

TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDIASE HUMANA COM NOVO ANTI-HELMÍNTICO, O CAMBENDAZOLE. ESTUDO DUPLO CEGO

Miroslau Constante BARANSKI (1), Ary Fontoura da SILVA (2), Paulino Iwane KOTAKA (3), Nelson Roseira GOMES (4), Milton GIOVANNONI (1) e José Ederaldo Queiroz TELLES (5)

RESUMO

Um novo anti-helmíntico, o Cambendazole, foi empregado em adultos e crianças, sob a forma de comprimidos e de suspensão, em estudo duplo cego, em 80 pacientes com estrombiloidiase, em tomada única de 5 mg/kg de peso corpóreo. Os controles de cura parasitológicos efetuados pelo método de Rugai, Mattos e Brisola, em número de três, foram realizados no 7.º, 14.º e 21.º dias após o tratamento. Os Autores obtiveram 95% de curas parasitológicas com o uso da medicação ativa em 40 pacientes e nenhuma cura com o placebo em outros 40 pacientes, considerada cura a negatificação dos três controles. A tolerância foi muito satisfatória e pouco frequentes e de intensidade as reações colaterais atribuíveis à medicação, tanto em adultos quanto em crianças. A substância ativa não revelou atividade tóxica sobre as funções hematopoiética, hepática e renal, estudadas através exames subsidiários que avaliaram essas funções, antes e após o tratamento. A expressiva taxa de curas, a facilidade de administração em dose única e a excelente tolerância, fazem da nova droga anti-helmíntica, a medicação de escolha na terapêutica da estrombiloidiase.

INTRODUÇÃO

A estrombiloidiase humana, parasitismo intestinal pelo verme nematóide *Strongyloides stercoralis*, em grande número de casos (42,7%)¹⁷ é desacompanhada de manifestações clínicas, resumindo-se a uma simples infecção sem haver propriamente doença. Contudo, a alteração da dinâmica das relações hospedeiro-parasita pode levar à alteração posterior desse equilíbrio com surgimento de doença manifesta clinicamente. Num extremo do espectro infeccioso da doença situa-se a estrombiloidiase grave, hiperinfectiva ou generalizada, por vezes fatal, observada em indivíduos intensamente desnutridos ou deprimi-

dos em sua imunidade pelo emprego, cada vez mais frequente, na prática médica, de drogas imunossupressoras.

É altamente recomendável o estudo da eficácia terapêutica de novos medicamentos para esta enteroparasitose, pois o iodeto de ditiazanina foi relegado ao abandono após a ocorrência de intoxicações fatais provocadas pelo seu emprego e a relativa frequência dos efeitos colaterais por ele determinados³. O tiabendazol, droga de primeira escolha, no momento, também se acompanha de paraefeitos frequentes, como também já foram assinala-

Trabalho da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Univ. Federal do Paraná (Serviço do Prof. Miroslau Constante Baranski) e do Departamento de Patologia Básica do Setor de Ciências Biológicas.

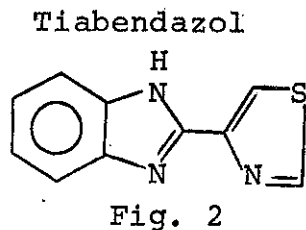
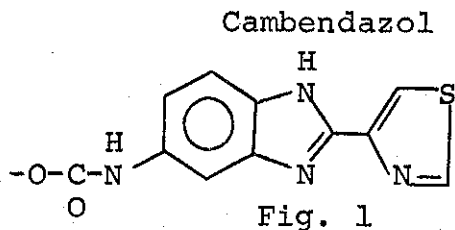
- (1) Professores Titulares
- (2) Professor Assistente. Docente-Livre
- (3) Professor Assistente
- (4) Professor Adjunto. Chefe de Departamento
- (5) Monitor de Doenças Infecciosas e Parasitárias

dos casos de estrogiloidíase em que ele foi ineficaz 11,15.

