

Estudo comparativo da ação do bephenium hydroxynaphthoate* e do iodeto de ditiazanina** no parasitismo por helmintos intestinais***

Costa, O. R.

Cascaes, O. B.

Silva, E. S.

O problema que representa o tratamento das helmintíases ainda subsiste, não obstante as inúmeras drogas existentes para essa terapêutica. Principalmente nos casos de associações parasitárias, as dificuldades se tornam mais sérias, uma vez que poucos dos anti-helmínticos atualmente conhecidos possuem ação eficaz no combate simultâneo a várias espécies de vermes. Além disso, os efeitos tóxicos e a intolerância determinada por muitos destes produtos, a par das dificuldades na administração, particularmente quando há exigência do uso de purgativos acompanhando a medicação, têm agravado consideravelmente o problema. A administração de purgativo salino cria dificuldades por vezes intransponíveis, no caso do tratamento em massa de uma população.

A ancilostomíase, verminose de larga incidência em nossa região, teve seu arsenal terapêutico recentemente enriquecido pelo advento do bephenium, cuja eficácia foi recentemente comprovada por Goodwin e cols.¹ no Ceilão.

Visando verificar a ação do bephenium exercida contra os ancilostomídeos, isoladamente ou quando associado a outros helmintos, e bem assim, observar a ação exercida por um outro anti-helmíntico, de

* Alcopar, Burroughs Wellcome

** Telmid, Lilly

*** Publicado originalmente em *Revista do Serviço Especial de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p.187 - 195, jun. 1960.

largo espectro, recentemente lançado – o iodeto de ditiazanina –, foi que nos propusemos realizar o presente trabalho.

BREVE NOTÍCIA SÔBRE AS DUAS DROGAS

Bephenium

Em 1958, Copp, Standen, Searnell, Rawes e Burrows, verificaram que uma série de novos compostos quaternários de amônio exerciam ação eficaz contra vários tipos de nematódios, tanto em experiências efetuadas no Laboratório como em sua aplicação em animais domésticos. Posteriormente, um desses compostos (benzyl-dimethyl-2-phenoxyethylammonium embonate) foi aplicado no combate aos nematódios dos carneiros. Outros sais de bephenium, foram mais tarde aplicados experimentalmente em macacos, cães e gatos, com resultados animadores. Goodwin e colaboradores¹ fizeram a aplicação do bephenium, no Ceilão. Ensaíram vários esquemas de administração e realizaram o estudo comparativo entre vários sais de bephenium, concluindo pela maior eficácia do hidroxinaftoato, que também demonstrou vantagens ao ser comparado com o tetracloroetileno, no tratamento de um grupo de 284 ancilomóticos. Observaram ainda a ação do hidroxinaftoato de bephenium sobre o *Áscaris lumbricóides*, verificando que também esse helminto é combatido pela droga, embora os autores não tivessem realizado, como o fizeram no caso dos ancilostomídeos, determinações da variação da contagem de ovos ocasionada pelo tratamento. Não houve fenômenos de intolerância em nenhum dos casos observados por esses experimentadores.

Conforme já verificou Rogers², a excreção do hidroxinaftoato pela urina é relativamente baixa, o que leva naturalmente a crer que o produto é escassamente absorvido em virtude de sua baixa solubilidade. Ainda em relação à eficácia do sal no tratamento da ancilostomíase, Goodwin e cols.¹ referem que a ação da droga se fez notar principalmente nos casos de infestação intensa, tendo sido menos observada nos casos de infestações leves.

O hidroxinaftoato de bephenium não exige a administração de purgativos salinos, tendo sido verificado mesmo que a ação da droga é prejudicada parcialmente, quando o purgativo é usado juntamente com o medicamento. Foi verificado ainda³, que as contagens de ovos das fezes duas ou três semanas após o tratamento revelam reduções maiores do que as observadas após uma semana.

Iodeto de ditiazanina

Essa droga, que vem há algum tempo sendo utilizada como anti-helmíntico de largo espectro, tem sido considerada eficaz nos casos de ascaridíase, tricuriíase, estrogiloidíase e enterobíase. Sua ação nos casos de ancilostomíase não tem sido satisfatória. Mesmo assim, visando a um estudo comparativo no qual pudéssemos verificar a ação do bephenium nas helmintíases associadas, para isso selecionamos o iodeto de ditiazanina.

