

# AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DO HYCANTHONE EM PACIENTES COM PERÍODO DE INFECÇÃO ESQUISTOSSOMÓTICA CONHECIDO \*

Naftale Katz

*Neste trabalho são estudados 28 pacientes com período de infecção esquistossomótica conhecido, e que foram tratados com hycanthone, (2,5 mg/kg, dose única, i.m.) em diferentes épocas após o contágio.*

*Através do exame coprológico quantitativo (método de Kato), demonstra-se que a cura parasitológica é menor nos pacientes com infecção recente. De fato, de 15 pacientes tratados, 2 a 8 meses após o contágio, apenas 6 (40,0%) curaram-se. Enquanto que nos pacientes com infecção em torno de 1 ano, 84,7% deixaram de eliminar ovos pelas fezes. Mesmo assim, nos pacientes com infecção recente, o tratamento produziu uma acentuada redução no número de ovos de S. mansoni.*

## INTRODUÇÃO

A hidroximetilação do Miracil D, através da atividade biológica de um fungo, o *Aspergillus sclerotiorum*, deu origem a um novo esquistossomicida, denominado hycanthone [Rosi & cols. (16), Berberian & cols. (12)].

Ensaio clínico realizado inicialmente no Brasil por Katz & Pellegrino (9), Argento & cols. (1), Figueiredo & cols. (6), Katz & cols. (10), e na África por Maritz (13) e Clarke & cols. (4), demonstraram que o hycanthone possui elevada atividade antiparasitária na esquistossomose mansoni e hematobia. Desde então, vários autores confirmaram os dados obtidos. No entanto, estas publicações referem-se a pacientes com infecções crônicas.

No presente trabalho são discutidos os resultados obtidos em pacientes com período de infecção bem determinado, e que foram tratados durante a fase aguda ou crônica da esquistossomose.

## MATERIAL E MÉTODOS

Dois grupos de pacientes com esquistossomose mansoni ativa foram incluídos no presente trabalho. Os pacientes do 1.º grupo em número de 15, infectaram-se num córrego que atravessa o Bairro das Nações Unidas, no Município de Sabará, MG e que foram tratados 2 a 8 meses após o contágio.

O 2.º grupo é constituído de 13 pacientes que se contaminaram numa piscina de um colégio em Itambacuri, MG e foram tratados 11 a 13 meses após o contágio.

\* Trabalho do Centro de Pesquisas René Rachou, Instituto Nacional de Endemias Rurais e Seção Parasitoses da Prefeitura de Belo Horizonte; realizado com auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas. Endereço: INERu — Caixa Postal 1743, BH. — Brasil.

Recebido para publicação em 30-11-70.

Quadro I

RESULTADOS OBTIDOS EM 15 PACIENTES TRATADOS COM HYCANTHONE (2,5 mg/Kg. dose única, i.m.) COM INFECÇÃO ESQUISTOSSOMÓTICA RECENTE

Paciente	Idade	Sexo	Primo- infecção	Intensidade da forma aguda (0 a +++)	Meses após o contá- gio quando foi feito o tratamento	N.º de ovos por grama de fezes			
						Antes do tratamento	Depois do tratamento — meses		
							2	3	4
1	17	M	Sim	+	2	330	Pos.	140	—
2	11	M	Sim	0	2	1.200	Neg.	200	—
3	17	M	Sim	0	5	1.150	Pos.	295	—
4	14	M	Sim	+++	7	2.675	Pos.	915	—
5	13	M	Sim	+++	7	1.025	Pos.	167	—
6	11	M	Sim	++	7	1.000	—	300	—
7	11	M	Sim	++	3	30	Neg.	21	13
8	9	F	Sim	++	3	60	74	272	160
9	45	M	Não	0	3	130	—	33	34
10	9	M	Sim	+++	3	25	Neg.	Neg.	Neg.
11	6	M	Sim	+++	3	60	Neg.	Neg.	Neg.
12	3	F	Sim	+++	3	60	Neg.	—	Neg.
13	9	M	Sim	+++	2	45	Neg.	Neg.	Neg.
14	5	F	Sim	+	2	68	Neg.	Neg.	Neg.
15	15	M	Sim	+	8	3.455	—	—	Neg.

— Não feito

Os dados referentes a idade, sexo, primo-infecção e intensidade da forma aguda podem ser computados nos Quadros I e II. A intensidade da forma aguda, de acordo com a presença e intensidade dos sinais e sintomas comuns a esta forma da esquistossomose (febre, diarreia, tosse, inapetência, mal estar generalizado, etc.) foi classificada em 0 (ausente) e presente de + até +++.

Todos os pacientes receberam hycanthona na dose única de 2,5 mg/kg, i.m., após o quadro da forma aguda ter entrado em defervescência.

