

## CAMBENDAZOL: NOVO ANTI-HELMÍNTICO NA TERAPÊUTICA DA ESTRONGILOIDIASE. EXPERIMENTAÇÃO CLÍNICA

L. D. RODRIGUES (1), I. MARTIRANI (2), M. CABEÇA (3), W. SOARES (4) e J. A. BRANDÃO (5)

### RESUMO

O Cambendazol, novo derivado benzimidazólico, dotado de atividade anti-helmíntica, utilizado somente em terapêutica veterinária, foi avaliado em diversas posologias através de experimentação clínica que envolveu 159 pacientes, 67 deles em estudo duplo-cego e 92 em estudo aberto, como o objetivo de se determinar sua ação terapêutica, em função do espectro de atividade, reações tóxicas e efeitos colaterais. Os resultados obtidos demonstram ser o Cambendazol dotado de significativa ação contra o *Strongyloides stercoralis*, eliminando a parasitose em até 100% dos pacientes, de acordo com as várias doses ministradas. No decurso desta experimentação clínica, não se verificaram efeitos tóxicos atribuíveis ao medicamento. Os efeitos colaterais incidiram em uma porcentagem inferior à descrita para o Tiabendazol, todos, porém, de curta duração e carentes de maior significação clínica, não exigindo de regra, cuidados especiais. Concluem os Autores que o Cambendazol, por sua potente ação anti-helmíntica, sem determinar manifestações tóxicas, representa uma nova perspectiva na terapêutica da estrongiloidiase, superando o Tiabendazol, por ser eficaz em dose 10 vezes menor e por acarretar menor incidência de paraefeitos.

### INTRODUÇÃO

Notável evolução terapêutica anti-helmíntica ocorreu nesta última década, marcada pelo aparecimento de medicamentos novos, de grande eficácia e de baixa toxicidade, destacando-se dentre eles a Oxamniquine, o Tetramisol, o Levamisol, o Pamoato e Pirantel e o Mebendazol e, mais recentemente, o Pamoato de Oxipirantel.

Todavia, desde o trabalho de VILELA & col.<sup>19</sup>, publicado em 1962, quando pela primeira vez foi demonstrada a eficácia do Tiabendazol no tratamento da estrongiloidiase, nenhum outro progresso se verificou neste terreno. Na verdade, o Tiabendazol, pela baixa toxicidade e pela notável eficácia, passou a ser largamente utilizado como o medicamento de

escolha no tratamento dessa helmintíase, mesmo porque o Iodeto de Dítiazanina, introduzido mais tarde como anti-helmíntico polivalente, proporcionando apreciáveis índices de cura na estrongiloidiase<sup>18, 2</sup>, praticamente foi excluído do arsenal terapêutico, em decorrência dos acentuados efeitos colaterais que exibe e pela possibilidade de efeitos tóxicos graves, levando inclusive à morte<sup>10,3</sup>.

Considerando, assim, a inexistência de outra alternativa terapêutica afora o Tiabendazol, já que os novos medicamentos anti-helmínticos são de pouco ou nenhuma ação sobre o *Strongyloides stercoralis*, e a ocorrência de fracassos terapêuticos verificados nos últimos tempos com o Tiabendazol<sup>9</sup>, nos propu-

- (1) Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia do Depto. de Medicina da Escola Paulista de Medicina e Chefe do Serviço de Combate às Parasitoses Intestinais da Escola Paulista de Medicina
- (2) Médico Chefe da Seção Complementar de Diagnóstico e Terapêutica do Hospital «Emílio Ribas» da Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo
- (3) Prof. Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Depto. de Medicina da Escola Paulista de Medicina. Chefe do Laboratório de Análises Clínicas do Serviço de Combate às Parasitoses Intestinais
- (4) Assessor Médico do Depto. Científico da ICN-Usafarma
- (5) Médico do Depto. Assistência à Infância e Maternidade da Prefeitura de São Paulo

semos a estudar o Cambendazol, medicamento utilizado com êxito no campo da Veterinária, em animais de médio e grande porte e que, pela experimentação toxicológica, evidenciou em camundongos, índice terapêutico nove vezes maior que o do Tiabendazol.