No caso da ascaridíase, principalmente, pareceu-nos de interesse verificar o efeito da droga entre nós, uma vez que estudos recentes de Campos e Ferreira⁴ demonstram que a substância não possui ação ascaricida e que, *in vitro*, excita os parasitos, tornando seus movimentos mais ativos, e que talvez propicie migrações capazes de ocasionar prejuízos aos pacientes.

Além do mais, o iodeto de ditiazanina vem sendo acusado de provocar fenômenos de intolerância mais ou menos sérios, fenômenos êsses cuja ocorrência tivemos desejo de verificar.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos dois grupos de pacientes em nosso estudo:

- 1) pacientes adultos, do sexo masculino, internados nas enfermarias S. Francisco e St^o Antônio do Hospital da Santa Casa do Pará;
- 2) crianças internadas no Educandário Eunice Weaver.

Em ambos os grupos, foi realizado inicialmente o exame parasitológico das fezes, tendo sido assim selecionados para figurar em nosso esquema todos os pacientes cujas fezes apresentaram ovos de ancilostomídeos, reunidos ou não aos de outros parasitos. Foi possível, dessa maneira, acompanhar a seqüência do esquema que passaremos a expor, em 18 pacientes adultos e em 15 crianças. O nosso esquema de trabalho foi o seguinte:

- 1 – realização de contagens de ovos, pelo método de Stoll, conforme descrito por Pessoa⁵, nas fezes fornecidas pelos pacientes selecionados. Foram feitas as contagens dos ovos de ancilostomídeos, *Áscaris lumbricóides* e *T. trichiura*;
- 2 – segundo o número de ovos de ancilostomídeos encontrados, os pacientes foram classificados em diversos grupos;
- 3 – por sorteio ao acaso, formaram-se dentro de cada grupo, séries de três pacientes para os quais a conduta terapêutica variou da seguinte maneira:
 - a) o primeiro paciente da série era submetido ao tratamento pelo hidroxinaftoato de bethovenium;
 - b) o segundo paciente era tratado pelo iodeto de ditiazanina;
 - c) o terceiro paciente permanecia como testemunha, sem receber medicação anti-helmíntica.
- 4 – Foram, a seguir, feitas as prescrições dos medicamentos, obedecendo às seguintes doses:
 - a) pacientes adultos
 - bethovenium
 - 5g do hidroxinaftoato de bethovenium, correspondendo a 2,5g do bethovenium (base), administrados em jejum, dissolvidos em água, durante cinco dias consecutivos. Após receberem o medicamento, os pacientes eram mantidos sem ingestão de alimentos no mínimo por uma hora,

- ditiazanina

300mg no primeiro dia, divididos em três tomadas após as refeições. Nos quatro dias seguintes, a dose foi de 600mg diários, igualmente em três tomadas;

b) crianças

- bethovenium

Foi usado durante quatro dias consecutivos, seguindo quanto ao modo de administração, a mesma norma utilizada para os adultos. Apenas, em virtude do sabor amargo do medicamento, ao mesmo era adicionada uma pequena quantidade de açúcar,

- ditiazanina

As doses variaram, conforme o peso das crianças de acordo com a seguinte posologia diária: 200mg para crianças pesando entre 10 e 15kg; 300mg para crianças pesando entre 15 e 20kg; 400mg para as entre 20 e 25kg; e 500mg para as entre 25 e 30kg. No primeiro dia de tratamento, a dose foi menor – a metade, sempre que era possível a divisão exata – da administrada nos quatro dias seguintes, com o fim de surpreender possíveis fenômenos de intolerância à droga;

5 – no oitavo dia após o término do tratamento foi realizado novo exame de fezes pelo método de Stoll, pelo mesmo técnico que havia feito os primeiros exames.

Em relação ao bethovenium, a intolerância nos adultos, foi digna de nota, apenas em um paciente, que apresentou náuseas no quinto dia de tratamento, sendo que outro queixou-se, no segundo dia da medicação, de evacuações diarreicas que não voltaram a se manifestar no dia imediato. Entre as crianças, quase todas referiram náuseas, mas apenas uma chegou a apresentar vômitos, aliás, apenas uma vez, e com eliminação de áscaris pela boca.

Em relação à ditiazanina entre os adultos, um apresentou vômitos desde o primeiro dia de tratamento e diarreia no quarto dia. Nesse paciente, a dose foi diminuída para três comprimidos diários no quarto e no quinto dias. Um outro paciente referiu diarreia no quarto dia. As crianças não manifestaram quaisquer sintomas de intolerância à droga o que bastante nos surpreendeu.

