

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TERAPÊUTICA DO ALBENDAZOL EM RATOS EXPERIMENTALMENTE INFECTADOS COM STRONGYLOIDES VENEZUELENSIS

Vicente AMATO NETO (1), Pedro Luiz Silva PINTO (2), Antonio Augusto Baillet MOREIRA (2), Rubens CAMPOS (2), Eunice José de SANT'ANA (2), Eduardo Virgílio LEVAI (2), Lilliana Aparecida Araújo PADILHA (2) e Clovis Kiomitsu TAKIGUTI (3)

RESUMO

Com a finalidade de demarcar mais precisamente o espectro de ação do albendazol, foi estudada a atividade terapêutica desse anti-helmíntico em ratos experimentalmente infectados com *Strongyloides venezuelensis*, tendo sido usada, como termo de comparação, a ação do cambendazol e do mebendazol, dois outros benzimidazólicos. Os três compostos mostraram-se eficientes quando utilizadas doses únicas de 6,75, 12,5, 25 e 50 mg/kg, pois motivaram desaparecimento total das formas adultas no intestino. Com a posologia de 5 mg/kg sucederam porcentagens médias de reduções dos números de vermes de 87%, 98% e 80%, respectivamente, como decorrência do emprego do albendazol, do cambendazol e do mebendazol, traduzindo superioridade da segunda droga citada.

UNITERMOS: Estrongiloidíase — *Strongyloides venezuelensis* — Infecção experimental em ratos — Tratamento — Albendazol

INTRODUÇÃO

A partir de 1980 o albendazol (metil 5-proiltiobenzimidazol-2-carbamato) passa a ser considerado perspectiva promissora na terapêutica de helmintíases humanas^{13,14,17,18,19}.

Observações realizadas para verificar a eficácia desse composto e demarcar precisamente o espectro de ação a ele pertinente, permitiram apreciação satisfatória e conclusiva relativamente à ancilostomíase, à escuridíase, à enterobíase e à tricocefaliase^{2,3,5,6,8,9,10,12,16}. Todavia, as opiniões sobre a estrongiloidíase foram discordantes, de molde a não permitir posição definitiva, como mormente os informes de AMATO NETO & col.⁴ e de ROSSIGNOL & MAISON-NEUVE²⁰ evidenciaram, marcando clara contra-

dição, a despeito da adoção de uma mesma conduta. Daí a validade do objetivo desta investigação que, experimentalmente, por meio de modelo calcado na infecção de ratos pelo *Strongyloides venezuelensis* (BRUMPT, 1934) procura situar os atributos da substância em questão, confrontada com outras, ou seja, o cambendazol e o mebendazol, efetivas contra a estrongiloidíase murina¹⁵.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos ratos albinos com peso corporal médio de 150 g, procedentes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Laboratório de Investigação Médica — Parasitologia, São Paulo, Brasil.

(1) Chefe do Laboratório de Investigação Médica — Parasitologia

(2) Membro do Laboratório de Investigação Médica — Parasitologia

(3) Professor-livre-docente do Departamento de Medicina Preventiva, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Isolamos a cepa de *S. venezuelensis* a partir de *Rattus norvegicus*, capturados pelo Departamento de Controle de Zoonoses e Vigilância Sanitária, da Prefeitura do Município de São Paulo. A propósito, adotamos a metodologia indicada por BRENER & CHAIA⁷ para obtenção do *S. ratti*.

Usamos os seguintes antiparasitários: albendazol (comprimido com 400 mg; lote exp. 08; "Searle do Brasil S/A"); mebendazol (sal puro, cedido por G. Chaia); cambendazol (suspensão com 6 mg/ml; lote 7 170; adquirido no comércio — "Cambem, Ceil — Divisão Farmacêutica Lafi"). Juntamos água aos dois primeiros e, à preparação resultante adicionamos pequena quantidade de goma arábica em pó, para facilitar a homogeneidade.

Dividimos os animais em grupos de três e inoculamos em todos, pela via subcutânea, 500 larvas filarióides de *S. venezuelensis*.

