

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{19}H_{28}O_8$

PESO MOLECULAR

384,42 g/mol

CAS

88495-63-0

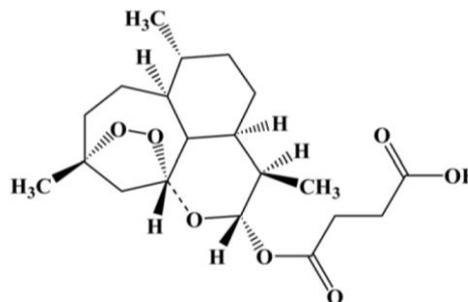
DCB

09673

CLASSE

Antiprotozoário e Antineoplásico

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

O artesunato é um derivado semissintético da artemisinina, composto extraído de plantas do gênero *Artemisia*, amplamente utilizado no tratamento da malária em humanos. Além de suas propriedades antiprotozoárias, o artesunato apresenta ação anticâncer, o que o torna objeto de estudos na medicina veterinária.

Ele tem mostrado eficácia contra parasitas como *Leishmania* e *Babesia*, que causam doenças graves em cães. No tratamento de tumores, como osteossarcoma e linfoma em cães, o artesunato age induzindo apoptose (morte celular programada) nas células cancerígenas e inibindo o crescimento tumoral.

Estudos indicam que o artesunato possui ação citotóxica, ou seja, destrói células cancerígenas, sendo utilizado em protocolos de tratamento de tumores sólidos e hematopoiéticos. Sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenha um papel crucial, tanto na destruição de parasitas quanto no combate a células malignas.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação do artesunato envolve principalmente a interação com o ferro, tanto no combate a protozoários quanto no tratamento de tumores.

Ação Antiprotozoária:

No tratamento de protozoários como *Leishmania* e *Babesia*, o artesunato age principalmente através da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam estruturas essenciais dos parasitas, como DNA, lipídios e proteínas. Este efeito é ativado pela interação do artesunato com o ferro, que é abundante nas células dos parasitas. A presença de ferro promove a clivagem da ligação endoperóxida no artesunato, gerando radicais livres que destroem as membranas e organelas do protozoário, levando à morte celular. Além disso, o artesunato interfere na capacidade dos parasitas de desintoxicar o heme, um subproduto tóxico da digestão da hemoglobina. O acúmulo desse heme não processado causa danos adicionais às células parasitárias, sendo fatal para o protozoário. Esse mecanismo combinado torna o artesunato eficaz no controle de infecções parasitárias, limitando a multiplicação e sobrevivência dos parasitas no organismo do hospedeiro.¹⁻³

Ação Antitumoral:

No tratamento de tumores, o artesunato também depende dos altos níveis de ferro encontrados nas células cancerígenas, que apresentam intensa proliferação celular. A presença de ferro facilita a ativação do artesunato, levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que causam danos ao DNA das células tumorais, resultando na indução de apoptose (morte celular programada). Esse processo é fundamental para interromper a proliferação descontrolada das células malignas. Além de induzir apoptose, o artesunato inibe

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

a angiogênese, processo crucial para o crescimento tumoral, ao impedir a formação de novos vasos sanguíneos que nutririam o tumor. Ele também interfere no ciclo celular, interrompendo o avanço das células cancerígenas para fases de divisão e proliferação. Esses efeitos têm sido observados em vários tipos de tumores, incluindo osteossarcoma e linfoma canino, demonstrando seu potencial como um agente anticâncer eficaz.⁴⁻⁷

FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética do artesunato (ART) em humanos mostra que, após a administração, ele é rapidamente biotransformado em diidroartemisinina (DHA), seu metabólito ativo. Esta conversão ocorre principalmente através de hidrólise rápida no sangue e no fígado, logo após a administração do ART. O DHA é o responsável pela maior parte da atividade terapêutica, tanto em relação ao tratamento de malária quanto em outros usos terapêuticos explorados atualmente. O artesunato tem baixa biodisponibilidade oral, especialmente em pacientes alimentados, devido à redução da absorção. A meia-vida do ART é curta (aproximadamente 5 minutos), e o DHA tem uma meia-vida entre 30 a 60 minutos. A eliminação ocorre principalmente pela urina.⁸

Não foram encontrados estudos específicos sobre a farmacocinética do artesunato em animais. No entanto, com base em dados humanos, espera-se que o mecanismo de ação e o metabolismo sejam semelhantes, com a rápida conversão de ART em DHA e a baixa absorção em pacientes alimentados também sendo um fator relevante a considerar no tratamento veterinário.

