

## AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ALBENDAZOL NA LAGOCHILASCARIÁSE MURINA EXPERIMENTAL

Miguel Alípio Vieira<sup>1</sup>, Jayrson Araújo de Oliveira<sup>2</sup>, Carlos Augusto Lopes Barbosa<sup>1</sup>

---

### RESUMO

Para avaliar a ação do albendazol sobre larvas de terceiro estágio de *Lagochilascaris minor* foram empregados 60 camundongos isogênicos C57BL/6, divididos em três grupos iguais. Cada animal foi inoculado com 10<sup>3</sup> ovos infectantes de *L. minor*, via oral, através de uma sonda esofagiana. Todos os animais dos Grupos I e II foram tratados individualmente com albendazol, na dosagem de 400mg/kg/dia, via oral, durante 30 dias. Tendo em vista o padrão de migração de larvas de *L. minor* no organismo de camundongo (hospedeiro intermediário), os animais do Grupo I receberam a droga a partir do 7º dia e os do Grupo II, no 6º dia após a inoculação. Os camundongos do Grupo III (controle) não foram tratados com a droga. No 5º dia após o término do uso da droga, todos os animais de cada grupo foram necropsiados. O número de larvas vivas recuperadas dos nódulos da musculatura esquelética do tecido celular subcutâneo e das vísceras foi o critério utilizado para avaliar a eficácia da droga. Foram observados níveis de eficácia de 80,9% para o Grupo I e de 66,3% para o Grupo II. Podemos inferir que ambos os esquemas terapêuticos utilizados neste trabalho foram ineficazes no tratamento da lagochilascariase murina experimental.

---

**UNITERMOS:** Albendazol. Lagochilascariase. Terapêutica.

### INTRODUÇÃO

Através do ciclo evolutivo experimental de *Lagochilascaris minor*, descrito por Campos et al. (1), foram utilizados camundongos e gatos como hospedeiros e cada um destes animais apresentou comportamento diferente. Nos camundongos

---

<sup>1</sup> Professor do Departamento de Parasitologia - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

<sup>2</sup> Técnico do Departamento de Parasitologia - IPTSP/UFG.

Endereço para correspondência: Miguel Alípio Vieira - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - Departamento de Parasitologia - Universidade Federal de Goiás, Rua Delenda Rezende de Melo, s/n, Goiânia-GO, Brasil. E-mail: [jayrson@ipe.ufg.br](mailto:jayrson@ipe.ufg.br)

Recebido para publicação em 15/04/96. Revisto em 13/08/96. Aceito em 20/12/96.

inoculados por via oral com ovos infectantes de *L. minor*, foi observada a eclosão de larvas do terceiro estágio na parede intestinal, com posterior migração das mesmas para o fígado, pulmão, musculatura esquelética e tecidos subcutâneos, permanecendo aí encistadas (6).

Nos gatos alimentados com camundongos assim infectados, observou-se a presença de formas adultas, larvas e ovos em abscessos da região da faringe, traquéia, tecidos vizinhos (rino e orofaringe), ouvido e tonsilas (1).

A lagochilascariase tem sido descrita freqüentemente em humanos e o Brasil lidera a casuística mundial (1, 13). A ausência de um esquema terapêutico totalmente eficaz na lagochilascariase humana continua sendo um desafio. Medicamentos, como a dietilcarbamazina, tiabendazol, levamisol, mebendazol e cambendazol têm sido empregados em diferentes dosagens. Entretanto, é comum ocorrerem recidivas das lesões após a cura aparente (2, 8, 10, 13).

Tanto na lagochilascariase humana como na experimental, a droga utilizada deveria atuar nas várias fases evolutivas do parasito (ovos, larvas e vermes adultos) para se obter um tratamento eficaz, sem possibilidade de recidivas.

Oostburg (10), usando um novo derivado benzimidazólico, o albendazol, obteve resultados promissores ao tratar um caso de lagochilascariase humana na dosagem de 400 mg/kg/dia, por um período de 36 dias.

Vieira et al.(14), usando o albendazol na mesma dosagem (400mg/kg), por 30 dias consecutivos, sobre ovos embrionados e ovos não embrionados (*in vitro*), verificaram que a droga impedia a embriogênese dos ovos.

Os resultados promissores apresentados por esses autores nos incentivaram a investigar a ação deste medicamento, por um período de 30 dias, sobre larvas encistadas nos tecidos e vísceras de camundongos infectados experimentalmente.

## MATERIAL E MÉTODO

### 1. Parasito

Fêmeas adultas de *L. minor*, recuperadas de gatos infectados experimentalmente, foram dissecadas e delas retiradas as alças uterinas contendo ovos. Estes foram colocados em placas de Petri com solução de formol a 1% e deixados por um período de 40 dias à temperatura ambiente, para obtenção do estágio infectante.

