

# MECANISMO DE AÇÃO BNZ NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

DIADOSH, Aryadny Milleny de Oliveira<sup>1</sup>; DA SILVA, Fernanda Claudino<sup>1</sup>; GALANTI, Juliana<sup>1</sup>; GONÇALVES, Maria Gabriela; MIKALOUSKI, Udson<sup>2</sup>.

## RESUMO

Denominada como uma doença tropical negligenciada, a doença de chagas (DC) afeta mais de oito milhões de pessoas pelo mundo. Seu agente etiológico, o *Trypanosoma cruzi* é transmitido pelo contato com as fezes de triatomíneos infectados após o repasto sanguíneo. No Brasil, a DC, entre todas as doenças tropicais negligenciadas, foi a causa de morte mais comum entre 2000 a 2011. O trabalho tem como objetivo demonstrar de forma simplificada a ação biológica desses compostos no organismo humano.

**Palavras-chave:** *Trypanosoma cruzi*, benznidazol, barbeiro.

## ABSTRACT

Called a neglected tropical disease, Chagas disease (CD) affects more than eight million people worldwide. Its etiological agent, *Trypanosoma cruzi* is transmitted by contact with the feces of infected triatomines after the blood meal. In Brazil, CD, among all neglected tropical diseases, was the most common cause of death between 2000 and 2011. The objective of this study is to simplify the biological action of these compounds in the human organism.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, Benznidazole

## INTRODUÇÃO

Descoberta pelo médico sanitário Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas em 1909 no Brasil, a Doença de Chagas também chamada de Tripanossomíase Americana é denominada uma doença tropical negligenciada, causada pelo agente transmissor da doença, o parasita *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909)

Além de identificar o agente transmissor, Carlos Chagas também apresentou através de seus estudos, o ciclo de vida do parasito, mamíferos reservatórios da doença, além de apresentar vários aspectos da doença humana, como especificações da fase aguda, além da morfologia e o

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Enfermagem da Faculdade de Apucarana – FAP

<sup>2</sup> Mestre Docente da Faculdade de Apucarana – FAP

desenvolvimento do parasito nos hospedeiros, e o curso da infecção em animais de laboratório (LEWINSOHN, 1981). O ciclo de vida do parasito *T. cruzi*, alterna entre um hospedeiro invertebrado, subfamília *Triatominae*, popularmente conhecido como barbeiro e um hospedeiro vertebrado, dentre eles o homem, onde em cada hospedeiro possui diferentes estágios de desenvolvimento durante seu ciclo biológico (ZELEDÓN; RABINOVICH, 1981).

O início da transmissão ocorre quando o vetor infectado, após o repasto sanguíneo, defeca ou urina, liberando nestas excreções formas tripomastigotas metacíclicas infectantes de *T. cruzi* sob a pele ou pelo do homem ou animal, que geralmente por ação mecânica, ao coçar o local da picada, causam uma ferida ou carregam o parasito para regiões de mucosa por onde as formas tripomastigotas penetram dando início ao ciclo de infecção (DIAS; ESCHOFIELD, 1999)

As fases clínicas da doença de Chagas podem ser divididas em aguda e crônica, a fase aguda pode ser assintomática, moderada ou severa, enquanto na fase crônica pode ser considerada como forma indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista (cardíaca e digestiva) e nervosa (COURA, 2007).

Apesar do crescente estudo referente à doença, atualmente existem apenas dois medicamentos disponíveis para o tratamento da DC, os nitrocompostos Nifurtimox® (5-nitrofurano) e o Benznidazol® (2-nitroimidazol) (CROFT et al., 2005). No entanto, apesar da atividade comprovada desses medicamentos na fase aguda da doença, o uso destes fármacos no tratamento da fase crônica é controverso.

## **OBJETIVO**

Desta forma, o trabalho tem como objetivo demonstrar de forma simplificada a ação biológica do Benznidazol® no organismo humano.

## **METODOLOGIA**

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica. A seguir estão descritas as fontes que forneceram as respostas adequadas à solução do problema proposto:

- a) Foram utilizados um livro, na área de patologia, em idioma português, disponíveis na biblioteca da Faculdade de Apucarana (FAP).

- b) Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados do, Google acadêmico, publicados nos últimos 10 anos (2009 a 2018). Foram utilizados sete artigos nacionais, disponíveis online em texto completo. Os seguintes descritores foram aplicados: produção, história.
- c) Auxílio de uma página da Internet, acessada nas bases do Google de pesquisa, sendo disponível gratuitamente desde 2010.

## DESENVOLVIMENTO

Mecanismo de ação de acordo com estudos já conduzidos sobre o mecanismo de ação do BNZ, a atividade do fármaco se dá através de intermediários metabólitos nucleofílicos. O grupo nitro (NO<sub>2</sub>) presente na molécula de BNZ é reduzido ao grupo amino (NH<sub>2</sub>) através da ação de enzimas do tipo nitroreduzases que atuam especificamente em sistemas moleculares RNO<sub>2</sub>. O radical nitro formado neste processo estaria atuando no efeito tripanocida do BNZ através de ligações covalentes com macromoléculas do parasita: DNA nuclear e mitocondrial, lipídeos e proteínas (CASTRO; Rajão e colaboradores 2014), recentemente reforçaram esta ideia, evidenciando que no nível molecular há



quebra na dupla fita de DNA e danos ao DNA mitocondrial em testes realizados em células geneticamente modificadas expostas ao BNZ.

Outro mecanismo de ação do BNZ seria através do aumento da fagocitose atuando na elevação da produção da citocina interferon gama (INF- $\gamma$ ), causando lise celular. Essa distribuição dependerá das características intrínsecas da molécula (lipofilicidade, tamanho molecular e pKa), do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e de fatores fisiológicos dos tecidos, como perfusão sanguínea, pH e características de membrana.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados mostram como a doença de Chagas é agressiva em sua fase aguda e crônica e mesmo com poucas opções de nitrocompostos para essa doença, o Benznidazol tem demonstrado satisfatórios com a inibição do parasita. Por mais de meio século este composto foi descoberto e segue a mesma dosagem, porém, novos estudos tentam minimizar o tempo e dosagem de tratamento, sendo transformador no paradigma da doença de Chagas.

## REFERÊNCIAS

- CASTRO, J.A., DE MECCA, M. M., BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas disease (American trypanosomiasis). **Hum. Exp. Toxicol.** 25: 471-479, 2006.
- CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* gen., n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 159-218, 1909.
- COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed –a background article. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, suppl. 1, p. 113-22, 2007.
- CROFT S. L., BARRET M. P., URBINA J. A. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Trends Parasitol** 21: 508-512, 2005.
- DIAS, J.; SCHOFIELD, C. The evolution of Chagas disease [American trypanosomiasis] control after 90 years since Carlos Chagas' discovery. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, suppl. 1, p. 103-21, 1999.
- LEWINSOHN, R. Carlos Chagas and the discovery of Chagas' disease (American trypanosomiasis). **J. R. Soc. Med.**, v. 74, n. 6, p. 451-5, 1981.
- ZELEDÓN, R.; RABINOVICH, J. E. Chagas' disease: an ecological appraisal with special emphasis on its insect vectors. **Annu. Rev. Entomol.**, v. 26, p. 101-33, 1981.