

INVESTIGAÇÕES SÔBRE O TRATAMENTO DA CISTICERCOSE EXPERIMENTAL EM PORCOS

Mauro Pereira BARRETTO (1) e Astolpho Ferraz de SIQUEIRA (2)

RESUMO

A possível ação terapêutica do extrato etéreo de feto macho, da sulfadiazina, da cortisona usada só ou associada à sulfadiazina, e do hetrazan contra a cisticercose foi investigada em porcos jovens experimentalmente infestados.

A cortisona, na dose de 0,01 mg duas vezes por dia, durante 30 dias, usada só ou associada à sulfadiazina, na dose de 100 mg por kg de peso por dia, durante 30 dias, foi muito mal tolerada e o tratamento teve de ser suspenso ao fim daquele prazo. Não se observaram diferenças entre os cisticercos retirados dos animais tratados e os dos porcos que serviram de testemunhas.

A sulfadiazina e o extrato etéreo de feto macho, empregados em vários esquemas de tratamento prolongado, não deram resultados satisfatórios, pois os cisticercos retirados dos animais tratados não diferiram, quanto ao tamanho médio e a vitalidade, daqueles obtidos de animais deixados como testemunhas.

O hetrazan, usado em doses diárias de 10, 15 e 25 mg por kg de peso, durante 15 dias, em três, quatro e cinco séries separadas por intervalos de descanso de um mês, teve ação favorável. Os cisticercos dos animais tratados mostraram-se, em média, bem menores que os dos controles e, em geral, não se desenvolviam quando submetidos à ação da bile aquecida a 37-40°C. Em cortes histológicos alguns cisticercos mostraram evidentes sinais de desintegração. Não foram observadas diferenças entre cisticercos dos animais que receberam doses diárias de 15 mg e 25 mg da droga. Os porcos tratados com as doses maiores apresentaram sinais de intoxicação.

As doses de hetrazan empregadas foram bem superiores às indicadas para a terapêutica da vuqueriose bancrofti e outras helmintoses humanas e os tratamentos foram muito prolongados. Assim sendo, em qualquer tentativa de uso da droga contra a cisticercose humana, necessários se tornam cuidados especiais na escolha da dosagem e na delimitação da duração do tratamento.

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo usou-se para o tratamento da cisticercose, principalmente do sistema nervoso central, o extrato etéreo de feto macho (*Dryopteris filix-mas*), segundo o esquema do Prof. Vampré: 0,5 g do medicamento, por via oral, diariamente, em

séries de um ou dois meses, alternadas com intervalos de descanso de duas a três semanas. Resultados satisfatórios em alguns casos tratados pelo extrato etéreo de feto macho, só ou associado à radioterapia, foram registrados por SALLES^{7, 8}, BROTTTO¹ e ou-

Trabalho do Departamento de Parasitologia (Diretor: Prof. M. P. Barretto), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP, realizado, em parte, com o auxílio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisas.

(1) Professor Catedrático.

(2) Assistente.

tros. Na maioria das vezes, porém, o tratamento em questão não deu resultado algum ou foi mesmo contraproducente, agravando acentuadamente a sintomatologia clínica, como assinala BROTTO¹. Por esta razão SILVA¹⁰, TOLOSA¹², LA RIVA⁴ e outros considerarem-no ineficiente ou precário, não passando de mera tentativa terapêutica.

SYLVA¹¹ conseguiu resultados animadores em um caso comprovado de cisticercose nervosa e subcutânea, com seis injeções intravenosas de 5 ml de Albuclid sódico a 30% dados em dias alternados. Resultados satisfatórios com o uso mais prolongado deste medicamento, seguido da administração de sulfamida por via oral (4 g diárias) foram obtidos por BROTTO¹ e SILVA¹⁰.

SPINA-FRANÇA⁹ usou a sulfadiazina na dose oral média, para adulto, de 5 g (1 g cada 4 horas) por dia, durante 20 dias por mês, num total de quatro a seis séries. De 27 pacientes assim tratados, registrou melhoras em 16 casos. Conclui, porém, que o período durante o qual seguiu os pacientes foi pequeno, sugerindo observações mais prolongadas e a experimentação em animais para conclusões definitivas. Por outro lado, considerando a ação benéfica da cortisona em processos caracterizados por reação hiperérgica do sistema nervoso e tendo em vista que a reação eosinofílica observada na cisticercose poderia indicar um processo daquela natureza, SPINA-FRANÇA⁹ experimentou associar aquêle hormônio ao tratamento sulfamídico de três pacientes; o curto tempo de observação dos doentes impediu-o, porém, de chegar a uma conclusão. Mais recentemente FIGUEIRA² aconselha como dotado de alguma eficácia, o tratamento pela sulfadiazina na dose de 0,10 g/kg de peso, por dia, durante 20 dias por mês, num total de 4 a 6 meses.