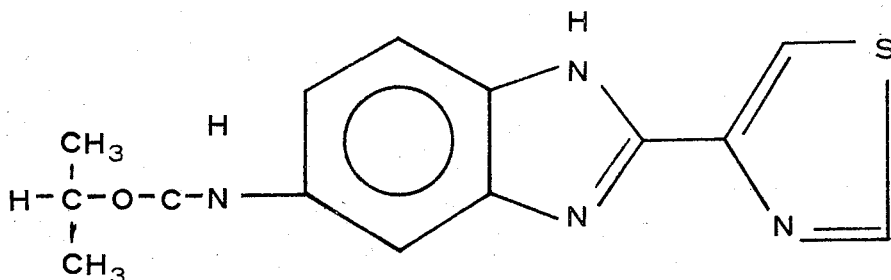
A toxicologia aguda e subaguda do Cambendazol estudada em camundongos e coelhos<sup>4</sup>, constituiu objeto de trabalho que precedeu à experimentação clínica. Os resultados obtidos indicam a baixa toxicidade da substância, em função das doses utilizadas, em termos de mortalidade e pela avaliação das alterações bioquímicas e hematológicas consideradas na experimentação. O estudo de bioavaliabilidade do Cambendazol<sup>11</sup>, realizado em coelhos e em indivíduos clinicamente normais, indicam que a substância é parcialmente absorvida, obtendo-se, de acordo com as doses ministradas, concentrações sanguíneas detectáveis da substância inalterada, a

partir da 1.<sup>a</sup> até a 8.<sup>a</sup> hora, bem como eliminação urinária nos volumes obtidos 8 e 16 horas após a ingestão.

Procuramos verificar, através de experimentação clínica, diante de sua expressiva ação nas infecções de carneiros por *Strongyloides papillosus*, em comparação com a de outros anti-helmínticos utilizados correntemente em veterinária<sup>7,8</sup>, se o Cambendazol era dotado de ação terapêutica anti-helmíntica, enfocando principalmente o tratamento da estrogiloidíase, que demonstrou em estudo preliminar, resultados bem animadores<sup>12</sup>.

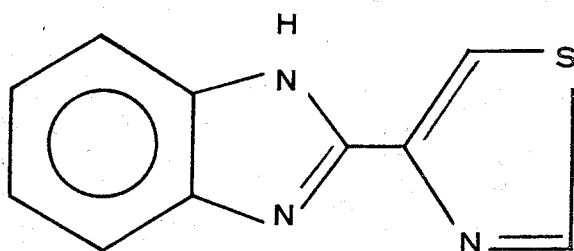
#### MATERIAL E MÉTODO

O Cambendazol, quimicamente definido como 2-(4-tiazolil)-5-isopropoxi-carbonilaminobenzimidazol<sup>6</sup>, apresenta fórmula estrutural muito próxima à do Tiabendazol.



Fórmula estrutural do Cambendazol

Fig. 1



Fórmula estrutural do Tiabendazol

Fig. 2

De acordo como HOFF & col.<sup>6</sup>, o espectro anti-helmíntico do Cambendazol é similar ao do Tiabendazol, exibindo, contudo, maior atividade que esta última substância. Atribui-se esse fato a um diferente metabolismo do Cambendazol, devido à introdução do grupo acilamino na posição C5, que teria a capacidade de proporcionar metabolismo mais lento.

A experimentação clínica com o Cambendazol, abrangeu 159 pacientes, que foram distribuídos em 2 grupos estudados por metodologia diversa. O primeiro grupo de 67 pacientes, todos acometidos de estrogiloidíase, apresentando ainda, na

grande maioria, outras parasitoses concomitantes, foi submetido a estudo duplo-cego com placebo. Um segundo grupo de 92 indivíduos, na sua maioria poliparasitados, foi submetido a estudo aberto.

Pacientes em gestação ou com suspeita de prenhez, bem como portadores de hepato-

patias ou de insuficiência renal não foram admitidos no estudo.

No Quadro I constam os dados referentes à distribuição dos pacientes desses dois grupos, de acordo com a faixa etária e com o sexo.

QUADRO I

Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e sexo. (Número total de pacientes estudados: 159)

Faixa etária	8-15 anos		16-30 anos		31-50 anos		51-70 anos	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Nº de pacientes								
Estudo duplo-cego	5	3	9	18	9	14	1	8
Estudo aberto	5	4	7	25	9	27	5	10
Total de pacientes	10	7	16	43	18	41	6	18
	17		59		59		24	

No Quadro II pode-se apreciar a incidência das várias helmintíases nos pacientes envolvidos no estudo duplo-cego e no estudo aberto.

