

AÇÃO TERAPÊUTICA DO MEBENDAZOLE (R 17635) EM PACIENTES POLIPARASITADOS. RESULTADOS FINAIS *

Dirceu Wagner Carvalho de Souza **, Maria Suzana de Lemos Souza ***
e Jayme Neves ****

O mebendazole (R 17635) foi testado no tratamento de pacientes, de ambos os sexos, portadores de helmintíases mistas; o grupo selecionado situava-se na faixa etária de 4 a 14 anos, constituindo-se de 140 pacientes necessariamente residentes em comunidades restritas. Cerca de 70% dos pacientes estavam infetados por pelo menos 3 helmintos (os demais pela associação de dois), dentre ancilostomídeos, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Taenia sp* e *Trichuris trichiura*. O mebendazole (R 17635) foi administrado em comprimidos de 100 mg, um 30 minutos antes do desjejum e outro 3 horas após o jantar, por 3 dias consecutivos, independentemente do peso corporal. Não foram observadas quaisquer evidências de reações indesejáveis imediatas ou tardias, que pudessem ser atribuídas à droga. O controle de cura foi efetuado mediante as técnicas de Willis e de Hoffman-Pons & Janer, em exames coprológicos realizados 7, 14 e 21 dias contados a partir do último dia do tratamento; nos portadores de teníase e oxiuriase procedeu-se, também, ao método do "anal-swab" durante 7 dias consecutivos, a partir do sétimo dia após o tratamento. Percentual de 100% de cura foi registrado para oxiuriase, tendo sido de 98% na ascariíase e na triquiuriase e de 94.5% na ancilostomíase. De 9 pacientes com teníase, 8 apresentaram negatificação dos exames; entretanto, os Autores insistem na necessidade de maiores estudos a este respeito, quanto aos aspectos técnico e estatístico. Não obstante, consideram demonstrada a real eficácia do mebendazole (R 17635) como droga anti-helmíntica polivalente.

INTRODUÇÃO

Em publicação preliminar (11), os Autores ressaltaram a eficácia terapêutica polivalente do mebendazole (R 17635), apresentando resultados considerados satisfatórios, embora apenas parciais, no que se refere às seguintes parasitoses intestinais: ancilostomíase, ascariíase e triquiuriase. Salientaram a necessidade de maiores estudos quanto a enterobiase e teníase.

Apesar de não haver reunido condições necessárias a uma melhor análise sobre a teníase, em decorrência de ser esta helmintíase pouco prevalente no ambiente estudado, o presente ensaio oferece casuística mais apreciativa com relação às demais parasitoses. Procurou-se também, nesta segunda etapa do trabalho, ampliar as observações quanto a possíveis influências do meio ambiente sobre os resultados obtidos, após o uso da droga em crianças e adolescentes com helmintíases mistas.

* Trabalho da Clínica de Doenças Infectuosas e Parasitárias do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

** Auxiliar de Ensino.

*** Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina Preventiva e Social.

**** Professor Titular.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram relacionados 140 pacientes com parasitoses intestinais múltiplas (Tabelas I e II), que se submeteram a exames clínico e laboratorial, este último constituindo-se no exame parasitológico de fezes pelas técnicas de Hoffman, Pons & Janer e de Willis, bem como do "anal-swab" (fita adesiva). O critério de seleção, inicialmente, agrupou pacientes que apresentassem associação de pelo menos 3 parasitoses (11), mas na segunda etapa consideraram-se também crianças e adolescentes portadores da associação de 2 verminoses dentre as seguintes: ancilostomíase, ascariíase, oxiuriase, triquiúriase e teníase, desprezando-se himenolepiase, no critério seletivo. *Ascaris lumbricoides* e/ou *Trichuris trichiura* foram parasitas deliberadamente preferidos na constituição do grupo tratado, devido à sua maior prevalência.

O grupo era constituído de crianças e adolescentes (Tabela I), sendo que 90 destes pacientes residiam, em regime de internato, em uma fazenda a 50 km de Belo Horizonte, MG, em comunidade estritamente fechada ((Instituto Batista Mineiro); os outros 50 faziam parte de ambiente restrito, mas situado próximo ao centro de Belo Horizonte (Casa do Pe-

TABELA I

Distribuição, de acordo com o grupo etário e sexo, de 140 pacientes portadores de helmintíases múltiplas, submetidos a terapia oral pelo mebendazole (R 17635), 100mg/2xdia/3 dias.

Idade (em anos)	Total	Sexo	
		Masculino	Feminino
4 — 8	36	31	5
8 — 10	48	36	12
10 — 14	56	49	7
Total ...	140	116	24

queno Jornaleiro). Estes últimos pacientes tinham suas atividades laborativas implicadas na venda de revistas e jornais pelas ruas da cidade.

O mebendazole (R 17635) foi administrado em comprimidos de 100 mg: um, 30 minutos antes do jejum e outro, 3 horas após o jantar, via oral, durante 3 dias consecutivos, independentemente do peso corporal ou da associação de helmintos. Foi destacada uma professora de cada um dos estabelecimentos, previamente instruída pelos pesquisadores, para supervisionar a tomada dos comprimidos; recomendou-se a preservação de todos os hábitos rotineiros durante os 3 dias do tratamento.

