

ACÇÃO DA FUADINA E DO MIRACIL D SÔBRE OS ESTÁDIOS INICIAIS DE DESENVOLVIMENTO DO *SCHISTOSOMA MANSONI* NO CAMUNDONGO

Z. BRENER
E. CHIARI
(Do D.N.E.Ru)

Inúmeros autores têm feito referência à ineficácia das drogas esquistossomicidas contra vermes imaturos nas infecções por *S. mansoni*. Atribui-se, geralmente, essa inatividade, à ausência, nos vermes, de estruturas sexuais completas que, aparentemente, funcionam como “órgão de choque” da atividade medicamentosa. As inferências práticas desses fatos são importantes e se referem, sobretudo, à inoportunidade do tratamento na chamada fase toxêmica da doença e à persistência da helmintose em indivíduos sujeitos a infecções repetidas e tratados.

No presente trabalho estudamos a ação inibidora da Fuadina e do Miracil D sobre o desenvolvimento de esquistossômulos muito jovens.

MATERIAL E MÉTODOS

Os camundongos foram inoculados, por via intraperitoneal, com cercárias obtidas de exemplares de *Australorbis glabratus* e concentradas em funis de BUCHNER (PELLEGRINO & MACEDO, 1955). O número de cercárias foi determinado por contagem em 3 amostras de 0,10 ml colhidas no material concentrado; o líquido com cercárias era distribuído em gotas sobre lâminas sendo contadas as cercárias na lupa. A avaliação da atividade era feita através da contagem do número de vermes e de granulomas nos camundongos tratados e nos contrôles.

Nos camundongos sacrificados procedia-se à exposição das vísceras e, com ajuda de um estilete, retiravam-se os vermes da veia porta e das veias mesentéricas. O fígado era retirado e pesado, sendo a pesquisa de vermes no fígado feita por esmagamento entre duas placas de vidro. Os granulomas, quando pouco numerosos, eram contados diretamente nas preparações feitas por esmagamento ou então eram isolados e contados de um fragmento correspondente a 1/3 ou 1/5 do peso total do órgão, seguindo-se a técnica descrita por PELLEGRINO & BRENER (1957).

Trabalho do Centro de Pesquisas de Belo Horizonte, Instituto Nacional de Endemias Rurais.

Recebido para publicação em outubro, 1957.

RESULTADOS

Camundongos inoculados, por via intraperitoneal, com 100 cercárias, foram divididos em 2 grupos; um deles foi deixado como controle e no outro grupo iniciou-se, no dia seguinte à inoculação, o tratamento com Fuadina, via intraperitoneal, na dose de 150 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 5 dias. Os resultados estão expostos na tabela 1, observando-se completa ausência de vermes e granulomas. Na tabela 2 estão expostos os resultados obtidos com a Fuadina, aplicada da mesma maneira, porém em um grupo de camundongos inoculados com 200 cercárias.

Em um terceiro grupo de camundongos, inoculados com 200 cercárias, por via intraperitoneal, foi administrado, também no dia seguinte à inoculação, por via oral, o Miracil D. O medicamento foi aplicado por meio de sonda gástrica fina de polietileno, montada em seringa, na dose de 200 mg/kg, uma vez por dia durante 4 dias. Os resultados estão expostos na tabela I, observando-se nítida redução do número de vermes e granulomas, menor entretanto do que aquela encontrada para a Fuadina. Na tabela II estão expostos os resultados obtidos em grupos de camundongos tratados com Fuadina (150 mg/kg, 2 vezes ao dia durante 5 dias) 2,3, 4 e 5 semanas após a inoculação.

DISCUSSÃO

A resistência de vermes imaturos à terapêutica esquistossomicida tem sido assinalada por vários autores. KIKUTH (1945) refere que, em animais experimentalmente infectados, o Miracil D se mostrava inativo contra vermes imaturos mesmo quando empregado em doses muito maiores que as que se revelavam letais para os vermes adultos. KIKUTH & GONNERT (1948) mostraram que compostos de Miracil são ineficazes contra infecções de 33 dias, mas são ativos aos 48 dias. WATSON, AZIM & HALAWANI (1948) comprovaram que nas doses usadas o Miracil D é inativo contra infecções de 8, 15, 22 e 29 dias. BERBERIAN, DENNIS & FREELE (1953), trabalhando com um derivado tio-xantônico, notaram que a eficiência da droga aumentava progressivamente com a idade da infecção e que infecções com 25 dias eram completamente resistentes à terapêutica. STANDEN (1955), estudando três compostos esquistossomicidas (p-amino difenoxialkanos e tártaro emético), verificou que nenhuma das drogas afetou os esquistossômulos até 28 dias de idade, sendo que um aumento progressivo na atividade foi demonstrado contra infestações com 35 — 56 dias de duração. SCHUBERT (1948) testou 80 drogas através de seu poder de prevenir o desenvolvimento do *S. mansoni* em camundongos, tendo sido as drogas administradas 5 dias após a inoculação dos animais. Somente 7 drogas, todas antimoniais, foram eficazes protegendo 40 a 100 por cento dos animais da infestação. A ordem de eficiência dessas drogas foi aproximadamente a mesma que a eficiência em curar as infestações maduras. GIOVANNOLA (1936) refere-se à "profilaxia química" observada em animais inoculados 3 horas após a administração da última dose da droga que foi dada durante 4 a 5 dias. Com esse procedimento alguma ação preventiva foi obtida com o tártaro emético. Mais recentemente, MEILLON e cols. (1956) referem-se também à quimioprofilaxia na esquistossomose; uma droga de composição não revelada (S 616), do Laboratório HOECHST, quando aplicada em camundongos, em dose única, por via oral, nos 4 primeiros dias após a inoculação,

