

QUIMIOTERAPIA DA ESQUISTOSSOMOSE EXPERIMENTAL

IV. Atividade terapêutica do etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

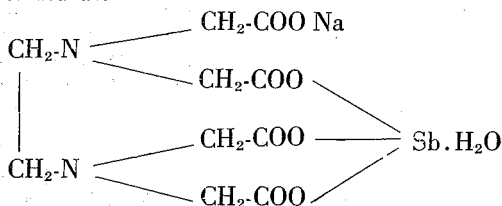
Z. BRENER

RESUMO

A atividade terapêutica de um composto do EDTA, o etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio, foi estudada em camundongos experimentalmente inoculados pelo *S. mansoni*. Na dose de 25 mg/kg, administrados por via intraperitoneal, durante 5 dias, a partir do 45.º dia de inoculação, o composto foi capaz de provocar marcado deslocamento dos vermes acasalados para o fígado. Acentuada redução do número de vermes e granulomas foi observada em animais tratados com 25 mg/kg, durante 5 dias, em duas séries a partir do 35.º e 45.º dias de inoculação. O LD50 e o CD50, determinados gráficamente em escala de probitos foram, respectivamente, 85 mg/kg e 44 mg/kg.

INTRODUÇÃO

No presente trabalho são relatados os resultados obtidos com o etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio, derivado do EDTA sintetizado pelo Prof. Quintino Mingoa. O composto, que contém 27,05% de Sb^{III} , é um pó branco solúvel em água a 28% e que apresenta a seguinte fórmula estrutural:



MATERIAL E MÉTODOS

Determinação da toxicidade. — A toxicidade aguda foi determinada por administração intraperitoneal do composto, em camundongos, com doses diferindo por um valor constante, anotando-se a mortalidade após 48 horas. O LD50, determinado gráficamente em uma escala de probitos, foi de 85 mg/kg.

Inoculação de animais. — Camundongos albinos pesando 16-18 g, foram inoculados individualmente por via percutânea com 100 cercárias. O método de inoculação usado é semelhante ao descrito por STANDEN⁸: os animais são colocados em frascos individuais com 60 ml de capacidade, em contato com a suspensão de cercárias, durante 40 minutos, intensamente iluminados por algumas lâmpadas. A fim de evitar a ação das fezes e da urina dos animais sobre as cercárias, os camundongos são colocados, antes da inoculação, durante 10 minutos, em cristalizadores contendo água tépida que provoca a eliminação dos excreta.

Com esse método praticamente todos os animais se infectam e cerca de 20% das cercárias são recuperadas sob a forma de vermes adultos.

Determinação da atividade terapêutica

a) **Distribuição de vermes na árvore portal.** — Um grupo de camundongos inoculados da maneira descrita recebeu, a partir do 45.º dia de inoculação, durante 5 dias

consecutivos, por via intraperitoneal, 25 mg/kg da droga. Sete dias após a última dose os animais tratados e os controles foram sacrificados, sendo determinada a distribuição de vermes no fígado, veia porta e veias mesentéricas. Os vermes da veia porta foram retirados diretamente e os do fígado e vasos mesentéricos por meio de perfusão, seguindo-se, com algumas modificações, a técnica descrita por BUTTNER³. Os resultados obtidos estão expostos no Quadro I.

b) *Número de vermes e de granulomas.* — Em um outro grupo de animais inoculados a droga foi administrada durante 5 dias consecutivos, por via intraperitoneal, em duas séries a partir do 35.º e 45.º dias de inoculação, sendo os animais sacrificados 7 dias após a última dose. Os vermes adultos dos grupos tratado e controle foram recuperados por perfusão; obtidos os vermes, os fígados de todos os animais eram retirados, sendo feito o isolamento e contagem dos granulomas segundo método descrito por PELLEGRINO & BRENER⁵ e BRENER, PELLEGRINO & OLIVEIRA². Os resultados estão expostos no Quadro II.

c) *Determinação da dose curativa 50% (CD50).* — Três grupos de 30 camundongos receberam, por via intraperitoneal, respectivamente, 25 mg/kg, 37,5 mg/kg e 50 mg/kg, durante 5 dias, em duas séries aos 35 e 45 dias de inoculação. Sete dias após a última dose os animais eram sacrificados e perfundidos, determinando-se as percentagens de animais curados nos diferentes grupos. O CD50 foi determinado graficamente (Fig. 1) por meio do logaritmo das doses e dos probitos das percentagens de cura (BRENER¹).