O controle de cura foi realizado através das técnicas coprológicas já referidas, após 7, 14 e 21 dias contados a partir do último dia do tratamento. Procedeu-se, também, ao "anal-swab", durante 7 dias consecutivos, a partir do sétimo dia do final do tratamento, nos portadores de oxiuriase e/ou teníase. Consideraram-se curados os pacientes que não apresentaram positividade em quaisquer dos exames procedidos.

Os 140 pacientes foram clinicamente examinados durante os 3 dias do tratamento, 24 e 48 horas após o seu término, bem como durante o período reservado ao controle de cura.

RESULTADOS

Quanto à eficácia terapêutica, o mebendazole (R 17635) proporcionou os resultados contidos na Tabela II.

Foi também observado que, no esquema utilizado, a droga apresentou sucesso terapêutico em apenas 3 dentre 20 pacientes portadores de himenolepiase, não havendo denotado efeito curativo na estrogiloidíase.

Além de não ter sido constatada qualquer intolerância em decorrência do uso da droga, nas crianças e adolescentes que compuseram o grupo de pesquisa, não foram observados parafeitos imediatos ou tardios atribuíveis ao mebendazole (R 17635), após observações clínicas que se estenderam até 6 meses depois do tratamento.

TABELA II

Distribuição, de acordo com as parasitoses intestinais múltiplas observadas e resultados obtidos, de 140 crianças e adolescentes, submetidos a terapia oral pelo mebendazole (R 17635), 100 mg/2 x dia/3 dias, independentemente de peso ou idade.

Parasitoses	Número de casos	
	Tratados	Curados
Ancilostomiase ...	72	68 (94.5%)
Ascaridíase	100	98 (98.0%)
Enterobiase	25	25 (100.0%)
Teníase	9	8 (89.0%)
Trichiuriase	100	98 (98.0%)
Outras	64	4 (6.5%)

DISCUSSÃO

O aumento de nossa casuística não consignou alterações significativas dos índices de cura relacionados na primeira etapa (11) do presente ensaio. O espectro de ação do mebendazole (R 17635) demonstra, seguramente, atividade terapêutica de monta sobre helmintos, tais como ancilostomídeos, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*. Mister se faz salientar que estas conclusões são aceitáveis, pela coerência de observações paralelas procedidas no Brasil e no exterior (3, 4, 5, 6, 7, 9). Entretanto, observam-se desnivelamentos dos índices de cura, como os encontrados por Amato Neto e cols., Huggins e Souza e Louzada e cols. (1, 8, 10), no que se refere à ancilostomiase e tricocefaliase.

Por outro lado, a literatura concernente ao mebendazole (R 17635) não faz referência a ensaios procedidos em ambientes restritos. A nosso ver, ao lado deste fator, de preponderante importância na análise de resultados, há de se considerar, também, o horário de tomada dos comprimidos, de vez que o mebendazole (R 17635) atua, principalmente, competindo com a captação de glicose pelos nematódeos (9). Ora, constituindo-se a ali-

mentação brasileira basicamente de hidratos de carbono, sobretudo e mais coincidentemente naquelas comunidades em que ocorre maior prevalência de helmintíases intestinais, é de se esperar que surjam discrepâncias de resultados na medida em que ensaios desta natureza forem executados, sem que se observe o jejum para ingestão da droga. Gatti e cols. (7) observaram, inclusive, que o parcelamento e a repetição da dose foram mais importantes que o seu total, sugerindo que os comprimidos devam ser ingeridos em horários distintos. Estas discrepâncias serão ainda maiores quanto mais sejam utilizadas técnicas coloprologicas carentes de melhor padronização, visando o controle de cura (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11).

No presente trabalho, tentou-se confrontar dois ambientes diversificados, embora ambas as comunidades fossem de natureza restrita. Não se observaram quaisquer desnivelamentos estatísticos nos resultados, em que pese o fato dos pacientes de uma das comunidades (Instituto Batista Mineiro) viverem em condições próprias que, seguramente, propiciassem repetidas infecções por ancilostomídeos.

Apesar desta observação, parece-nos lícito acrescentar que, quando ocorreram fracassos em pacientes parasitados por ancilostomídeos (4 adolescentes), repetido o esquema terapêutico por duas vezes, 3 destes pacientes continuaram eliminando ovos nas fezes. Ademais, paralelamente às observações efetuadas, notamos significativos decréscimos dos percentuais de cura na ancilostomiase, quando administramos o mebendazole (R 17635) a pacientes no ambulatório do Hospital Carlos Chagas (Clínica de Doenças Infectuosas e Parasitárias). Tal ocorrência se verificou quando, propositadamente, não estipulamos rigor no horário para tomada dos comprimidos ou, então, quando orientávamos o paciente para que ingerisse dois comprimidos de uma vez, durante 3 dias consecutivos. Também quando a parasitose era a triquiuriase, nas condições acima assinaladas, foi possível detetar quedas do percentual de cura, embora não tão expressivas quanto para a ancilostomiase. Tais fatos, porém, jamais se verificaram nos pacientes parasitados por *Ascaris lumbricoides* e/ou por *Enterobius vermicularis*, em que as observações de

cura no ambulatório praticamente se superpuseram às anotadas para o grupo da pesquisa.