previne a infecção, não o fazendo porém 10 — 35 após. Esse medicamento é fortemente eficaz nas infecções maduras. Os nossos dados, além de comprovarem o fato de que os vermes imaturos são resistentes à terapêutica antimonial ou tio-xantônica, revelam, entretanto, uma sensibilidade bastante grande dos esquistossômulos muito jovens àquela medicação. Se bem que esse conhecimento tenha limitada importância prática, pode representar um subsídio ao ainda mal conhecido problema do mecanismo de ação das drogas esquistossomicidas. Ao que se sabe, os antimoniais agiriam sobre os esquistossomas inibindo o seu mecanismo glicolítico (MANSOUR & BUEDING, 1954), sendo pois, possível que essas diferenças de ação medicamentosa dependam de diferenças metabólicas nas várias fases evolutivas do verme.

TABELA I

Ação inibidora da Fuadina e do Miracil D sobre o desenvolvimento do S. mansoni. Resultados obtidos com tratamentos realizados a partir do dia seguinte à inoculação.

N.º DE ANIMAIS	N.º de cercárias	Droga	N.º de vermes (média)	N.º de granulomas (média)
21.....	100	Fuadina (150 mg/kg)	0	0
21.....	100	—	10,7	784,5
26.....	200	(150 mg/kg)	0,8	38,5
15.....	200	—	14,0	1 460,6
19.....	200	Miracil D (200 mg/kg)	3,0	181,2
15.....	200	—	9,4	601,3

TABELA II

Resultados obtidos em grupos de camundongos tratados com Fuadina (150 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 5 dias), 2, 3, 4 e 5 semanas após a inoculação (200 cercárias, via intraperitoneal).

	N.º de animais	N.º de vermes (média)	N.º de granulomas (média)
Contrôles.....	14	8,9	1 053
Tratados na 2. ^a semana.....	13	4,6	372
Tratados na 3. ^a semana.....	13	4,6	427
Tratados na 4. ^a semana.....	17	4,7	224
Tratados na 5. ^a semana.....	16	0,9	0,4

RESUMO

Foi estudada a ação inibidora da Fuadina e do Miracil D sobre o desenvolvimento de esquistossômulos muito jovens. Camundongos experimentalmente infectados com *S. mansoni* foram tratados no dia seguinte à inoculação, usando-se Fuadina (150 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 5 dias) e Miracil D (200 mg/kg, uma vez por dia, durante 4 dias). Observou-se nítida redução do número de vermes e granulomas nos animais tratados, sendo a redução maior após a medicação antimonial. Tratando animais com 2, 3, 4 e 5 semanas após a inoculação, foi, entretanto, possível confirmar a resistência dos vermes imaturos à medicação antimonial.

SUMMARY

It was studied the inhibitory action of Fuadin and Miracil D upon the schistosoma in an early stage of development. Mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni* were treated with Fuadin (150 mg/kg, twice a day, for five days) and Miracil D (200 mg/kg, once a day, for four days) one day after inoculation. Marked reduction of the number of worms and granuloma was observed in the treated animals. This reduction was greater in the mice treated with the antimonial drug. However, treating animals 2, 3, 4 and 5 weeks after inoculation it was checked the immature worm resistance to the antimonial drug.

BIBLIOGRAFIA

- BERBERIAN, D. A., DENNIS, E. W., FREELE, H. W. — 1953 — Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infection in swiss mice. Comptes Rendus du V Congr. Med. Trop. Palud., 2:292.
- PELLEGRINO, J & BRENER, Z. — 1957 — Method for isolating schistosoma granulomas from mice liver. J. Parasit., 42:564.
- GIOVANNOLA, A. — 1936 — Specific action of some drugs on experimental infection of *Schistosoma mansoni*. Am. J. Hyg., 24:102-108.
- KIKUTH, W. — 1945 — Miracil in bilharziasis — Combined Intelligence Objectives Subcommittee, file XXV, 54:70. KIKUTH, W. & GONNERT, R. — 1948. Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. Ann. Trop. Med. Parasit., 42:256-267.
- MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. — 1954 — The actions of antimonials on glycolytic enzymes of *Schistosoma mansoni*. Brit. J. Pharmacol. & Chemont., 9:459-462.
- MEILLON, B. de e cols. — 1956 — Experimental bilharziasis in animals. IV — Chemoprophylaxis in bilharziasis. South African Med. J., 30:611-613.
- PELLEGRINO, J. & MACEDO, D. G. — 1955 — A simplified method for the concentration of cercariae. J. Parasit., 41:329-330.
- SCHUBERT, M. — 1948 — Effect of drugs during earliest stages of experimental schistosomiasis mansoni in mice. Am. J. Trop. Med., 28:157.
- STANDEN, O. D. — 1955 — The treatment of experimental schistosomiasis in mice sexual maturity and drug response. Ann. Trop. Med. Parasit., 49:183.
- WATSON, J. M., AZIM, M. A., HALAWANI, A. — 1948 — Investigations on the antibilharzial action of miracil D (nilodin). Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg., 42:37-54.