EFEITOS ADVERSOS

Os possíveis efeitos adversos do uso de artesunato em altas doses ou em baixas doses por longos períodos de tratamento, por via oral, incluem febre, alterações gastrointestinais, alterações hematológicas, como anemia e neutropenia, além de alterações cardíacas e neurológicas. O artesunato também pode induzir uma redução no volume das secreções gástricas e uma diminuição da acidez total do conteúdo gástrico, resultando em um aumento no pH. Embora os efeitos adversos possam ocorrer, eles geralmente são gerenciáveis e tendem a ser menos severos em comparação com a neurotoxicidade observada em tratamento com artemisinina por via intramuscular.^{7,9,10}

CONTRAINDICAÇÕES

Não foram relatadas contraindicações.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações medicamentosas.

DOSES

CÃES:

Antiprotzoários: 12,5 a 25 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, por 6 a 10 dias.^{1,2}

Terapia antineoplásica: aumento progressivo de 600 para 1000 mg/m²/dia, via oral, a cada 12 horas, por 5 dias. Manter dose até o dia 7-14, dependendo da presença de efeitos adversos. Aumentar para 1200 mg/m² para o restante do período de tratamento.⁷

Nota: Administrar ao animal em jejum.

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsula: Lauril Sulfato de Sódio 2%, Glicolato de amido sódico 8%, Aerosil 0,8%, Lactose 75%/ Celulose Microcristalina 25% qsp.

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

REVISÃO DE LITERATURA

MEDKOUR et al, 2020 ¹

A leishmaniose é uma das doenças mais negligenciadas do mundo, sendo os cães os principais reservatórios de *Leishmania infantum*, causador da leishmaniose visceral em cães e humanos. A leishmaniose canina (CanL) é um problema de saúde pública, uma vez que é uma das zoonoses mais prevalentes. Os tratamentos atuais apresentam limitações, o que gera a necessidade de medicamentos mais eficazes, seguros e baratos. Este estudo avaliou a eficácia da administração oral de artesunato (25 mg/kg/dia por 6 dias) em comparação ao uso de meglumina antimoniate (100 mg/kg/dia) e alopurinol (30 mg/kg/dia) em cães com leishmaniose clínica. Participaram 42 cães em um ensaio clínico randomizado, onde um grupo recebeu o tratamento padrão e o outro recebeu artesunato. Os resultados mostraram que o grupo tratado com artesunato apresentou melhorias significativas nos escores clínicos, carga parasitária e níveis de anticorpos, com 58% dos casos se tornando soronegativos após 6 meses. O artesunato foi bem tolerado, sem efeitos colaterais relatados, e mostrou maior eficácia em comparação ao tratamento padrão. Este é o primeiro relato que demonstra o potencial do artesunato no tratamento da leishmaniose clínica em cães, sugerindo que ele pode ser uma alternativa promissora para o tratamento de CanL e que merece mais estudos para confirmar esses achados e explorar seu uso em leishmanioses humanas.

KARASOVÁ et al., 2022 ²

Babesia gibsoni é um protozoário transmitido por carrapatos que pode causar anemia hemolítica, trombocitopenia, letargia e esplenomegalia em cães. O manejo da babesiose canina inclui diversos medicamentos, como diminazeno, imidocarb, atovaquona e antibióticos. Um estudo avaliou a eficácia e segurança da combinação de Malarone®, azitromicina (AZM) e artesunato (ART) no tratamento de cães naturalmente infectados por *Babesia gibsoni*. Doze cães da raça American Pit Bull Terrier participaram do experimento. Após o diagnóstico, os cães receberam terapia combinada com Malarone® (13,5 mg/kg por via oral a cada 24 horas), azitromicina (10 mg/kg por via oral a cada 24 horas) e artesunato (12,5 mg/kg por via oral a cada 24 horas) por 10 dias. A terapia combinada melhorou gradualmente os parâmetros hematológicos e bioquímicos, alcançando valores normais nos primeiros 14 dias e mantendo a estabilidade até 56 dias após o tratamento. Nenhum efeito colateral aparente foi observado durante o tratamento e monitoramento, e não houve recaídas de parasitemia nos dias de controle (180, 360, 540 e 720) em todos os cães. Os resultados indicam que o tratamento combinado foi eficaz na eliminação da parasitemia em cães cronicamente infectados por *B. gibsoni*.

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

GOO et al., 2010 ³

O artesunato demonstrou efeitos promissores contra várias espécies de *Babesia*, incluindo *B. bovis*, *B. gibsoni* e *B. microti*. Em culturas tratadas com diferentes concentrações de artesunato (0,26, 2,6, 26 e 260 μM), foi observada a inibição do crescimento parasitário em concentrações iguais ou superiores a 2,6 μM a partir do terceiro dia após o tratamento, mostrando uma relação dose-dependente para *B. gibsoni* e *B. bovis*. Além disso, em experimentos *in vivo*, o artesunato foi eficaz no tratamento de camundongos infectados por *B. microti*, quando administrado em doses iguais ou superiores a 10 mg/kg de peso corporal entre os dias 8 e 10 pós-infecção. Esses resultados sugerem que o artesunato poderia ser uma opção viável para o tratamento de infecções por *Babesia*.