Uma outra droga, o hetrazan (cloridrato de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina), foi empregada por MAZZOTTI & TREVINO⁶. Usando doses de 0,06 g a 0,10 g por dia, durante 6 a 15 dias, e repetindo o tratamento com intervalos variáveis, obtiveram resultados satisfatórios em três casos de cisticercose do subcutâneo.

Uma das críticas feitas aos trabalhos sobre tratamento da cisticercose, sobretudo do sistema nervoso central, reside na falta de elemento que permita verificar a real ação das drogas. As conclusões baseiam-se na regressão mais ou menos acentuada da sintomatologia e na melhoria das reações liquóricas.

Abordando o problema experimentalmente, alguns autores têm estudado a ação de drogas em ratos infestados pelo *Cysticercus fasciolaris*, larva de *Taenia taeniaeformis*, parasito de gatos. Mas as conclusões a que têm chegado parecem não concordar com os dados da observação clínica no homem; talvez a discrepância se explique pela diferença específica entre os cisticercos do rato e o *Cysticercus cellulosae*, larva da *Taenia solium* e responsável pela cisticercose humana.

Procurando contribuir para o esclarecimento do problema da eficácia de drogas usadas na terapêutica da cisticercose do homem, o Dr. Alvaro de Almeida Magalhães iniciou, em 1957, uma série de investigações em porcos experimentalmente infestados pelo *Cysticercus cellulosae*.

Estas experiências foram suspensas quando o Dr. Magalhães deixou nosso Departamento. Diante, porém, de resultados animadores inicialmente obtidos, resolvemos, mais tarde, continuar as investigações. Deixamos aqui consignados nossos agradecimentos ao Dr. Hugo Zago Filho pelo auxílio prestado durante a realização destas investigações.

MATERIAL E MÉTODOS

Em nossas investigações usamos porcos jovens, com 3 e 6 meses de idade, criados em pocilgas adequadas e com alimentação cuidadosamente preparada, a fim de evitar a infestação natural. Todos os animais foram minuciosamente examinados com 7 dias de intervalo, durante o mês que precedeu as experiências, para eliminar uma eventual infestação anterior.

Os animais foram infestados por via oral com suspensão de oncosferas de *Taenia solium*, recebendo cada um 500.000 a 1.000.000 de oncosferas, por sonda gástrica. A partir

da data da infestação foram examinados periódicamente até o aparecimento de cisticercos bem desenvolvidos na língua, o que sucedeu, em geral, ao fim de um mês.

Depois de verificada a presença de cisticercos na língua, os animais foram submetidos a tratamento pelas seguintes drogas: a) sulfadiazina por via oral, na dose de 50 a 100 mg/kg de pêso, duas vezes por dia durante 30 dias; b) hetrazan, por via oral, na dose de 10, 15 e 25 mg durante 15 dias; c) diidrocortisona, por via intramuscular, na dose de 0,01 mg, duas vezes por dia, durante 30 dias; d) sulfadiazina associada à diidrocortisona nas doses acima indicadas e durante o mesmo período; e) extrato etéreo de feto macho, por via oral, na dose de 10 mg/kg de pêso e por dia durante um mês.

Os tratamentos foram repetidos duas ou mais vezes com intervalos de descanso de um mês.

Um mês após o término do tratamento os animais foram sacrificados para verificação do estado de desenvolvimento e da vitalidade dos cisticercos, assim como das reações tissulares do organismo, tanto nos porcos tratados como naqueles deixados para testemunhas. Para efeito de comparação em duas experiências preliminares, realizadas mais com o fito de experimentar a tolerância das drogas, examinamos apenas os cisticercos visíveis na superfície do encéfalo, do coração e da língua, avaliando o grau de desenvolvimento e o aspecto macro e microscópico. Em três experiências subsequentes no mínimo 30 cisticercos de cada lote de animais submetidos a um determinado tratamento foram colhidos, medidos e submetidos à prova de desenvolvimento em bile a 37-40°C. Estes cisticercos foram retirados dos órgãos acima referidos, mas, quando o número presente era inferior a 30, o que aconteceu várias vezes, colhemos mais algumas larvas em outros órgãos a fim de completar a quantidade desejada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Experiência I — Um lote de 30 animais com aproximadamente três meses de idade foi infestado com 500.000 oncosferas de tênia. Um mês depois 26 exibiam cisticercos

na língua e foram submetidos a tratamento: 5 pela sulfadiazina na dose de 100 mg/kg de pêso e por dia; 5 pela cortisona na dose de 0,02 mg por dia; 5 pela sulfadiazina associada à cortisona nas mesmas doses; e 5 pelo hetrazan na dose de 10 mg /kg de pêso e por dia, ficando 6 para testemunhas.