Após esse período, os ovos larvados foram transferidos para tubos de centrifugação graduados, a suspensão foi homogeneizada e retiraram-se cinco

alíquotas de 0,01 ml da mesma, contendo ovos, os quais foram examinados entre lâmina e lamínula, com auxílio de microscópio óptico.

Os ovos infectantes foram contados e a média das cinco contagens determinou a concentração de ovos por ml.

### 2. Animais

Foram usados 60 camundongos C57BL/6, obtidos do Biotério do Departamento de Parasitologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

### 3. Infecção dos animais

Cada animal foi inoculado com  $10^3$  ovos infectantes de *L. minor*, através de sonda esofágica.

### 4. Esquemas de tratamento

Os animais foram divididos em dois grupos iguais e submetidos aos seguintes esquemas de tratamento com albendazol:

Grupo I - 20 animais tratados individualmente com 400mg/kg, durante 30 dias, a partir do 7º dia após a infecção;

Grupo II - 20 animais tratados individualmente com 400mg/kg, durante 30 dias, a partir do 60º dia após a infecção.

Cada grupo teve como controle 10 animais infectados, porém não tratados.

No 5º dia após o término da administração da droga para cada grupo, todos os animais foram necropsiados. O número de larvas vivas recuperadas dos nódulos da musculatura esquelética, do tecido subcutâneo e de vísceras constituiu o critério para avaliar a eficácia da droga.

### 5. Avaliação da eficácia

A avaliação da eficácia da droga foi feita pela relação entre a média de larvas vivas obtidas na necropsia do grupo-controle, com a média do grupo tratado, aplicando-se a fórmula (Pumarola et al.(11)) a seguir.

$$E\% = \frac{XLC - XLT}{XLC}$$

E% = percentual de eficácia

XLC = média de larvas vivas recuperadas no grupo-controle

XLT = média de larvas vivas recuperadas no grupo tratado

## RESULTADOS

Os resultados desse trabalho estão apresentados na Tabela 1, indicando o número de larvas vivas recuperadas dos camundongos tratados no 7º e 60º dia após a inoculação (Grupos I e II). Na Tabela 2 figura o número de larvas vivas recuperadas dos animais dos grupos-controle.

**Tabela 1.** Número de larvas vivas recuperadas em camundongos dos Grupos I e II, inoculados com  $10^3$  ovos de *L. minor*, tratados com albendazol durante 30 dias e necropsiados no 5º dia após o término do tratamento

Grupo	Número de animais	Número total de larvas	Média de larvas recuperadas por animal	Eficácia (%)
I	20	57	2,85	80,87
II	20	91	4,55	66,29

Foi observado que nos animais do Grupo I, tratados no 7º dia após a inoculação (DAI), houve uma eficácia da droga de 80,87% (Figura 1).

Nos animais do grupo II, tratados no 60º dia após a inoculação, a eficácia da droga foi de 66,29% (Figura 2).



**Figura 1.** Camundongo inoculado com  $10^3$  ovos de *L. minor* e tratado com albendazol no 7º DAI



Figura 2. Camundongo inoculado com  $10^3$  ovos de *L. minor* e tratado com albendazol no 60° DAI