O Cambendazol foi empregado sob forma de comprimidos e suspensão, sendo ministrado segundo o esquema posológico exposto no Quadro III.

QUADRO II

Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Exame coprológico antes da terapêutica. Incidência dos helmintos constatada no estudo duplo-cego e no estudo aberto.

Helmintos	Estudo duplo-cego	Estudo aberto	Total
<i>Ascaris lumbricoides</i>	17	29	46
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	14	16
<i>Hymenolepis nana</i>	1	4	5
Ancilostomídeos	36	41	77
<i>Schistosoma mansoni</i>	13	24	37
<i>Strongyloides stercoralis</i>	67	24	91
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	33	63	96

QUADRO III

Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Doses e esquemas posológicos utilizados no estudo duplo-cego e no estudo aberto.

Tipo de estudo	Dose utilizada mg/kg/peso	Esquema de ministração	Nº de pacientes
Duplo-cego	2,5	Tomada única	24
	5,0	Tomada única	29
	Placebo	Tomada única	14
Aberto	25,0	Tomada única	20
	25,0	Fracionada em 2 dias seguidos	27
	25,0	Fracionada em 3 dias seguidos	10
	5,0	Tomada única	35
Total			159

Os exames coproparasitológicos de todos os pacientes foram realizados pelos métodos de Willis, Faust & col., Hoffmann, Pons & Janer, Baermann modificado, Kato e "anal swab" com fita adesiva de celofane, obrigatoriamente no 7.º, 14.º e 21.º dias após a medicação. Além disso, no grupo do estudo duplo-cego, 23 pacientes tiveram exames coproparasitológicos realizados também no 8.º, 9.º e 10.º dias e 3 pacientes no 8.º e 9.º dias após a medicação. A contagem dos ovos foi também realizada nas amostras de fezes de todos os pacientes do estudo duplo-cego, pelo método de Kato modificado. O critério para se afirmar a cura parasitológica, teve como base a negatização dos exames de fezes no 7.º, 14.º e 21.º dias após a medicação e, ainda, nos casos em que foram procedidos exames no 8.º, 9.º e 10.º dias, também na negatização destes exames.

Nos pacientes do estudo duplo-cego foram realizados exames hematológicos e dosagens da glicose, uréia, transaminases glutâmico-pirúvica e oxalacética e da fosfatase alcalina, antes e no 7.º dia após a medicação.

De cada paciente de ambos os grupos de estudo, foram obtidas, por minucioso interro-

gatório no 7.º dia após o tratamento, informações sobre os possíveis efeitos colaterais da droga, e as queixas clínicas foram comparadas às eventualmente preexistentes.

## RESULTADOS

No Quadro IV constam os resultados, em termos de curas parasitológicas, do grupo de pacientes do estudo duplo-cego. Destaca-se nitidamente a ação do Cambendazol sobre o *Strongyloides stercoralis*, proporcionando índices de cura de 83,3% com a dose única de 2,5 mg/kg de peso, e de 100% de cura, com a dose de 5,0 mg/kg de peso, em tomada única. Quanto às outras parasitoses, observa-se ação do medicamento sobre o *Ascaris lumbricoides* e sobre o *Trichocephalus trichiurus*, porém, de significação pouco expressivas, em termos de cura parasitológica, quando em comparação com os resultados obtidos com os anti-helmínticos especificamente indicados para essas parasitoses e empregados em dose única, respectivamente o Tetramisol<sup>13,14</sup> e o Levamisol<sup>1</sup> para o *Ascaris lumbricoides* e o Oxipirantel para o *Trichocephalus trichiurus*<sup>16</sup>. Nenhuma ação foi evidenciada sobre os Ancilostomídeos e o *Schistosoma mansoni*.

### QUADRO IV

ESTUDO DUPLO-CEGO — Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Frequência das parasitoses nos pacientes estudados. Curas parasitológicas verificadas de acordo com a dose e o esquema posológico adotado, em comparação com o placebo.