MATERIAL E MÉTODOS

Um novo anti-helmíntico de síntese, de uso inicialmente veterinário 4,8, derivado ben-

zimidazólico chamado cambendazole ou, quimicamente, o 2-(4-tiazolil)-5-isopropoxi-carbonilaminobenzimidazol, de fórmula estrutural muito próxima à do tiabendazol (Fig. 1 e 2) foi por nós empregado na estrogiloidíase humana, em estudo duplo cego.



O estudo clínico-terapêutico foi desenvolvido em ambiente hospitalar, em doentes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e acometidos de estrogiloidíase. Em 40 deles foi usada a substância ativa e em igual número de pacientes um "placebo". A idade dos pacientes variou de 2 a 61 anos, sendo 52 do sexo masculino e 68 de cor branca. A droga foi administrada por via oral, em uma única tomada, na posologia de 5 mg/kg de peso corpóreo, em forma de comprimidos contendo 500 mg de substância ativa, para adultos, e em forma de suspensão, contendo em cada 10 ml 100 mg de substância ativa, para crianças. O medicamento era ingerido após o desjejum e a suspensão era fortemente agitada antes da sua administração. O diagnóstico da estrogiloidíase foi sempre realizado pelo exame parasitológico de fezes pelo método de Hoffman, Pons & Janer, usado de rotina no Laboratório Geral do Hospital de Clínicas.

Os controles de cura parasitológica consistiram em três exames de fezes realizados no 7.º, 14.º e 21.º dias após o tratamento, pelo emprego do método de RUGAI & col.¹⁶, modificação do método de Baermann-Morais, específico para a evidênciação em fezes de larvas rabditóides de *Strongyloides stercoralis*. Foram considerados curados os pacientes com os três controles parasitológicos de cura negativos pelo método de RUGAI & col.¹⁶.

A fim de avaliar possível toxicidade da substância ativa sobre as funções hematopoiética, hepática e renal, todos os pacientes (oi-

tenta) foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais, antes e após o tratamento: hemogramas, urinálises, determinação no sangue das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica, da bilirrubina total e suas frações, da fosfatase alcalina, da uréia e creatinina. Todos os pacientes dos dois grupos de estudo foram interrogados, sem qualquer indução, sobre possíveis efeitos colaterais do medicamento usado e as queixas foram comparadas àquelas preexistentes ao tratamento para não relacioná-las indevidamente a ele.

RESULTADOS

Dos 40 pacientes com estrogiloidíase que receberam a substância ativa, apenas dois deixaram de ter negativados os três exames coproscópicos de controle pelo método de RUGAI & col.¹⁶, o que nos dá o elevado índice de curas de 95% (Quadro I).

Dos 40 pacientes com estrogiloidíase que receberam o "placebo" nenhum deles teve negativados os três controles parasitológicos de cura, do que se infere que não houve nenhum caso de cura espontânea da enteroparasitose em estudo (Quadro I).

Os efeitos colaterais passíveis de serem atribuídos à medicação ativa em uso foram pouco freqüentes, de pequena monta e se restringiram a período de 3 a 5 horas do dia de tratamento, não exigindo em nenhum caso medicação sintomática corretiva. Apenas 4 pacientes (10%) apresentaram reações colaterais, representadas pelas manifestações constantes do Quadro II: cólicas abdominais, ton-

Q U A D R O I

Tratamento da estrogiloidíase com dose única de cambendazole e de «placebo»

Preparação usada	Pacientes tratados (nº)	Pacientes curados (nº)	% de curas
Cambendazole	40	38	95
Placebo	40	0	0

tura, náusea e diarreia. Dos pacientes que receberam o "placebo", 2 (5%) também referiram queixas subjetivas por eles atribuídas à medicação em uso (Quadro II).

