

TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL COM O TIABENDAZOL NA ESTRONGILOIDIASE

Geraldo CHAIA (1) e Aloisio Sales da CUNHA (2)

RESUMO

Em ratos infetados pelo *Strongyloides venezuelensis* a dose mínima de tiabendazol capaz de eliminar grande número de parasitas foi de cerca de 5 mg/kg. Essa dose, dada durante 10 dias consecutivos, reduziu em 99,2% a população de fêmeas partenogênicas. Como é sabido o tiabendazol não tem nenhuma ação sobre a fase pré-patente da infecção e desta maneira, torna-se muito difícil erradicar o parasitismo nos casos de auto-infecção, a não ser quando seja adotado um esquema terapêutico prolongado. Baseados nos dados experimentais, foi estudado e proposto um novo esquema terapêutico com o tiabendazol para o tratamento de casos de auto-infecção na estrogiloidíase humana. Dois pacientes foram tratados com 50 mg/kg de tiabendazol e 48 horas após continuaram o tratamento tomando 5 mg/kg desta mesma droga, diariamente, durante 30 dias. Os pacientes não manifestaram nenhum efeito colateral durante o período de tratamento com a dose de 5 mg/kg. O controle terapêutico foi feito com 12 exames de fezes realizados pelo método de Baermann modificado por MORAES, até 3 meses após o tratamento. Em ratos infetados pelo *S. venezuelensis* não foi encontrada imunidade após o tratamento. Se os dados experimentais obtidos em ratos forem aplicáveis aos casos humanos, acreditamos que na auto-infecção humana o número de novos vermes provenientes de uma reinfecção deverá ser bem reduzido, uma vez que os já existentes anteriormente à auto-infecção poderão também proporcionar imunidade.

INTRODUÇÃO

A auto-infecção na estrogiloidíase humana, tem preocupado vários pesquisadores, desde o trabalho de GAGE⁵, o qual encontrou, pela primeira vez, larvas infetantes de *Strongyloides stercoralis* no escarro de um indivíduo infetado por este helminto. Recentemente, ANDRADE & GOMES¹ encontraram em 13 casos fatais, larvas de *S. stercoralis* em vários órgãos dos casos autopsiados.

O tiabendazol, estudado pela primeira vez por VILELA & col.¹⁰ e posteriormente por

FRANZ⁴, foi de grande alcance para a terapêutica da estrogiloidíase humana. Entretanto, CHAIA³ demonstrou que o tiabendazol não tem ação sobre as larvas de *Strongyloides ratti* mesmo no período pré-patente da infecção, razão pela qual tornar-se-ia muito difícil a cura dos casos de auto-infecção com dose única deste medicamento.

No presente trabalho, baseado em observações experimentais, foi proposto um novo esquema terapêutico com o tiabendazol para

Trabalho apresentado em reunião da Sociedade de Helminologia, na Universidade de Maryland, Bethesda, U.S.A., 16 de dezembro de 1964

- (1) Instituto Nacional de Endemias Rurais — Centro de Pesquisas de Belo Horizonte. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
- (2) Livre-docente da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais — Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

o tratamento de casos de auto-infecção na estrogiloidíase humana. Também foi estudada a imunidade após o tratamento em ratos parasitados pelo *Strongyloides venezuelensis*.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta e oito ratos albinos, pesando de 150 a 200 g, foram infetados por via subcutânea, com 1.500 larvas de *S. venezuelensis*, provenientes de uma cepa isolada de *Rattus rattus norvegicus* e mantida em laboratório. Foram separados 24 ratos e divididos em 6 grupos de 4. O primeiro grupo tomou uma única dose de 5 mg/kg de tiabendazol; o segundo 3 doses de 5 mg/kg e o 3.º, 4.º, 5.º e 6.º grupos tomaram respectivamente 5, 7, 9 e 10 doses de 5 mg/kg da droga. Os outros 24 ratos foram tomados como contrôles. Quarenta e oito horas após o término do tratamento, os ratos foram sacrificados e os vermes contados pelo método de McGEE & col.⁶. Os ratos contrôles também foram sacrificados na mesma época e os vermes contados pelo mesmo método.

