

## ATIVIDADE DO 2-(4'-TIAZOLIL)-BENZIMIDAZOL "TIABENDAZOL" EM RATOS EXPERIMENTALMENTE INFECTADOS PELO *STRONGYLOIDES RATTI*

Geraldo CHAIA

### RESUMO

Foi estudado o comportamento do "Tiabendazol" em ratos experimentalmente infectados pelo *S. ratti*.

Ficou demonstrado que o "Tiabendazol" tem nítida ação terapêutica na estrogiloidose experimental, aplicado em dose única de 50 mg/kg, não tendo, porém, ação nas formas larvárias e na infecção pré-patente. A eliminação das fêmeas partenogênicas se faz precocemente, de tal modo que, 12 horas após a administração do medicamento, a totalidade dessas formas parasitárias desaparece do intestino dos animais tratados.

### INTRODUÇÃO

O iodeto de ditiazanina foi empregado pela primeira vez, com sucesso, na estrogiloidose por SWARTZWELDER & col.<sup>5</sup>, em ratos infectados pelo *Strongyloides ratti* (Sandground, 1925). Posteriormente esta substância foi empregada, com êxito, por vários autores na estrogiloidose humana e por muito tempo, permaneceu como o único medicamento realmente eficaz nesta parasitose.

Embora VILELA & col.<sup>6</sup> tenham empregado o "Tiabendazol" no tratamento da estrogiloidose humana, com excelentes resultados, achamos interessante o emprêgo desta mesma droga em ratos infectados pelo *S. ratti* a fim de contribuir para um melhor conhecimento de sua atividade terapêutica. Com essa finalidade, no presente trabalho, foi feito um estudo da ação terapêutica do "Tiabendazol" em diversas fases da infecção pelo *Strongyloides ratti*.

### MATERIAL E MÉTODOS

A amostra de *S. ratti* utilizada neste trabalho foi aquela isolada por BRENER & CHAIA<sup>1</sup> em 1960 e que vem sendo mantida em ratos albinos de laboratório.

Seis grupos de ratos infectados com *S. ratti* foram selecionados para o estudo terapêutico do "Tiabendazol".

*Grupo 1* — Quinze ratos pesando 200 a 300 g foram infectados, por via subcutânea, com cerca de 1.200 larvas filarióides de *S. ratti*.

Dos 15 ratos, 10 foram tratados 3 horas após a infecção, por via oral, com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) e sacrificados 6 dias após o tratamento. Os 5 ratos restantes, os quais serviram como controles, foram também sacrificados na mesma data dos tratados.

Instituto Nacional de Endemias Rurais.  
Centro de Pesquisas de Belo Horizonte.  
Caixa Postal 1743.

Antes do tratamento foi realizado exame de fezes em todos os ratos, com a finalidade de comprovarmos a infecção.

*Grupo II* — Cinco ratos normais pesando 200 a 300 g foram submetidos a tratamento, com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg), e infectados por via subcutânea, 5 dias após a administração da droga, com cerca de 1.200 larvas de *S. ratti*. Os ratos contrôles deste grupo foram os mesmos do grupo acima referido e as larvas infectantes foram também da mesma amostragem do grupo I. Os ratos tratados foram autopsiados 5 dias após a infecção e feito o exame do intestino delgado para o controle do parasitismo.

*Grupo III* — Utilizando-se ainda a mesma amostra de larvas de *S. ratti*, que foram utilizadas nos grupos I e II, 10 ratos pesando de 200 a 300 g foram infectados com cerca de 1.200 larvas. Oito dias após a infecção os ratos foram tratados com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) e sacrificados 6 dias após o tratamento, sendo feito ainda o exame do intestino delgado para o controle do parasitismo. Os ratos contrôles foram os mesmos dos grupos acima referidos.

*Grupo IV* — Dez ratos albinos pesando 150 a 200 g foram infectados com cerca de 1.800 larvas de *S. ratti*. Cinco animais foram separados para contrôles e os restantes, 8 dias após a infecção, foram tratados com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg).

Oito dias após o tratamento todos os ratos foram autopsiados, fazendo-se o exame do intestino delgado para o controle do parasitismo.

*Grupo V* — Cinco ratos albinos pesando 150 a 200 g foram infectados com cerca de 1.800 larvas de *S. ratti* e tratados com dose diária (50 mg/kg) de "Tiabendazol", durante 2 dias.

Oito dias após o tratamento os ratos foram autopsiados, sendo feito o exame do intestino delgado. Os ratos contrôles deste grupo foram os mesmos do grupo IV.

*Grupo VI* — Vinte ratos albinos pesando 200 a 300 g foram infectados com cerca de 1.900 larvas de *S. ratti*.

Dez destes ratos foram separados para controle e os 10 restantes foram tratados com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) 8 dias após a infecção. Seis horas após o tratamento 2 ratos tratados e 2 contrôles foram autopsiados, sendo feito exames de fezes e do intestino delgado.

De 12 em 12 horas, até 48 horas, novos grupos de 2 ratos, tanto dos tratados como dos contrôles, foram autopsiados, realizando-se, também, os exames de fezes e do intestino delgado.