Os animais tratados pela cortisona, só ou associada à sulfadiazina, toleraram mal a medicação e, um mês após o fim da primeira série de tratamento, foram sacrificados, juntamente com uma testemunha. Não se observaram nos cisticercos diferenças de tamanho ou aspecto.

Os outros animais foram submetidos a mais duas séries de tratamento com intervalos de descanso de um mês e depois sacrificados juntamente com os testemunhos, cerca de sete meses após a infestação. Os tratados pela sulfadiazina não mostraram, em relação aos controles, diferenças de tamanho e aspecto dos cisticercos que pudessem ser atribuídos à medicação. Os tratados pelo hetrazan, no entanto, mostraram cisticercos menores, alguns dos quais mortos e em vias de desintegração (necrose do escólex invaginado).

Experiência II — Um lote de 25 animais com aproximadamente 6 meses de idade foi infestado com 500.000 oncosferas de tênia. Um mês depois, 24 mostraram-se parasitados e foram submetidos a tratamento: 6 pela sulfadiazina na dose de 10 mg/kg de pêso e por dia; 6 pelo hetrazan na dose de 15 mg/kg de pêso e por dia e 6 pela sulfadiazina na dose supra-indicada, associada à cortisona na dose de 0,02 mg por dia, ficando 6 para testemunhas. Apesar dos maus resultados obtidos na experiência anterior, a cortisona foi novamente usada a fim de se verificar se, mantida a mesma dosagem, a droga seria mais bem tolerada por animais mais velhos e, portanto, maiores.

Os animais que receberam cortisona associada à sulfadiazina não suportaram bem a medicação, que foi suspensa ao fim da primeira série de tratamento. Sacrificados juntamente com um testemunha, um mês após, os animais, tratados ou não, comportaram-se como os da primeira experiência.

Os outros foram submetidos a mais três séries de tratamento, separadas por intervalos

los de descanso idênticos aos da experiência anterior, depois, sacrificados juntamente com os testemunhas, isto cêrca de 9 meses após a infestação. Os resultados obtidos foram comparáveis aos da experiência anterior.

Experiência III — Um lote de 28 animais, com 3 meses de idade, foi infestado com 500.000 oncosferas de tênia por animal. Um mês depois 25 mostraram-se parasitados e os tratamentos foram iniciados: 5 receberam sulfadiazina na dose de 100 mg/kg de pêso e por dia, 5 receberam hetrazan na dose de 15 mg/kg de pêso e por dia, 10 foram tratados ainda pelo hetrazan na dose de 25 mg/kg de pêso e por dia e 5 ficaram para testemunhas. Os tratamentos foram repetidos, perfazendo um total de 4 séries separadas por intervalos de um mês. Um mês depois, isto é, cêrca de 9 meses após a infestação, os animais tratados ou não foram

sacrificados e seus cisticercos medidos e submetidos à prova de vitalidade em bile. Os resultados obtidos são apresentados no Quadro I.

Experiência IV — Um lote de 30 porcos com 3 meses de idade foi infestado com cêrca de 1.000.000 de oncosferas de tênia por animal. Ao fim de um mês 28 se mostraram parasitados e foram assim tratados: 5 pela sulfadiazina na dose de 200 mg/kg de pêso e por dia; 8 pelo hetrazan na dose de 15 mg/kg de pêso e por dia e 10 pelo extrato etéreo de feto macho na dose de 10 mg/kg de pêso e por dia, ficando 5 como testemunhas. Cada animal recebeu 4 séries de tratamento. Um mês após o término da medicação os animais foram sacrificados e seus cisticercos medidos e submetidos à prova da desenvaginação em bile. Os resultados são apresentados no Quadro I.

