

## NOSSAS PRIMEIRAS OBSERVAÇÕES SOBRE A AÇÃO TERAPÊUTICA DO MEBENDAZOLE, NOVO MEDICAMENTO ANTI-HELMÍNTICO, DOTADO DE AMPLO ESPECTRO DE ATIVIDADE

Vicente AMATO NETO <sup>(1)</sup>, Guido Carlos LEVI <sup>(2)</sup>, Haydée Noletto Vasconcelos STEFANI <sup>(2)</sup>, Sélia Reiko KONICHI <sup>(2)</sup>, João Carlos Pinto DIAS <sup>(3)</sup>, Luiz Roberto OLIVEIRA <sup>(3)</sup> e Lúcia Lacerda CAMPOS <sup>(4)</sup>

### RESUMO

Usando o mebendazole, novo medicamento anti-helmíntico, os Autores trataram crianças, com até 14 anos, acometidas de ancilostomíase, ascaridíase, enterobíase e tricocefaliase. A posologia recomendada correspondeu a 100 mg administrados duas vezes em 24 horas, durante três dias. Constataram as percentagens de curas de, respectivamente, 62,5%, 83,3%, 100% e 59,2%, tendo sido muito satisfatória a tolerância à droga. Mesmo prolongando o período de tratamento para dez dias, apenas debelaram a estrogiloidíase de 28,5% dos pacientes considerados e representados por crianças e adultos. De qualquer forma, amplo espectro de atividade por parte do composto em questão ficou documentado, o que constitui verificação dotada de expressivo significado sob o ponto de vista prático.

### INTRODUÇÃO

Muitas helmintíases intestinais encontram-se bastante disseminadas em grande número de regiões e, infelizmente, também em diferentes áreas do território brasileiro. Elas, em algumas oportunidades, não causam marcantes ou detectáveis distúrbios orgânicos; no entanto, em outras circunstâncias, são as únicas responsáveis por alterações significativas, podendo ainda corresponder a condições associadas e agravantes, no que concerne a afecções que estão, em determinado momento, constituindo os problemas mais preocupantes.

Desde 1949, quando o hexa-hidrato de piperazina passou a ser usado como medicamento anti-helmíntico, teve início indiscutível fase de progressos, referente ao tratamento de múltiplas verminoses. Hidroxi-naftoato de befênio, iodeto de ditiazanina, pamoato de pirvínio, tiabendazol, iodeto de estilbásio, cloros-

salicilamida, tetramisole, niridazol, bitoscana-to, "Hycanthone" e pamoato de pirantel são exemplos marcantes de drogas que tornaram mais efetiva a possibilidade de combate terapêutico a verminoses extremamente expressivas sob os pontos de vista médico e sanitário.

Recentemente, realizamos observações sobre a atividade anti-helmíntica do mebendazole, substância há pouco elaborada e preconizada para emprego antiparasitário. Consideramos os resultados obtidos extremamente auspiciosos e, por isso, julgamos necessário relatá-los, em especial porque pode ser imputado à droga em apreço amplo espectro de ação, o que representa desiderato sempre almejado.

Algumas comunicações sobre as propriedades curativas do novo composto já tiveram lugar e disseram respeito a empregos de doses variáveis de 100 mg, inclusive mediante mi-

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo, Brasil. Serviço de Doenças Transmissíveis (Diretor: Prof. Vicente Amato Neto)

(1) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis

(2) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis

(3) Médico ("Centrais Elétricas de São Paulo", Ilha Solteira, Estado de São Paulo)

(4) Técnica de laboratório do Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo

cronização, até de 800 mg em 24 horas, durante quatro dias. Essas pesquisas, de autoria de CHAIA & CUNHA<sup>4,5</sup>, BRUGMANS & col.<sup>2</sup>, FIERLAFIJSN<sup>7</sup>, CASTRO & col.<sup>3</sup>, CHAIA & col.<sup>6</sup> e SOUZA & col.<sup>8</sup>, deixaram patente que o remédio antiparasitário citado é efetivo relativamente à eliminação da ancilostomíase, da ascaridíase, da enterobíase e da tricocefalíase e talvez útil no sentido de debelar a teníase, não tendo atuado beneficemente, pelo menos ao serem levadas em conta as posologias indicadas, com a finalidade de combater os parasitismos causados por *Giardia lamblia*, *Hymenolepis nana*, *Schistosoma mansoni* e *Strongyloides stercoralis*.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Medicamos crianças de ambos os sexos, com até 14 anos, usando comprimidos de 100 mg de mebendazole, que é o metil N-[5(6)-benzoil-2 benzimidazolil] carbamato. As verminoses, concomitantes ou não, adiante especificadas, com as casuísticas que analisamos, foram diagnosticadas pouco tempo antes do início do tratamento, por intermédio de exame parasitológico das fezes e de procura de ovos em lâmina com fita adesiva de celofane.

| <i>Helmintíases</i> | <i>Números de crianças que receberam mebendazole</i> |
|---------------------|--|
| Ancilostomíase      | 24   |
| Ascaridíase         | 42   |
| Enterobíase         | 38   |
| Tricocefalíase      | 54   |

Administramos 100 mg pela manhã e à noite, durante três dias, sem relação com as refeições.