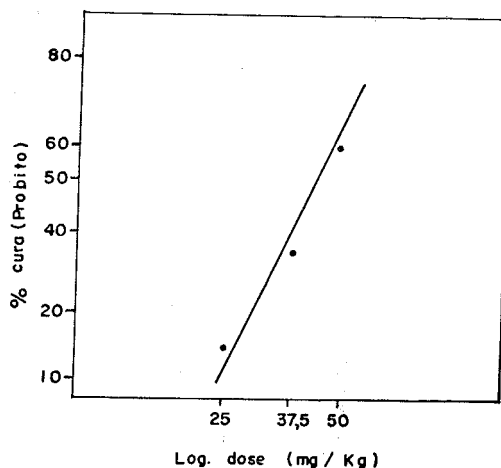


Fig. 1 — Determinação de CD50 em camundongos tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além dos medicamentos clássicos, tais como o tártaro emético, fuadina e antiomaline, extensamente usados na terapêutica das esquistossomoses, raros têm sido os antimoniais introduzidos na terapêutica experimental ou humana da esquistossomose mansoni. Assim podem ser citados o antimônio-dimercaptato-succinato de potássio (TWSb), introduzido por FRIEDHEIM, SILVA & MARTINS⁴, o gluconato de antimônio e sódio, cuja atividade esquistossomicida foi bem estudada por STANDEN⁷ e alguns antimoniais lipossolúveis estudados por SCHUBERT⁶. Esse fato e o conhecimento de que os antimoniais atualmente empregados apresentam atividade terapêutica pouco satisfatória e, de um modo geral, baixos índices terapêuticos (BRENER¹), justificam o estudo experimental de novos compostos desta série.

QUADRO I

Percentagem de vermes no fígado, em camundongos controles e tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

Grupo	Nº de animais	Número total de vermes			Número no fígado (%)			Número de vermes (média)
		Machos	Fêmeas	Acasalados	Machos	Fêmeas	Acasalados	
Contrôle	8	38	11	38	21	18	5	12
Tratado	8	13	11	24	84	76	66	6

QUADRO II

Número de vermes e granulomas, em camundongos contrôles e tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

Animais	Nos animais contrôles		Nos animais tratados	
	Nº de granulomas	Nº de vermes	Nº de granulomas	Nº de vermes
1	1.625	24	241	2
2	1.332	13	74	—
3	1.080	19	168	1
4	700	28	10	2
5	2.208	15	42	13
6	736	5	85	1
7	39	1	—	—
8	525	2	121	—
9	3	—
10	5	2
11	23	14
Média	1.030	13,3	70	3,1

O derivado antimônio do EDTA estudado revelou nítida atividade esquistossomocida evidenciada pela sua capacidade em deslocar os vermes acasalados para o fígado, alterando a distribuição normal dos vermes na árvore portal (SCHUBERT⁶; STANDEN⁷) e pela redução do número de vermes e granulomas nos animais tratados em relação aos contrôles. A dose curativa para 50% dos animais (CD50) foi de 44 mg/kg e o índice terapêutico determinado através da relação LD50:CD50 foi de 1,9, valor próximo daqueles obtidos com os antimoniais comumente usados (BRENER¹).

Um estudo detalhado da toxicidade crônica desse composto, assim como o ensaio terapêutico de outros compostos quelantes, seria altamente interessante em vista dos bons resultados experimentais obtidos com o etileno-diamino-tetracetato de amônio.

SUMMARY

Chemotherapy in experimental schistosomiasis. IV. Therapeutic activity of sodium-antimonyl-ethylen-diamino-tetracetate.

The chemotherapeutic effect of sodium-antimonyl-(III)-ethylen-diamino-tetracetate was studied in mice experimentally infected

with *Schistosoma mansoni*. A marked hepatic shift of paired worms was observed when mice were treated with 25 mgm/kg, by i.p. route, for 5 days, starting on the 45th day of infection. A significant reduction in the number of adult worms and schistosome granulomas was obtained in mice treated with 25 mgm/kg for 5 running days in two series starting on the 35th and 45th days of infection. The LD50 and CD50 determined graphically through the probits of the percentages of death and cure were respectively 85 mgm/kg and 44 mgm/kg.

AGRADECIMENTOS

Expressamos os nossos agradecimentos ao Prof. Quintino Mingóia e ao Dr. Marcelo O. A. Corrêa pelo fornecimento do composto estudado neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. BRENER, Z. — Chemotherapy of experimental schistosomiasis. III. Comparative drug activity of some antimonial compounds in mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:224-229, 1960.
2. BRENER, Z.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, F. C. — Terapêutica experimental da esquistossomose mansoni; aplicação do mé-

- todo de isolamento da granulomas do fígado de camundongos. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. 8:583-587, 1956.
3. BUTTNER, A. — Quelques données pratiques et observations sur le cycle évolutif expérimental de *Schistosoma mansoni* (Trématode, Plathelminthe). Bull. Soc. Pathol. éxot. 49:1197-1211, 1956.
 4. FRIEDHEIM, E. A. H.; SILVA, J. R. da & MARTINS, A. V. — Treatment of schistosomiasis mansoni with antimony-a,a'-dimercaptio-potassium succinate (TWSb). Am. J. trop. Med. & Hyg. 3:714-727, 1954.
 5. PELLEGRINO, J. & BRENER, Z. — Method for isolating schistosome granulomas from mouse liver. J. Parasitol. 42:564, 1956.
 6. SCHUBERT, M. — Screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. Am. J. trop. Med. 28:121-136, 1948.
 7. STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis. III. Chemotherapy and mode of drug action. Ann. trop. Med. & Parasitol. 47:26-43, 1953.
 8. STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis. II. Maintenance of *Schistosoma mansoni* in the laboratory, with some notes on experimental infection with *S. hematobium*. Ann. trop. Med. & Parasitol. 43:268-283, 1949.

Recebido para publicação em 16 agosto 1960.