Verificação da imunidade após o tratamento — Vinte ratos pesando 150 a 200 g foram infetados por via subcutânea com 1.500 larvas de *S. venezuelensis* e divididos em 4 grupos de 5. Os ratos pertencentes ao primeiro grupo (grupo 1) foram tratados com uma única dose de 50 mg/kg de tiabendazol, 10 dias após a inoculação. Os ratos pertencentes aos outros grupos (2, 3 e 4 grupos) também foram tratados com 50 mg/kg de tiabendazol, modificando-se apenas a época do tratamento que foi respectivamente aos 18, 30 e 40 dias após a inoculação. Oito dias depois do tratamento, todos os ratos pertencentes aos grupos acima citados, foram infetados com 1.500 larvas por via subcutânea. Ao mesmo tempo, ratos do mesmo pêso, foram infetados com a mesma amostra e o mesmo número de larvas, os quais foram tomados como contrôles. Dez dias após a reinfecção, os ratos reinfetados (grupo A) e os contrôles (grupo B), foram sacrificados e os vermes contados.

Reinfecção em ratos parasitados — Dezesesseis ratos pesando 150 a 200 g foram infetados com 1.500 larvas de *S. venezue-*

lensis. Oito dias após a infecção, foram tratados com dose diária de 5 mg/kg durante 3 dias. Três dias após o tratamento, 5 deles foram sacrificados e os vermes contados. Os 11 restantes, foram reinfetados com 2.000 larvas de *S. venezuelensis* e, na mesma época, 4 ratos do mesmo pêso foram também infetados com a mesma amostra e o mesmo número de larvas, a fim de servirem como contrôles. Oito dias após a reinfecção todos os ratos foram sacrificados e os vermes contados.

RESULTADOS

A média de fêmeas partenogênicas recuperada no grupo de ratos tratados apenas com uma dose de tiabendazol (5 mg/kg), foi de 5,1%, enquanto o percentual de vermes obtido no grupo de ratos contrôles foi de 9,2%. Nos ratos pertencentes aos grupos que tomaram 3, 5 e 7 doses de tiabendazol, os percentuais de vermes recuperados foram respectivamente de 1,8%, 0,6% e 0,7% (Tabela I).

Nos dois últimos grupos de ratos que tomaram 9 e 10 doses de tiabendazol, os percentuais de vermes recuperados, foram os mesmos (0,8%). Os percentuais de vermes encontrados nos ratos foram tirados em relação ao número de larvas infetantes injetadas. Dados mais detalhados estão contidos na Tabela I.

Verificação da imunidade após o tratamento — Nos ratos pertencentes ao grupo 1, o percentual de vermes recuperados foi de 30,0%, enquanto que nos contrôles, foi de 27,0%. Nos ratos pertencentes aos grupos 2, 3 e 4 os percentuais de vermes recuperados foram respectivamente de 40,0%, 31,0% e 39,0%. Nos ratos contrôles (grupo B) pertencentes aos grupos 2, 3 e 4, os percentuais de vermes recuperados foram de 65,0%, 36,0% e 45,0% (Tabela II).

Reinfecção em ratos parasitados — O percentual de fêmeas partenogênicas recuperado nos ratos reinfetados foi de 11,2%, enquanto que nos ratos contrôles infetados com o mesmo número de larvas, foi de 86,5%. Em 5 ratos tratados apenas com 3 doses de 5 mg/kg de tiabendazol, o percentual de vermes recuperados foi de 1,8% (Tabela III).

TABELA I

Ratos infetados com 1.500 larvas de *Strongyloides venezuelensis* e tratados com várias doses de tiabendazol (5 mg/kg)

Grupo	N.º de doses administradas (5 mg/kg)	Ratos sacrificados					
		Tratados			Contrôles		
		N.º de ratos	Vermes recuperados *		N.º de ratos	Vermes recuperados *	
			N.º médio	% média		N.º médio	% média
1	1	4	77	5,1	4	139	9,2
2	3	4	27	1,8	4	201	13,4
3	5	4	10	0,6	4	155	10,3
4	7	4	11	0,7	4	138	9,2
5	9	4	13	0,8	4	176	11,7
6	10	4	13	0,8	4	146	9,7

* Ratos sacrificados e examinados 48 horas após o término do tratamento. Ratos controles foram examinados na mesma época.