Helminto	2,5 mg/kg Única tomada		5,0 mg/kg Única tomada		Placebo	
	Nº casos	Cura %	Nº casos	Cura %	Nº casos	Cura %
<i>Ascaris lumbricoides</i>	5	80 (4) (*)	7	57,1 (4)	6	0 (0)
Ancilostomídeos	10	10 (1)	15	0 (0)	11	9,1 (1)
<i>Schistosoma mansoni</i>	2	0 (0)	7	0 (0)	4	0 (0)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	24	83,3 (20)	29	100 (29)	14	0 (0)
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	10	20 (2)	16	50(8)	9	0 (0)

(\*) Nº de pacientes considerados curados

Os resultados do estudo aberto constam do Quadro V, destacando-se, também, a notável ação do medicamento sobre o *Strongyloides stercoralis*, em face aos expressivos índices de curas parasitológicas obtidos, confirmando-se que a dose de 5,0 mg/kg de peso, em tomada única, resultou na negatização dos exames coproparasitológicos de todos os

pacientes deste grupo, observando-se em paralelo, com essa mesma posologia, modestos índices de curas parasitológicas, sobre o *Ascaris lumbricoides* e o *Trichocephalus trichiurus* e praticamente nenhuma ação sobre os Ancilostomídeos, *Enterobius vermicularis* e *Schistosoma mansoni*. As doses de 25 mg/kg de peso, dentro dos esquemas posológicos de toma-

da única ou fracionadas em 2 ou 3 dias, embora envolvendo pequeno número de pacientes, praticamente confirmaram essa ação preferencial do Cambendazol sobre o *Strongyloides stercoralis*, entrevendo-se, também,

com esse esquema, apreciável ação sobre o *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichocephalus trichiurus* e Ancilostomídeos, sendo inexpressiva a ação sobre o *Schistosoma mansoni* e o *Hymenolepis nana*.

QUADRO V

ESTUDO ABERTO — Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Curas parasitológicas verificadas para cada parasita, de acordo com os diversos esquemas posológicos adotados.

Helminto	25 mg/kg Única tomada 1 só dia		25 mg/kg Fracionada em 2 dias		25 mg/kg Fracionada em 3 dias		5 mg/kg Única tomada	
	Nº de casos	% de cura	Nº de casos	% de cura	Nº de casos	% de cura	Nº de casos	% de cura
<i>Ascaris lumbricoides</i>	5	100 (5)(*)	10	80,0(8)	6	83,3(5)	8	62,5(5)
<i>Necator americanus</i>	11	54,8(6)	11	54,5(6)	7	42,8(3)	12	0(0)
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	9	88,8(8)	22	77,2(17)	7	57,1(4)	25	40,0(10)
<i>Enterobius vermicularis</i>	4	100 (4)	4	75,0(3)	2	100 (2)	4	25,0(1)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4	75,0(3)	4	100 (4)	3	100 (3)	13	100 (13)
<i>Schistosoma mansoni</i>	5	40,0(2)	10	20,0(2)	4	0(0)	5	0(0)
<i>Hymenolepis nana</i>	1	0(0)	3	0(0)	—	—	—	—

(\*) Nº de pacientes curados

A par desses índices de curas parasitológicas, conforme se observa do Quadro VI, o Cambendazol, nas doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de peso, em tomada única, reduz de modo mais ou menos apreciável o número de ovos de *Ascaris lumbricoides* e de Ancilostomídeos, por grama de fezes dos pacientes, constatan-

do-se agora, de modo mais evidente, essa ação também sobre o número de ovos de *Trichocephalus trichiurus*, com a dose de 5,0 mg/kg de peso. Os resultados sobre o número de ovos de *Schistosoma mansoni* foram paradoxais, indicando que a droga não exibiu qualquer ação sobre essa verminose.

QUADRO VI

ESTUDO DUPLO-CEGO — Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol. Ação do Cambendazol sobre o número de ovos eliminados por grama de fezes dos pacientes medicados com 2,5 e 5,0 mg/kg de peso.

Helminto	Nº ovos/g fezes Placebo		Nº ovos/g fezes 2,5 mg/kg/peso		Nº ovos/g fezes 5,0 mg/kg/peso	
	Pré	Média (*)	Pré	Média (*)	Pré	Média (*)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4138	4954 +5,2%	4964	1480 -70,2%	5481	581 -89,4%
Ancilostomídeos	1199	1414 +17%	686	521 -24,0%	1762	898 -49,0%
<i>Schistosoma mansoni</i>	163	223 +36,8%	80	43 -46,2%	200	329 +64,5%
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	2636	2644 +0,3%	652	716 +9,8%	1101	311 -71,7%

(\*) Média da soma do número de ovos no 7º, 14º e 21º dias

Nos Quadros VII e VIII, constam os dados sobre o comportamento da crise sangui-

nea e dos parâmetros bioquímicos convencionalmente adotados em estudos desta natureza.

