

DEPARTAMENTO DE ZOOLOGIA MÉDICA E PARASITOLOGIA
Diretor: Prof. Dr. Zeferino Vaz

DEPARTAMENTO DE DOENÇAS INFECTUOSAS E PARASITARIAS
Diretor substituto: Prof. Dr. Uriel Franco Rocha

ENSAIO DO CICLAMATO DE TETRAMISOL POR VIA ORAL,
EM COMPARAÇÃO COM O CLORIDRATO DE TETRAMISOL
PELAS VIAS ORAL E PARENTERAL, PARA COMBATE
A HELMINTÍASES DO PORCO DOMÉSTICO *

(AN ASSAY OF TETRAMIZOLE CYCLAMATE BY ORAL ROUTE, IN
COMPARISON TO TETRAMIZOLE HYDROCHLORIDE BY BOTH ORAL
AND PARENTERAL ROUTES, FOR THE TREATMENT OF
HELMINTHIASIS IN DOMESTIC SWINES)

SAEMI OGASSAWARA
Instrutor

MARGARIDA DE F. M. MENDES
Instrutor

CLÁUDIA A. ROCHA
Instrutor

MILTON SANTOS DE CAMPOS
Prof. Assistente Docente

JOSÉ IGLESIAS CAPELL **

ANTONIO L. FIGUEIREDO ***

URIEL FRANCO ROCHA
Prof. Associado

INTRODUÇÃO

THIENPONT e col. (1966) apresentaram sumário de suas extensas investigações a respeito da atividade do cloridrato de tetramisol sobre nematóides de galinhas, pombos, pavões, faisões, ovinos, bovinos, cães, suínos, equinos, gatos, tigres, ratos, camundongos e homem. Doses entre 2 a 40 miligramas por quilo de peso mostraram atividade contra numerosas espécies de nematóides.

WALLEY (1966) confirmou êsses achados no que diz respeito aos ovinos; PANKHURST e SUTTON (1966) fizeram observações semelhantes.

MESQUITA e DAHER (1966), bem como NASCIMENTO FILHA e col. (1966) testaram também com êxito, contra a ascariase do homem, o cloridrato de tetramisol.

* Apresentado ao plenário do X Congresso Brasileiro de Veterinária, em Goiânia, Fevereiro de 1967.

** Químico, Usafarma S/A.

*** Médico veterinário, Usafarma S/A.

RODRIGUES e col. (1966) introduziram, contra a ascariase humana, novo sal do produto — o ciclamato de tetramisol — verificando superioridade para uso clínico, pela ausência ou grande atenuação dos efeitos colaterais, tais como náuseas e tonturas; salientaram também seu sabor menos desagradável. RODRIGUES e col. apresentaram em seu trabalho minuciosa exposição sobre a química do tetramisol e de seus derivados.

ROCHA e col. (1957a) retornaram ao assunto e novamente confirmaram o valor do cloridrato de tetramisol no tratamento de várias nematodíases ovinas; em outro trabalho, ROCHA e col. (1967b) reverificaram o valor da droga contra a ancilostomíase canina; em terceira comunicação (1967c) registraram o valor da mesma contra a dictiocaulose bovina.

Na presente observação estudamos comparativamente o ciclamato e o cloridrato de tetramisol para combate a várias helmintíases do porco doméstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados porcos naturalmente infestados da região de Campo Florido, Minas Gerais.

A fauna parasitária era diagnosticada pela técnica coproscópica de Willys-Mollay, tal como descrita por PESSOA (1954).

Para isto, as fezes eram coletadas diretamente do reto dos animais e imediatamente examinadas, tendo sido cada animal previamente identificado por chapa de alumínio afixada por perfuração de orelha.

Tendo os exames iniciais revelado irregularidade na fauna parasitária, passamos a selecionar os portadores de ascariase, sendo encontrados 36 porcos cujas fezes continham ovos de *Ascaris lumbricoides* Lin. 1758, entre os 220 examinados, provenientes de 10 fazendas.

Os exames coprológicos do total dos animais revelaram as seguintes percentagens de infestação: oesofagostomíase 88,6%; metastrogilíase 64,5%; estrogiloidíase 61,4%; ascariase 16,4%; tricuríase 14,5%; eimeríase 89,5%.

