

INEFICÁCIA DO K-7505 (RONNEL) NO TRATAMENTO DA ESQUISSOMIASE MANSÔNICA *

Donald Huggins **

Quatro pacientes portadores de esquistossomose mansoni (três com a forma hepato-intestinal e um com a forma hepato-esplênica compensada) foram tratados com a substância K — 7505 ou Ronnel — 0,0 — dimetil — 0 — (2, 4, 5 — triclorofenil) — fosforotioato, avaliando-se o resultado do ensaio pela biopsia da mucosa retal (oograma) e o exame parasitológico das fezes pelo método de Hoffmann, Pons e Janer, quatorze dias após o término do tratamento.

Conclui o autor que nas doses usadas o medicamento em aprêço é destituído de atividade esquistossomicida.

Recentemente, recebemos do Laboratório Lepetit S.A., um derivado organo-forforado o K — 7505, que é quimicamente o 0, 0 — dimetil — 0 — (2, 4, 5 — triclorofenil) — fosforotioato, droga largamente utilizada em Medicina Veterinária e como inseticida sistêmico, para uma investigação terapêutica em pacientes portadores de esquistossomose mansoni.

Estudos experimentais iniciais efetuados por McCollister e col. (4) sobre a toxicidade do K — 7505 em diversos animais de laboratório concluíram que, em dose de 15 mg por Kg de peso por dia em ratos e, com 10 a 25 mg por Kg de peso por dia em cães, durante longo tempo, nenhuma alteração importante foi encontrada em estudos histopatológicos. Relataram apenas queda dos níveis plasmáticos de colinesterase. Executando também investigação sobre a toxicidade da droga em cachorros com doses de 100 a 400 mg por Kg de peso por dia, durante onze dias, New Berne & Ehrenford (5) observaram vômitos ocasionais, diarreia transitória e discre-

ta ou moderada anorexia com perda de peso. Verificaram ainda abaixamento dos níveis plasmáticos de colinesterase e os estudos histopatológicos não revelaram nenhuma alteração nos cães necropsiados.

Posteriormente, Ehrenford e col. (3) realizaram uma pesquisa preliminar com a droga no tratamento da esquistossomose mansoni em camundongos. Demonstraram que a substância era ineficaz quer por via oral ou intraperitonial na dose de 200 mg por Kg de peso por dia, durante cinco dias, e 400 mg por Kg de peso por dia durante dez dias (dois períodos de cinco dias cada com intervalo de dois dias). Oliver-Gonzalez (6) e Powers (7), em trabalhos experimentais utilizando doses de 200 mg por Kg de peso durante cinco dias, também não observaram qualquer ação esquistossomicida da substância em estudo. Entretanto, Talaat e col. (8) empregando um análogo — o "Dipterex-Bayer" na dose de 20 mg por Kg de peso em pacientes portadores de esquistossomose urinária, conseguiram cura em 93% dos casos por

* Instituto de Medicina Tropical da F.M.U.F.P.

Apresentado no IVº Cong. da Soc. Bras. Med. Trop. realizado em Recife, 18 a 21 de fevereiro de 1968.

** Pesquisador e Chefe da Seção de Gastroenterologia.

um período de trinta dias. Em outra pesquisa, o mesmo Talaat (9) usando 10 mg por Kg de peso durante seis dias, concluiu que a droga era efetiva no tratamento da parasitose em lide.

Abdalla e col. (1), utilizando o mesmo produto na dose de 5 mg por Kg de peso dia e durante doze dias, obtiveram 65% de cura na esquistossomose urinária e apenas 18% na mansônica, após um follow-up de 90 dias. Já Bruce & Sadun (2) empregando o K-7505 no tratamento da esquistossomose experimental em macacos na dose de 100 mg durante três dias, verificaram que a droga foi completamente ineficaz.

O relato da nossa atual pesquisa diz respeito à tentativa de tratamento da esquistossomose mansoni com a substância K-7505 no Instituto de Medicina Tropical da F.M.U.F.P.

MATERIAL E MÉTODOS

Medicamos três pacientes portadores de esquistossomose mansoni com a forma hepato-intestinal e um com a forma hepatoesplênica compensada. Os enfermos estavam internados na instituição já referida, sendo todos do sexo masculino e de cor preta. O mais jovem tinha 15 anos e o mais idoso, 23. O peso variou entre 52 e 55 Kg e o diagnóstico da parasitose foi feito através de dados epidemiológicos (proveniência de áreas endêmicas da parasitose, banhos em rios, etc.), clínicos e laboratoriais — exame parasitológico das fezes pelas técnicas de Hoffmann, Pons, Janer e Vercammen-Grandjean e pela biopsia da mucosa retal retirando-se 6 a 9 fragmentos (oograma).