Os pacientes com enterobíase residiam em Ilha Solteira, no Estado de São Paulo; os demais, em conjuntos de habitações rústicas conhecidos como cotas 95 e 200 e situados no Município de Cubatão, às margens da Via Anchieta, na Serra do Mar.

Sete, 14 e 21 após o término das séries medicamentosas realizamos controles, aplicando à matéria fecal os processos de Willis e de Hoffman, Pons e Janer. Quando a enterobíase era a afecção em cena, a aquilatação decorreu da efetivação de sete verificações

consecutivas, diariamente, a partir de uma semana depois do fim da terapêutica, recorrendo ao método da tira colante. Para concretizar essas diferentes técnicas, levamos em conta os detalhes de caráter técnico consignados no compêndio especializado que AMATO NETO & col.<sup>1</sup> organizaram.

A 12 e 11 indivíduos, respectivamente, infestados por *Enterobius vermicularis*, prescrevemos dose única, de 10 mg/kg de peso corporal, de pamoato de pirvínio, como ainda aspirina, qualificada como placebo e imitando o que estava ocorrendo com as ingestões de mebendazole. Assim, procuramos estabelecer grupos aptos a propiciar deduções comparativas.

Consideramos que houve cura quando as várias avaliações pós-tratamentos, mencionadas, não mais mostraram a presença de ovos das quatro espécies de vermes fundamentalmente focalizadas no atual estudo.

#### RESULTADOS

As nossas verificações estão assinaladas no Quadro I.

Cólicas abdominais, inapetência e tonturas, bastante fugazes, constituíram sintomas relatados por pouquíssimas crianças e presente durante a vigência do tratamento. Jamais causaram preocupações e podem ser interpretados como desprezíveis, sob o aspecto prático, ainda mais com a circunstância atenuante de não termos levado em conta quantidade idêntica de pessoas residentes nas mesmas localidades e observadas comparativamente, sem ingestão do mebendazole.

O pamoato de pirvínio propiciou 100% de sucessos, enquanto que a aspirina apenas 9%, deixando patente a validade da conduta controladora que adotamos e a discreta ocorrência de resoluções espontâneas do parasitismo condicionado pelo *Enterobius vermicularis*.

Esta oportunidade parece-nos propícia para assinalar que só conseguimos debelar a estrongiloidíase de 28,5% dos 14 adultos e crianças que medicamos com um comprimido duas vezes nas 24 horas, em período de dez dias. Por meio de processo de Rugai, Mattos e Brisola (AMATO NETO & col.<sup>1</sup>), examinamos as fezes em três ocasiões, na terceira semana

QUADRO I

Tratamento, por meio do mebendazole, de crianças com um a 14 anos, acometidas por diferentes tipos de helmintíases intestinais (100 mg, duas vezes em 24 horas, durante três dias)

| Helmintíases   | Números de crianças tratadas | Números de crianças curadas | Porcentagens de curas |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Ancilostomíase | 24                           | 15                          | 62,5%                 |
| Ascaridíase    | 42                           | 35                          | 83,3%                 |
| Enterobíase    | 38                           | 38                          | 100%                  |
| Tricocefalíase | 54                           | 32                          | 59,2%                 |

posterior ao final do uso do composto. Mesmo em face à ausência de distúrbios colaterais, não notamos eficácia destacável, convindo destacar que tínhamos a impressão de que a posologia maior que a insuficiente, na opinião de CHAIA & CUNHA<sup>4</sup>, e correspondente ao total de 3.200 mg, administrado em quatro dias, seria útil, pois o composto elimina o *Strongyloides ratti* e o *Strongyloides venezuelensis* de ratos, experimentalmente.

Os insucessos pertinentes à ancilostomíase, à ascaridíase e à tricocefalíase ficaram demonstrados por visualizações de ovos às três pesquisas que sucederam os tratamentos, excluídas as eventualidades a seguir expostas:

então prestar excelentes serviços em atividades assistenciais de diferentes tipos.