RUTTEMAN et al., 2013 ⁷

O artesunato é um medicamento antimalárico que demonstrou potencial anticâncer *in vitro* e em experimentos animais preliminares. Em um estudo que avaliou seus efeitos em cânceres caninos, quatro linhas celulares caninas foram testadas quanto à sensibilidade ao artesunato e à diidroartemisinina (DHA), o metabólito ativo do artesunato. Os valores da concentração inibitória média (IC50) para artesunato ou DHA variaram entre 2 e 60 μM em três dessas linhas celulares, enquanto uma delas foi muito menos sensível ao artesunato (IC50 de 337 μM) do que ao DHA (IC50 de 50 μM). Um estudo clínico de segurança e eficácia com artesunato foi realizado em 23 cães com tumores irrisecáveis (sarcomas, carcinomas, linfomas e melanomas). O artesunato (Arinate[®]) foi administrado durante 7 a 385 dias em doses variando de 651 a 1178 mg/m² (mediana de 922 mg/m²). A administração do artesunato foi feita por via oral, dividida em duas doses diárias. Os níveis de dosagem aumentaram progressivamente durante os primeiros cinco dias, de 600 para 1000 mg/m²/dia, e essa dose foi mantida até o dia 7-14, dependendo da presença de efeitos adversos. Quando considerado justificável, a dosagem foi aumentada para 1200 mg/m² para o restante do período de tratamento. Cada período de tratamento foi seguido por uma avaliação física e hematológica completa a cada 2, 4, 6 e 8 semanas, e, em seguida, a cada dois meses, sempre que a continuidade do tratamento era viável, em casos sem progressão significativa do tumor. Não foram observadas toxicidades neurológicas ou cardíacas, e sete cães não apresentaram efeitos adversos. Febre e toxicidades hematológicas/gastrointestinais, na maioria das vezes transitórias, ocorreram em 16 cães, e um cão morreu de pneumonia. Os níveis plasmáticos de artesunato e DHA caíram abaixo do limite de detecção em 8-12 horas após a administração de artesunato, enquanto os níveis após duas horas foram próximos de 1 μM . O artesunato produziu uma remissão completa de longa duração em um caso de câncer e estabilização de curto prazo em outros sete casos.

SAEED et al., 2010 ⁴

O estudo investigou a eficácia de um preparado fitoterápico de *Artemisia annua* (Luparte[®]) em tumores espontâneos de cães e gatos, incluindo carcinomas e sarcomas. Vinte animais (16 cães e 4 gatos) receberam tratamento padrão combinado com Luparte[®], enquanto 11 animais (7 cães e 4 gatos) no grupo controle foram tratados apenas com a terapia padrão. Foi administrada suplementação de ferro até que os níveis no soro atingissem $250 \pm 30 \mu\text{g/dl}$ ($\sim 43 \pm 5 \mu\text{mol/l}$), seguida do início do tratamento com Luparte[®] na dosagem de 1.400 mg/m² de superfície corporal, dividida em três doses diárias, administradas 1-2 horas antes das refeições. Os níveis de ferro no soro foram monitorados e ajustados conforme necessário. As análises imunohistoquímicas de biópsias tumorais avaliaram os marcadores receptor de transferrina (TfR) e Ki-67, indicativos de resposta ao tratamento. O grupo tratado com *A. annua* mostrou uma maior taxa de sobrevivência acima de 18 meses em comparação com o grupo controle ($P = 0.0331$). Também houve correlação significativa entre os níveis de TfR e Ki-67 ($P = 0.025$), e ambos os marcadores foram inversamente associados à resposta ao artemisinina ($P < 0.05$). Esses resultados sugerem que *A. annua* pode melhorar a sobrevivência em pequenos animais com câncer, embora estudos prospectivos sejam necessários para confirmar esses achados e refinar o tratamento.