O medicamento era fornecido na forma de cápsula contendo 250 mg da substância ativa e administramos ao primeiro caso três cápsulas (750 mg), uma após cada refeição, por dia e durante dez dias seguidos — total de 7,5 g, cerca de 14.4 mg por Kg de peso por dia, durante dez dias e cinco cápsulas (1250 mg) ao dia, dividida em três tomadas nas 24 horas, durante o mesmo período para os três últimos casos — total de 12,5 g, cerca de 22,7 mg Kg de peso x 10 dias para o segundo caso; 23 mg Kg de peso dia x 10 dias para o terceiro doente e 23,5 mg Kg de peso dia x 10 dias para o último caso. Antes, durante e após o tratamento, realizávamos meticulo-

so exame clínico dos pacientes — pulso, temperatura axilar, pressão arterial, exames dos aparelhos respiratório, circulatório e digestivo e interrogatório sintomatológico e exames laboratoriais — função renal: urina (aspectos gerais e sedimento), dosagens de uréia e creatinina no soro; função hepática: dosagens das bilirrubinas, determinação da atividade enzimática das transaminases e da fosfatase alcalina, retenção da bromossulfaleína e provas de labilidade proteica — turvação e floculação do timol, Hanger e Kunkel. A avaliação do critério de cura foi feita pelo exame parasitológico das fezes pelas técnicas já citadas e biopsia da mucosa retal (oograma) realizados no 14.º dia após o término do tratamento.

RESULTADOS

Verificamos que na segunda semana após o tratamento, tanto o exame parasitológico das fezes como a biopsia da mucosa retal (oograma) demonstraram a total ineficácia da substância utilizada na presente investigação. Assim, observamos a presença de numerosos ovos viáveis imaturos (1.º, 2.º e 3.º estágios) e maduros de *Schistosoma mansoni*, vários em fila indiana em todos os fragmentos de biopsia examinados (tabelas 1 e 2). Tanto na posologia de 750 mg por dia, como na de 1250 mg por dia e durante dez dias, nenhuma atividade esquistossomicida foi registrada pela droga em uso.

Observamos em todos os pacientes elevação da eritrossedimentação e leucopenia de origem medular (discreta hipoplasia medular no setor granulopoietico) durante e logo após o término do tratamento, porém com normalização dias após. Não houve por parte dos enfermos relato de manifestações colaterais.

CONCLUSÕES

Pelo que acabamos de observar, a presente pesquisa veio mostrar a total ineficácia da droga ensaiada no tratamento da esquistossomose mansoni. Nenhuma manifestação colateral foi observada, entretanto eritrossedimentação elevada e leucopenia de origem medular durante e logo após a terapêutica foram verificadas, porém com melhora posterior.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Gelson Arantes Lima, Diretor do Departamento Médico dos Laboratórios Lepetit S.A., pelo fornecimento do K-7505 utilizado na presente pesquisa.

S U M M A R Y

Four patients with manson's Schistosomiasis infection were treated with a new compound — K-7505 (Ronnel) or 0, 0 — dimethyl — 0 — (2, 4, 5 — trichlorophenyl) — phosphorothioate, and the therapeutic activity was evaluated by examination of rectal biopsy (oogram), and Hoffmann, Pons and Janer technique 14 days after the treatment. The author concluded that the drug does not have action against Schistosoma mansoni.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ABDALLA, A., SAIF, H., TAHA, A., ASHMAWI, T., TAWFIK, J., ABDELL FATTAH, F. SAHET, S. & ABDEL-MEGUID, H. — Evaluation of an organo-phosphorus compound Dipterex in the treatment of bilharziasis. *J. Egypt. Med. Assoc.*, 48: 262-273, 1965.
- 2 — BRUCE, .I. & SADUN, E.H. — Prophylatic and curative activities of Antimony (III) dimercapto-succinic acid in olive suspension, Dicarmonic acid hydrazide, an organic phosphorus compound (Ronnel) and a Nitro-Thiazole derivative in Rhesus monkeys experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15: 324-332, 1966.
- 3 — EHRENFORD, F.A., KENDALL, S., GOOD, D., PARKER, E. & MARTZOWKA, C. — Preliminary studies on Ronnel (K-7505) against *Schistosoma mansoni* infection in mice. (Dados fornecidos pelos Laboratórios Lepetit S.A.).
- 4 — MC COLLISTER, D.D., OYEN, F. & ROWE, V.K. — Toxicological studies of 0, 0-dimethyl — 0 — (2, 4, 5 — trichlorophenyl) phosphorothioate (Ronnel) in laboratory animais. (Dados fornecidos pelo Laboratório Lepetit S.A.)
- 5 — NEWBERNE, J.W. & EHRENFORD, F.A. — Extended acute studies with K-7505 (Ronnel) in dogs. (Dados fornecidos pelo Laboratórios Lepetit S.A.)
- 6 — OLIVER-GONZALES, J. — Citado por EHRENFORD e col. (3).
- 7 — POWERS, K.G. — Citado por EHRENFORD e col. (3).
- 8 — TALAAT, S.M., AMIN, N. & EL MASRY, B. — The treatment of bilharziasis and other intestinal parasites with Dipterex. A preliminary report on one hundred cases. *J. Egypt. Med. Assoc.*, 46: 827-832, 1963.
- 9 — TALAAT, S.M. — A further report on the treatment of Schistosomiasis with Dipterex using 10 mg x Kg body weight for six cases. *J. Egypt. Med. Assoc.* 47: 312-315, 1964.