QUADRO I

Resultados obtidos nas mensurações e nas provas de viabilidade do *Cysticercus cellulosae* em porcos submetidos a diferentes tratamentos

Experiência	Tratamentos	Nº de porcos	Cisticercos			
			Exam.	Viáveis		Dimensões médias em mm
				Nº	%	
III	Sulfa — 100 mg	5	31	27	87,1	8,2
	Hetrazan — 15 mg	5	30	3	10,0	4,0
	Hetrazan — 25 mg	10	35	2	5,7	4,2
	Não tratados	5	33	28	84,8	8,1
IV	Sulfa — 200 mg	5	30	24	80,0	8,7
	Hetrazan — 15 mg	8	30	—	—	3,9
	Feto macho — 10 mg	10	32	26	81,2	8,2
	Não tratados	5	31	27	87,1	8,5
V	Sulfa — 300 mg	5	30	25	83,3	8,8
	Hetrazan — 15 mg	5	31	—	—	3,8
	Feto macho — 20 mg	10	35	27	77,1	8,6
	Não tratados	7	34	26	76,5	8,7

Experiência V — Um lote de 30 porcos com cerca de 3 meses de idade foi infestado com 1.000.000 de encosferas de tênia por animal. Depois de um mês 27 mostraram-se parasitados e foram assim tratados: 5 pela sulfadiazina na dose de 300 mg/kg de peso e por dia; 5 pelo hetrazan na dose de 15 mg por dia, e 10 pelo extrato etéreo de feto macho na dose de 20 mg/kg de peso e por dia, ficando 7 para testemunhas. Os tratamentos foram repetidos até perfazer um total de cinco séries. Um mês após o término dos tratamentos, isto é, cerca de 11 meses após a infestação, os animais foram sacrificados e os seus cisticercos examinados. Os resultados obtidos são sumariados no Quadro I.

Os resultados das experiências preliminares I e II indicam que a cortisona, associada ou não à sulfadiazina, parece não ter ação sobre os cisticercos. É verdade que os tratamentos tiveram relativamente pequena duração, mas a manifesta intolerância à cortisona, nas doses e condições em que foi empregada, é fator limitante do uso da droga.

Os resultados obtidos nas experiências preliminares I e II, confirmados pelos fornecidos pelas experiências III, IV e V, que se acham sumariadas no quadro I, mostram que a sulfadiazina parece desprovida de ação, quando usada nas doses indicadas para a terapêutica humana, isto é, de 100 mg/kg de peso e por dia, em três ou quatro séries mensais, separadas por intervalo de descanso de um mês (experiências I-III). Mesmo com doses mais elevadas, de 200 a 300 mg/kg de peso e por dia não obtivemos resultados satisfatórios. Não só os cisticercos presentes nos animais tratados se mostraram viáveis no fim dos tratamentos, como seu tamanho médio não diferiu daquele observado nos animais testemunhas (quadro I).

O extrato etéreo de feto macho também se mostrou destituído de ação, quer empregado nas doses de 10 mg/kg de peso e por dia, em quatro séries com intervalos de descanso de um mês, quer usado na dose de 20 mg/kg de peso e por dia, em cinco séries mensais (Quadro I). Releva notar que, usando este último esquema, que emprega doses duas vezes maiores que a indicada pa-

ra o tratamento da cisticercose humana, observamos sinais de intolerância por parte dos animais.

O hetrazan, porém, mostrou-se dotado de ação mesmo quando usado na dose de 10 mg/kg de peso e por dia, em três séries mensais separadas por intervalos de um mês (experiência I). Como se pode verificar no Quadro I, os cisticercos dos animais tratados se apresentam bem menores que os dos controles. Por outro lado, submetidos à prova da viabilidade em bile, apenas alguns se desenvaginaram.

Não conseguimos, em todos os casos, verificar se a falta de desenvaginação resultou da morte dos cisticercos ou se foi devido ao fato de não terem atingido completo desenvolvimento; mas diversos cisticercos, retirados de vários pontos e submetidos a cortes histológicos, mostraram sinais evidentes de desintegração, enquanto outros se apresentaram intactos. Seja como fôr, a simples parada ou retardo de crescimento já parece indicar ação da droga. Tal fato, aliado à necrose dos escólices invaginados, observados em cortes histológicos, leva-nos a concluir que o hetrazan é dotado de ação.

Não observamos diferenças, quanto ao tamanho médio e viabilidade, entre os cisticercos dos animais que receberam doses diárias de 15 ou 25 mg/kg de peso. Releva notar, porém, que os porcos tratados com esta última dose mostravam-se, ao fim de cada série de tratamento, inapetentes, emagrecidos e tristes, o que indicaria intolerância à droga.

