e em Cabo Verde, onde foi também pesquisada a variante *Med*, comum na bacia mediterrânica (Alves *et al.*, 2010). Estes estudos revelaram frequências baixas destas variantes [$f(A-) = 0,08$ em Angola e $f(A-) = 0,008$ e $f(Med) = 0,00$ em Cabo Verde], notoriamente inferiores às geralmente referidas para regiões africanas endémicas para malária (0,15-0,4). Em Angola, estas frequências poder-se-ão dever à origem Bantu

da população e, em Cabo Verde, este resultado tem importantes implicações para as estratégias de controlo da malária pois, sendo uma área epidémica, é recomendado, pela OMS, o uso de PQ como fármaco bloqueador de transmissão.

A PQ, uma 8-aminoquinolina, é o único antimalárico disponível ativo contra as formas hepáticas (incluindo hipnozoítos), as formas eritrocitárias e os gametócitos (bloqueando a transmissão ao mosquito) (Vale *et al.*, 2009a). Infelizmente, possui baixa biodisponibilidade oral (por conversão no metabolito inativo carboxiprimaquina), o que obriga à administração frequente de doses elevadas, e é hemotóxica, especialmente em populações vulneráveis, como mulheres grávidas, crianças (inferiores a 4 anos) e idosos. Estas limitações afetam, principalmente, a sua utilização na profilaxia e no tratamento da malária por *P. vivax* ou *P. ovale* (que formam hipnozoítos), sendo a primeira a espécie mais prevalente em áreas de clima temperado onde a malária pode reemergir e causar morbidade considerável. Além disto, os efeitos deste fármaco em indivíduos deficientes em G6PD causam preocupação, sendo a frequência desta deficiência enzimática elevada na maioria das áreas endémicas.

A PQ foi aprovada pela FDA em 1952 e, apesar dos esforços para desenvolver derivados, apenas a bulaquina, na Índia, foi aprovada para uso clínico. Os novos derivados deverão conservar as excelentes propriedades como antimalárico multi-estadio, aumentar a biodisponibilidade oral e diminuir a toxicidade. Para isto têm sido feitas abordagens químicas para “mascarar” a amina alifática da molécula da PQ, a fim de obter derivados resistentes à desaminação oxidativa,

principal via subjacente à baixa biodisponibilidade oral. Foram desenvolvidos derivados peptidomiméticos, as imidazoquinas, que testados em modelo murino (*Plasmodium berghei*), demonstraram ótimo potencial no bloqueio de transmissão. Apesar de muito estáveis em meios fisiológicos, as imidazoquinas são menos ativas contra formas hepáticas (Vale *et al.*, 2008; Vale *et al.*, 2009b; Vale *et al.*, 2009c). Em alternativa, foram também desenhados derivados organometálicos, os primacenos, tendo sido conseguido um metaloceno (ferroceno) com atividade de bloqueio de transmissão e 45 vezes mais ativo contra as formas hepáticas de *P. berghei* do que a PQ (Matos *et al.*, 2011).

Atualmente, por forma a poder aplicar-se este fármaco mais eficazmente na terapêutica e controlo da malária nas regiões endémicas e epidémicas, os quatro derivados com melhores perfis de atividade multi-estadio encontram-se em fase de caracterização das suas propriedades farmacológicas de ADME (Absorção-Distribuição-Metabolismo-Excreção), estabilidade metabólica (meia-vida) e interações medicamentosas (DDI).

Desta forma, esperamos contribuir para o desenvolvimento de um antimalárico multi-estadio, eficaz e seguro para o tratamento de malária em pessoas com deficiência de G6PD e outras populações vulneráveis, passível de ser utilizado em maior escala do que, até ao momento, tem sido possível com a primaquina.

AGRADECIMENTOS

Trabalho realizado com financiamento da FCT/MEC.