



# Comparação do efeito da artemisinina e ácido artesúnic entre as linhagens BH e SJ de *Schistosoma mansoni*



Tamy Midori Banin<sup>1</sup>, Vera Lúcia Garcia Rehder<sup>2</sup>, Silmara Marques Allegretti<sup>1</sup>

1- Departamento de Parasitologia – INSTITUTO DE BIOLOGIA – Unicamp - tamymidori@yahoo.com.br

2- Divisão de Química Orgânica e Farmacologia – CPQBA – Unicamp

Apoio: PIBIC – CNPQ

Palavras- chave: *Schistosoma mansoni* - artemisinina - ácido artesúnic

## Introdução

A esquistossomose mansônica, causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, atinge cerca de 5 milhões de pessoas no Brasil e mais de 200 milhões no mundo. Estudos comprovam que há diferenças genéticas entre as linhagens de uma mesma espécie do causador desta parasitose, bem como na patogenia gerada por ele. Diferenças relacionadas à patologia entre as linhagens BH e SJ em camundongos, foram evidenciadas com o número de granulomas causados pela linhagem BH significativamente maior que os causados pela SJ. Assim sendo, fármacos podem atuar de maneira diferente de acordo com a linhagem do parasita. Nos últimos anos os medicamentos utilizados para o tratamento da esquistossomose têm enfrentado tolerância e resistência, o que dificulta o controle efetivo das infecções causadas por *S.mansoni*, e indica a necessidade de novas pesquisas em busca de fármacos para a cura desta doença. Artemisinina e ácido artesúnic são princípios ativos extraídos dos tricomas de *Artemisia annua* e já foram testados em algumas linhagens de *S. mansoni*.

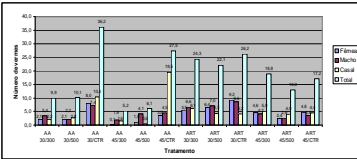
## Metodologia

Camundongos, fêmeas, Swiss, foram infectados aos 30 dias de vida, com as linhagens BH ou SJ de *S. mansoni*, por imersão de cauda em suspensão cercariana. Os princípios ativos foram administrados por tubagem esofágica aos 30 (para análise do efeito dos fármacos sobre a forma jovem dos vermes) ou 45 dias (para análise sobre vermes adultos) de infecção, por 5 dias consecutivos e, completado o ciclo da doença, foram eutanasiados, por deslocamento cervical e submetidos a análise quantitativa de vermes, granulomas, ovos no intestino e ovos nas fezes. Os grupos controle foram submetidos às mesmas condições, porém tratados com tampão PBS. Foram montados oito grupos com 25 camundongos cada. Artemisinina e ácido artesúnic foram aplicados nas doses de 300mg/kg ou 500mg/kg, de acordo com o proposto experimental.

## Resultados e Discussão

### Linhagem SJ

Figura 1: Média de vermes encontrados nas veias porta e mesentéricas



AA, ácido artesúnic; ART, artemisinina. D0/TRT: quantidade de dias pós infecção/dose do princípio ativo em mg/kg. CTR: controle

Figura 2: Média de ovos encontrados no oograma do intestino dos camundongos

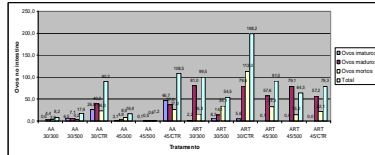
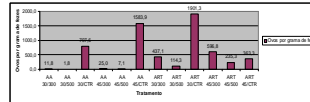


Figura 3: Média de ovos encontrados no exame coproparasitológico



### Linhagem BH

Figura 4: Média de vermes encontrados nas veias porta e mesentéricas

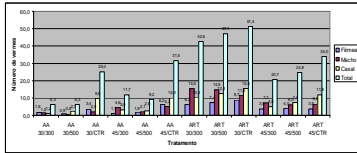


Figura 5: Média de ovos encontrados no oograma do intestino dos camundongos

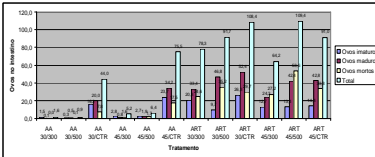


Figura 6: Média de ovos encontrados no exame coproparasitológico

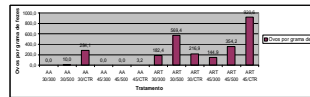


Tabela 1: Quantidade de granulomas encontrados nos órgãos dos camundongos tratados com ácido artesúnic e controle

|           | AA 30/300 | AA 30/500 | AA 30/CTR | AA 45/300 | AA 45/500 | AA 45/CTR |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Fígado    | -         | +         | +++       | +++       | +++       | +++       |
| Baco      | -         | -         | +++       | -         | +         | +++       |
| Intestino | -         | -         | +++       | -         | ++        | +         |
| Pulmão    | -         | -         | ++        | +         | +         | ++        |

Tabela 2: Quantidade de granulomas encontrados nos órgãos dos camundongos tratados com artemisinina e controle

|           | ART 30/300 | ART 30/500 | ART 30/CTR | ART 45/300 | ART 45/500 | ART 45/CTR |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Fígado    | +++        | +++        | +++        | +++        | +++        | +++        |
| Baco      | ++         | +          | ++         | ++         | +          | +++        |
| Intestino | +          | +          | ++         | +++        | +++        | +++        |
| Pulmão    | -          | +          | +          | +          | +          | +++        |

Tabela 3: Quantidade de granulomas encontrados nos órgãos dos camundongos tratados com ácido artesúnic e controle

|           | AA 30/300 | AA 30/500 | AA 30/CTR | AA 45/300 | AA 45/500 | AA 45/CTR |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Fígado    | +         | +         | +++       | +++       | +++       | +++       |
| Baco      | +         | +         | ++        | ++        | ++        | ++        |
| Intestino | -         | -         | -         | +         | +         | +         |
| Pulmão    | -         | -         | -         | -         | +         | +         |

Tabela 4: Quantidade de granulomas encontrados nos órgãos dos camundongos tratados com artemisinina e controle

|           | ART 30/300 | ART 30/500 | ART 30/CTR | ART 45/300 | ART 45/500 | ART 45/CTR |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Fígado    | +++        | +++        | +++        | +++        | +++        | +++        |
| Baco      | ++         | ++         | +++        | ++         | ++         | +++        |
| Intestino | +          | +          | +++        | -          | +          | +++        |
| Pulmão    | +          | +++        | +++        | +          | +          | +++        |

Houve redução importante de vermes da linhagem BH, quando submetidos ao tratamento por ambos os princípios, em todas as doses, aos 30 dias enquanto que para os tratamentos realizados aos 45 dias de infecção, houve maior redução de vermes da linhagem SJ. Ácido artesúnic foi sempre mais eficaz que artemisinina na redução de granulomas para ambas as linhagens e em todos os tratamentos. A redução da oviposição foi maior para a linhagem BH tratada com ácido artesúnic, com exceção da dose de 500mg/kg aplicada aos 45 dias de infecção. Os exames de fezes realizados pelo método de Kato-Katz demonstraram menor quantidade de ovos para a linhagem BH.

## Conclusões

Estes resultados são relevantes pois demonstram que os princípios ativos têm atuação eficaz sobre o parasita e sobre seus órgãos reprodutores e portanto na patogenia da esquistossomose, bem como demonstram que os fármacos tem efeitos diferentes quando compara-se linhagens de uma mesma espécie de parasita. Neste caso, os princípios extraídos de *A. annua*, foram melhor atuantes contra a linhagem BH de *S. mansoni* na maioria dos critérios importantes para avaliação de um fármaco esquistossomicida.