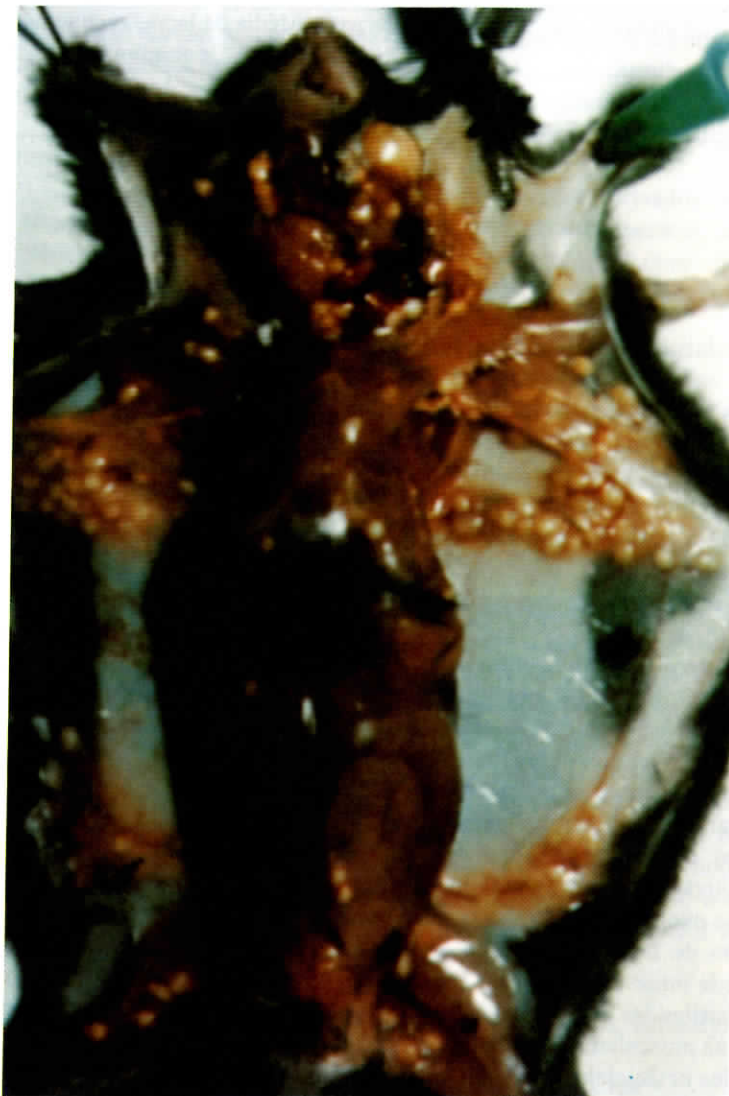


Figura 3. Camundongo inoculado com  $10^3$  ovos de *L. minor*. Grupo-controle

**Tabela 2.** Número de larvas vivas recuperadas em camundongos dos Grupos-controle, inoculados com  $10^3$  ovos de *L. minor* e necropsiados junto com cada Grupo tratado

Grupo	Número de animais	Número total de larvas	Média de larvas recuperadas por animal
I	10	149	14,9
II	10	135	13,5

## DISCUSSÃO

O albendazol é um derivado benzimidazólico de rápida absorção intestinal. Sabe-se que ele exerce sua atividade anti-helmíntica por inibição da polimerização dos túbulos das células dos helmintos, tendo como consequência o bloqueio da captação de glicose nos nematódeos. Assim, os níveis de energia tornam-se incompatíveis com a sobrevivência do parasito (5).

Estudos clínicos mostraram que o albendazol exibe atividade vermífida, ovicida, larvífida e é efetivo na ascaridíase, enterobiose, ancilostomoses (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*), teníase, estrogiloidose experimental (*Strongyloides venezuelensis*), angiostrongiloidose por *Angiostrongylus cantonensis* e larva migrans (3, 4, 7, 9, 12).

O albendazol tem sido utilizado nas várias fases de desenvolvimento da lagochilascariase. Oostburg(10) obteve sucesso ao tratar o sexto caso humano de lagochilascariase, no Suriname, com albendazol, na dosagem de 400 mg/kg, por um período de 36 dias. Vieira et al.(14) testaram a eficácia *in vitro* deste medicamento na mesma dosagem, sobre ovos recém-eliminados e ovos já embrionados de *L. minor*, e verificaram que nesta dosagem a droga impede a embriogênese sobre ovos não embrionados, porém não age sobre os ovos larvados.

Na utilização da via oral para a inoculação de camundongos na lagochilascariase experimental, proposta por Campos et al.(1), observa-se eclosão de ovos e liberação de larvas de terceiro estágio no intestino delgado. Estas larvas perfuram a parede intestinal, alcançam a circulação sanguínea, passam pelo fígado e pulmões, são distribuídas para a grande circulação e terminam por serem encistadas, principalmente na musculatura esquelética e no tecido celular subcutâneo.

Baseados nesse ciclo, dividimos o experimento em dois grupos distintos. Os animais do Grupo I foram tratados no 7º dia após a inoculação, quando as larvas se encontram em migração pelo organismo do hospedeiro. Nesse grupo de animais

observamos ainda que houve uma maior ação do medicamento, apresentando uma eficácia de 80,87%, provavelmente porque as larvas nesta fase do ciclo evolutivo não estejam protegidas pela membrana cística.

Já nos animais do Grupo II, tratados no 60º dia após a inoculação, quando as larvas já se apresentam encistadas na musculatura, o medicamento apresentou uma eficácia terapêutica de apenas 66,29%. Presume-se que a cápsula que protege a larva constitua uma barreira, impedindo ou diminuindo a ação do medicamento sobre ela.

Esses resultados sugerem que ambos os esquemas terapêuticos empregados não apresentaram eficácia satisfatória.

Em estudos futuros, com o aprimoramento dos derivados benzimidazólicos e alterações nas vias de administração, ou mesmo um esquema terapêutico mais adaptável à biologia do parasito, poder-se-á ter uma atuação mais eficiente da droga na cápsula conjuntiva a qual age, supostamente, protegendo o parasito.