Nossos comentários não têm outra pretensão senão a de grifar a premente necessidade de se padronizar os ensaios terapêuticos, no que se refere a "Material e Métodos".

De uma ou de outra maneira porém, tudo indica ser o mebendazole (R 17635) alentador marco na busca da droga que venha a se constituir em produto de largo

e eficaz espectro de ação contra as principais helmintíases intestinais de nosso meio.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Investigações Clínicas da Johnson & Johnson do Brasil pelo fornecimento do mebendazole (PANTELMIN*) e ao Dr. Mauro José de Oliveira Macêdo, por sua assistência durante a presente pesquisa.

SUMMARY

Mebendazole (R 17635) was tested in the treatment of mixed helminthiasis in 140 male and female patients aged 4 to 14 years. These patients were necessarily treated by physicians visiting their restricted communities. Approximately 70% of the patients were infected by at least three, and the rest by only two, of the following helminths: hookworm, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Taenia sp, and Trichuris trichiura. Mebendazole (R 17635) was given in 100mg tablets, one 30 minutes before breakfast and another three hours after dinner, for three consecutive days, independently of body weight. No evidence was observed of either immediate or late side effects of the drug. To determine parasitological cure, the Willis and the Hoffman-Pons & Janer techniques were performed on the 7th, 14th, and 21st days after completion of treatment. In addition, in patients with taeniasis and/or enterobiasis, the "anal-swab" method was used for 7 consecutive days, beginning the 7th day after completion of treatment. Cure rates were as follows: enterobiasis, 100%; ascariasis and trichuriasis, 98%; hookworm, 94.5%. Out of 9 patients with taeniasis, 8 were cured; nevertheless, the Authors stress the necessity of larger studies, both technically and statistically, to determine the true efficacy of this drug against Taenia sp.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; LEVI, G. C.; STEFANI, H. N. V.; KONICHI, S. R.; DIAS, J. C. P.; OLIVEIRA, L. R. & CAMPOS, L. L. — Nossas primeiras observações sobre a ação terapêutica do mebendazole, novo medicamento anti-helmintico, dotado de amplo espectro de atividade. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 15: 34-37, 1973.
2. BARANSKI, M. C.; CARNEIRO FILHO, M.; SZPEITER, N. & DA SILVA, A. F. — Mebendazole como antihelmintico polivalente nas nematodíases humanas. Apresentado no IX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Fortaleza, Ceará, de 4 a 7 de fevereiro de 1973.
3. BRUGMANS, J. P.; THIENPONT, D. C.; Van WIJNGAARDEN, I.; VAN-PARIJS, 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.
4. CASTRO, L. P.; CUNHA, A. S.; RIBEIRO, T. C. & RESENDE, H. P. — Estudo fármaco-clínico e terapêutico de um novo antihelmintico o mebendazole (R 17635) em crianças poliparasitadas. Rev. Ass. Med. Bras. (no prelo).
5. CHAIA, G. & CUNHA, A. S. — Therapeutic action of mebendazole (R 17635) against human helminthiasis. Folha Med., 63: 843-852, 1971.

6. CHAIA, G.; MÉTENE, F.; CHIARI, L.; ARAUJO, S. M. & ABREU, I. B. — Mebendazole — um novo anti-helmíntico de ação terapêutica polivalente. *Folha Méd.*, 64: 139-145, 1972.
7. GATTI, F.; KRUBWA, F.; LONTIE, M.; Van DE PITTE, J. & THIENPONT, D. — Clinical experience with mebendazole, a new broadspectrum anthelmintic. Congress on Tropical Pathology, Prague, August 26, 1971.
8. HUGGINS, D. & SOUZA, E. M. — Tratamento das helmintíases intestinais com nova substância medicamentosa — Mebendazole R 17635. Apresentado no IX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Fortaleza, Ceará, de 4 a 7 de fevereiro de 1973.
9. JANSSEN PHARMACÊUTICA — Mebendazole (R 17635) para aplicação em animais e humanos. Sinopse (tradução) do Instituto de Pesquisas — Johnson & Johnson. MDI/48/710610, Beerse, Bélgica, 1971.
10. LOUZADA, G. Z.; LOUZADA, J. L. Z.; BECKER, M. L.; LOUZADA, F. Z.; AGRA, H. N. C.; GARCIA, P. R.; GARCIA, P. C. & VASCONCELOS, N. — Experimentação clínica com mebendazole. *Folha Méd.*, 66: 317-334, 1973.
11. SOUZA, D. W. C.; SOUZA, M. S. L. & NEVES, J. — Ação terapêutica do mebendazole (R 17635) em pacientes poliparasitados. Resultados preliminares. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15: 30-33, 1973.