

TRATAMENTO DA INFECÇÃO EXPERIMENTAL DE RATOS POR *Strongyloides venezuelensis*, MEDIANTE USO DA IVERMECTINA E DO LEVAMISOL INJETÁVEIS

Rubens CAMPOS (1), Pedro Luiz Silva PINTO (1), Vicente AMATO NETO (1), Luis MATSUBARA (1),
Akimi MIYAMOTO (1), Silvino Alves de CARVALHO (2), Clóvis Kiomitsu TAKIGUTI (3) &
Antonio Augusto Baillet MOREIRA (1)

RESUMO

Para tratamento da estrogiloidíase humana disseminada são desejáveis medicamentos eficientes em debelar o parasitismo por larvas e vermes adultos e, aplicáveis também pela via parenteral, para contornar dificuldades motivadas pelo estado de determinados pacientes. Por isso, foi realizado estudo baseado na infecção experimental de ratos pelo *Strongyloides venezuelensis* e administração de ivermectina ou de levamisol injetáveis.

Os dois fármacos mostraram-se ativos quando usados em doses únicas, de 0,2 a 0,5 mg/kg e 26 mg/kg, respectivamente, de ivermectina e levamisol, sendo que o primeiro revelou discreta superioridade para a fase larvária enquanto o segundo, para os helmintos adultos. Assim, ficaram delineadas promissoras perspectivas para aprimoramento da terapêutica capaz de beneficiar pacientes com infecção generalizada, comumente grave, devida ao *Strongyloides stercoralis*.

UNITERMOS: *Strongyloides venezuelensis* — Infecção experimental de ratos; Tratamento — Ivermectina e levamisol injetáveis.

INTRODUÇÃO

Para tratamento da estrogiloidíase humana os dois medicamentos mais eficientes, hoje disponíveis, são o tiabendazol e o cambendazol. O segundo fármaco citado proporciona maiores porcentagens de curas e é melhor tolerado pelos pacientes, possuindo ainda a vantagem suplementar de emprego através de dose única⁹.

Esses anti-helmínticos em geral prestam conveniente auxílio no sentido de eliminar a in-

fecção pelo *Strongyloides stercoralis*, quando a verminose assume aspectos clínicos diversos, mas nem sempre são eficazes se o processo corresponde à forma disseminada, presente em várias circunstâncias, mormente em determinados indivíduos imunodeprimidos^{8,10}.

Nessa condição de parasitose generalizada é preciso tentar eliminar os helmintos adultos e, também, procurar atuar sobre as larvas que

Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Av. Dr. Arnaldo, 455, CEP 01246 São Paulo, SP., Brasil.

(1) Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia, HC/FMUSP.

(2) Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(3) Departamento de Medicina Preventiva, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

se encontram migrando em diferentes tecidos. Além disso, nos eventos que envolvem tal gravidade, vômitos ocorrem frequentemente, dificultando ou impedindo o uso de remédios pela via oral.

Por isso, pareceu-nos adequado e oportuno avaliar se a ivermectina e o levamisol, antiparasitários úteis em Medicina Veterinária, podem debelar a infecção experimental de ratos pelo *Strongyloides venezuelensis*^{1,12}. Assim procedemos, com o fito de delinear futura aplicabilidade desses compostos, administrados parenteralmente, na terapêutica da estrogiloidíase humana disseminada.

A ivermectina e o levamisol injetáveis são indicados para beneficiar animais de múltiplas espécies, acometidos de ectoparasitoses ou infectados por certos tipos de nematóides. Convém frisar que esses medicamentos agem em distintas etapas do desenvolvimento dos parasitas^{2,4,9,10}.

MATERIAL E MÉTODOS

Os elementos, etapas e condutas componentes da investigação estão adiante especificados.

Ratos: albinos, com peso corporal de 150 a 200 g, fornecidos pelo Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Cepa de *S. venezuelensis*: obtida a partir de fezes de *Rattus norvegicus* capturados pelo Departamento de Controle de Zoonoses e Vigilância Sanitária, da Prefeitura do Município de São Paulo. Isolamento segundo metodologia indicada por BRENER & CHAIA³ e relativa ao *Strongyloides ratti*; manutenção por meio de repiques sucessivos, no Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fármacos — a) ivermectina: "Ivomec" injetável, para bovinos; solução a 1% p/v: "MSD AG-VET, Divisão Merck Sharp & Dohme-Química e Farmacêutica Ltda.", Sosas, Campinas, Estado de São Paulo. b) levamisol: "Rhodiverm" injetável, para bovinos e suínos; 7,5 g em 100 ml;

"Instituto Veterinário Rhodia-Mérieux S. A.", Paulínia, Estado de São Paulo.

Infecção: os animais, distribuídos em 12 grupos de três, houve inoculação, pela via subcutânea, de 1.300 ou 1.500 larvas filarióides de *S. venezuelensis* (Tabela 1).