Os esquemas corresponderam a 5, 6,75, 12,5, 25 e 50 mg/kg no que tange aos três anti-helmínticos, administrados oralmente, em dose única, no oitavo dia após a infecção. Como controle, mantivemos ratos não tratados.

A avaliação da eficácia teve base na pesquisa das fêmeas partenogênicas na parede intestinal. Para isso, sacrificamos os roedores no décimo-segundo dia depois da infecção e retiramos os quinze centímetros iniciais do intestino delgado. Com o auxílio de fio amarrado em uma das extremidades e de bastão fino de madeira exteriorizamos a mucosa intestinal. Colocamos o fragmento invertido em um tubo de ensaio (25 x 16 cm) com água a 42°C e, decorrida uma hora, centrifugamos o líquido e examinamos o sedimento por meio de microscópio entomológico, contando o número de vermes, quando presentes. A média de fêmeas recuperadas nos grupos de animais tratados com cada um dos diferentes medicamentos foi processada estatisticamente, pelo teste de neuman-Keuls, através de análise de variância, com estudos dos contrastes²².

RESULTADOS

Os resultados atinentes às três drogas indicaram comportamentos similares, se consideradas as doses de 6,75, 12,5, 25 e 50 mg/kg, que

promoveram desaparecimento total das formas adultas. Por seu turno, a quantidade de 5 mg/kg permitiu verificar atividades de 87%, 98% e 80% do albendazol, do cambendazol e do mebendazol, respectivamente, traduzindo essas taxas reduções médias dos números de fêmeas partenogênicas recolhidas dos animais tratados, servindo como comparação o valor congênere correspondente às recuperadas no grupo controle e, precisamente, estipulado como 33, tido então como 100% para fins de cotejo. Essas constatações encontram-se assinaladas nos Quadros I e II e o que comprovamos com a posologia por último comentada, para cada um dos três compostos, ensejou a análise estatística proposta, com necessidade, previamente ao teste, de efetuar a transformação $X' = \sqrt{X + 0,5}$, sendo X' o valor da variável transformada e X o da original. A análise de variância revelou que as médias de fêmeas recuperadas, quando consideradas duas a duas, não são iguais ($F_{3,8} = 37,28$). O teste de intervalo múltiplo indicou que os contrastes controle-cambendazol, controle-albendazol, controle-mebendazol, mebendazol-cambendazol e albendazol-cambendazol são estatisticamente significantes ao nível de 5%, enquanto que o mebendazol-albendazol mostrou que as médias são iguais ao mesmo nível de 5%²².

QUADRO I

Atividade de três medicamentos anti-helmínticos na infecção experimental de ratos pelo *Strongyloides venezuelensis*: porcentagem de redução do número de vermes recuperados no intestino após tratamento

Dose única (mg/kg)	Porcentagem		
	Albendazol	Cambendazol	Mebendazol
5	87	98	80
6,75	100	100	100
12,5	100	100	100
25,5	100	100	100
50	100	100	100

DISCUSSÃO

A despeito das reconhecidas limitações das tentativas de extrapolar dados advindos de análises experimentais, acerca o valor terapêutico de drogas, a disponibilidade de modelo para a strongiloidiase tem contribuído, nesse campo, de maneira eficiente e econômica, para registrar deduções aproveitáveis^{11,15}. Em espe-

Q U A D R O II

Atividade de três medicamentos anti-helmínticos na infecção experimental de ratos pelo *Strongyloides venezuelensis*: número médio de vermes recuperados no intestino após uso de dose única de 5 mg/kg, em comparação com o sucedido em animais não tratados

Medicamento	Número médio e porcentagem de vermes recuperados	Porcentagem de redução do número de vermes recuperados
Albendazol	4,3 (13)	87
Cambendazol	0,6 (2)	98
Mebendazol	6,6 (20)	80
Não tratados	33 (100)	—

Três animais constituíram cada um dos quatro grupos

cial quanto ao albendazol e sua posição frente à verminose humana em apreço, os fatos até agora enunciados geraram contradições provavelmente por terem os pesquisadores recorrido a metodologias diferentes. Essa circunstância e a ausência de especulações que delimitem os atributos desse remédio em confronto com outros benzimidazólicos já avaliados em hospedeiro murino, justificaram a presente mensuração da capacidade dele, em paralelo com a do cambendazol e do mebendazol.

