

# Ação Antiparasitária da Sanguinarina contra Helmintos de Importância Médica Humana e Veterinária: Revisão Sistemática

*Antiparasitic Action of Sanguinarina against Helminths of Human and Veterinary Medical Importance: Systematic Review*

Lucas Andrade Oliveira Cavalcante<sup>1,2</sup>, Wilza Wanessa Melo França<sup>2,3</sup>, Kennya Hevellyn Martins de Souza<sup>4</sup>, Thierry Wesley De Albuquerque Aguiar<sup>4</sup>, Maria Tairla Viana Gonçalves<sup>2,3</sup>, Hallysson Douglas Andrade de Araújo<sup>2</sup>, Iranildo José da Cruz Filho<sup>1</sup>, André de Lima Aires<sup>1,2,3</sup>

1. Pós-graduação em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/Brasil. 2. Instituto Keizo Asami (iLIKA), UFPE, Recife/Brasil. 3. Pós-graduação em Medicina Tropical, UFPE, Recife/Brasil. 4. Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/Brasil.

lucas.aocavalcante@ufpe.br

## Palavras-chave

Ação antiparasitária  
 Infecção  
 Helmintos

## Keywords

Antiparasitic action  
 Infection  
 Helminths

## Resumo:

Revisão sistemática com objetivo de compilar artigos originais que explorassem a atividade no controle ou tratamento de infecções por helmintos com importância na medicina humana e veterinária de extratos vegetais contendo AS entre seus metabólitos ou AS isolada. Aplicados métodos de natureza quantitativa e qualitativa, visando compilar informações de forma seletiva, com análise e leitura rigorosas. Um total de 12 artigos foram recuperados de bases de dados, destes, 2 foram excluídos por serem duplicados e 1 após leitura preliminar do resumo. Finalmente, estudos demonstram que o AS tem uma ampla variedade de aplicações biológicas e farmacológicas, e não é surpreendente que ele também tenha atividade antiparasitária contra helmintos.

## Abstract:

Systematic review aimed at compiling original articles that explored the activity in the control or treatment of helminth infections of importance in human and veterinary medicine of plant extracts containing AS among their metabolites or isolated AS. Quantitative and qualitative methods were applied, aiming to compile information selectively, with rigorous analysis and reading. A total of 12 articles were retrieved from databases, of which 2 were excluded for being duplicates and 1 after preliminary reading of the abstract. Finally, studies demonstrate that AS has a wide variety of biological and pharmacological applications, and it is not surprising that it also has antiparasitic activity against helminths.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

## INTRODUÇÃO

As infecções parasitárias são responsáveis por sérios problemas de saúde pública. Na população humana causam incontáveis problemas na saúde orgânica, emocional e elevado custos ao Sistema Único de Saúde (SUS), além de afetar populações vulneráveis (Curico al., 2022; Dgiduch, Greniuk e Wujec, 2022). Na medicina veterinária, as helmintíases afetam produtividade, economia e meio ambiente. Em 2022, em todo o mun-

do, cerca de 500 milhões de ruminantes infectados por algum helminto causaram mais de US\$ 3 bilhões perdas econômicas (Dziduch, Greniuk e Wujec, 2022). A organização Mundial de Saúde (OMS) destaca a resistência e/ou tolerância de diversas espécies às classes de antiparasitários como avermectinas, milbemicinas, benzimidazóis e imidazotiazóis. Ademais, produtores e consumidores são afetados com a presença de resíduos químicos sintéticos em produtos derivados de animais para consumo humano e de animais domésticos, além dos resíduos em dejetos que contaminam o meio ambiente. Evidenciando um problema de Saúde Única que necessita de ações interprofissionais. Este cenário incentiva a pesquisa por novos antiparasitários, incluindo de origem vegetal, sendo assim, alcaloides são promissores. O alcaloide Sanguinarina (AS), é uma benzofenantridina quaternária que pode ser isolada de *Sanguinaria canadensis*, *Poppy fumaria*, *Bocconia frutescens*, *Chelidonium majus* e *Macleya chordata* com amplos espectros de ações biológicas e farmacológicas (Fu, Guan, Wang, 2018; Wu, 2020, Bhambhani, Kondhare e Giri, 2021). Assim, objetivamos, através de revisão sistemática, compilar artigos originais que explorassem a atividade no controle ou tratamento de infecções por helmintos com importância na medicina humana e veterinária de extratos vegetais contendo AS entre seus metabólitos ou AS isolada.

