

## TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA. IX — OBSERVAÇÕES SOBRE A ATIVIDADE DA QUININA E ISÔMEROS

J. PELLEGRINO (1, 2) e Naftale KATZ (2)

### RESUMO

Durante uma triagem empírica de drogas, em camundongos experimentalmente infectados, foi constatado que a quinina e alguns de seus sais e isômeros possuem atividade sobre o *Schistosoma mansoni* produzindo, tanto alterações do oograma, como o deslocamento dos vermes para o fígado. Os compostos que se mostraram ativos foram: quinina, valerato de quinina, gluconato de quinina, etilcarbonato de quinina, fosfato de quinina, quinidina, sulfato de quinidina, D-cinchonina, cloridrato de cinchonina e sulfato de cinchonidina.

### INTRODUÇÃO

Numa triagem empírica de cerca de 5.000 compostos para a procura de possíveis agentes esquistossomicidas, foi verificado que a quinidina possuía atividade contra o *S. mansoni*, em camundongos experimentalmente infectados, produzindo, ao lado de alterações do oograma, deslocamento dos vermes para o fígado. Tomando a quinidina como ponto de partida, foram feitos testes com a quinina, vários de seus sais e isômeros. Os resultados estão aqui apresentados.

### MATERIAL E MÉTODOS

*Infecção dos animais* — Foram utilizadas, para a infecção de camundongos, hamsters e macacos *Cebus apella macrocephalus*, cercárias (amostra L.E.) eliminadas por *Biomphalaria glabrata* infectadas em laboratório. Os camundongos foram infectados pela imersão da cauda (120 cercárias por animal), segundo a técnica de PELLEGRINO & KATZ<sup>4</sup>; os hamsters receberam 60 cercárias (PELLEGRINO, DE MARIA & FARIA<sup>2</sup>) e os macacos

foram expostos, por via percutânea, a 200 cercárias.

*Tratamento dos animais* — A dose máxima empregada foi de 700 mg/kg, per os. No caso desta dose ter-se mostrado tóxica, matando os animais, foi a mesma reduzida de maneira adequada. Os camundongos e hamsters foram tratados 7 semanas após a exposição a cercárias. Os macacos receberam tratamento com um ano de infecção.

*Interpretação dos resultados* — Em camundongos e hamsters os seguintes parâmetros foram utilizados para julgar a atividade anti-esquistossomótica: alterações do oograma, deslocamento dos vermes para o fígado e porcentagem de esquistossomos não removidos desse órgão após perfusão. Em todos os casos, camundongos e hamsters foram sacrificados 3 dias após o término do tratamento. O oograma foi feito como recomendam PELLEGRINO & FARIA<sup>2</sup>. Considerou-se como alterado o oograma que não apresentava todos os estádios evolutivos de ovos viáveis. Para a contagem dos vermes na veia porta,

- (1) Grupo Inter-departamental de Estudos sobre Esquistossomose, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil  
(2) Centro de Pesquisas René Rachou, Instituto de Endemias Rurais, Belo Horizonte, Brasil.  
Trabalho realizado com o auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas (MINIPLAN)  
Contribuição n.º 40 do Grupo Inter-departamental de Estudos sobre Esquistossomose  
Endereço para separatas: Caixa Postal 1404, 30000 Belo Horizonte, Brasil

vasos mesentéricos e fígado, foi utilizada uma pipeta automática (Brewer) e técnica semelhante à usada por PELLEGRINO & SIQUEIRA<sup>5</sup>, introduzindo-se a agulha pela aorta descendente. A perfusão do fígado foi feita por último. Em seguida esse órgão foi esmagado entre duas placas de vidro para contagem dos vermes retidos após a perfusão. Nos animais controles, 20 a 30% dos esquistossomos se localizam no fígado e, praticamente, todos os vermes são retirados pela perfusão.

Nos macacos foram feitas curetagens seriadas com a finalidade de verificar se ovos

em todos os estádios evolutivos estavam presentes. O desaparecimento progressivo dos ovos imaturos era considerado como interrupção da postura (KATZ, PELLEGRINO & MEMÓRIA<sup>1</sup>).