QUADRO VII  
 Tratamento da estrombiloidíase pelo Cambendazol.  
 ESTUDO DUPLO CEGO. COMPORTAMENTO DA HEMATIMETRIA

Tipo de exame	Placebo Tomada única Nº de pacientes: 14			Dose 2,5 mg/kg de peso Tomada única Nº de pacientes: 24			Dose 5,0 mg/kg de peso Tomada única Nº de pacientes: 29		
	Pré-tratº. Médias	Pós-tratº. Médias	P	Pré-tratº. Médias	Pós-tratº. Médias	P	Pré-tratº. Médias	Pós-tratº. Médias	P
Hemoglobina (g%)	13,6 (8,0-16,0)	12,9 (7,0-16,0)	NS	14,3 (12,0-16,0)	13,8 (10,0-16,0)	NS	13,2 (12,0-16,5)	13,2 (10,0-16,0)	NS
Glóbulos vermelhos (milhões/mm <sup>3</sup> )	4,706 (3,5-5,1)	4,480 (2,6-5,0)	NS	4,882 (4,1-5,5)	4,615 (3,7-5,1)	0,02	4,630 (4,0-5,4)	4,601 (3,5-5,1)	NS
Glóbulos brancos (mil/mm <sup>3</sup> )	8,228 (4,8-11,3)	7,935 (5,6-10,0)	NS	8,550 (4,5-12,0)	7,958 (4,3-15,0)	NS	8,151 (5,6-12,0)	7,789 (5,0-12,0)	NS
Neutrófilos (%)	52,1 (22-81)	50,7 (30-78)	-	52,5 (32-80)	55,3 (34-81)	-	52,1 (32-77)	56,0 (27-81)	-
Bastonetes (%)	0,75 (0-2)	0,65 (0-2)	-	0,35 (0-1,0)	0,50 (0-2)	-	0,54 (0-2,0)	0,54 (0-2)	-
Eosinófilos (%)	13,2 (1-34)	13,1 (1-27)	NS	12,8 (3-32)	8,2 (1-22)	0,01	14,5 (2-30)	10,2 (2-25)	0,01
Basófilos (%)	0,36 (0-1)	0,50 (0-2)	-	0,54 (0-2)	0,54 (0-2)	-	0,82 (0-2)	0,58 (0-2)	-
Linfócitos (%)	28,3 (13-47)	29,5 (19-38)	-	29,0 (10-49)	29,2 (11-47)	-	27,2 (14-44)	28,0 (13-48)	-
Monócitos (%)	5,5 (3-9)	5,3 (2-11)	-	5,0 (2-10)	5,3 (1-11)	-	5,3 (1-10)	5,1 (2-10)	-

OBS. Os números em parêntesis indicam as variações extremas

P = Probabilidades  
 NS = Não significante

QUADRO VIII  
 Tratamento da estromboliose pelo Cambendazol  
 ESTUDO DUPLO CEGO. COMPORTAMENTO DAS ANÁLISES BIOQUÍMICAS DO SANGUE

Tipo de Exame	Placebo Tomada única Nº de pacientes: 14			Dose 2,5 mg/kg de peso Tomada única Nº de pacientes: 24			Dose 5,0 mg/kg de peso Tomada única Nº de pacientes: 29		
	Pré-tratº. Média	Pós-tratº. Média	P	Pré-tratº. Média	Pós-tratº. Média	P	Pré-tratº. Média	Pós-tratº. Média	P
Glicose	80,6 (69-99)	84,1 (74-102)	NS	82,8 (62-102)	84,3 (43-102)	NS	86,6 (71-108)	85,4 (65-105)	NS
Uréia mg%	28,6 (17-55)	29,8 (22-41)	NS	26,0 (15-44)	30,8 (15-51)	0,01	29,6 (17-53)	28,2 (15-46)	NS
TGP (transaminase glutâmico pirúvica (UI/ml)	19,2 (8-29)	17,8 (7-30)	NS	16,5 (7-38)	13,0 (5-63)	NS	15,5 (6-48)	15,6 (7-30)	NS
TGO (transaminase glutâmico oxálo- acética (UI/ml)	28,2 (17-57)	25,8 (9-45)	NS	26,2 (13-40)	26,2 (9-83)	NS	30,6 (9-77)	26,0 (10-50)	NS
Fosfatase alcali- na U.K.A./ml	2,8 (2,0-5,3)	2,7 (2,1-4,7)	NS	2,7 (2,4-4,4)	2,4 (2,0-4,3)	NS	2,6 (2,0-6,2)	2,4 (2,0-4,2)	NS

OBS. Os números em parêntesis indicam as variações extremas.