## METODOLOGIA

Aplicados métodos de natureza quantitativa e qualitativa, visando compilar informações de forma seletiva, com análise e leitura rigorosas. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine). A pesquisa foi realizada utilizando o cruzamento entre Descritores em Ciências da Saúde e Termos Livres em inglês, espanhol e português, a saber: sanguinarina, extrato vegetal, parasitologia humana, parasitologia veterinária, antiparasitário(s) e helmintos, aplicando operadores booleanos AND/OR e sem limitar o ano de publicação. Como critérios de inclusão, selecionamos artigos originais que explorassem a atividade anti-helmíntica in vitro e/ou in vivo de extratos vegetais com AS entre seus metabólitos e AS isolado. Teses, dissertações e artigos incompletos foram excluídos. Para elaboração e planejamento foi utilizado o PRISMA checklist.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 12 artigos foram recuperados de bases de dados, destes, 2 foram excluídos por serem duplicados e 1 após leitura preliminar do resumo. Os artigos eleitos foram publicados entre os anos de 2002 e 2024 (Tabela 1), relatando os efeitos do AS sobre diferentes espécies de helmintos.

Dois fillos de helmintos se fazem presentes nos trabalhos selecionados. Filo Nematoda: *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*; onde Acharya, Hildreth; Reese (2014) avaliou in vitro o extrato metanólico da raiz de *S. canadenses* contra *H. contortus*, reduzindo a eclosão dos ovos em mais de 95% na concentração de 50 mg/mL. Esteban-Ballesteros et al. (2019), obteve resultados semelhantes com o extrato aquoso e metanólico de *C. majus* contra *T. circumcincta*. Sobre *T. spiralis*, Huang et al. (2020) relataram a ação do AS contra diferentes estágios evolutivos de *T. spiralis*, onde a exposição causou profundas alterações tegumentares com destaque para a necrose, o dispositivo de remendo cruzado do folheto entrou em colapso e os poros reprodutivos e mastóides foram cobertos. Filo Platyhelminthes: *Dactylogyrus intermedius*, *Fasciola hepática*, *Schistosoma mansoni*.

**Tabela 1:** Ensaios *in vitro* e *in vivo* com AS sobre helmintos

Autores, ano Título	Ensaio (in vitro/in vivo) Principais resultados
Satou et al., 2002. Screen isoquinoline alkaloids for nematicidal activity against <i>Toxocara canis</i> larvae.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i></li> <li>· Atividade nematicida forte RM:5863 mmol/l (mobilidade relativa).</li> <li>· Alta citotoxicidade (HL60 humanas) com ED50 de 0,560 mmolL.</li> </ul>
Wang et al, 2010. In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from <i>Macleaya microcarpa</i> (Maxim) Fedde against <i>Dactylogyrus intermedius</i> in <i>Carassius auratus</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vivo</i></li> <li>· Eficácia anti-helmíntica de 100% em 0,7 mg/l-1 e ED50 de 0,37 mg/l<sup>-1</sup>.</li> <li>· AS no extrato etanólico apresentou ED50 de 121,70 mg/l<sup>-1</sup></li> </ul>
Zhang et al., 2013. Effects of praziquantel and sanguinarine on expression of immune genes and susceptibility to <i>Aeromonas hydrophila</i> in goldfish ( <i>Carassius auratus</i> ) infected with <i>Dactylogyrus intermedius</i> Zhang; Coutas, 2013.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>In vivo</i></li> <li>· AS regulado positivamente CXCL-8, IL-1β-1, IL-1β-2, TNFα-1 e TNFα-2 nas brânquias, rim e baço.</li> <li>· AS diminuiu a expressão de CCL-1 nas brânquias enquanto a aumentou nos rins e baço.</li> <li>· AS diminui a suscetibilidade a <i>A. hydrophila</i>.</li> </ul>
Identification of plumbagin and sanguinarine as effective hemotherapeutic agents for treatment of schistosomiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i></li> <li>· 100% de mortalidade em 6h a 50 μM.</li> <li>· Danos tegumentares nos vermes.</li> </ul>
Acharya; Hildreth; Reese, 2014 In vitro screening of forty medicinal plant extracts from the United States Northern Great Plains for anthelmintic activity against <i>Haemonchus contortus</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i></li> <li>· O extrato de raiz de <i>S. canadensis</i> diluído em DMSO inibiu 98,5% do EHA.</li> <li>· O extrato de raiz de <i>S. canadensis</i> em tampão MOPS inibiu 96,5% de EHA.</li> </ul>
Alvarez - Mercado et al, 2015. In vitro antihelmintic effect of fifteen tropical plant extracts on excysted flukes of <i>Fasciola hepatica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i></li> <li>· O extrato de <i>B. frutescens</i> foi 100% eficaz na dose de 125 mg/L.</li> </ul>
Esteban Ballesteros et al, 2019. In vitro anthelmintic activity and safety of different plant species against the ovine gastrointestinal nematode <i>Teladorsagia circumcincta</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i></li> <li>· O extrato aquoso e metanólico de <i>Chelidonium majus</i> induziu um 100% redução da eclosão dos ovos a uma concentração de 50 mg/ml.</li> </ul>
Huang et al, 2020. Sanguinarine has anthelmintic activity against the enteral and parenteral phases of <i>Trichinella</i> infection in experimentally infected mice	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></li> <li>· Efeito antiparasitário do AS <i>in vitro</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Letal nas larvas musculares, alta mortalidade em 24h em 16 a 30 mg/L.</li> <li>o Letal nas larvas recém eclodidas, 100% de letal em 3mg/L em 24h.</li> <li>o Letal em vermes adultos em 15 mg/L.</li> </ul> </li> <li>· Efeito antiparasitário do SA <i>in vivo</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Taxa de vermes pré-adultos reduzida em 37,2% e 36,9% em 70 e 80 mg/kg, respectivamente.</li> <li>o A taxa de larvas migratórias reduzida em 26,4% e 47,5% em 80 e 100 mg/kg, respectivamente.</li> <li>o A taxa de larvas encistadas reduzida em 31,7% e 42,3% em 150 e 200 mg/kg, respectivamente.</li> </ul> </li> <li>· AS causou danos cuticular no verme adulto, macho colapso no folheto e poros reprodutivos.</li> <li>· AS reduz células inflamatórias e patologia intestinal e aumenta ROS.</li> </ul>
Silva et al, 2024 Sanguinarine: an alkaloid with promoting in vitro and in vivo antiparasitic activity against diferent mortalidade total e viabilidade celular reduzida em baixas concentrações e tempo developmental stages of <i>Schistosoma mansoni</i> de incubação. and in silico pharmacokinetic properties (ADMET)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></li> <li>· AS apresentou ação contra esquistossomulo, vermes jovens e casais;</li> <li>· AS reduziu a mortalidade total e viabilidade celular reduzida em baixas concentrações e tempo de incubação.</li> <li>· 5 mg/kg/dia, AS reduz a carga total de vermes em 47,6%, 54%, 55,2% e 27,1%, e vermes fêmeas com 52,0%, 39,1%, 52,7% e 20,2%, respectivamente, resultados semelhantes à dose de 2,5 mg / kg / dia.</li> </ul>