Foram realizados antes e em diferentes meses após o tratamento, exames de fezes quantitativos através da técnica de Kato [Chaia & cols. (3)]. Foi considerada a média aritmética do número dos ovos de dois exames coprológicos realizados em dias sucessivos. Para o controle final foram feitos seis exames coprológicos, no 4.º mês para o 1.º grupo e no 8.º mês para o 2.º grupo.

## RESULTADOS

Os dados obtidos após o tratamento com hycanthona podem ser vistos nos Quadros I e II.

No 1.º grupo de 15 pacientes tratados, 6 apresentaram repetidos exames de fezes negativos no 4.º mês dando um percentual de cura de 40,0%. Ressalte-se todavia, que nos 9 pacientes que continuaram a eliminar ovos viáveis pelas fezes, houve uma acentuada diminuição no número dos mesmos. De fato de 7.600 ovos por grama antes do tratamento, estes pacientes passaram a eliminar 2.342 no 3.º mês após o tratamento.

No 2.º grupo, de 13 pacientes tratados, 2 continuaram eliminando ovos viáveis pelas fezes dando um percentual de cura de 84,7%.

Saliente-se que a forma aguda mais intensa clinicamente (++ e +++) só foi encontrada nos primo-infectados, mas não guardou relação com o número de ovos eliminados com fezes.

## DISCUSSÃO

Vários trabalhos experimentais mostram que os esquistossomas maduros são mais suscetíveis que os imaturos aos

agentes esquistossomicidas, como foi demonstrado com os antimoniais, para-amino-fenoxi-alcanos, os sais tris-para-aminofenil-carbônio, a série do miracil e o niridazole [ver revisão em Pellegrino & Katz (15)].

Também na clínica, apesar de poucos trabalhos publicados, a conclusão que os antimoniais e o niridazole não agem da mesma maneira nas infecções recentes e antigas é unânime. De fato, Diaz-Rivera & cols. (5) revendo a literatura até 1955 e baseando-se também em 12 casos pessoais afirmam que o efeito da fuadina (stibofen) apenas suprime transitariamente a oviposição na fase aguda da esquistossomose.

Ressalte-se todavia, que quando se consideram as experiências em animais, o tempo decorrido para que uma droga inativa passe a ser ativa é de poucos dias. Por exemplo, Kikuth & Gönnert (12) demonstraram que os compostos derivados do miracil são inativos em camundongos infectados com *S. mansoni* e tratados no 33.º dia, mas tornam-se ativos quando a infecção alcança o 48.º dia.

Já na clínica são necessários vários meses após o contágio, para que a droga apresente acentuada atividade antiparasitária.

Com o hycanthona foi obtido um percentual de cura de apenas 40,0% em pacientes com infecção de 2 a 8 meses e 84,7% em pacientes com infecção em torno de 1 ano. Todavia, mesmo os pacientes que não se curaram, apresentaram uma acentuada diminuição no número de ovos de *S. mansoni* nas fezes. Este fenômeno talvez possa ser explicado pelo fato de nem todos os vermes amadurecerem ao mesmo tempo, e não apenas devido aos mecanismos de defesa ainda deficitários nos pacientes com infecções recentes, como afirmam Diaz-Rivera & cols. (5).

É interessante lembrar, que mesmo pacientes com poucos ovos nas fezes (casos n.º 7, 8 e 9 — Quadro I) não se curaram quando tratados 3 meses após a infecção, ao contrário dos pacientes de n.º 17, 18 e 28 (Quadro II), que apresentaram mais de 1.000 ovos por grama de fezes e curaram-se completamente quando tratados após 1 ano de infectados. Também não houve correlação entre intensidade clínica da

Quadro II

RESULTADOS OBTIDOS EM 13 PACIENTES TRATADOS COM HYCANTHONE (2,5 mg/kg. dose única, i.m.) COM INFECÇÃO ESQUISTOSSOMÓTICA EM TÔRNO DE 1 ANO DE DURAÇÃO

Paciente	Idade	Sexo	Primo- infecção	Intensidade da forma aguda (0 a +++)	Meses após o contá- gio quando foi feito o tratamento	N.º de ovos por grama de fezes	
						Antes do tratamento	Depois do tratamento (8 meses)
16	47	F	Sim	0	12	60	Neg.
17	54	F	Sim	+++	11	1.360	Neg.
18	40	F	Sim	+++	11	2.230	Neg.
19	35	F	Sim	++	12	350	Neg.
20	43	F	Sim	+++	11	155	Neg.
21	47	F	N.D.	0	11	166	Neg.
22	24	F	Sim	0	11	Pos.	Neg.
23	39	F	Não	+	13	Pos.	Pos.
24	22	F	Não	0	13	Pos.	Pos.
25	38	F	Sim	++	11	Pos.	Neg.
26	22	F	Não	0	12	Pos.	Neg.
27	25	F	Não	0	12	900	Neg.
28	24	F	Não	0	12	1.170	Neg.

N.D. = não determinada.

forma aguda da parasitose e resposta ao tratamento.

