

## EFEITOS DO TEMPO DE TRATAMENTO COM BENZONIDAZOL EM CAMUNDONGOS INOCULADOS POR VIA ORAL POR *Trypanosoma cruzi* II

David Fernandes de Souza<sup>1,2\*</sup>, Ricardo Nascimento Drozino<sup>1</sup>, Marcella Paula Mansano Sarto<sup>3</sup>,  
Nilma de Souza Fernandes<sup>1</sup>, Max Jean de Ornelas Toledo<sup>1,3</sup>

<sup>[1]</sup> PBC, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá-PR. <sup>[2]</sup> Instituto Federal do Paraná, IFPR, Umuarama-PR.

<sup>[3]</sup> Departamento de Ciências Básicas da Saúde, UEM, Maringá-PR  
david.souza@ifpr.edu.br\*

### Introdução

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas (DC) é causada pelo *Trypanosoma cruzi* e acomete oito milhões de pessoas em todo o mundo. Atualmente no Brasil, a forma mais frequente de transmissão do parasito é a via oral, correspondendo à cerca de 70% dos novos casos. A DC oral tem se mostrado mais severa e difícil de se tratar do que a infecção adquirida pela via vetorial clássica.

### Objetivos

Nosso objetivo foi avaliar os efeitos do tempo de tratamento com benzonidazol (BZ) na infecção por *Trypanosoma cruzi*.

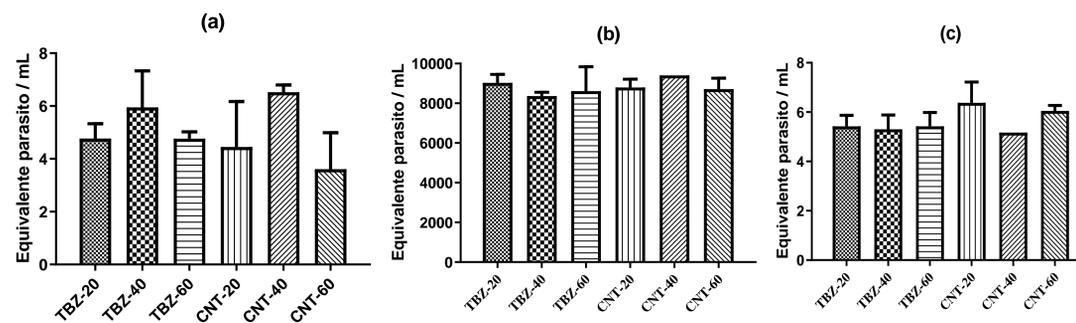
### Metodologia

Grupos de camundongos suíços, machos (n=10), foram inoculados por via oral (VO) com  $1 \times 10^4$  tripomastigotas sanguíneas (TS) da cepa Y de *T. cruzi* II (TcII). Três grupos foram submetidos ao tratamento com BZ (TBZ) 100 mg/kg/dia, a partir do 10º dia após a inoculação, por 20, 40 ou 60 dias consecutivos, e os outros três não receberam o medicamento e foram mantidos como controles (CNT). Os animais foram submetidos ao exame de sangue a fresco e PCR em tempo real (qPCR) e imunossuprimidos com ciclofosfamida (Cy) 50 mg/kg/ dia, durante três semanas. A média dos parâmetros período pré-patente (PPP), período patente (PP), pico máximo de parasitemia (Pmax), dia do pico máximo (DPmax), área sob a curva de parasitemia (ASC) foram obtidas de sangue coletado antes da imunossupressão. A qPCR foi realizada em sangue coletado antes e após imunossupressão e em tecido cardíaco.

### Resultados

Parâmetros	CNT	TBZ-20	TBZ-40	TBZ-60
PPP <sup>a</sup> (em dias)	10,3±0,9	9,4±0,9	8,6±0,8*	9,2±1,2
PP <sup>b</sup> (em dias)	8,9±1,9	1,9±1,1*	2,5±0,9*	1,9±1,1*
Pmax <sup>c</sup> (x10 <sup>4</sup> )	16,4±4,2	1,6±0,3*	1,5±1,7*	1,3±1,0*
DPmax <sup>d</sup> (dia)	12,3±0,9	10,2±1,1*	9,9±1,0*	10,3±0,8*
ASC (x10 <sup>4</sup> )	45,7±16,6	1,7±0,2*	4,5±0,4*	1,6±0,2*

**Tabela 01:** Média e desvio padrão dos parâmetros parasitológicos derivados das curvas de parasitemia. \* diferença significativa entre tratados e não tratados ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup>: Período pré-patente; <sup>b</sup>: período patente; <sup>c</sup>: pico máximo de parasitemia em número de tripomastigotas/0,1 mL de sangue; <sup>d</sup>: dia do pico máximo; ASC: área sob a curva.



**Gráfico 01:** Carga parasitária média detectada pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). (a) Sangue antes da imunossupressão; (b) Sangue pós imunossupressão; (c) Tecido cardíaco.

- Diferenças significativas ( $p=0,0002$ ) foram observadas entre os resultados dos animais TBZ e CNT em 4/5 parâmetros derivados da curva, exceto no PPP.
- A qPCR apresentou resultado positivo em todas as amostras de sangue dos animais de todos os grupos experimentais, com aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) da carga parasitária (CP) após a imunossupressão (de 5 eq. par/100 ng para 9.000 eq. par/100 ng).
- Não houve diferença significativa ( $p=0,66$ ) na CP de tecido cardíaco entre grupos tratados nos diferentes tempos e nem entre os controles após a imunossupressão (CP média de 5,5 eq. par/100 ng).
- As taxas de sobrevivência foram significativamente maiores nos grupos de animais tratados por diferentes tempos, variando de 80 a 100%, do que nos grupos CNT, cuja variação foi de 30 a 50%.

### Conclusões

O aumento no tempo de tratamento com BZ dos animais infectados por VO com TS da cepa TcII, de 20 para 40 e 60 dias, não resultou em cura parasitológica. Entretanto, promoveu uma redução significativa dos parasitos circulantes e da letalidade dos animais tratados, diretamente proporcional ao tempo de tratamento.

### Agradecimentos

PROAP e CAPES pelo apoio financeiro.

### Referências

- Teston, APM, Monteiro WM, Reis D, Bossolani GD, Gomes ML, Araújo SM, et al. In vivo susceptibility to benznidazole of *Trypanosoma cruzi* strains from the western Brazilian Amazon. **Trop Med Int Health** 2013; 18 (1):85-95
- Dias GBM, Gruending AP, Araújo SM, Gomes ML, Toledo MJO. Evolution of infection in mice inoculated by the oral route with different developmental forms of *Trypanosoma cruzi* I and II. **Exp Parasitol**. 2013; 135 (3):511-517.
- Duffy, T, Bisio M, Altchek J, Burgos JM, Diez M, Levin MJ, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. **PLoS Negl Trop Dis**. 2009; 3 (4):419