P = Probabilidades  
 NS = Não significante

QUADRO IX  
 Tratamento da estrogiloidíase pelo Cambendazol.  
 TIPOS DE EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS E FREQUÊNCIA PORCENTUAL DE INCIDÊNCIA  
 NOS VÁRIOS GRUPOS DE PACIENTES MEDICADOS (\*)

Tipo de efeito colateral	Dose de 25 mg p/kg/peso Tomada única N° de pacientes medicados	Dose de 25 mg p/kg/peso Fracionada em 2 dias seguidos. N° de pacientes medicados	Dose de 25 mg p/kg/peso. Fracionada em 3 dias seguidos. N° de pacientes medicados	Dose de 5 mg p/kg/peso Tomada única N° de pacientes medicados	Dose de 2,5 mg p/kg/peso Tomada única N° de pacientes medicados	Placebo Tomada única N° de pacientes medicados
	20	27	10	64	24	14
Tonturas	80,0	85,7	83,3	17,2	26,3	16,6
Náuseas	46,6	57,1	50,0	3,1	-	-
Cólicas abdominais	20,0	21,4	-	3,1	-	-
Diarréia	13,3	-	-	4,6	5,2	-
Cefaléia	13,3	35,7	16,6	6,2	5,2	-
Vômitos	20,0	28,5	16,6	3,1	-	-
Epigastralgias	13,3	-	16,6	6,2	-	-
Astenia	26,6	7,1	-	3,1	15,7	16,6
Sonolência	6,6	-	-	3,1	15,7	16,6
Discinesia	13,3	7,1	-	-	-	-
Mialgia	-	7,1	-	-	-	-
Prisão de ventre	-	-	-	3,1	-	-
Flatulência	-	-	-	3,1	-	-
Distúrbio visual	-	-	-	-	5,2	-

(-) Não constatado

(\*) Estes dados se referem a todos os casos estudados, reunindo pacientes do estudo duplo-cego e do estudo aberto, num total de 159 pacientes.



Nos grupos de pacientes medicados com o Cambendazol, não se surpreendeu nenhuma alteração nos valores da hemoglobina, no número total dos eritrócitos e dos leucócitos, que pudesse indicar ação tóxica atribuível à terapêutica instituída, seja em comparação com o placebo, seja em comparação com os valores pré-tratamento. No leucograma, chama a atenção o comportamento dos eosinófilos nos grupos de pacientes que receberam 2,5 e 5,0 mg/kg de peso que, em contraste com o grupo placebo, apresentaram em conjunto uma redução porcentual desses elementos, de regra aumentados na estrombiloidiase.

O comportamento da glicose, uréia, transaminases e fosfatase alcalina, nos grupos de pacientes medicados e no grupo placebo, não indicou nenhum desvio que sugerisse alterações de maior significação, mesmo considerando-se que as alterações da uréia, estatisticamente significativas à dose de 2,5 mg/kg de peso, não se confirmaram, todavia, à dose de 5,0 mg/kg de peso. Os efeitos colaterais observados, apresentaram-se com características clínicas semelhantes àquelas observadas com o Tiabendazol<sup>19</sup>, sendo de se assinalar que os pacientes medicados com dose mais elevada, 25 mg/kg de peso, com os esquemas posológicos adotados, foram os que evidenciaram maiores porcentuais de efeitos colaterais, conforme consta do Quadro IX, enquanto que os pacientes medicados com 5,0 e 2,5 mg/kg de peso apresentaram porcentuais de efeitos colaterais apreciavelmente inferiores. Considerando o total de pacientes do estudo duplo-cego e do estudo aberto que receberam a dose de 5,0 mg/kg de peso, verifica-se que 8 deles em 29, e 11 em 35, respectivamente, exibiram efeitos colaterais, que na somatória corresponde a uma incidência global de 29,7%, inferior ao porcentual de 32,7%, referido por VILELA & col.<sup>19</sup>, a propósito do Tiabendazol. Merece destaque especial o fato dos pacientes que receberam o placebo apresentarem incidência de 14,28% de efeitos colaterais.