2) Não obtivemos, globalmente, porcentagens de curas tão alvareiras e impressionantes como as comunicadas por pesquisadores de início citados. Em especial, as taxas relativas à ancilostomíase e à tricocefalíase foram razoavelmente menores e podem ter dependido de diferenças de intensidades de parasitismos e de posologias, de fatores e características ligados aos ambientes onde residiam ou encontravam-se os pacientes e, também, do rigor pertinente aos planos laboratoriais de avaliações dos êxitos terapêuticos.

|  | <i>ancilostomíase</i> | <i>ascaridíase</i> | <i>tricocefalíase</i> |
|--|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| -- primeiro, segundo e terceiro exames positivos ..... | 6                     | 1                  | 9                     |
| — primeiro e segundo exames positivos .....            | —                     | —                  | 2                     |
| — primeiro e terceiro exames positivos .....           | —                     | —                  | 1                     |
| — segundo e terceiro exames positivos .....            | 1                     | —                  | 1                     |
| — primeiro exame positivo, apenas .....                | 1                     | 2                  | 4                     |
| — segundo exame positivo, apenas .....                 | —                     | 2                  | 5                     |
| — terceiro exame positivo, apenas .....                | 1                     | 2                  | —                     |

DISCUSSÃO

As informações antes fornecidas permitem, acreditamos, efetuar os comentários adiante enumerados.

1) É o mebendazole, sem dúvida, indiscutível progresso no que concerne ao tratamento de helmintíases intestinais. Dotado de amplo espectro de atividade, praticamente não causa manifestações colaterais quando prescrito de acordo com as doses efetivas, podendo

Como não contamos com técnicas infalíveis e a eliminação cíclica de ovos é, por vezes, influente, não é permissível recorrer a apenas uma pesquisa pós-tratamento, quando intuídos científicos estão em jogo. Entretanto, as disparidades só são explicáveis, certamente, pela valorização, entre outras, das circunstâncias explicativas referidas.

3) Coexistência de helmintíases intestinais em um mesmo paciente não é excepcional e ancilostomídeos, *Ascaris lumbricoides*, *Ente-*

*robis vermicularis* e *Trichocephalus trichiurus* são agentes etiológicos comumente envolvidos, a respeito. Diante desse aspecto que contém freqüentes implicações com tarefas rotineiras, o reconhecimento das propriedades de composto capaz, a um só tempo, de eliminar várias verminoses, é fato alvareiro. Iodo de ditiazanina e pamoato de pirantel são drogas que alguns auxílios estão prestando sob tal prisma e, agora, passamos a contar também com o mebendazole.

4) A disponibilidade de anti-helmínticos ativos no sentido de combater, simultaneamente, mais de uma verminose, estabelece a cômoda programação que se baseia em utilização independente de exames parasitológicos das fezes. Entretanto, se essa tática é por vezes aceitável, depois de bem estabelecidas as condições clínico-epidemiológicas que vigoram em certas regiões, generalizações são criticáveis e desaconselhadas, pois contrapõem-se aos desígnios que devem nortear as corretas maneiras de agir ligadas às tramitações diagnósticas.

#### SUMMARY

*Our preliminary observations on the activity of mebendazole, a new broad-spectrum anthelmintic drug*

Children up to the fourteen years of age carriers of hookworm infestation, ascariasis, enterobiasis and trichocephaliosis have been treated with mebendazole, a new anthelmintic drug. The recommended dosage was that of 100 mg twice daily for three consecutive days. The cure rates obtained were, respectively, 62.5%, 83.3%, 100% and 59.2%. Tolerance to the drug was considered as very satisfactory.

Lengthening of the treatment period, even for ten days, yielded a cure rate of only 28.5% in cases of strongyloidiasis, including both adults and children.

This work proves mebendazole's broad spectrum of activity, anyway, a fact endowed

of significant meaning under a practical standpoint.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; CAMPOS, R. & SANTOS FERREIRA, C. — *Diagnóstico das Parasitoses Intestinais pelo exame das fezes*. 3.<sup>a</sup> edição. São Paulo, Livraria Editora Artes Médicas Ltda., 1968, 128 pp.
2. BRUGMANS, J. P.; THIENPONT, D. C.; VAN WIJNGAARDEN, I.; VANPARIJS, O. F.; SCHUERMANS, V. L. & LAUWERS, H. L. — Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects. *J.A.M.A.* 217:313-316, 1971.
3. CASTRO, L. P.; CUNHA, A. S.; RIBEIRO, T. C. & REZENDE, H. P. — Estudo fármaco-clínico e terapêutico do mebendazole R 17635. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.
4. CHAIA, G. & CUNHA, A. S. — Therapeutic action of mebendazole (R 17.635) against human helminthiasis. *Fóhla Méd.* 63:843-852, 1971.
5. CHAIA, G. & CUNHA, A. S. — Ação terapêutica do mebendazole R 17.635 sobre helmintíase humana. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.
6. CHAIA, G.; MÉTENE, F.; CHIARI, L.; ARAUJO, S. M. & ABREU, I. B. — Mebendazole — um novo anti-helmíntico de ação terapêutica polivalente. *Fóhla Méd.* 64:139-145, 1972.
7. FIERLAFIJS, E. — Mebendazole in enterobiasis. *J.A.M.A.* 218:1051, 1971.
8. SOUZA, D. W. C.; SOUZA, M. S. L. & NEVES, J. — Estudo clínico com mebendazole. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.

Recebido para publicação em 3/7/1972.