"Tiabendazol" — O "Tiabendazol" 2-(4'-tiazolil)-benzimidazole, nos foi cedido, gentilmente, em comprimidos, pelos Laboratórios Farmacêuticos Vicente Amato-Usafarma S.A. O "Tiabendazol" é muito pouco solúvel em água, mas foi facilmente aplicado nos ratos por via oral, triturando-se os comprimidos e ajuntando-se a eles um pouco de goma arábica em pó, de modo a obter-se uma suspensão homogênea.

*Obtenção das fêmeas partenogênicas* — Em todos os ratos autopsiados foram feitos exames do intestino delgado, pelo método descrito por McGEF, RUSSOMANO & SANDGROUND<sup>4</sup> para a recuperação de fêmeas partenogênicas de *S. ratti*.

## RESULTADOS

A média de fêmeas partenogênicas, recuperadas nos ratos tratados 3 horas após a infecção e autopsiados 6 dias após o tratamento, foi de 8,5% e dos ratos contrôles de 7,4% em relação ao número de larvas inoculadas (Quadro I, grupo 1).

Nos ratos normais tratados com "Tiabendazol", infectados 5 dias após o tratamento e sacrificados 5 dias após a infecção, a média de fêmeas partenogênicas recuperadas foi de 11,9% (Quadro I, grupo 2).

Nos ratos tratados com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) 8 dias após a infecção e sacrificados 6 dias após o término do tratamento, a média de fêmeas partenoge-

QUADRO I

Ratos inoculados com *Strongyloides ratti* e tratados com dose de 50 mg/kg de "Tiabendazol"

Grupo	Condições de tratamento	Animais tratados				Animais controles			
		Nº de animais inoculados	Nº de larvas inoculadas	Fêmeas recuperadas		Nº de animais inoculados	Nº de larvas inoculadas	Fêmeas recuperadas	
				Nº médio	%			Nº médio	%
1	Tratados 3 horas após a infecção (dose única) .....	10	1.200	102	8,5	5	1.200	89	7,4
2	Cinco dias antes da infecção (dose única) .....	5	1.200	143	11,9	5	1.200	89	7,4
3	Tratados 8 dias após a infecção (dose única) .....	10	1.200	1	0,08	5	1.200	89	7,4
4	Tratados 8 dias após a infecção (dose única) .....	5	1.800	—	—	5	1.800	213	11,8
5	Tratados 8 dias após a infecção, com dose diária de 50 mg/kg, durante 2 dias .....	5	1.800	0,2	0,01	5	1.800	213	11,8

QUADRO II

Grupo 6 — Ratos infectados com média de 1.900 larvas de *Strongyloides ratti* e tratados com dose única de "Tibendazol" (50 mg/kg) 8 dias após a infecção. Sacrificados a partir de 6 até 48 horas após o tratamento

Horas após o tratamento	Ratos sacrificados									
	Tratados					Contróles				
	Nº de ratos	Fêmeas recuperadas			Exame de fezes	Nº de ratos	Fêmeas recuperadas			Exame de fezes
		1º rato	2º rato	Média			1º rato	2º rato	Média	
6	2	135	37	86 (4,5%)	Positivo	2	40	291	165 ( 8,6%)	Positivo
12	2	—	—	—	Positivo	2	278	81	179 ( 9,4%)	Positivo
24	2	—	—	—	Positivo	2	507	266	386 (20,0%)	Positivo
36	2	—	—	—	Positivo	2	178	398	288 (15,1%)	Positivo
48	2	—	—	—	Negativo	2	230	198	214 (11,2%)	Positivo

néticas recuperadas foi de 0,08% e nos controles de 7,4% (Quadro I, grupo 3).

Ratos infectados com 1.800 larvas e tratados 8 dias após a infecção com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) foram sacrificados 8 dias após o tratamento, não sendo encontrada nenhuma fêmea partenogética, ao passo que nos ratos controles o número médio de fêmeas recuperadas foi de 213 que corresponde a 11,8% das larvas inoculadas (Quadro I, grupo 4).

Outro grupo de ratos também infectados com cerca de 1.800 larvas foi submetido ao tratamento com dose diária de "Tiabendazol" (50 mg/kg) durante 2 dias. Oito dias após o tratamento, os ratos foram sacrificados e a média de fêmeas partenogéticas recuperadas foi de 0,01%, enquanto nos ratos controles foi de 11,8% (Quadro I, grupo 5).

Em ratos tratados com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg) e sacrificados 6 horas após o tratamento, a média de fêmeas partenogéticas foi de 4,5%, enquanto nos controles foi de 8,6%; nos animais sacrificados de 24 a 48 horas, não foram encontradas fêmeas partenogéticas. Dados mais detalhados estão contidos no Quadro II e na Fig. 1.