## SUMMARY

### Evaluation of the efficacy of albendazol in the murine experimental lagochilascariasis

Sixty inbred C57BL/6 mice were allocated into 3 equal groups, for the evaluation of the action of albendazol on 3rd stage *Lagochilascaris minor* larvae. Each animal was inoculated with  $10^3$  infecting eggs of *L. minor*, through an esophageal probe. All animals in groups I and II were treated with albendazol 400 mg/Kg/day by 30 days. Animals in group I received the drug on the 7th day and in group II on the 60th day post inoculation, due to the migration pattern of *L. minor* larvae on the mouse organism. The mice in group III (controls) did not receive the drug. All animals were sacrificed on the 5th day post drug ingestion. The criteria used for the evaluation of the efficacy of the drug was the number of living larvae retrieved from striated muscle, subcutaneous tissue and viscus nodules. Efficacy levels of 80,9% for group I and 66,3% for group II were observed. We conclude that both therapeutic protocols used were ineffective in the treatment against murine experimental lagochilascariasis

**KEYWORDS:** Albendazol. Experimental lagochilascariasis. Efficacy.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Campos, D.M.B., Freire-Filha, L.G., Vieira, M.A., Paçó, J.M, Maia, M.A Experimental life cycle of *Lagochilascaris minor* Leiper, 1909. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 34: 277-287, 1992.

02. Chieffi, P.P., Frucchi, H., Proença, N.G., Pereira, W.A., Paschoalotti, M.A. Infecção cutânea por *Lagochilascaris minor*: tratamento e cura rápida pelo levamisol. *An. Bras. Derm.* 56: 141-144, 1981.
03. Cline, B.L., Little, M.D., Bartholomeu, R.K., Halsey, N.A. Larvicidal activity of albendazol against *N. americanus* in human volunteers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 33:387-394, 1986.
04. Cruz, M., Cruz, I., Horton, J. Albendazol versus praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis clinical evaluation. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85:244-247, 1991.
05. Delgado, O., Botto, C., Mattei, R., Escalante, A. Effect of albendazole in experimental toxocaríasis of mice. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 83: 621-624, 1989.
06. Freire-Filha, L. G., Campos, D. M. B. Considerações sobre o desenvolvimento de *Lagochilascaris minor* Leiper, 1909, em camundongos isogênicos da linhagem C<sub>57</sub>Bl/6. *Rev. Pat. Trop.* 21: 219-233, 1992.
07. Hwang, Kao-Ping, Chen, Eng-Ping. Larvicidal effect of albendazole against *Angiostrongylus cantonensis* in mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39: 191-195, 1988.
08. Leão, R.N.Q., Fraiha-Neto, H., Faiha, S.C., Tonini, K.C., Silva, J.A.P.R. Perspectivas do emprego do cambendazol na lagochilascariase. In: XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Programas e resumos. São Paulo. p. 76. 1985.
09. Neto, V.A., Pinto, P.L.S., Moreira, A.A.B., Campos, R., Santana, E.J., Levai, E.V., Padilha, L.A.A., Takigutti, C.K. Avaliação da atividade terapêutica de albendazol em ratos experimentalmente infectados com *Strongyloides venezuelensis*. *Rev. Inst. Med. trop., São Paulo.* 28: 181-184, 1986.
10. Oostburg, B.F.J. The sixth case of *Lagochilascaris minor* in Surinam. *Trop. Geogr. Med.* 44: 154-159, 1992.
11. Pumarola, D., Alonso, M.T., Berenguer, F.J., Gallego, J. Ensayo de la actividad antihelmintica de productos de nueva síntesis derivados del 2-iminotiazol y del 2-iminotiazol. III. Actividad anguilulicida. *Rev. Iber. Parasitol.* 4: 403-408, 1987.
12. Torres, J.R., Orhuela, A.R., Garcia, D., Abdul-Hadi, S. Treatment of cutaneous larva migrans with albendazole: preliminary report. *Rev. Inst. Med. trop., São Paulo.* 31:56-58, 1989.
13. Veloso, M.G.P., Corini, D.F., Mendonça, J.L.F. Lagochilascariase humana, sobre três casos encontrados no Distrito Federal, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 34: 597- 591, 1992.
14. Vieira, M.A., Oliveira, J. A., Barbosa, C. A. L., Campos, D. M.B. Atividade anti-embriogênica "in vitro" do albendazol sobre ovos de *Lagochilascaris minor* Leiper, 1909. *Rev. Pat. Trop.* 23: 221-227, 1994.