#### RESULTADOS E COMENTÁRIOS

*Quinina* — A atividade antiesquistossomótica da quinina, em camundongos experimentalmente infectados, acha-se resumida na Tabela I.

TABELA I

Atividade antiesquistossomótica da quinina em camundongos experimentalmente infectados pelo *Schistosoma mansoni*

Dose (mg/kg/dia) x 5, p.o.	Número de animais	Animais mortos	Média de vermes	Vermes retidos no fígado (%)	Distribuição de esquistossomos (%)			Animais com oograma alterado (%)
					Fígado	Veia porta	Vasos mesentéricos	
400	15	5	15,7	67,5	94,3	0,1	5,6	100,0
200	15	3	14,8	30,4	78,4	2,7	18,9	58,3
100	15	5	30,1	0,0	16,9	26,9	56,2	0,0
Controle	5	0	28,6	0,0	15,9	34,0	50,1	0,0

Como se pode ver, na dose mais elevada, a quinina produziu alteração do oograma em todos os animais. Além disso, 94,3% dos esquistossomos foram deslocados para o fígado sendo que 67,5% ficaram aí retidos após a perfusão deste órgão. Já na dose de 200 mg/kg a atividade foi bem menos evidente.

Os seguintes sais de quinina foram ativos em camundongos nas respectivas doses: valerato de quinina (700 mg/kg), gluconato de quinina (700 mg/kg), etilcarbonato de quinina (700 mg/kg) e fosfato de quinina (700 mg/kg). Estas doses foram administradas por via oral, por 5 dias consecutivos. O iodobismutato de quinina, na dose de 400 mg/kg/dia x 5, p.o. foi inativo.

*Quinidina* — A quinidina foi testada em camundongos, hamsters e macacos *Cebus* experimentalmente infectados. Os resultados obtidos em camundongos acham-se resumidos na Tabela II.

A quinidina mostrou-se muito tóxica na dose de 370 mg/kg. Nesta dose, porém, todos os animais que sobreviveram apresentaram alterações do oograma e alta porcentagem de vermes localizados no fígado (92,5%). Nas doses de 190 e 90 mg/kg/dia x 5, as porcentagens de camundongos com alterações do oograma foram de 83,3 e 44,4%, respectivamente.

Em hamsters, os resultados foram semelhantes, como se pode ver na Tabela III. A toxicidade foi também grande. Nas doses de

TABELA II

Atividade antiesquistossomótica da quinidina em camundongos experimentalmente infectados pelo *Schistosoma mansoni*

Dose (mg/kg/dia) x 5, p.o.	Número de animais	Animais mortos	Média de vermes	Vermes retidos no fígado (%)	Distribuição de esquistossomos (%)			Animais com oograma alterado (%)
					Fígado	Veia porta	Vasos mesentéricos	
370	10	6	36,5	37,0	92,5	3,4	4,1	100,0
190	10	4	51,0	19,3	69,9	7,8	22,3	83,3
90	10	1	32,1	15,3	64,7	14,2	21,1	44,4
Controle	10	0	43,2	0,0	10,5	23,1	66,4	0,0

TABELA III

Atividade antiesquistossomótica da quinidina em hamsters experimentalmente infectados com *Schistosoma mansoni*

Dose (mg/kg/dia) x 5, p.o.	Número de animais	Animais mortos	Média de vermes	Vermes retidos no fígado (%)	Distribuição de esquistossomos (%)			Animais com oograma alterado (%)
					Fígado	Veia porta	Vasos mesentéricos	
300	3	2	12,0	66,0	100,0	0,0	0,0	100,0
200	3	1	32,0	37,5	86,0	3,0	11,0	100,0
100	4	0	24,0	23,9	65,6	12,5	21,9	25,0
Controle	3	0	18,3	0,0	10,4	23,2	66,4	0,0

300 e 200 mg/kg/dia x 5, p.o., todos os animais sobreviventes apresentaram oograma alterado e apreciável deslocamento dos vermes para o fígado (100,0 e 86,0%, respectivamente).