Diversas foram as dificuldades que se nos depararam, impedindo uma avaliação mais precisa dos resultados a que chegamos. Devemos assim, referir que não foi possível a colheita direta das fezes, tendo os recipientes, contendo o material para exame, sido entregues pelos próprios pacientes ao pessoal do Laboratório ou do serviço de enfermagem. Houve, ainda, a falta de cooperação de alguns pacientes e a evasão de um outro, não tendo sido obtido material para o segundo exame nesse caso, que foram assim afastados da nossa experiência. Devemos acentuar ainda que dificuldades intransponíveis nos impediram de realizar novas contagens de ovos na segunda e terceira semanas após o término do tratamento, conforme era nosso desejo, a fim de confirmar a experiência daqueles que notaram reduções mais acentuadas nas contagens assim realizadas.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Nos Quadros 1, 2 e 3, são apresentados os resultados obtidos da contagem de ovos efetuada nos três grupos (bephenium, ditiazanina, testemunha), antes e depois da administração da droga. O grupo testemunha, naturalmente, não recebeu qualquer tratamento.

No Quadro 4 são mostrados, para cada espécie dos helmintos considerados, os seguintes valores – obtidos a partir dos dados constantes dos Quadros 1, 2 e 3:

- a) média de ovos por grama de fezes – antes e depois da administração do bephenium;
- b) média de ovos por grama de fezes – antes e depois da administração da ditiazanina;

c) média de ovos por grama de fezes – antes e depois, no grupo testemunha, não tratado;

d) erro-padrão das médias obtidas.

ANÁLISES DOS RESULTADOS – CONCLUSÕES

Para a amostra estudada, a análise dos resultados obtidos permite chegar às seguintes conclusões:

- 1) o bephenium mostrou-se eficiente no tratamento das helmintoses intestinais consideradas neste trabalho;
- 2) a ditiazanina mostrou-se eficaz no tratamento da ascaridíase e da tricuriase – o mesmo não sendo observado quanto à ancilostomíase;
- 3) no tratamento da infestação por áscaris e por tricocéfalos – e no nível de significância de dois sigmas – a ditiazanina mostrou-se mais eficiente que o bephenium;
- 4) não obstante os resultados observados, a análise estatística dos dados disponíveis indicou ainda a conveniência de prosseguir o estudo – inclusive numa amostra mais compacta e mais homogênea.

SUMÁRIO

Os autores apresentam o resultado da aplicação do bephenium hidroxynaphthoate e do iodeto de ditiazanina em portadores de helmintos intestinais. Foram observadas 11 séries de três indivíduos com grau aproximado de infestação por ancilostomídeos. Em cada série um paciente era tratado com o bephenium hidroxynaphthoate, outro fazia uso do iodeto de ditiazanina e o terceiro permanecia como testemunha. Foram realizadas contagens dos ovos pelo processo de Stoll, de ancilostomídeos, áscaris e tricocéfalos encontrados nas fezes – antes do início do tratamento e oito dias após o seu término. A análise dos resultados observados demonstrou que o bephenium mostrou-se eficiente

no tratamento dos três tipos de parasitos considerados e a ditiazanina revelou ação apenas sôbre os áscaris e tricocéfalos, não se mostrando eficaz nos casos de ancilostomíase. A ditiazanina, na amostra observada, demonstrou ainda possuir, na ascaridíase e na tricuriase, ação mais pronunciada que a do bephenium.

Os autores concluem afirmando a necessidade de novas observações para a obtenção de conclusões mais definitivas sob o ponto de vista estatístico.

SUMMARY

The authors report the results of application of bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) and of ditiazanine to date on carriers of intestinal helminths. Eleven series of three individuals with approximately the same degree of hookworm infestation, were observed. In each series one patient was administered the bephenium hydroxynaphthoate, another was given the ditiazanine iodate and the third remained as control. Counts by the method of Stoll were made of *Ancylostoma*, *Ascaris* and *Trichuris* eggs, encountered in the feces before, and eight days after completion of treatment. The analysis of results demonstrates that the bephenium was efficacious in the treatment of the three types of parasites under consideration and that the ditiazanine was efficacious only on the *Ascaris* and *Trichuris* cases, failing on the *Ancylostoma* cases. The ditiazanine, in the sample observed appeared to be more effective than bephenium on the *Ascaris* and *Trichuris* cases. The authors affirm the necessity of further observations to obtain sufficient data for statistical evaluation.