As deduções que apresentamos referem-se à ação dos compostos na parasitose em fase patente, uma vez que a infecção pelo *S. venezuelensis* tem período pré-patente de aproximadamente quatro dias e a administração deles teve lugar no oitavo dia²¹. Assim, foi-nos possível comprovar que com dosagens superiores a 5 mg/kg houve desempenho semelhante das três substâncias, evidenciado pelo desaparecimento total das fêmeas partenogênicas na parede intestinal. Contudo, quando escolhida a quantidade de 5 mg/kg ficou evidente que o cambendazol mostrou-se superior, situando-se o albendazol e o mebendazol em posição menos proeminente, consoante o processamento estatístico e o que a terapêutica clínica já comprovou¹. Valorizadas devidas ressalvas, é lícito insinuar que tais constatações possam ser reportadas para a estrogiloidíase humana.

Debelar a verminose em foco é intento hoje bastante relevante, uma vez que ela, ao lado de outros percalços, gera comprometimentos orgânicos graves, claramente evidenciados na doença disseminada, manifesta como fruto da influência de vários fatores e, outrossim, de

imunodepressão de diferentes naturezas, entre as quais situam-se a medicamentosa, a instituída após transplante de órgãos e a da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Considerada essa ponderação, pode-se enfatizar devidamente o propósito maior da pesquisa que relatamos.

SUMMARY

Evaluation of the activity of albendazole in the therapy of experimentally-infected rats

In order to settle the precise spectrum of activity of albendazole, its efficacy was tested in the treatment of *Strongyloides venezuelensis* in experimentally-infected rats. The results were compared to those obtained with two other benzimidazole derivatives, cambendazole and mebendazole. The three compounds were shown to be effective in eradicating intestinal adult worms completely, when single doses of 6.25, 12.5, 25 of 50 mg/kg were used. However when smaller doses were employed (5 mg/kg) worm burdens were reduced in 87%, 98% and 80% by albendazole, cambendazole and mebendazole respectively.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; SINTO, T.; PEDRO, R. J.; LEVI, G. C.; TSUKUMO, M. K. K.; MORAES, V. M. C. & CORREIA, L. L. — Nossas observações iniciais sobre a eficácia do cambendazole no tratamento da estrogiloidíase. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 20: 161-163, 1978.
2. AMATO NETO, V.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; LAZZARO, E. S. M.; CHIARAMELLI, M. C. G.; CASTILHO, V. L. P.; GOMES, A. E. C. & PINTO, P. L. S. — Tratamento da ancilostomíase por meio do albendazol. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 25: 42-46, 1983.
3. AMATO NETO, V.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; LAZZARO, E. S. M.; CHIARAMELLI, M. C. G.; PINTO, P. L. S.; NISHIOKA, S. A.; LEITE, R. M. & SILVA, G. R. — Tratamento da ancilostomíase, ascariíase e tricocefaliase por meio do albendazol ou do mebendazol. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 25: 294-299, 1983.
4. AMATO NETO, V.; MOREIRA, A. A. B.; CHIARAMELLI, M. C. G.; LEME, J. M. T. P.; CHIARAMELLI, D. R.; CAMPOS, R.; PINTO, P. L. S.; SANT'ANA, E. J. & ROCHA, S. — Demarcação da atividade anti-helmíntica do albendazol: estudo referente à estrogiloidíase humana. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 27: 95-98, 1985.