Doses: únicas, de 0,2 ou 0,5 mg/kg de ivermectina e de 26 mg/kg de levamisol, aplicadas subcutaneamente, 24 e 48 horas, e oito dias após a infecção (Tabela 1); essas posologias derivaram de trabalhos prévios^{4,10}. A do levamisol é a DL₅₀ em ratos.

Avaliação da eficácia: dependeu do número de vermes adultos recuperados do intestino delgado, mediante comparação com os controles; para recolher os helmintos, foi usada a tática segundo a qual 15 cm do primeiro segmento intestinal são invertidos e imersos, em tubo de ensaio, durante uma hora, em água aquecida a 42°C; a procura dos vermes teve lugar oito a 12 dias depois da infecção, conforme a intenção de estimar a ação sobre larvas ou adultos.

As taxas de eficácia pertinentes aos dois remédios ficaram estabelecidas consoante a fórmula:

$$\text{Eficácia} = \frac{\text{RVA (grupo experimental)} - \text{RVA (grupo controle)}}{\text{RVA (grupo controle)}}$$

na qual RVA expressa a recuperação de vermes adultos.

Análise estatística: as cifras decorrentes das contagens receberam tratamento segundo a técnica de Mann-Whitney (CONOVER⁶); a apuração dos valores de U derivou de confronto com números fixados em tabelas padronizadas.

RESULTADOS

Nossas verificações fundamentais estão nas tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Considerada a fase de migração larvária, comprovamos nítida atividade dos fármacos, traduzida pelo número de fêmeas partenogênicas recuperadas do intestino, em comparação

TABELA 1

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso da ivermectina e do levamisol injetáveis: grupos de animais: doses: informes sobre a infecção e a avaliação

Grupo	Fármaco	Dose (única)	Número de larvas usadas para infectar	Época de administração do fármaco após a infecção	Época de sacrificio dos animais, após a infecção
I	Ivermectina	0,2 mg/kg	1.500	24 horas	8 dias
II	Ivermectina	0,2 mg/kg	1.500	48 horas	8 dias
III	Ivermectina	0,2 mg/kg	1.500	8 dias	12 dias
IV	Ivermectina	0,5 mg/kg	1.500	24 horas	8 dias
V	Ivermectina	0,5 mg/kg	1.500	48 horas	8 dias
VI	Ivermectina	0,5 mg/kg	1.500	8 dias	12 dias
VII	Levamisol	26 mg/kg	1.300	24 horas	8 dias
VIII	Levamisol	26 mg/kg	1.300	48 horas	8 dias
IX	Levamisol	26 mg/kg	1.500	8 dias	12 dias

TABELA 2

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso do levamisol injetável: número de vermes recuperados do intestino

Época de administração do fármaco, após a infecção	Levamisol (26 mg/kg)		Grupo Controle	
	Número total (três animais)	Número médio (por animal)	Número total (três animais)	Número médio (por animal)
24 horas	23	7,6	325	108,3
48 horas	21	7	325	108,3

TABELA 3

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso da ivermectina injetável: número de vermes recuperados do intestino

Dose	Época de administração do fármaco após a infecção				Grupo controle	
	24 horas		48 horas		Número total (três animais)	Número médio (por animal)
	Número total (três animais)	Número médio (por animal)	Número total (três animais)	Número médio (por animal)		
0,2 mg/kg	42	14	26	8,6	744	248
0,5 mg/kg	1	0,33	0	0	725	241,6

TABELA 4

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso da ivermectina e do levamisol injetáveis: eficácia

Época de administração do fármaco após a infecção	Levamisol (26 mg/kg)		Ivermectina (0,2 mg/kg) (0,5 mg/kg)	
	Número total (três animais)	Número médio (por animal)	Número total (três animais)	Número médio (por animal)
24 horas	42	14	26	8,6
48 horas	1	0,33	0	0

com os controles. Erradicação total sucedeu quando injetamos 0,5 mg/kg de ivermectina, 48 horas depois da inoculação das larvas.

Quanto à eficácia sobre vermes adultos, também notamos sensível influência da iver-

mectina e do levamisol, documentada pela quantidade média de fêmeas encontradas, claramente menor que as correspondentes aos grupos testemunhas. Sob este aspecto, os 25 mg/kg de levamisol propiciaram 100% de eficácia.

A análise estatística mostrou significância para todos os itens do estudo, pois indicou que $U = 6$ e probabilidade de ocorrência ao acaso igual a 5%.

DISCUSSÃO

Os sistemas que têm respaldo nas infecções experimentais por *S. ratti* e *S. venezuelensis*

TABELA 5

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso da ivermectina e do levamisol injetáveis: número médio de vermes recuperados do intestino, após o período pré-patente da infecção.