REFERÊNCIAS

1. GOODWIN, M. B.; JAYEWARDENE; e STANDEM, O. B. – Clinical trials with Bephenium Hydroxynaphthoate against hookworm in Ceylon. *British Medical Journal*, dezembro, 27, 1958, vol. II, pp. 1572-1576.

2. ROGERS, E. W. – Excretion of Bephenium salts in urine of human volunteers. *British Medical Journal*, dezembro, 27, 1958, vol. II, pp. 1576-1577.
 3. Informação fornecida pelo Departamento de Pesquisas Clínicas da Wellcome Foundation.
 4. CAMPOS, R.; FERREIRA, C. S.; LEME, M. A. P. – Investigação “in vitro” relativa à ação da Ditiazanina sobre “Áscaris”. *O Hospital*, 56:39-42, julho, 1959.
 5. PESSOA, S. B. – *Parasitologia Médica* – Guanabara, 1958.
-

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a valiosa cooperação da laboratorista Constância Maia Franco (que realizou os exames de laboratório) e dos Laboratórios Lilly e Burroughs Wellcome, – que forneceram material para as experiências.

Quadro 1 – Estudo da ação do bephenium e da ditiazanina nas infecções por ancilostomídeos. Número de ovos por grama de fezes: Resultados observados antes e depois da administração da droga

Observação (série) n°	Ancilostomídeos					
	Bephenium		Ditiazanina		Testemunha	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	200	0	400	100	200	200
2	400	0	400	0	400	200
3	300	0	300	100	300	100
4	200	100	200	0	300	200
5	800	0	1400	200	1000	100
6	500	0	800	100	1800	2600
7	1400	3600	3600	3800	1400	4400
8	2600	300	3000	10000	2500	8000
9	11200	600	11500	4100	15000	11000
10	18800	400	15300	32400	16800	34800
11	19500	200	19800	29700	20000	4200

Quadro 2 – Estudo da ação do bephenium e da ditiazanina nas infestações por *A. lumbricóides*. Número de ovos por grama de fezes: Resultados observados antes e depois da administração da droga

Observação (série) n°	<i>A. lumbricóides</i>					
	Bephenium		Ditiazanina		Testemunha	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	0	0	35200	8000	16000	24000
2	2500	0	3400	0	300	0
3	14100	6600	13800	0	7600	1600
4	3200	3000	12200	0	70300	8000
5	5300	0	48500	1000	0	0
6	0	0	200	0	12200	1600
7	700	0	0	0	10100	18800
8	1600	1500	100	0	0	0
9	1400	0	100	0	1200	200
10	0	0	63000	0	1800	10500
11	13600	200	0	0	65000	16300

Quadro 3 – Estudo da ação do bephenium e da ditiazanina nas infestações por *T. trichiura*. Número de ovos por grama de fezes: Resultados observados antes e depois da administração da droga

Observação (série) n°	<i>T. trichiura</i>					
	Bephenium		Ditiazanina		Testemunha	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	1600	700	10800	300	5600	4100
2	18500	5000	0	0	300	4100
3	8000	1000	28700	0	24000	11100
4	3600	0	16000	0	1500	1300
5	3200	300	1000	0	2200	1800
6	0	0	200	100	2200	200
7	400	200	0	0	2000	3500
8	200	200	1400	0	800	600
9	800	0	1000	0	800	400
10	5100	100	600	0	2000	0
11	2000	300	400	0	22000	8000

Quadro 4 – Estudo da ação do bephenium e da ditiazanina nas infecções por ancilostomídeos, *A. lumbricóides* e *T. trichiura*. Valores obtidos com a análise dos dados constantes dos Quadros 1, 2 e 3

Espécie de parasitos	Grupos	Bephenium		Ditiazanina		Testemunha	
		Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão
Ancilostomídeos	Antes	5081	± 2213	5155	± 2018	5428	± 2224
	Depois	472	± 304	7318	± 3020	5982	± 2958
<i>A. lumbricóides</i>	Antes	3855	± 1496	16045	± 6492	16773	± 7424
	Depois	1027	± 600	818	± 741	7364	± 2571
<i>T. trichiura</i>	Antes	3945	± 1555	5464	± 2690	5764	± 2490
	Depois	709	± 420	36	± 26	3191	± 1025