Nas fezes de um ou outro porco, encontraram-se ovos de *Macracanthorhynchus hirudinaceus* (Pallas, 1781).

Dos 36 porcos portadores de *A. lumbricoides* foram utilizados 28, dispostos em 4 grupos de 7: grupo testemunho, grupo tratado com ciclamato de tetramisol por via oral, grupo tratado com cloridrato de tetramisol por via oral e grupo tratado com cloridrato de tetramisol por via intramuscular.

O ciclamato de tetramisol* foi empregado sob forma de comprimidos, cada um contendo 25 mg da droga base; a dose foi a de 12,5 mg da mesma por quilo de hospedeiro, desprezando-se as

frações inferiores a meio comprimido e completando-se um comprimido quando as frações igualavam ou superavam meio comprimido.

O cloridrato de tetramisol ** foi utilizado sob forma de solução aquosa a 20%, tanto para administração por via oral como por via parenteral, sendo também de 12,5 mg da droga-base a dose utilizada para cada quilo de hospedeiro; em ambos os casos, uma vez calculada a dose, era esta medida por meio de seringa hipodérmica, graduada em centésimos de mililitro.

TABELA I — Número, destinação experimental, infestações diagnosticadas, peso e dose de medicamentos empregados em cada um dos 28 animais da experiência

Lote Experimental	Número do animal	<i>Eimeria</i>	<i>Oesophagostomum</i>	<i>Metastrongylus</i>	<i>Strongyloides</i>	<i>Trichouris</i>	<i>Ascaris</i>	Peso — kg	Dose
Cloridrato de tetramisol Oral	1	+	-	-	+	-	+	22	2,80 ml
	5	+	+	+	+	+	+	22	2,80 ml
	9	-	+	+	+	-	+	3	0,38 ml
	13	+	+	+	+	-	+	12	1,50 ml
	17	+	+	+	+	-	+	9	1,12 ml
	21	+	+	+	+	-	+	6	0,75 ml
Testemunho	25	+	+	+	-	+	+	9	1,12 ml
	2	+	+	+	+	-	+	9	
	6	+	+	-	+	-	+	8	
	10	+	+	+	+	-	+	10	
	14	+	+	+	+	+	+	3	
	18	+	-	-	+	-	+	24	
Ciclamato de tetramisol	22	+	+	+	-	-	+		
	26	+	+	+	+	-	+	10	
	3	+	+	-	+	-	+	25	13 comp.
	7	-	+	+	+	-	+	7	4 comp.
	11	+	+	+	+	+	+	10	5 comp.
	15	+	+	+	-	-	+	9	5 comp.
Cloridrato de tetramisol Injetável	19	+	+	+	-	-	+	16	8 comp.
	23	+	+	+	-	-	+	8,4	4 comp.
	27	+	+	+	+	-	+	7	4 comp.
	4	+	+	+	+	-	+	10	1,25 ml
	8	+	+	+	+	-	+	13	1,62 ml
	12	+	+	-	+	-	+	12	1,50 ml
Cloridrato de tetramisol Injetável	16	+	-	+	+	-	+	15	1,87 ml
	20	+	+	+	-	-	+	17	2,12 ml
	24	+	+	+	-	-	+	7,5	0,94 ml
	28	+	+	+	+	-	+	7	0,85 ml

comp. = comprimidos

*, ** Produtos sintetizados e gentilmente fornecidos pela Usafarma S.A. — Indústria Farmacêutica.

Para as administrações orais introduzia-se sonda de borracha na faringe dos animais e, após a administração da droga, lançava-se através da sonda um pouco d'água, a fim de assegurar a ingestão da dose total.

As administrações intramusculares eram feitas na região posterior da coxa.

Na tabela n.º 1, figuram-se por meio de símbolos as infestações diagnosticadas em cada um dos 28 animais de experiência.

Os porcos eram tratados, ou separados para testemunhos, logo após o diagnóstico da infestação, sendo que os quatro primeiros animais foram para tal fim previamente sorteados quanto à destinação experimental. Essa mesma ordem de destinação foi obedecida para os demais.