As doses por nós empregadas foram bem superiores àquelas indicadas por vários autores para o tratamento da vuqueriose bancrofti e outras parasitoses humanas. Demais, nossos esquemas de tratamento foram muito prolongados. Por outro lado, não pudemos observar reações alérgicas nos animais tratados, critério sugerido por KENNEY & HEWITT³ para controle clínico do tratamento humano.

Assim sendo, se o hetrazan fôr tentado no tratamento da cisticercose humana, necessários se tornam cuidados na escolha da dosagem e na duração dos tratamentos.

SUMMARY

Treatment of experimental cysticercosis in pigs.

The possible therapeutic effects of oleoresin of *Aspidium* (*Dryopteris filix-mas*), sulfadiazine, dihydrocortisone (alone or associated to sulfadiazine) and "hetrazan" (1-diethylcarbannyl-4-methylpiperazine hydrochloride) against *Cysticercus cellulosae* were investigated in experimental cysticercosis of young pigs, three to six months old.

Dihydrocortisone in the amount of 0.01 mg, twice a day for thirty days, used alone or in combination with sulfadiazine in the amount of 100 mg per kilo of body weight per day for thirty days, was not tolerated and the treatment was discontinued after the first course. No differences were observed between the cysticerci from treated or untreated animals.

With sulfadiazine and oleoresin of aspidium, given at various levels and for long periods of time, no satisfactory results were obtained, since the medium size and the viability of cysticerci collect at necropsy of both treated and untreated animals were similar.

Hetrazan in the amount of 10, 15 and 25 mg per kilo of body weight per day during fifteen days, in three, four and five courses of treatment at monthly intervals gave promising results. The cysticerci collected at necropsy of treated pigs showed a smaller average size than those from untreated animals; on the other hand most of the cysticerci from treated animals did not excysted when placed in bile heated at 37-40°C; finally in tissue sections some scolices from treated pigs showed various degrees of degeneration. No differences were observed in cysticerci from pigs which were given daily doses of 15 or 25 mg of the drug. However, pigs receiving daily doses of 25 mg exhibited symptoms due to toxic effects.

The doses of "hetrazan" used in our experiences were larger and the courses of treatment were longer than those recommended for the treatment of *Wuchereria bancrofti* infestation and other helminthic diseases.

In any attempt to use this drug against human cysticercosis attention should be paid in the selection of the dosage and in determining the length of the treatment.

REFERENCIAS

1. BROTTTO, W. — Aspectos neurológicos da cisticercose. Arq. Neuro-Psiquiatr. 5:258-294, 1947.
2. FIGUEIRA, F. — Terapêutica das helmintíases na criança. Rev. Med., São Paulo 51:24-39, 1957.
3. KENNEY, M. & HEWITT, R. I. — Treatment of Bancroftian filariasis with hetrazan in British Guyana. Amer. J. trop. Med. 29:89-114, 1949.
4. LA RIVA, F. I. — Cisticercosis cerebral. Barcelona, Vergara, 1957.
5. LEY, A. & BACHS, A. — La estreptomycin en el tratamiento de la cisticercosis cerebral. An. IV Congres. Sul-Amer. Neuro-Cir., Porto Alegre, pp. 184-206, 1951.
6. MAZZOTTI, L. & TREVINO, A. — Ensayo de tratamiento con dietilcarbamazina (Hetrazan) en tres casos de cisticercosis humana. Rev. Inst. Salubr. & Enferm. trop. 13:209-211, 1953.
7. SALLES, J. F. M. — Cisticercose cerebral. São Paulo, 1934. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo.
8. SALLES, M. — Novas considerações sôbre a neurocisticercose. Arq. Inst. Penido Bournier 6:99-114, 1940.
9. SPINA-FRANÇA, A. — A cisticercose do sistema nervoso central. Considerações sôbre 50 casos. Rev. paulista Med. 48:59-70, 1956.
10. SILVA Jr., J. A. C. — Cisticercose cerebral. Resultados obtidos com tratamento sulfamídico. Arq. Neuro-Psiquiatr. 9:43-47, 1951.
11. SYLVA, L. — Diagnóstico em vida da cisticercose cerebral. Arq. Assist. Psicop. Est. São Paulo 7:223-249, 1942.
12. TOLOSA, E. — Cysticercosis cérébrale. Aspects cliniques et possibilités thérapeutiques. Rev. Neurol. 90:187-208, 1954.

Recebido para publicação em 15 janeiro 1963.