

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TERAPÊUTICA DO ALBENDAZOL SOBRE INFECÇÕES EXPERIMENTAL E HUMANA PELA HYMENOLEPIS NANA

Vicente AMATO NETO (1), Antonio Augusto Baillot MOREIRA (2),
Graça Maria Pinto FERREIRA (2), Sérgio Antonio Barbosa do NASCIMENTO (2), Luís MATSUBARA (2),
Rubens CAMPOS (2) & Pedro Luiz Silva PINTO (2)

RESUMO

Com o intuito de demarcar convenientemente o espectro de atividade do albendazol, no que diz respeito às helmintíases intestinais, foram efetuadas observações referentes à himenolepíase causada por *Hymenolepis nana*. Nesse contexto, duas ordens de investigações tiveram lugar: a) tratamento de camundongos, renovado depois de transcorridos dez dias, por meio de doses únicas de 25 mg/kg ou 50 mg/kg, sendo que 25 mg/kg de praziquantel e animais que não receberam os antiparasitários, serviram como controles; b) tratamento de crianças e adultos mediante uso de 400 mg cotidianamente, em três oportunidades consecutivas, com repetição após intervalo com duração de dez dias.

O estudo concernente aos animais revelou ineficácia do albendazol, pois sistematicamente houve verificação da persistência de vermes vivos no intestino. Por seu turno, só 10% dos indivíduos medicados puderam ser considerados curados. Portanto, pelo menos de acordo com a maneira como procedemos, o albendazol não se afirmou capaz de debelar satisfatoriamente a himenolepíase.

UNITERMOS: *Hymenolepis nana*; Infecções experimental e humana; Tratamento; Albendazol.

INTRODUÇÃO

Ocorreu, sem dúvida, sensível progresso no tratamento da himenolepíase humana devida à *Hymenolepis nana* com o uso do praziquantel, administrado em dose única. Em virtude de peculiaridades ligadas ao ciclo biológico desse helminto, do qual faz parte fase tecidual de evolução larvária, o emprego de outra posologia igual, após dez dias, mostrou-se mais eficiente, por serem atingidos os cestóides adultos em gerações sucessivas^{8, 10, 11}.

Desde a inclusão do albendazol no arsenal terapêutico pertinente às helmintíases intestinais, com obtenção de diferentes índices de efetividade medicamentosa quando consideradas as nematoidíases mais prevalentes em nosso meio, tornaram-se necessárias investigações destinadas a demarcar o correto espectro de ação desse composto e, em especial, o referente às cestoidíases. Neste particular, opiniões expressas em publicações sobre a atuação relacionada com hi-

Trabalho do Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(1) Chefe do Laboratório.

(2) Membro do Laboratório.

Endereço para correspondência: Prof. Vicente Amato Neto. Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia. Av. Dr. Arnaldo, 455. CEP 01246 — São Paulo, SP, Brasil.

menolepiase apontam resultados discordantes, não permitindo conclusão definitiva acerca do assunto^{1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15}. Nosso permanente interesse quanto ao tratamento de doenças parasitárias motivou a presente pesquisa, programada em duas fases, laboratorial e clínica, com o intuito de acrescentar experiência própria às comunicações prévias, de forma a tentar contribuir para melhor posicionamento a propósito da questão e favorecer trabalhos assistenciais de caráter prático.

MATERIAL E MÉTODOS

Em etapa experimental, usamos 40 camundongos Balb/C, machos, com 20 dias de idade, fornecidos pelo Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Infectamos esses animais, pela via oral, com 1 500 ovos viáveis de *H. nana* provenientes de macerado de proglotes derivados de ciclo mantido no Laboratório. A comprovação da efetividade decorreu da verificação da presença de ovos nas fezes, por meio do método de Willis, 14 dias após termos dado o inóculo.

Constituímos quatro grupos com igual número de camundongos, para tratá-los conforme está a seguir especificado: Grupo 1 — controle; Grupo 2 — 25 mg/kg de praziquantel; Grupo 3 — 25 mg/kg de albendazol; Grupo 4 — 50 mg/kg de albendazol.