Q U A D R O II

Reações colaterais no tratamento da estrogiloidíase com cambendazole e com «placebo»

Reações colaterais	Cambendazole nº (%)	Placebo nº (%)
Cólicas abdominais	4 (10%)	1 (2,5%)
Tontura	2 (5%)	1 (2,5%)
Náusea	1 (2,5%)	—
Diarreia	1 (2,5%)	—

Os exames laboratoriais para avaliação das funções hematopoiéticas, hepáticas e renais não sofreram, na generalidade dos casos, alterações significativas, em comparação com os mesmos exames realizados previamente ao tratamento. Deve ressaltar-se como exceção a esta observação da falta de toxicidade da droga em estudo sobre os três setores orgânicos citados, a normalização ou redução significativa da eosinofilia sanguínea, uma semana após o tratamento, naqueles pacientes que receberam o cambendazole e a sua persistência, quando anteriormente presente, naqueles que receberam o "placebo".

No tocante a parasitas intestinais outros que não o *Strongyloides stercoralis*, a nova droga na posologia empregada de 5 mg/kg de peso, em tomada única, revelou pequena eficácia sobre a ascariíase e a tricocefalíase, parasitoses que dispõem, no momento, de medicações muito ativas, representadas pelo levamisole e tetramisole para a primeira, e o oxipirantel e o mebendazole para a segunda. O cambendazole revelou-se ineficaz na nossa série de doentes na ancilostomíase e na esquistossomose.

DISCUSSÃO

A investigação clínico-terapêutica levada a efeito demonstrou que o cambendazole é medicamento dotado de nítida e potente atividade anti-helmíntica contra o *Strongyloides stercoralis*.

Assim sendo, a introdução em Medicina Humana do cambendazole, inicialmente usado em Medicina Veterinária^{4,8}, veio representar incontestável progresso na terapêutica anti-helmíntica da estrogiloidíase humana. Sua administração por via oral, em tomada única, sua excelente aceitabilidade e tolerância, mesmo pelas crianças, as mais infectadas na população em geral, a falta de toxicidade na posologia empregada e o elevado índice de curas obtido (95%) fazem, atualmente, do cambendazole a medicação de primeira escolha na terapêutica da estrogiloidíase.

Os resultados por nós obtidos vêm confirmar os conseguidos por pesquisadores que nos antecederam na mesma linha de pesquisa e que utilizaram igual posologia de 5 mg/kg de peso corpóreo, em dose única, conforme se depreende do Quadro III que reúne trabalhos anteriores ao nosso e no qual incluímos, para comparação, também os resultados desta pesquisa.

Deduz-se do Quadro III que a dose a ser indicada na terapêutica da estrogiloidíase, em tomada única, é a de 5 mg/kg de peso corpóreo, pois permite curas parasitológicas que se situam entre 90%⁹ a 100%¹⁵, feitos todos os controles de cura com três exames coproscópicos por métodos específicos para evidenciação nas fezes de larvas rabaditídes de *Strongyloides stercoralis* (método de Baermann-Morais e o método anterior modificado por RUGAI & col.¹⁶).

Q U A D R O I I I

Terapêutica da estrogiloidíase pelo cambendazole

Autores (nº da citação bibliográfica)	Nº de pacientes tratados	% de curas	Posologia e modo de administração
Amato Neto & col. ¹	35	90,9	5 mg/kg D.U. (*)
Baranski & col. ²	40	95,0	5 mg/kg D.U.
Cimerman & col. ⁵	39	97,5	5 mg/kg D.U.
Gomes ⁷	40	95,0	5 mg/kg D.U.
Huggins ⁹	100	90,0	5 mg/kg D.U.
Martirani & Rodrigues ¹²	24	95,8	5-25 mg/kg em D.U. ou em 2-3 dias
Rodrigues & col. ¹⁵	24	83,3	2,5 mg/kg D.U.
	29	100,0	5 mg/kg D.U.

(*) D.U. = dose única

A toxicidade do cambendazole foi estudada experimentalmente em animais de laboratório por FERREIRA & col.⁶ e a sua bioavaliabilidade, possibilidade de seu emprego em Medicina Humana por MARTIRANI & col.¹⁴. Estes dados possibilitaram também entrever uma ação sistêmica da substância e um efeito sobre as formas larvárias do verme.