Os animais foram mantidos em cinco cercados independentes, do seguinte modo: um cercado fôra reservado para animais de cada um dos lotes experimentais e aí eles ficavam encerrados durante os quatro primeiros dias a contar do dia do tratamento, sendo depois transferidos para o quinto cercado, onde aguardavam o sacrifício, feito no 7.º dia, a contar do dia do tratamento.

Observou-se que no grupo tratado com cloridrato de tetramisol por via intramuscular as eliminações do *Ascaris* iniciavam-se cerca de 12 horas após o tratamento e cessavam antes de transcorridas 48 horas.

Em contraposição, as eliminações nos grupos tratados por via oral iniciavam-se cerca de 24 horas e prosseguiam até cerca de 72 horas após o tratamento.

No grupo testemunho não ocorreu eliminação de *Ascaris* durante os quatro dias de observação.

No cercado geral, em que os animais permaneciam durante os três dias finais de observação, não apareceu qualquer ascarídeo no solo.

O sacrifício dos animais foi feito por sangria, após o que foram eles necropsiados, fazendo-se contagens de nematóides nos pulmões, intestino delgado, intestino grosso, rins, gordura perirenal e estômago. Neste último órgão, após o sacrifício dos dezesseis primeiros porcos, nenhum nematóide foi encontrado; em vista disso, os estômagos dos demais porcos deixaram de ser examinados; outra razão para isto, foi o fato dos exames prévios de fezes não terem revelado ovos de nematóides gástricos.

As contagens de helmintos das espécies *A. lumbricoides*, *Trichuris suis* (Schrank, 1788), *Oesophagostomum dentatum* (Rudolphi, 1803) e *M. hirudinaceus* foram totais. Para *Metastrongylus*

salmi (Gedoelst, 1923) e *Stephanurus dentatus* (Diesing, 1839), buscou-se também a contagem total, a qual entretanto não pode ser assegurada, devido às dificuldades inerentes à coleta desses nematóides na intimidade de órgãos e tecidos.

Para *Strongyloides ransonii* Schwartz e Alicata, 1930, a contagem foi feita por amostragem: depois de coletado o conteúdo do intestino delgado, completava-se o volume até dois litros, homogeneizava-se e retiravam-se 100 ml. Os resultados das contagens eram depois multiplicados por 20.

O teste estatístico utilizado para a realização dos contrastes múltiplos entre os quatro lotes experimentais foi um teste não paramétrico, o "teste do sinal". O nível de significância escolhido foi o de 6%, reservando-se 1% de significância para cada contraste.

RESULTADOS

Os *Ascaris* eliminados pelos animais tratados, nos quatro primeiros dias, foram contados, figurando as contagens na tabela II.

TABELA II — Números de *Ascaris*, adultos e jovens, encontrados nas fezes dos animais tratados e testemunhos, nos quatro primeiros dias após o tratamento

Oral				Injetável		Testemunhos	
Cloridrato de tetramisol		Ciclamato de tetramisol		Cloridrato de tetramisol			
adulto	jovem	adulto	jovem	adulto	jovem	adulto	jovem
41	1	28	3	53	4	0	0

Os helmintos encontrados nas necrópsias de cada porco, em cada um dos grupos experimentais, foram contados pelas técnicas supra mencionadas, compondo-se a Tabela III com os resultados dessas contagens.

Para maior clareza, enumeraremos os resultados obtidos para cada espécie de helminto separadamente.

A. lumbricoides — os resultados obtidos, tanto para as formas adultas como para as imaturas dispensam análise estatística; os dois sais da droga administrados por via oral foram totalmente eficientes; o cloridrato de tetramisol por via intramuscular, teve cerca de 96,5% de eficiência contra formas adultas e cerca de 93% contra formas jovens.

M. salmi — os resultados obtidos dispensam análise estatística. As duas drogas pelas vias utilizadas tiveram eficiência da ordem de 98% e foram totalmente eficientes contra as formas imaturas.