Número de vermes	Fármaco e dose			Grupo controle respectivo
	Ivermectina (0,2 mg/kg)	Ivermectina (0,5 mg/kg)	Levamisol (26 mg/kg)	
Total (Três animais)	30	1	0	744; 725; 325
Médio (por animal)	10	0,33	0	108,3; 248; 241,6

TABELA 6

Tratamento da estrogiloidíase experimental do rato mediante uso da ivermectina e do levamisol injetáveis: eficácia, após o período pré-patente da infecção

Ivermectina (0,2 mg/kg)	Ivermectina (0,5 mg/kg)	Levamisol (26 mg/kg)
95,96%	99,88%	100%

contribuem, inegavelmente, para aprimoramentos e progressos do tratamento da estrogiloidíase humana^{1,3,5,7,12}. Mais uma vez o segundo helminto citado deu-nos a oportunidade de concluir pela concreta possibilidade de incorporar a ivermectina e o levamisol, injetáveis, à terapêutica destinada a enfermos parasitados pelo *S. stercoralis*.

Vale lembrar que aceitamos como básicas as determinações apontadas por WERTHEIM¹², salientando que em ratos albinos as larvas de *S. venezuelensis* chegam aos pulmões a partir de 40 horas após a infecção, requerendo mais 14 horas, para chegarem ao intestino. Para interpretação de como procedemos, rememoramos ainda que computamos como período pré-patente e etapa entre a infecção intencional e a presença das fêmeas no intestino, iniciada no quarto dia, mas seguramente consumada no oitavo.

Por intermédio de injeções, a ivermectina e o levamisol prestam-se para o tratamento de verminoses de animais, há muito tempo: o primeiro, antiparasitário serve igualmente para tratar doentes com oncocercose, nas doses microfilaricidas únicas de 10 a 200 mg/kg de acordo com a gravidade da infecção, possuindo o segun-

do capacidade de curar determinadas helmintíases humanas, a ascariíase em particular, sendo ainda recomendável como imunestimulante^{2,11}.

Pudemos apurar que a ivermectina e o levamisol debelam, em graus variáveis, a infecção de ratos pelo *S. venezuelensis*, com ação sobre larvas e vermes adultos, abrindo perspectivas quando em foco a imperiosidade de enfrentar a estrogiloidíase disseminada, mormente se destacada a aplicação parenteral, indispensável em face ao estado de determinados pacientes.

A ivermectina ensejou melhores resultados quanto às larvas com doses pequenas, pelo menos para o tipo de animal que serviu para a experimentação. Discreta superioridade teve o levamisol no que tange aos helmintos adultos, se bem que trabalhamos com quantidade elevada.

As conclusões que obtivemos, apesar de promissoras, estimulam novas pesquisas acerca do assunto, envolvendo o desenvolvimento de preparações apropriadas para medicar enfermos e diversas das destinadas à Medicina Veterinária, modelos experimentais diferentes e posologias diversificadas.

SUMMARY

Therapy of the experimental infection by *Strongyloides venezuelensis* in rats with injectable ivermectin or levamisole

For the therapy of human strongyloidiasis, are necessary effective drugs to eliminate both

larvae and adult worm parasitism, which may also be used by parenteral route, to obviate the particular conditions presented by many patients. A study based on the experimental infection by *Strongyloides venezuelensis* in rats was done, administering injectable ivermectin or levamisole.

Both drugs were shown to be active, when used in single doses of 0.2 to 0.5 mg/kg of ivermectin, or 26 mg/kg for levamisole. Ivermectin was slightly more effective as far as larval stage of the infection is concerned, and the same happened for levamisole for the adult worm stage. Promising perspectives are visualized to improve the therapy of patients with serious disseminated infection by *Strongyloides stercoralis*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; PINTO, P. L. S.; MOREIRA, A. A. B.; CAMPOS, R.; SANT'ANA, E. J. de; 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.
2. AZIZ, M. A. — Ivermectin vs. onchocerciasis. *Parasit. today*, 2: 233-235, 1986.
3. BRENER, Z. & CHAIA, G. — Isolamento e manutenção do "*Strongyloides ratti*" (Sandground, 1925) em condições de laboratório. *Rev. bras. Biol.*, 20: 447-451, 1960.
4. CAMPBELL, W. C.; FISHER, M. H.; STAPLEY, E. O.; ALBERS SCHÜNBERG, G. & JACOB, T. A. — Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221: 823-828, 1983.
5. 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.
6. CONOVER, W. J. — *Practical unparametric statistics*. 2nd. ed. New York, John Wiley, 1980.
7. 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.
8. IGRA SIEGMAN, Y.; KAPILA, R.; SEN, P.; KAMINSKI, Z. C. & LAURIA, D. B. — Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Rev. infect. Dis.*, 3: 397-407, 1981.
9. THE MERCK INDEX. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th. ed. Rahway, Merck, 1983.
10. SCOGGIN, C. H. & CALL, N. B. — Acute respiratory failure due to disseminated strongyloidiasis in a renal transplant recipient. *Ann. intern. Med.*, 87: 456-458, 1977.
11. TRIPODI, D.; PARKS, L. C. & BRUGMANS, J. — Drug induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in allergic patients with cancer. *New Engl. J. Med.*, 289: 354-357, 1973.
12. WERTHEIM, G. — Growth and development of *Strongyloides venezuelensis* Brumpt, 1934 in the albino rat. *Parasitology*, 61: 381-388, 1970.

Recebido para publicação em 22/6/1988.