Revela salientar que a dose de 5 mg/kg de peso corpóreo é dez vezes inferior à posologia do tiabendazol (50 mg/kg) utilizada na estrogiloidíase humana. Outrossim, a posologia de 5 mg/kg de peso é 20 vezes inferior à menor dose tóxica e cerca de 50 vezes inferior à dose letal para animais de médio porte, no que tange ao cambendazole⁸.

Os efeitos colaterais por nós observados em 10% dos pacientes foram menos frequentes do que os que ocorrem com o uso do tiabendazol. ARANTES-PEREIRA² assinala 43% de reações colaterais no tratamento com o tiabendazol.

Não obstante, a introdução do tiabendazol na terapêutica da estrogiloidíase, em nosso meio, por VILELA & col.¹⁸ representou real progresso, de vez que o anteriormente usado iodeto de ditiazanina demandava tratamentos prolongados de duas a três semanas, produzia efeitos colaterais com relativa frequência³ e não era destituído de toxicidade. Quando excepcionalmente, era maciçamente absorvida, a ditiazanina podia determinar intoxicação fatal.

A falha do tiabendazol em curar a estrogiloidíase já foi por nós assinalada e também

já se a encontra anotada na literatura^{11,15}.

Cumprer notar, outrossim, que o Conselho de Medicamentos da Associação Médica Americana¹⁰ recomenda cuidado no uso do tiabendazol nos pacientes com insuficiência hepática, dadas as potencialidades hepatotóxicas do medicamento.

Em conclusão, o cambendazole revelou-se anti-helmíntico dotado de ação terapêutica potente, especificamente contra o *Strongyloides stercoralis*, destituído de toxicidade sobre as funções hematopoiéticas, hepáticas e renais, na posologia empregada de 5 mg/kg de peso corpóreo, e bem tolerado, na generalidade dos casos, acompanhando-se de pouco frequentes, pouco intensos e poucos significativos, do ponto de vista clínico, efeitos colaterais, limitados a poucas horas do dia do tratamento e que não necessitam qualquer medicação sintomática corretiva. Concluímos que o cambendazole deve ser a medicação de primeira escolha na estrogiloidíase humana, por todos esses predicados.

SUMMARY

Treatment of human strongyloidiasis by cambendazole, a new anthelmintic. Double-blind study.

Cambendazole, a new benzimidazole derivative with anthelmintic activity was tested in a clinical trial for its therapeutic action and toxic and adverse reactions, in a double-blind study involving 80 patients with strongyloidiasis. Forty patients received a single

dose of 5 mg/kg body weight of the active drug, and forty received a placebo.

Three parasitological stool examinations by modified Baermann's method, seven, fourteen and twenty-one days after treatment, were carried out to check the efficacy of the drug.

All patients have been hospitalized during the therapeutic trial in the Clinical Hospital of Paraná University.

Regarding strongyloidiasis, the fundamental aim of the study, with the employment of the active drug the percentual of cures obtained was 95%. The placebo was ineffective in all cases.

Clinical and laboratory evaluations revealed no toxic effects concerning hematopoietic, hepatic and renal functions.

The active drug was very well accepted and tolerance proved very satisfactory. Side effects were of low incidence, mild and transitory. They were observed for only a few hours, requiring no special care in any of the cases.

The results showed that cambendazole has a significant action against *Strongyloides stercoralis*, giving a impressive cure rate of 95% in a unique intake of 5 mg/kg body weight.