TABELA III — Número de vermes encontrados nas necrópsias dos animais da experiência, classificados segundo os gêneros

Lote experimental	N.º do animal	<i>Ascaris</i>		<i>Oesophagostomum</i>		<i>Metastrongylus</i>		<i>Trichuris</i>	<i>Stephanurus</i>	<i>Strongyloides</i>	<i>Macracanthorhynchus</i>	
		Adulto	Jovem	Adulto	Jovem	Adulto	Jovem				Adulto	Jovem
Cloridrato de tetramisol oral	1	0	0	92	0	0	0	0	7	0	0	0
	5	0	0	285	12	0	0	0	0	380	0	1
	9	0	0	35	2	0	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	179	9	2	0	1	0	0	2	2
	17	0	0	428	12	0	0	6	0	400	0	0
	21	0	0	629	4	1	0	0	0	220	0	0
	25	0	0	183	11	0	0	11	3	20	3	0
	Total	0	0	1.831	50	3	0	18	10	1.020	5	3
	Média	0,00	0,00	261,57	7,14	0,42	0,00	2,57	1,42	145,71	0,71	0,42
Testemunho	2	4	6	396	20	30	6	0	0	1.080	2	0
	6	4	101	497	13	112	5	7	0	1.540	2	0
	10	4	20	589	20	201	19	6	0	420	1	0
	14	4	20	765	13	730	60	0	0	2.520	3	0
	18	3	80	483	11	480	17	0	0	840	4	0
	22	4	20	844	75	175	5	0	0	340	10	0
	26	14	40	86	54	56	3	0	1	540	1	0
	Total	37	287	3.660	206	1.784	115	13	1	7.280	23	0
	Média	5,27	41,0	522,87	29,43	254,85	16,12	1,86	0,14	1.040,0	3,44	0,00
Ciclamato de tetramisol oral	3	0	0	133	15	2	0	0	1	80	0	0
	7	0	0	525	22	1	0	13	1	120	0	0
	11	0	0	333	2	0	0	0	0	333	4	0
	15	0	0	180	22	0	0	0	0	460	0	0
	19	0	0	209	11	0	0	5	0	300	0	0
	23	0	0	564	6	0	0	0	0	460	0	0
	27	0	0	168	0	0	0	1	0	4.020	0	0
	Total	0	0	2.092	78	3	0	19	2	5.773	4	0
	Média	0,00	0,00	298,95	11,14	0,42	0,00	2,71	0,28	824,71	0,57	0,00
Cloridrato de tetramisol injetável	4	0	20	386	29	19	0	2,71	0	0	0	1
	8	0	0	196	15	0	0	0	0	0	0	1
	12	0	0	21	2	0	0	0	0	0	1	0
	16	0	0	73	6	0	0	1	0	0	0	0
	20	0	0	81	6	0	0	0	1	0	0	0
	24	2	0	298	6	3	0	3	0	260	0	0
	28	0	0	59	6	0	0	0	5	80	3	0
	Total	2	20	1.094	70	22	0	4	6	340	4	2
	Média	0,28	2,85	156,28	10,00	3,14	0,00	0,57	0,85	48,57	0,57	0,28

S. ramsoni — o ciclamato de tetramisol não teve atividade estatisticamente ao nível de 6% contra esta helmintíase. O cloridrato de tetramisol revelou atividade significativa ao nível de 6%, tanto pela via oral (cêrca de 86%), como pela intramuscular (cêrca de 95%), não havendo diferença significativa ao nível de 6% entre a eficiência da droga por uma ou outra via.

O. dentatum — o ciclamato de tetramisol não teve atividade estatisticamente significativa ao nível de 6% sôbre os helmintos adultos, embora a média de números de vermes fôsse menor no grupo tratado com a droga que no testemunho. Sua atividade contra as formas jovens de *O. dentatum* foi significativa ao nível de 6%, sendo que cêrca de 60% delas foram eliminadas.

O cloridrato de tetramisol teve atuação significativa ao nível de 6% contra os helmintos adultos pelas duas vias; pela via intramuscular sua atuação (cêrca de 70%) foi significativamente melhor que pela via oral (cêrca de 50%). Por ambas as vias funcionou também de forma estatisticamente significativa contra as formas imaturas, eliminando cêrca de 65% pela via injetável e 75% pela via oral (cêrca de 50%). Por ambas as vias funcionou também de forma estatisticamente significativa contra as formas imaturas, eliminando cêrca de 65% pela via injetável e 75% pela via oral. Ao nível de 6%, não houve diferença significativa na atuação entre as duas vias.