Um macaco *Cebus*, com um ano de infecção, foi tratado com quinidina na dose de 400 mg/kg/dia, p.o., por 5 dias consecutivos. Curetagens seriadas não demonstraram qualquer indicio de atividade sobre o *S. mansoni*. A dose foi então aumentada (2 meses depois) para 800 mg/kg. O animal morreu após a segunda administração da droga.

O sulfato de quinidina mostrou-se ativo em camundongos na dose de 400 mg/kg/dia x 5, p.o.

*Cinchonidina* (sulfato) — O sulfato de cinchonidina foi administrado a 3 grupos de camundongos nas doses de 400, 200 e 100 mg/kg/dia x 5, por 5 dias consecutivos. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela IV. A atividade do sulfato de cinchonidina foi muito alta, especialmente levando-se em conta a sua pequena toxidez. De fato, todos os animais que receberam as doses de 400 e

TABELA IV

Atividade antiesquistossomótica da cinchonidina (sulfato) em camundongos experimentalmente infectados com o *Schistosoma mansoni*

Dose (mg/kg/dia) x 5, p.o.	Número de animais	Animais mortos	Média de vermes	Vermes retidos no fígado (%)	Distribuição de esquistossomos (%)			Animais com oograma alterado (%)
					Fígado	Vela porta	Vasos mesentéricos	
400	12	2	15,5	73,4	99,3	0,0	0,7	100,0
200	12	1	16,4	59,7	86,7	3,9	9,4	100,0
100	12	0	17,9	26,5	53,0	13,5	33,5	75,0
Controle	12	0	19,8	0,0	19,8	37,7	42,5	0,0

200 mg/kg apresentaram alterações do oograma e a porcentagem de vermes deslocados para o fígado foi apreciável.

*D-cinchonina* — A cinchonina mostrou-se ativa em camundongos experimentalmente infectados com o *S. mansoni*, quando administrada por via oral, na dose de 400 mg/kg/dia, por 5 dias consecutivos. Da mesma forma e na mesma dose foi ativo o cloridrato de cinchonina. Um macaco *Cebus* foi tratado com 400 mg/kg/dia x 4, p.o., tendo morrido após a última dose. Em fragmentos retirados do intestino não foram encontrados ovos imaturos do 1.º, 2.º e 3.º estádios, indicando interrupção da postura.

#### SUMMARY

#### *Antischistosomal activity of quinine and its isomers*

During a blind screening for potential antischistosomal agents it was found that quinine, some of its salts and isomers possess activity against *Schistosoma mansoni* infection in mice and hamsters. This activity was evidenced by oogram changes and hepatic shift of worms. Active compounds were: quinine, quinine valerate, quinine gluconate,

quinine ethyl carbonate, quinine phosphate, quinidine, quinidine sulfate, D-cinchonine, cinchonine hydrochloride and cinchonidine sulfate.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KATZ, N.; PELLEGRINO, J. & MEMÓRIA, J.M.P. — Quantitative oogram method in *Cebus* monkeys experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. *J. Parasit.* 52:917-919, 1966.
2. PELLEGRINO, J.; DE MARIA, M. & FARIA, J. — Infection of the golden hamster with *Schistosoma mansoni* cercariae through the cheek pouch. *J. Parasit.* 51:1015, 1965.
3. PELLEGRINO, J. & FARIA, J. — The oogram method for the screening of drugs in schistosomiasis mansoni. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 14:363-369, 1965.
4. PELLEGRINO, J. & KATZ, N. — Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. In *Advances Parasitology* 6:233-291, 1968.
5. PELLEGRINO, J. & SIQUEIRA, A.F. — Técnica de perfusão para colheita de *Schistosoma mansoni* em cobaias experimentalmente infectadas. *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* 8:589-597, 1956.

Recebido para publicação em 13/3/1974.