5. AMATO NETO, V.; CASTILHO, V. L. P.; MOREIRA, A. A. B.; SANT'ANA, E. J.; PINTO, P. L. S.; CAMPOS, R. & PADILHA, L. A. A. — Eficácia do albendazol no tratamento da enterobíase. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 27: 143-144, 1985. (Apresentado no 10th International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Manila, Filipinas, 1980).
6. BARANSKI, M. C.; SILVA, A. F. & GUIMARÃES, L. M. — Tratamento das helmintíases intestinais pelo albendazole, novo antihelmíntico do grupo dos benzimidazóis. Estudo duplo cego. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 18., Ribeirão Preto, 1982. Programa e resumos. Ribeirão Preto, Gráfica São Francisco, 982. p. E19.
7. BRENER, Z. & CHAIA, G. — Isolamento e manutenção do "*Strongyloides ratti*" (Sandground, 1925) em condições de laboratório. *Rev. bras. Biol.*, 20: 447-451, 1960.
8. CAMILLO-COURA, L.; SOLI, A. S. V. & WILLCOX, H. P. F. — Ensaio com o albendazole no tratamento das helmintíases intestinais em crianças. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 19., Rio de Janeiro, 1983. Programa e resumos. Rio de Janeiro, Imprinta, 1983. res. n.º 257, p. 114.
9. CAMILLO-COURA, L.; SOLI, A. S. V.; LIMA, N. S.; PEIXOTO, T. C. & WILLCOX, H. P. F. — Tratamento das helmintíases intestinais com albendazole. Estudo duplo-cego. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 19., Rio de Janeiro, 1983. Programa e resumos. Rio de Janeiro, Imprinta, 1983. res. n.º 258, p. 114.
10. CAMPOS, R.; MOREIRA, A. A. B.; CASTILHO, V. L. P.; AMATO NETO, V.; GUIZELINI, E. & PINTO, P. L. S. — Tratamento da ascariíase e da tricocefaliíase por meio do albendazol. *Arch. bras. Med.*, 57: 185-186, 1983.
11. CHAIA, G. — Atividade do 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol "Tiabendazol" em ratos experimentalmente infectados pelo *Strongyloides ratti*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 5: 154-159, 1963.
12. FERNANDES, P.; NASCIMENTO, J. L.; BARROSO JUNIOR, G. & SILVA, F. J. — Albendazole, nova conquista no tratamento das polihelmintíases. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 18., Ribeirão Preto, 1982. Programa e resumos. Ribeirão Preto, Gráfica São Francisco, 1982. p. E14.
13. GARIN, J. P.; MOJON, M.; PIENS, M. A. & ROSSIGNOL, J. F. — Albendazole efficacy on a long term follow up in patients with intestinal helminthiasis. (Apresentado no 10th International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Manila, Filipinas, 1980).
14. GARIN, J. P.; MOJON, M.; PIENS, M. A. & ROSSIGNOL, J. F. — Albendazole in the treatment of intestinal helminthiasis in humans: an Euro-African double blind multicenter trial. (Apresentado no 10th International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Manila, Filipinas, 1980).
15. GROVE, D. I. — *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis*: the effects of thiabendazole, mebendazole, and cambendazole in infected mice. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 31: 469-476, 1982.
16. MARCONDES, J.; MEIRA, D. A.; GUSHIKEN, T. & VILLAGA, E. C. — Tratamento das helmintíases intestinais com albendazol em indivíduos habitantes do Município de Humaitá, Estado do Amazonas. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 19., Rio de Janeiro, 1983. Programa e resumos. Rio de Janeiro, Imprinta, 1983. res. n.º 265, p. 117-118.
17. PENE, P. — The albendazole in treatment of intestinal parasitoses. (Apresentado no 10th International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Manila, Filipinas, 1980).
18. PENE, P.; MOJON, M.; GARIN, J. P.; COULAUD, J. P. & ROSSIGNOL, J. F. — Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 31: 263-266, 1982.
19. RODRIGUES, L. D.; MARTIRANI, I. & BRANDÃO, J. A. — Experimentação clínica com o albendazol, novo antihelmíntico do grupo dos benzimidazólicos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 16., Natal, 1980. Resumos. Natal, 1980. res. n.º 85.
20. ROSSIGNOL, J. F. & MAISONNEUVE, H. — Albendazole: placebo-controlled study in 870 patients with intestinal helminthiasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 77: 707-711, 1983.
21. WERTHEIM, G. — Growth and development of *Strongyloides venezuelensis* Brumpt, 1934 in the albino rat. *Parasitology*, 61: 381-388, 1970.
22. ZAR, J. H. — *Statistical Analysis*. London, Prentice-Hall, 1974. p. 151-155.

Recebido para publicação em 26/6/1985.