T. suis e *S. dentatus* — a grande irregularidade nos números de helmintos, com maioria de porcos livres destas infestações, não permitiu análise concludente.

M. hirudinaceus — as duas drogas agiram significativamente ao nível de 6% pelas vias experimentais, eliminando cêrca de 78% das formas adultas; não houve diferença significativa entre drogas ou vias de administração. Não foi possível estimar a ação da droga sôbre formas jovens devido à ausência dessas formas jovens no grupo testemunho.

Quanto à tolerância ao medicamento, temos a observar que nos dois lotes tratados com cloridrato de tetramisol foram observados, em alguns animais, transitórios fenômenos tóxicos, manifestados por incoordenação de movimentos, sialorréia e vômitos. Esses fenômenos não foram observados no lote tratado com ciclamato de tetramisol.

DISCUSSÃO

Como pudemos observar, os dois sais de tetramisol estudados apresentaram notável eficiência contra formas não só adultas como também imaturas da maioria dos helmintos presentes. O espectro foi dos mais amplos até hoje descrito em anti-helmínticos para suínos.

Além disso, a facilidade de administração do produto, que por via oral dispensa jejum prévio e por via parenteral constitui também novidade no campo de anti-helmínticos para suínos, é fator que muito contribui para a praticidade do tratamento.

Em seu trabalho pioneiro THIENPONT e col. (1966, op cit.) dizem que o espectro antihelmíntico do tetramisol parece estar limitado apenas a nematóides; como vimos, entretanto, o tetramisol agiu bastante bem contra o acantocéfalo *M. hirudinaceus*, fato importantíssimo, dada a alta incidência entre nós deste parasita e os graves danos que acarreta.

A alta eficácia do tetramisol contra formas adultas e a total eliminação das formas imaturas de *M. salmi* tem também uma consequência interessantíssima: como demonstrou SHOPE, este metatrongilídeo transmite aos suínos o vírus da influenza suína; fazendo o tratamento desta verminose, faz-se concomitantemente a profilaxia da virose.

Bastaria, entretanto, a notável eficácia da droga contra a ascariase para que ela merecesse inclusão, em lugar de destaque, no arsenal de antihelmínticos para suínos. A ação do tetramisol contra *A. lumbricoides* pôde, em nossa experiência pessoal, apenas ser comparada com a do 2,2-diclorovinil-dimetil-fosfato (Atgard V), segundo os achados de MENDES e col. (1966).

Pudemos notar, também, que a comparação entre os sais cloridrato e ciclamato resultou desvantajosa para este último no que se refere à atividade antihelmíntica. O sal cloridrato apresentou apenas o inconveniente dos transitórios efeitos tóxicos, que entretanto desapareceram rapidamente sem maiores conseqüências.

Do ponto de vista estatístico, não houve diferença significativa entre a ação do sal cloridrato por via oral ou injetável, mas para *A. lumbricoides* adultos, o cloridrato oral teve 100% de eficiência, ao passo que o injetável teve apenas 96,5%, parecendo indicar que a droga age melhor por ação direta sobre este verme, que não é hematófago.

O modo de ação da droga ainda não foi esclarecido, dando margem às mais variadas conjecturas: faria o tetramisol ciclo enterohepático, como a fenotiazina, ou seria absorvido e depois eliminado em tôdas as secreções, tanto entéricas como pulmonares?

Investigações específicas fazem-se necessárias para esclarecer tão importantes interrogações.

SUMMARY

The AA tested comparatively the anthelmintic efficiency of both cyclamate and hydrochloride of tetramizole, in pigs. The cyclamate salt was tested orally and the hydrochloride one was studied

by both the oral and intramuscular routes. In all cases the dosis was 12.5 mg. kg.

Both drugs were highly efficient against mature *Ascaris*, *Metastrongylus* and *Macracanthorhynchus* and were also significantly active on immature forms of *Ascaris*, *Metastrongylus* and *Oesophagostomum*.