## DISCUSSÃO

BROWN & col.<sup>2</sup> foram os primeiros a assinalar a atividade anti-helmíntica do "Tiabendazol", tendo, em seguida, vários autores (GORDON<sup>3</sup>; SANTOS<sup>apud 6</sup>; ORSINI SCARDOELLI<sup>apud 6</sup>) empregado esse composto em verminoses de animais. Baseados nesses dados, VILELA & col.<sup>6</sup> usaram, com sucesso, o "Tiabendazol" na terapêutica de casos humanos infectados pelo *Strongyloides stercoralis*. Como se pode observar, a atividade dessa droga não foi assinalada, a exemplo do que ocorreu com a ditiazanina (SWARTZWELDER<sup>5</sup>), a partir de experiências em animais com estrongilidose experimental. O extenso emprego do *S. ratti* na triagem de drogas para a estrongilidose justifica o ensaio do "Tiabendazol" em ratos a fim de se estudar a concordância dos dados humanos e experimentais, o que foi comprovado pelos nossos dados.

A julgar-se pelos dados de SWARTZWELDER<sup>5</sup> e de BRENER & CHAIA<sup>1</sup>, o "Tiabendazol" mostrou-se superior, pelo menos do ponto de vista experimental, ao iodeto de ditiazanina, já que é capaz, com uma única dose, de erradicar a infecção no rato. Devemos chamar a atenção para a menor toxicidade do "Tiabendazol" nos ratos, os quais suportaram, sem efeito aparente, doses tão altas

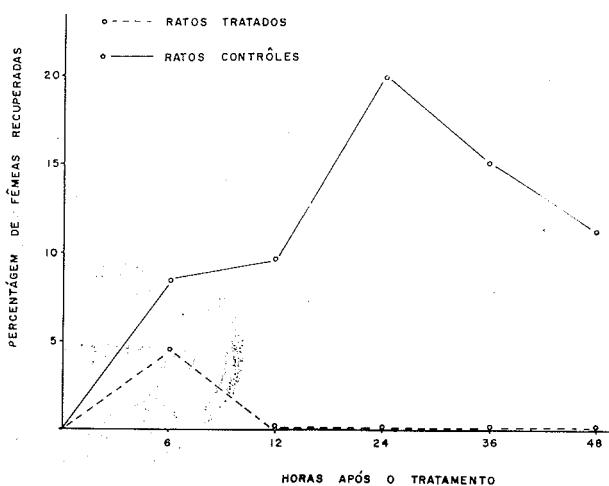


Fig. 1 — Número de fêmeas parasitas de *S. ratti*, recuperadas do intestino de animais controles e tratados, com dose única de "Tiabendazol" (50 mg/kg), sacrificados 6, 12, 24 e 48 horas após o tratamento.

quanto 1 g/kg de peso. Destaque-se, ainda, a rapidez com que o "Tiabendazol" age, eliminando, em cerca de 12 horas, a totalidade das fêmeas, embora, aparentemente, seja inativo em relação aos ovos e larvas do parasito. Um outro aspecto interessante, com possíveis repercussões sobre o problema da terapêutica humana, reside na inatividade da droga na fase pré-patente da doença.

#### SUMMARY

*Pharmacological activity of "Thiabendazole" [2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole] in rats experimentally infected with S. ratti.*

The drug was used in a single dose at the rate of 50 mg/kg. The activity of the drug in experimental strongyloidiasis was clearly demonstrated by the complete and rapid elimination of the parthenogenetic females from the intestine of the treated animals, within 12 hours.

The drug did not show, however, any effect on the larval forms of the parasite or on the prepatent infection.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Laboratórios Farmacêuticos Vicente Amato-Usafarma S.A. pela gentileza de nos ter fornecido o "Tiabendazol" para as experiências deste trabalho.

#### REFERÊNCIAS

1. BRENER, Z. & CHAIA, G. — Isolamento e manutenção do *Strongyloides ratti* (Sandground, 1925) em condições de laboratório. Rev. brasil. Biol. 20:447-451, 1960.
2. BROWN, H. D.; MATZUK, A. R.; ILVES, I. R.; PETERSON, L. H.; HARRIS, S. A.; SARETT, L. H.; EGERTON, J. R.; YAKSTIS, J. J.; CAMPBELL, W. C. & CUCKLER, A. C. — Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new antibiotic. J. Amer. chem. Soc. 83:1764-1765, 1961.
3. GORDON, H. McL. — Thiabendazole, a highly effective anthelmintic for sheep. Nature, London 191:1401-1410, 1961.
4. McGEF, G.; RUSSOMANO, R. & SANDGROUND, J. H. — An expeditious method for counting trichostrongylids and other helminths of the small intestine. J. Parasitol. 43:315-317, 1957.
5. SWARTZWELDER, J. C.; MUHLEISEN, J. P.; ABADIE, S. H.; FRYE, W. W.; JONES, C. A.; ROBERTSON, P. E. & HEBERT, J. F. — Therapy of strongyloidiasis with dithiazanine. Arch. int. Med. 101:658-661, 1958.
6. VILELA, M. P.; RODRIGUES, L. D.; CAPPELL, J. I.; BRANDÃO, J. A.; MARTIRANI, I. & ZUCATO, M. — O emprêgo do Tiabendazol no tratamento da estrogiloidiase e de outras parasitoses humanas. Hospital, Rio de Janeiro 62:691-710, 1962.

Recebido para publicação em 10 fevereiro 1963.