**NOTA:** AS = Alcalóide Sanguinarina

Ensaios *in vivo* realizados por Wang et al. (2010) com o extrato de *Macleaya microcarpa* para isolar compostos ativos e subsequente avaliação anti-helmíntica contra *D. intermedius* em *Carassius auratus* (peixe dourado) obtiveram resultados promissores, tal ação antiparasitária do AS contra *D. intermedius* está associada à sua capacidade de quebrar cadeias de DNA, uma característica fundamental na ação antitumoral do AS pela indução de apoptose. Contra *Fasciola hepática*, Alvarez-Mercado et al. (2015) exploraram o uso da *B. frutescens*, que alcançou 100% de eficácia na concentração de 125 mg/L através de sucessiva extração em hexano, acetato de etila e metanol. Silva et al, (2024), descreve ações expressivas do AS sobre *S. mansoni*, cujas dificuldades de tratamento atualmente envolvem profilaxia e eliminação do parasita em fases evolutivas iniciais.

## CONCLUSÕES

Finalmente, estudos demonstram que o AS tem uma ampla variedade de aplicações biológicas e farmacológicas, e não é surpreendente que ele também tenha atividade antiparasitária contra helmintos. Dadas essas propriedades, o AS é uma molécula que tem potencial para continuar a pesquisa sobre as espécies de parasitas apresentadas aqui, bem como outras espécies.

Em particular, destacamos a necessidade de estudos em modelos experimentais *in vivo*, uma vez que a maioria dos estudos foi realizada *in vitro*. Além disso, novas abordagens são necessárias em protocolos terapêuticos, uso de formulações farmacêuticas e elucidação do mecanismo de ação do AS em alvos biológicos em parasitas. Isso certamente pode contribuir para o desenvolvimento futuro de um novo medicamento para o tratamento, controle e prevenção de parasitas com importância na medicina humana e veterinária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alcalóide Sanguinarina, *Sistosoma mansoni*. Saúde pública.

**AGRADECIMENTOS:** Capes, Fapece, CNPq.

## REFERÊNCIAS

- BHAMBHANI, S.; KONDHARE, K.R.; GIRI, A.P. Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. **Molecules**, 2021; 26(11):3374.
- CURICO, G.; GARCÍA-BARDALES, P.; PINEDO, T. *et al.* Resistance to single dose albendazole and reinfection with intestinal helminths among children ages 2 to 11 years from the Peruvian Amazon region: a study protocol. **BMC Infect Dis**, 2022; 22:528.
- DZIDUCH, K.; GRENIUK, D.; WUJEC, M. The Current Directions of Searching for Antiparasitic Drugs. **Molecules**, 2022; 27(5),1534.
- FU C, GUAN G, WANG H. The Anticancer Effect of Sanguinarine: A Review. **Curr Pharm Des**, 2018; 24(24):2760-2764.
- WU Y, ZHAO NJ, CAO Y, et al. Sanguinarine metabolism and pharmacokinetics study in vitro and in vivo. **J Vet Pharmacol Ther**, 2020; 43(2):208-214.