Quanto à gravidade desses efeitos colaterais, somente 3 pacientes do estudo aberto, um com a dose de 25 mg/kg de peso, em tomada única, outro com a mesma dose fracionada em 2 dias, e um com a dose de 5,0 mg/kg de peso, apresentaram tonturas e sonolência mais intensas, sendo obrigados a permanecer acamados por 1 ou 2 dias. Ainda no

grupo de pacientes do estudo aberto, cumpre assinalar que 2 deles, acometidos de estrombiloidiase, não responderam a diversos tratamentos pelo Tiabendazol e pelo Iodeto de Ditiazanina, sendo a infecção erradicada com a terapêutica pelo Cambendazol; um deles, ainda acometido de grave síndrome de má absorção, teve essa patologia clinicamente corrigida pelo tratamento.

## DISCUSSÃO

A experimentação clínica realizada demonstrou que o Cambendazol é uma substância dotada de insofismável atividade no tratamento da estrombiloidiase humana. A dose de 5 mg/kg de peso, em tomada única, definida neste estudo como a dose de escolha na terapêutica humana, proporcionou, nas nossas séries de experimentação em 42 pacientes, um porcentual de 100% de curas parasitológicas. Reações tóxicas não foram evidenciadas e a incidência de 29,7% de efeitos colaterais, na sua totalidade carentes de maior significação clínica, desaparece dentro de 3 a 4 horas e, quando comparadas com o porcentual de incidência de 14,8% destes mesmos efeitos evidenciados no grupo placebo, permite concluir pela alta tolerância ao medicamento. Os resultados alcançados com a dose de 5 mg/kg de peso de Cambendazol, em tomada única, em comparação com a dose de 50 mg/kg de peso, em tomada única, recomendada para o Tiabendazol, indicam que esse nosso anti-helmíntico é dotado de potência várias vezes superior à do Tiabendazol, atribuindo-se esta propriedade a uma alteração no metabolismo da substância. O Tiabendazol é rapidamente inativado pela hidroxilação metabólica na posição 5; a introdução de um grupo acilamino no carbono 5, como acontece no Cambendazol, parece inibir esta rápida metabolização, conferindo assim maior eficácia intrínseca ao medicamento<sup>6</sup>.

Segundo PRINCHARD<sup>15</sup>, a atividade de alguns benzimidazólicos se exerce através da inibição da fumarato reductase do verme, sugerindo, portanto, um mesmo mecanismo de ação para o Cambendazol e o Tiabendazol. Esta inibição da fumarato reductase, foi demonstrada experimentalmente no *Haemonchus contortus* tornados resistentes ao Cambendazol e ao Tiabendazol, em conjunto, ou

somente ao Cambendazol isoladamente, evidenciando-se que o Cambendazol desenvolve uma inibição mais potente que a do Tiabendazol<sup>17</sup>.

A dose de 5 mg/kg de peso preconizada neste estudo, é cerca de 20 vezes inferior à menor dose tóxica e 50 vezes inferior à dose letal para animais de médio porte<sup>5</sup> e, comparativamente com os valores das DL50 para camundongos e ratos, dão-nos índices de segurança respectivamente 4,5 e 2,6 vezes mais elevados que os do Tiabendazol.

O Cambendazol, através desta primeira experimentação clínica, afigura-se assim como medicamento de eleição para o tratamento da strongiloidiase, em virtude do elevado índice de cura parasitológica que proporciona quando ministrado na dose de 5,0 mg/kg de peso, em tomada única, por não determinar alterações indicativas de ação tóxica, e pelo baixo percentual de efeitos colaterais, de regra passageiros e destituídos de maior significação.

#### S U M M A R Y

#### Cambendazole — a new anthelmintic for human strongyloidiasis infection. Clinical trials

Cambendazole, a new benzimidazole derivative with anthelmintic activity was tested in a clinical trial for its therapeutic action and toxic and adverse reactions. 159 Patients were involved, 67 patients were studied in a double-blind controlled study and 92 in a single study. The results showed that Cambendazole has a significant action against *Strongyloides stercoralis* giving a cure rate of 100% in a unique intake of 5 mg/kg weight.

No toxic effects were observed. The incidence of adverse reactions appeared to be very small, requiring no special cares in any of the cases.