Mature *Strongyloides* and *Oesophagostomum* were expelled by the hydrochloride compound; they were not statistically interfered with by the cyclamate salt.

The AA present also a survey on pig helminths at the Campo Florido region, State of Minas Gerais, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MENDES, M. F. M.; ROCHA, U. F.; ROCHA, C. A.; SERRA, R. G.; CAMPOS, M. S. & RIBEIRO, A. F. — Ensaio do tratamento de nematodiasis intestinais do porco doméstico por meio do 2,2-clorovinildimetilfosfato (Diclorvos, Atgard V) administrado na água de bebida. Apresentado na XXI Conferência Anual da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária. 8-10 setembro de 1966. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 34(1):17-27, 1967.
- MESQUITA, P. M. & DAHER, H. D. — Nova droga anti-helmintica (R-8299 ou Tetramisole) no tratamento. Ensaio terapêutico. *Hospital*, Rio de Janeiro, 69(6):1279-1286, 1966.
- NASCIMENTO FILHA, A. B.; HIALSMAN, M.; ORIA, H., CAMPOS, J. V. M. — Ensaio terapêutico na ascariase com doses únicas do novo anti-helmintico de síntese (R-8299 ou Tetramisole). *Rev. Inst. Med. trop.*, São Paulo, 8(3):143-147, 1966.
- PANKHURST, J. W. & SUTTON, D. O. — Field trials with a new anthelmintic in lambs. *Vet. Rec.*, 79(6):166-170, 1966.
- PESSOA, S. B. — Parasitologia médica. 4.^a ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1954.
- ROCHA, U. F.; SERRA, R. G.; ROCHA, C. A.; MENDES, M. F. M.; CAMPOS, M. S.; PRUCULI, J. O.; CAPELL, J. I. & FIGUEIREDO, A. L. — Ensaio do Tetramisol cloridrato de (2,3,5,6-terahidro-6-fenilimidazol (2,1-b) tiazol) pelas vias oral e subcutânea para o tratamento das helmintiasis gastro-intestinais dos ovinos. Apresentado ao 10.^o Congresso Brasileiro de Veterinária. Goiânia. *Bol. Ind. An.*, São Paulo, 24:111-120, 1967a.
- ROCHA, U. F.; SERRA, R. G.; ROCHA, C. A.; MENDES, M. F. M.; CAMPOS, M. S. PRUCULI, J. O. & CAPELL, J. I. — Ensayo del Tetramisol contra las nematodiasis intestinales del perro. *An. II Congr. Med. Vet. Centro America y Panama*: 84, 1967b.
- ROCHA, U. F.; R. G.; ROCHA, C. A.; MENDES, M. F. M.; CAMPOS, M. S.; PRUCULI, J. O.; CAPELL, J. I. & COSTA, J. W. — Eficiência terapêutica do Tetramisol na debelação de grave surto de dictiocaulose bovina no norte do Paraná. Apresentado ao 10.^o Congresso Bra-

silcio de Veterinária. Goiânia. *Bol. Ind. An.*, São Paulo, 24:121, 1967c.

RODRIGUES, L. D.; VILELLA, M. P. & CAPELL, J. I. — Novo anti-helmintico (Ciclato de 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo (2,1-b) tiazol) na ascariase humana. *Rev. bras. Med.*, 23(12):861-866, 1966.

THIENPONT, D.; VANPARIJA, O. F. J.; RAIFYMAEKERS, A. H. M.; VANDENBERK, J.; DEMOEN, R. J. A.; ALLEWIJN, F. T. N.; MARSBOOM, R. P. H.; NIEMEGERERS, C. J. E.; SCHELLEKENS, K. H. L. & JANSEN, P. A. — Tetramizole (R-8299) a new potent broad spectrum anthelmintic. *Nature*, London, 209:1084-1086, 1966.

WALLEY, J. K. — Tetramisole (dl 2,3,5,6-tetraido-6-fenilimidazo (2,1-b) tiazole hidróclorido-Nilverm) in the treatment of gastro-intestinal worms and lungworms in domestic animals. Sheep and goats. *Vet. Rec.*, 78(12):406-414, 1966.