Recorremos a dose única, no décimo-sexto dia subsequente à infecção. Aplicamos os fármacos (comprimidos de praziquantel — “Merck S. A. Indústrias Químicas”; albendazol — “Zentel”; “Laboratórios Smithkline-Enila Ltda.”) com o auxílio de sonda gástrica metálica, adaptada a seringa apropriada. Devidamente pesados, os compostos foram misturados com goma arábica em pó, para possibilitar adição a veículo aquoso e constituição de volume total que oscilou entre 0,2 ml e 0,4 ml, a partir de diluição inicial. Transcorridos dez dias, demos outra vez as porções já detalhadas de albendazol e praziquantel.

O critério de análise da eficácia dependeu da pesquisa de vermes adultos, vivos, quatro dias depois do segundo tratamento, mediante autópsia, retirada do intestino delgado e lavagem do mesmo em água corrente.

Empreendemos também investigação clínica, baseada em casuística formada por 30 pessoas, dos sexos feminino ou masculino e idades variáveis entre três e 54 anos. A himenolepiase, devida à *H. nana*, nesses indivíduos, foi diagnosticada por exame parasitológico das fezes, no máximo 30 dias antes de nossas prescrições. Os pacientes estavam sendo assistidos no Ambulatório da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em virtude de variadas enfermidades e, por vezes, uma ou mais parasitoses intestinais eram concomitantes. A posologia, nesta etapa que considerou especificamente o albendazol, correspondeu a 400 mg, ingeridas cotidianamente em seguida à primeira refeição, durante três oportunidades consecutivas; decorridos dez dias, procedemos a novo e idêntico tratamento.

Para averiguar o desempenho do remédio, levamos a efeito três exames de matérias fecais, sete, 14 e 21 dias depois de ultimadas as duas séries terapêuticas, por intermédio das técnicas de centrífugo-flutuação em sulfato de zinco, sedimentação espontânea em água e Willis, de acordo com recomendações estipuladas em compêndio especializado².

A possível ocorrência de efeitos colaterais atribuíveis à medicação mereceu a devida atenção.

RESULTADOS

Na etapa exclusivamente laboratorial, verificamos quanto ao Grupo 1 que em nove dos dez animais (90%) recuperamos vermes vivos do intestino; já no Grupo 2, detectamos 80% de curas, enquanto que nos Grupos 3 e 4 comprovamos sempre persistência da verminose.

A experimentação clínica, consoante o critério estimativo pré-estabelecido, revelou só três êxitos terapêuticos (10%) e 27 insucessos (90%). Positividade dos exames pós-tratamentos em algumas vezes ficou evidenciada em todas as amostras.

DISCUSSÃO

Em face ao exposto, ao albendazol não pudemos atribuir validade quando cogitada a elimi-

nação da himenolepiase em tela, tanto no estudo atinente aos camundongos como no que cumprimos com a participação de pessoas parasitadas, a despeito da repetição do tratamento. O praziquantel, por seu turno, teve utilidade claramente melhor nos roedores.

Nossas conclusões, pelo menos como trabalhamos, apoiam as de BARANSKI e col.⁶ e de SCHETTINO & ARTEAGA^{14, 15}, contrariando frontalmente as daqueles que julgaram o albendazol razoavelmente útil ao ser pretendida a cura da infecção por *H. nana*.

O que deduzimos requer ênfase, porque no Brasil a comercialização do albendazol infelizmente apontou qualidades exageradas, frisando espectro de ação anti-helmíntica não verídico, a respeito de helmintíases intestinais. Passou a ser o mais ativo frente à ancilostomíase, debela satisfatoriamente a ascaridíase e a enterobiase, mas não de igual forma a tricocefaliase, sem substanciar progresso com referência à estrogioidíase e à himenolepiase atribuível à *H. nana*.

SUMMARY

Evaluation of therapeutic activity of albendazole against experimental and human infection by *Hymenolepis nana*.

With the objective of knowing adequately the spectrum of activity of albendazole against intestinal helminthiasis, we made observations regarding hymenolepiasis caused by *Hymenolepis nana*. Two series of investigations were carried out: a) treatment of mice with single doses of either 25 or 50 mg/kg, repeated after ten days, using as controls animals treated with 25 mg/kg of praziquantel or not treated with any antiparasitic drugs; b) treatment of adults and children with 400 mg daily for three consecutive days, repeated after ten days.

