

## Efeito *in vivo* da lignana dinitroinoquinina em camundongos infectados com *Schistosoma mansoni*

Karen C. S. Rezende<sup>1\*</sup>(PG), Ana C. Pereira<sup>1</sup>(PG), Jairo K. Bastos<sup>2</sup>(PQ), Wilson R. Cunha<sup>1</sup>(PQ), Rodrigo Lucarini<sup>1</sup>(PG), Lizandra G. Magalhães<sup>1</sup>(PQ), Vanderlei Rodrigues<sup>3</sup>(PQ), Ademar A. da Silva Filho<sup>1</sup>(PQ), Márcio L. A. Silva<sup>1</sup>(PQ).

<sup>1</sup>Universidade de Franca, Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201, 14404-600, Franca-SP, Brasil. <sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Av. do Café s/n, 14040-903, Ribeirão Preto-SP, Brasil. <sup>3</sup>Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, 14049-900, Ribeirão Preto-SP. \*kcsrezende@hotmail.com

Palavras Chave: lignanas, dinitroinoquinina, esquistossomose, *Schistosoma mansoni*.

### Introdução

Esquistossomose é uma das doenças tropicais negligenciadas, que afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo<sup>1</sup>. Dentre as drogas efetivas contra a esquistossomose, Praziquantel é droga mais utilizada para o tratamento de infecções causadas por espécies de *Schistosoma*. Estudos mostraram que lignanas isoladas de sementes secas da *Piper cubeba* possuem algumas atividades biológicas<sup>2</sup>. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade esquistossomicida *in vivo* da (-)-6,6'-dinitroinoquinina [1], obtida a partir de síntese parcial da (-)-hinoquinina, contra parasitas adultos do *Schistosoma mansoni*.

### Resultados e Discussão

Para obtenção dos compostos, (-)-hinoquinina reagiu (0,5628mmol) com ácido nítrico (6 EqM), e deixou em agitação a 0°C por 2 horas. Para finalizar a reação adicionou-se uma solução de carbonato de sódio. Partições com clorofórmio (5 x 30mL) foram realizadas. O produto obtido foi um pó amarelo, e para purificação foi recristalizada em metanol.

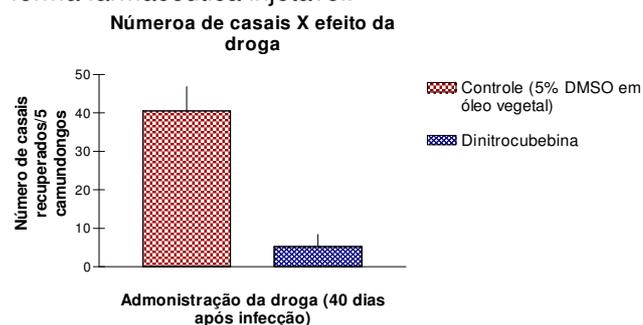
Nos ensaios *in vivo*, camundongos BALB/c foram infectados com aproximadamente 200 cercarias, e a droga foi administrada por via intramuscular infecção de 40 dias, na concentração de 10mg/Kg peso.



**Figura 1.** Vermes adultos de *S. mansoni* recuperados de camundongos BALB/c por perfusão do sistema porta-hepático. Cinco camundongos após 40 dias de infecção foram submetidos à teste com dose única da droga dinitroinoquinina (10mg/kg peso) por via intramuscular.

[1] é capaz de lesar e, em alguns casos, destruir a membrana dos parasitos. A menor atividade pode ser em razão da menor biodisponibilidade da

dinitroinoquinina, sendo necessário melhorar a forma farmacêutica injetável.



**Figura 2.** Casais de *S. mansoni* recuperados de camundongos BALB/c por perfusão do sistema porta-hepático. Cinco camundongos após 40 dias de infecção foram submetidos a teste com dose única da droga dinitroinoquinina (10mg/kg peso) por via intramuscular.

Esses resultados preliminares evidenciaram que [1] foi capaz de diminuir quase que totalmente o número de vermes e o número de casais de *S. mansoni*, nas condições administradas e, o mais significativo, em dose única de 10 mg/kg. A diminuição do número de casais é um parâmetro importante, pois somente a fêmea pareada com o macho, é capaz de realizar a postura de ovos.

### Conclusões

Os significativos resultados apresentados mostram a possibilidade de começar um trabalho promissor, com possibilidades de obtenção uma droga efetiva no combate da esquistossomose, com patente depositada no Brasil (PI 0503951-7), EUA (US 11995,789), Europa (EP 06761026.1) e Japão (JP 2008-508031). Ressalta-se, que outros ensaios *in vivo* estão sendo realizados com a administração de mais doses e em animais em diferentes estágios de desenvolvimento da parasitose.

### Agradecimentos

FAPESP (1998/14956-7, 2004/08784-1 and 2006/60132-4 e 2007/05322-5), CNPq e Capes.

<sup>1</sup> Magalhães LG et al. (2009) *Parasitol Res* 104, 1197-1201, 2009.

<sup>2</sup> Silva R et al. (2005), *Bioorg Med Chem Lett* 15: 1033-1037.