TABELA II

Ratos infetados com 1.500 larvas de *Strongyloides venezuelensis* e tratados com 50 mg/kg de tiabendazol. Reinfetados com 1.500 larvas depois do tratamento

Grupo	N.º de ratos	Dia * da inoculação com 1.500 larvas	Dia * do tratamento com 50 mg/kg de tiabendazol	Dia * da segunda inoculação com 1.500 larvas	Dia * do exame dos ratos	Vermes recuperados		
						N.º médio	% média	
1	A	5	1	10	18	28	457	30
	B	5	18	—	—	28	415	27
2	A	5	1	18	26	36	614	40
	B	5	26	—	—	36	986	65
3	A	5	1	30	38	48	473	31
	B	5	38	—	—	48	547	36
4	A	5	1	40	48	58	593	39
	B	5	48	—	—	58	675	45

* — Dia da experiência
A — ratos submetidos à experiência
B — ratos controles

TABELA III

Ratos inoculados com 1.500 larvas de *Strongyloides venezuelensis*. Tratados com 3 doses de 5 mg/kg de tiabendazol e reinfetados com 2.000 larvas

Grupo de ratos	N.º de ratos	Dia * da inoculação	Dia * do tratamento com 5 mg/kg de tiabendazol	Dia * da reinfecção com 2.000 larvas	Dia * do exame dos ratos	Vermes recuperados	
						N.º médio	% média
1	5	1 (a)	8, 9, 10	—	13	27	1,8
2	11	1 (a)	8, 9, 10	13 (b)	21	224	11,2
3	4	13 (b)	—	—	21	1.730	86,5

* Dia da experiência
 (a) inoculados com 1.500 larvas
 (b) inoculados com 2.000 larvas

DISCUSSÃO

Como já é sabido o tiabendazol não tem ação na fase pré-patente da infecção, fato verificado por CHAIA³, em ratos infetados pelo *S. ratti*. É provável que o mesmo aconteça em indivíduos infetados pelo *S. stercoralis*, o que viria dificultar seriamente a terapêutica desta verminose, principalmente nos casos de auto-infecção. Por essa razão procuramos estudar a dose mínima de tiabendazol que tivesse ação sobre as fêmeas parasitárias e que pudesse ser administrada por período bem prolongado. Podemos verificar, na Tabela I, que 5 mg/kg de tiabendazol foram suficientes para reduzir grande parte de vermes de *S. venezuelensis*. CHAIA³ também verificou, em ratos, que 50 mg/kg de tiabendazol elimina praticamente todas as fêmeas parasitárias de *S. ratti*. Baseados nos dados experimentais obtidos em ratos, estamos sugerindo um esquema terapêutico para os casos humanos infetados pelo *S. stercoralis* e portadores de auto-infecção. O esquema proposto é o de uma dose única de 50 mg/kg de tiabendazol, seguido de 5 mg/kg de tiabendazol, dados diariamente durante 30 dias consecutivos. Esse esquema é justificado pelas seguintes razões: 50 mg/kg de tiabendazol elimina todas as fêmeas parasitárias presentes e 5 mg/kg são capazes de eliminar os novos vermes provenientes de larvas que ainda estariam no período pré-patente da infecção. No caso de auto-infecção humana,

se o tiabendazol não for administrado diariamente por período de 30 dias — provável período de incubação do *S. stercoralis* — nunca poderíamos eliminar o parasitismo que constantemente seria renovado por novas reinfecções, desde que o medicamento só atua sobre as fêmeas parasitárias localizadas na mucosa intestinal. Dois pacientes portadores de auto-infecção, foram tratados com o esquema acima referido e controlados até 3 meses após o tratamento com sucessivos exames parasitológicos de fezes, realizados pelo método de BAERMANN² modificado por MORAES⁷, sendo todos os exames negativos. Outro fato interessante foi a ausência de efeitos colaterais nestes indivíduos tratados pelo tiabendazol (5 mg/kg) durante 30 dias.