Saliente-se ainda, que a falta de resposta ao tratamento, não dependeu da idade dos pacientes, pois com hycanthono — ao contrário do que ocorre com os antimoniais, segundo Newsome (14) e com o niridazole [Jordan (7) e Katz & cols. (8)] — não há diferenças significativas na res-

posta terapêutica de crianças e adultos [Katz & cols. (10, 11)].

#### AGRADECIMENTO

O autor agradece aos técnicos Osvaldo de Souza Moraes, Gercy de Souza Moraes e Antônio Emídio Ferreira pela valiosa cooperação.

#### SUMMARY

*This paper reports studies performed on 28 schistosome patients, with a known period of infection, who have been treated with hycanthono (in a single dose of 2.5 mg/kg, i.m.) in different periods after contagion.*

*Coprological quantitative examination (Kato's method) has demonstrated the percentage of parasitological cure to be lower in newly-infected individuals. In fact, only 6 patients (40.0%) out of 15 treated from 2 to 8 months after infections-were shown to be cured, whereas among 13 patients with one-year infection, no eggs could be recovered from the faces of 11 (84.7%) of the individuals, submitted to the treatment. However, even in newly-infected patients, hycanthono has induced a marked decrease in the number of S. mansoni eggs in the feces.*

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 — ARGENTO, C. A., NEVES, P. F., GALVÃO, F. A., PENNA, D. R. & SILVA, J. R. — Novos esquistossomicidas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 1: 37-58, 1967.
- 2 — BERBERIAN, D. A., FREELE, H., ROSI, D., DENNIS, E. W. & ARCHER, S. — Schistosomicidal activity of lucanthono hydrochloride, hycanthono and their metabolites in mice and hamsters. J. Parasitol., 35: 306-311, 1967.
- 3 — CHAIA, G., CHAIA, A. B., MCAULIFE, J., KATZ, N. & GASPER, D. — Coprological diagnosis of schistosomiasis. II — Comparative study of quantitative methods. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 10: 349-353, 1958.
- 4 — CLARKE, V. de V., BLAIR, D. M. & WEBER, M. C. — Field trial of hycanthono (Etenol Winthrop) in the treatment of urinary and intestinal bilharziasis, Center Afr. J. Med., 15: 1-6, 1969.
- 5 — DÍAZ-RIVERA, R. S., RAMOS MORALES, F., KOPPISCH, E., GARCÍA PALMIERI, M. R., CITRÓN-RIVERA, A. A., MARCHAND, E. J., GONZÁLEZ, O. & TORREGROSA, M. V. — Acute Manson's Schistosomiasis. Amer. J. Med., 21: 918-943, 1956.
- 6 — FIGUEIREDO, J. F. M., CARVALHO, J. S., MACÊDO, V., GONCALVES, H. J. D. & MONTENEGRO, M. A. — Tolerabilidade do hycanthono e seus resultados preliminares quanto à sua eficácia no tratamento da esquistossomose mansoni. Gaz. Méd. Bahia, 68: 124-131, 1968.
- 7 — JORDAN, P. — Trial of Ambilhar, a nitrothiazole derivative, in *S. mansoni* infections in Tanzania. British Med. J., 1: 276-278, 1966.
- 8 — KATZ, N., BITTENCOURT, D., OLIVEIRA, C. A., DIAS, R. P., FERREIRA, H., GRINBAUM, E., DIAS, C. B. & PELLEGRINO, J. — Clinical trials with CIBA — 32,644 — Ba (Ambilhar) in schistosomiasis mansoni. Fôlha Méd., 53: 561-567, 1966.

- 9 — KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com hycanthone, novo agente esquistosomicida. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 4: 219-230, 1967.
- 10 — KATZ, N., PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C. A. — Further clinical trials with hycanthone, a new anti-schistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 18: 924-929, 1969.
- 11 — KATZ, N., ANTUNES, C. M. F., MILWARD DE ANDRADE, R., PELLEGRINO, J. & COELHO, P. M. Z. — An attempt to control schistosomiasis mansoni in an endemic area by combining clinical treatment and molluscicide application. *J. Parasitol.*, 56: 434, 1970.
- 12 — KIKUTH, W. & GÖNNERT, R. — Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *An. Trop. Med. Parasit.* 42: 256-267, 1948.
- 13 — MARITZ, J. C. — Em: Third South African Symposium on Infective Diseases, Department of Internal Medicine, University of Pretoria, 11 Março 1968 (Citado por Scheider, J.), *Med. Proc.*, 14 de Junho: 201, 1969.
- 14 — NEWSOME, J. — Immuno opsonins in schistosomiasis infestation. *Nature*, 195: 1175-1179, 1962.
- 15 — PELLEGRINO, J. & KATZ, N. — Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. *Advances in Parasitology*, 6: 233-290, 1968.
- 16 — ROSI, D., PERUZZOTTI, G., DENNIS, E. W., BERBERIAN, D. A., FREELE, H. & ARCHER, S. — A new active metabolite of Miracil D. *Nature*, 208: 1005-1006, 1965.