The observations in animals have shown a lack of efficacy of albendazole, since persistence of live worms in the intestine was verified systematically. On the other hand, only 10% of the treated patients could be considered cured. Therefore, according to the procedures here described, this antiparasitic agent could not satisfactorily treat hymenolepiasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 enterobiase. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 27: 143-144, 1985.
2. AMATO NETO, V. & CORRÊA, L. L. — Exame parasitológico das fezes. São Paulo, Sarvier, 1980.
3. AMATO NETO, V.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; LAZZARO, E. S. M.; CHIARAMELLI, M. C. G.; CASTILHO, V. L. R.; 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.
4. AMATO NETO, V.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; LAZZARO, E. S. M.; CHIARAMELLI, M. C. G.; PINTO, P. L. S.; SILVA, G. R.; NISHIOKA, S. A. & LEITE, R. M. — Tratamento da ancilostomíase, ascaridíase e tricocefaliase por meio de albendazol ou do mebendazol. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 25: 294-299, 1983.
5. AMATO NETO, V.; PINTO, P. L. S.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; SANT'ANA, E. J.; LEVAI, E. V.; PADILHA, L. A. A. & TAKIGUTI, C. K. — Avaliação da atividade terapêutica do albendazol em ratos experimentalmente infectados com *Strongyloides venezuelensis*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 181-184, 1986.
6. BARANSKI, M. C.; SILVA, A. F. & GUIMARÃES, L. M. — Tratamiento de las helmintiasis intestinales con albendazol, un nuevo antihelmintico del grupo de los benzimidazoles. Estudio doble ciego. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 82-89, 1981.
7. CAMILO-COURA, L.; SOLI, A. S. V. & WILLCOX, H. P. F. — Ensayo con albendazol en el tratamiento de las helmintiasis intestinales de los niños. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 75-81, 1981.
8. CAMPOS, R.; BRESSAN, M. C. V. & EVANGELISTA, M. G. B. F. — Estudos sobre a ação do praziquantel em camundongos experimentalmente infectados com *Hymenolepis nana*. In: CONGRESSO DA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE PARASITÓLOGOS, 6., CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PARASITOLOGIA, 8. & JORNADA PAULISTA DE PARASITOLOGIA, 5., São Paulo, 1983. *Resumos*, p. 95.
9. CAMPOS, R.; MOREIRA, A. A. B.; CASTILHO, V. L. P.; AMATO NETO, V.; GUIZELINI, E. & PINTO, P. L. S. — Tratamento da ascaridíase e da tricocefaliase por meio do albendazol. *Arq. bras. Med.*, 57: 185-186, 1983.
10. CAMPOS, R.; MOREIRA, A. A. B.; PINTO, P. L. S.; AMATO NETO, V.; LEITE, R. M. & SANT'ANA, E. J. — Tentativa de controle da himenolepiase devida à *Hymenolepis nana* por meio do praziquantel, em coletividade semifechada. *Rev. Saúde públ. (S. Paulo)*, 18: 491-494, 1984.
11. CARVALHO, S. A.; CAMPOS, R.; AMATO NETO, V. & CASTILHO, V. L. P. — Tratamento, por meio do praziquantel, da infecção humana devida à *Hymenolepis nana*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23: 79-81, 1981.

12. CRUZ, H. L.; TELLO, R.; MAYOLO, A. A.; CAMPOS, M.; GUERRA, H. & SOTO, J. — Ensayo terapéutico controlado de albendazol en helmintiasis intestinal. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 104-109, 1981.
13. ROSSIGNOL, J. F. — Albendazol: estudios clínicos realizados en Francia e Africa Occidental. Informe sobre 1,034 casos. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 117-125, 1981.
14. SCHETTINO, P. M. S. & ARTEAGA, I. H. — Ensayo clínico doble ciego con albendazol en México. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 90-95, 1981.
15. SCHETTINO, P. M. S. & ARTEAGA, I. H. — Tratamiento abierto de himenolepiasis con albendazol. *Comp. Invest. Clín. latinoamer.*, 1 (Supl. 1): 96-98, 1981.

Recebido para publicação em 14/9/1989.