Ainda neste trabalho, procuramos estudar alguns aspectos imunitários em ratos experimentalmente infetados pelo *S. venezuelensis*. SANDGROUND⁸ encontrou gatos e cães refratários a uma nova infecção. SHELDON⁹ conseguiu imunizar ratos com larvas mortas de *S. ratti* suspensas em salina. No nosso caso, ratos tratados mesmo até 40 dias após a infecção e novamente infetados não se mostraram refratários a esta infecção (Tabela II). Entretanto, ratos já parasitados, quando reinfetados, mostraram uma pequena imunidade à reinfecção (Tabela III). Se os dados experimentais obtidos em ratos forem aplicáveis aos casos humanos, acreditamos que na auto-infecção humana o número de novos vermes provenientes de uma

reinfecção deverá ser bem reduzido, uma vez que os já existentes anteriormente à auto-infecção poderão também proporcionar imunidade.

SUMMARY

Experimental therapy with Thiabendazole in strongyloidiasis

The minimum dose of Thiabendazole which eliminated a great number of parasites was 5 mg/kg, given to rats infected with *Strongyloides venezuelensis*. The same dose given for 10 consecutive days reduced the number of partenogenetic females by 99.2%. It is known that Thiabendazole has no effect whatsoever upon the prepatent phase of the infection, therefore the eradication of the parasitism may be very difficult when auto-infection occurs, except using treatment over a long period of time. Accordingly a new treatment schedule, founded on experimental data was tested and is recommended for the treatment of autoinfections with Thiabendazole in human strongyloidosis. Two patients were treated first with 50 mg/kg of Thiabendazole and 48 hours later with 5 mg/kg of the same drug daily for 30 days. The patients did not have any complaint or signs of any side effect of the drug during the 30 days treatment. The control of the treatment was done by 12 fecal examinations during the three months following treatment. The fecal examinations was done according to the method of Baermann modified by MORAES.

In rats infected with *S. venezuelensis* no immunity was found after treatment. If the data obtained in experimentation with rats are applicable to human cases, it is to be expected that in human autoinfection, the number of worms resulting from a reinfection should be quite low, seeing that those already present before the autoinfection would have been able to produce immunity.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, A. Z. & GOMES, C. M. — Pathology of fatal Strongyloidiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 6:28-34, 1964.
2. BAERMANN, G. — *Eine einfache Methode zur Auffindung von Ankylostomum (Nematoden) Larven in Erdproben*. Mededel. mit. h. Geneesk. Lat. te Weltwreden-Feestbundel, Batavia, pp. 41-47, 1917.
3. CHAIA, G. — Atividade do 2-(4'-Tiazolil)-Benzimidazol "Tiabendazol" em ratos experimentalmente infectados pelo *Strongyloides ratti*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5: 154-159, 1963.
4. FRANZ, H. K. — Clinical trials with Thiabendazole against human Strongyloidiasis. *Amer. J. Trop. Med.* 12:211-214, 1963.
5. GAGE, J. G. — A case of *Strongyloides intestinalis* with larvae in the sputum. *Arch. Intern. Med.* 7:561-579, 1911.
6. MCGEE, G.; RUSSOMANO, R. & SANDGROUND, J. H. — An expeditious method for counting trichostrongylids and other helminths of the small intestine. *J. Parasit.* 43:315-317, 1957.
7. MORAES, R. G. — Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidose no Brasil. (Tese, Fac. Nac. Farm. Univ. Brasil). *Rev. S.E.S.P.* 1:507-624, 1947-1948.
8. SANDGROUND, J. H. — Some studies on susceptibility resistance and acquired immunity to infections with *Strongyloides stercoralis* (Nematoda) in dogs and cats. *Amer. J. Hyg.* 8:507-538, 1928.
9. SHELDON, A. J. — Some experimental studies on *Strongyloides ratti*. *Amer. J. Hyg.* 25:39-52, 1937.
10. VILELA, M. P.; RODRIGUES, D. L.; CAPEL, I. J.; BRANDÃO, A. J.; MARTIRANI, I. & ZUCATO, M. — O emprêgo do Tiabendazol no tratamento da estrogiloidose e de outras parasitoses humanas. *Hospital (Rio)* 62:691-710, 1962.

Recebido para publicação em 27/8/1965.