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

BREUER; EFFERTH, 2014 ⁵

Artemisia annua é amplamente conhecida por suas propriedades antimaláricas, especialmente por seu derivado artemisinina. Além de sua eficácia contra a malária, estudos demonstram que os derivados de *A. annua* também possuem atividade anticâncer, inibindo o crescimento de diversas linhagens de células tumorais em experimentos *in vitro* e *in vivo*. Em um estudo de caso, cápsulas de *Artemisia annua* (Luparte[®]) foram usadas como terapia adjuvante após a remoção cirúrgica de tumores em animais de estimação com sarcoma. Para otimizar o efeito do tratamento, foi feita a suplementação com ferro, ajustada para manter os níveis de ferro sérico em $250 \pm 30 \mu\text{g/dL}$ durante todo o período de tratamento. A partir do quarto dia, os animais passaram a receber cápsulas de *A. annua* por via oral duas a três vezes ao dia, com dosagens ajustadas conforme o peso dos animais: gatos receberam 150 mg por dose e cães, 450 mg. Os resultados foram promissores: um gato e um cão com fibrossarcoma sobreviveram 40 e 37 meses, respectivamente, sem recidiva tumoral. Além disso, dois cães com fibrossarcoma e hemangiossarcoma apresentaram remissão completa, com sobrevivência de 39 e 26 meses, respectivamente. Nenhum efeito colateral significativo foi observado durante o tratamento. Esses casos sugerem que *Artemisia annua* pode ser uma alternativa viável e bem tolerada como terapia adjuvante no tratamento de câncer em animais, com potencial para prolongar a remissão e melhorar a sobrevida.

ISANI et al., 2019 ⁶

Artemisia annua, amplamente conhecida na Medicina Tradicional Chinesa, ganhou destaque por suas propriedades antimaláricas, especialmente devido ao composto ativo artemisinina. Pesquisas recentes têm investigado seus potenciais efeitos anticancerígenos. Este estudo teve como objetivo avaliar a citotoxicidade e o efeito antiproliferativo da artemisinina pura e de um extrato hidroalcoólico obtido de *A. annua* em uma linha de células de osteossarcoma canino (D-17), além de analisar a concentração intracelular de ferro e sua correlação com os efeitos citotóxicos. Tanto a artemisinina quanto o extrato hidroalcoólico demonstraram efeitos citotóxicos de maneira dependente da dose. A artemisinina induziu o acúmulo de células na fase S do ciclo celular, enquanto o extrato causou um aumento nas células na fase G2/M, sugerindo mecanismos de ação distintos. Observou-se também uma redução significativa da concentração de ferro nas células tratadas em comparação com as não tratadas, sugerindo um mecanismo de ação envolvendo ferroptose, um tipo de morte celular associada à regulação do ferro. O extrato hidroalcoólico mostrou-se mais potente que a artemisinina pura, sugerindo um possível efeito sinérgico do fitocomplexo. Dado o paralelismo entre osteossarcomas humanos e caninos, esses achados podem ter relevância tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana, oferecendo um modelo de medicina translacional recíproca. Estudos futuros são necessários para compreender completamente os mecanismos subjacentes e confirmar esses resultados preliminares.

REFERÊNCIAS

1. MEDKOUR, H. et al. Potential of Artesunate in the treatment of visceral leishmaniasis in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: Efficacy evidence from a randomized field trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 12, p. e0008947, 2020.
2. KARASOVÁ, M. et al. Clinical efficacy and safety of Malarone[®], azithromycin and artesunate combination for treatment of *Babesia gibsoni* in naturally infected dogs. **Animals**, v. 12, n. 6, p. 708, 2022.
3. GOO, Y. et al. Artesunate, a potential drug for treatment of *Babesia* infection. **Parasitology International**, v. 59, n. 3, p. 481-486, 2010.
4. SAEED, M. E. M. et al. Retrospective study of small pet tumors treated with *Artemisia annua* and iron. **International Journal of Oncology**, v. 56, n. 1, p. 123-138, 2020.

ARTESUNATO

ANTIPROTOZOÁRIO E ANTINEOPLÁSICO

5. BREUER, E.; EFFERTH, T. Treatment of iron-loaded veterinary sarcoma by *Artemisia annua*. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 4, p. 113-118, 2014.
6. ISANI, G. et al. Cytotoxic Effects of *Artemisia annua* L. and Pure Artemisinin on the D-17 Canine Osteosarcoma Cell Line. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, Article ID 1615758, p. 1-9, 2019.
7. RUTTEMAN, G. R. et al. Safety and efficacy field study of artesunate for dogs with non-resectable tumours. **Anticancer Research**, v. 33, n. 5, p. 1819-1827, 2013.
8. KOUAKOU, Y. I. et al. Systematic review of artesunate pharmacokinetics: Implication for treatment of resistant malaria. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 89, p. 30-44, 2019.
9. LEE, H.; KIM, K.; KIM, E. General pharmacology of artesunate, a commonly used antimalarial drug: effects on central nervous, cardiovascular, and respiratory system. **Toxicological Research**, v. 26, p. 223-232, 2010.
10. YIN, Ji-ye et al. Subchronic toxicological study of two artemisinin derivatives in dogs. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e94034, 2014.