The Authors concluded that cambendazole represents a great therapeutic advance and is, at the moment, the drug of choice for the treatment of strongyloidiasis.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à ICN Usafarma Indústria Farmacêutica Ltda., pelo fornecimento do medicamento empregado nesta investigação clínico-terapêutica, ao Dr. Italo Martirani e ao Sr. Antonio Breda Cardoso, pela assistência à nós prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; SINTO, T.; PEDRO, R. J.; LEVI, G. C.; TSUKUMO, M. K. K.; MORAES, V. M. C. & CORREA, L. L. — Nossas observações iniciais sobre a eficácia do cambendazole no tratamento da estrogiloidíase. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 20: 161-163, 1978.
2. ARANTES-PEREIRA, O. — Tratamento da estrogiloidíase. *J. Brasil. Med.* 10: 567-587, 1966.
3. BARANSKI, M. C. — Terapêutica anti-helmíntica pelo iodeto de ditiazanina. Seu valor na estrogiloidíase e tricocefalíase. *Anais Fac. Med. Univ. Paraná* 2: 52-67, 1959.
4. BENZ, G. W. — Anthelmintic activities of cambendazole in calves. *Amer. J. Vet. Res.* 32: 399-403, 1971.
5. CIMERMAN, B.; CAMPOS, R.; FERRAZ, C. A. M. & FURLAN, V. S. — Tratamento da estrogiloidíase humana com cambendazole. Em publicação.
6. FERREIRA, L. E.; AGUIAR Fº, E.; SOARES, W.; RODRIGUES, L. D. & MARTIRANI, I. — Cambendazol — Um novo anti-helmíntico na terapêutica humana. Estudo toxicológico experimental. *Folha Méd.* 73: 15-20, 1976.
7. GOMES, M. C. O. — Tratamento da estrogiloidíase pelo cambendazole. Em publicação.
8. HOFF, D. R.; FISHER, M. H.; BOCHIR, R. J.; LUSI, A.; WAKSMUNSKI, F.; EGERTON, J. R.; YAKSTIS, J. J.; CUCKLER, A. C. & CAMPBELL, W. C. — A new broad spectrum anthelmintic: 2-(4-thiazolyl-5-isopropoxycarbonylamino-benzimidazole. *Experientia* 26: 550-551, 1970.
9. HUGGINS, D. — Cambendazole, nova substância para o tratamento da estrogiloidíase. Em publicação.
10. J.A.M.A. — Editorial. Council of Drugs. *Amer. Med. Ass. J. Amer. Med. Ass.* 205: 172, 1968.
11. KATZ, M. — Parasitic Infections. *Medical Progress. J. Fed. (USA)* 87: 165-178, 1975.
12. LIMA, E. C.; RIBEIRO, S. S. & BARANSKI, M. C. — Incidência do *Strongyloides stercoralis* em escolares de Curitiba. *Rev. Pniátrica* 10: 1-45, 1953.
13. MARTIRANI, I. & RODRIGUES, L. D. — Ensaio clínico com o cambendazole, uma nova droga na terapêutica anti-helmíntica. (Nota prévia). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 71-75, 1976.
14. MARTIRANI, I.; SOARES, W.; RODRIGUES, L. D.; FERREIRA, L. E.; AYRES, N. & AGUIAR Fº, E. — Cambendazol — um novo anti-helmíntico. Estudos de bioavaliabilidade. *Folha Méd.* 73: 11-14, 1976.
15. RODRIGUES, L. D.; MARTIRANI, I.; CABEÇA, M.; SOARES, W. & BRANDÃO, J. A. — Cambendazol — novo anti-helmíntico na terapêutica da estrogiloidíase humana. Experimentação

BARANSKI, M. C.; SILVA, A. F. da; KOTAKA, P. I.; GOMES, N. R.; GIOVANNONI, M. & TELLES, J. E. Q. — Tratamento da estrogiloidiase humana com novo anti-helmíntico, o cambendazole. Estudo duplo cego. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 20:213-218, 1978.

- clínica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 19: 57-67, 1977.
16. RUGAI, E.; MATTOS, T. & BRISOLA, A. P. — Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes: modificação do método de Baermann. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 41: 5, 1954.
17. SAN JUAN, F. — Estudo clínico da estrogiloidose. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 13: 304-317, 1961.
18. VILELA, M. P.; RODRIGUES, L. D.; CAPELL, J. I.; BRANDÃO, J. A.; MARTIRANI, I. & ZUCATO, M. — O emprego do tiabendazol no tratamento da estrogiloidiase e de outras parasitoses humanas. *Hospital (Rio)* 62: 691-710, 1962.

Recebido para publicação em 25/8/1977.