The Authors concluded that Cambendazole represents a great therapeutic advance for the treatment of strongyloidiasis.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à ICN-Usafarma Indústria Farmacêutica Ltda., pelo fornecimento da droga utilizada nesta experimentação.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; LEVI, C. G.; ALY, J. & CORRÊA, M. O. — Observações sobre a atividade curativa da forma levógira do tetramisole (composto R-8299L), em relação a ascariídiase. *Hospital* (Rio) 75: 1319-1324, 1969.
2. AGUILAR, F. J. — The polyanthelmintic action of Dithiazanine iodide. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 8: 305-306, 1959.
3. BROW, H. W. — Anthelmintics, new and old. *Clin. Pharm. Therap.* 10: 5-21, 1969.
4. FERREIRA, L. E.; AGUIAR FILHO, E.; SOARES, W.; RODRIGUES, L. D. & MARTIRANI, I. Cambendazol — Um novo anti-helmíntico na terapêutica humana. Estudo toxicológico experimental. (Em publicação).
5. GUILHON, J. & BARNABÉ, R. — Action anthelmintique d'un nouveau dérivé du benzimidazole (Cambendazole) et la toxicité pour le mouton. *Bull. Acad. Vet. Fr.* 46: 311-320, 1973.
6. 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.
7. KATES, K. C.; COLGLAZIER, M. L.; ENZIE, F. D.; LINDAHL, I. L. & SAMUELSON, G. — Controlled Trials with Levamisole, Cambendazole, and Morantel Tartrate against naturally acquired helminth infections in sheep. *Proc. Helmint. Soc. (Washington)* 40: 87-91, 1973.
8. KATES, K. C.; COLGLAZIER, M. L.; ENZIE, F. D.; LINDAHL, I. L. & SAMUELSON, G. — Helminth control in grazing sheep: periodic treatment with levamisole, morantel, cambendazole, and mebendazole. *J. Parasitol.* 60: 989-995, 1974.
9. KATZ, M. — Parasitic Infections. *J. Pediatrics* 87: 165-178, 1975.
10. MARSDEN, P. D. & HOSKINS, D. W. — Intestinal Parasites. *Gastroenterology* 51: 701-720, 1966.
11. MARTIRANI, I.; FERREIRA, L. E.; AYRES, N.; AGUIAR FILHO, E.; SOARES, W. & RODRIGUES, L. D. — Cambendazol — Um novo antelmíntico. Estudo de bioavaliabilidade. (Em publicação).
12. MARTIRANI, I. & RODRIGUES, L. D. — Ensaio clínico com o Cambendazol, uma nova droga na terapêutica anti-helmíntica (Nota prévia). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 71-75, 1976.
13. MESQUITA, P. M. & DAHER, H. R. — Nova droga anti-helmíntica (R-8299 ou Tetramisole) no tratamento da ascariíase. Ensaio terapêutico. *Hospital* (Rio) 69: 1269-1286, 1966.

RODRIGUEZ, L. D.; MARTIRANI, I.; CABEÇA, M.; SOARES, W. & BRANDÃO, J. A. — Cambendazol: novo anti-helmíntico na terapêutica da estrogiloidíase. Experimentação clínica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 19:57-67, 1977.

14. NASCIMENTO FILHO, O. B.; HALSMAN, M.; ORIA, H. & CAMPOS, J. V. M. — Ensaio terapêutico na ascariase com doses únicas de novo anti-helmíntico de síntese (R-8299 ou Tetramizole). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8: 143-147, 1966.
15. PRINCHARD, R. K. — The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics. *J. Parasit.* 3: 409-417, 1973.
16. RODRIGUES, L. D.; MARTIRANI, I. & CABEÇA, M. — Ensaio Clínico e resultados terapêuticos obtidos com o Oxipirantel, uma nova substância empregada no tratamento da tricuriase humana em dose única. *Rev. Brasil. Clin. Terap.* 4: 459-462, 1975.
17. ROMANOWSKI, R. D.; RHOAD, L.; COLGLAZIER, M. L. & KATES, K. C. — Effect of Cambendazole, Thiabendazole and Levamisole on Fumarate Reductase in Cambendazole — resistant and sensitive strains of *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.* 61: 777-778, 1973.
18. SWARTZWELDER, J. C.; FRYE, W. W.; MÜHLEISEN, J. P.; MILLER, J. H.; LAMPERT, R.; PEÑA-CHAVARRÍA, A.; ABADIE, S. H.; ANTHONY, S. O. & SAPPENFIELD, R. W. — Dithiazanine, an effective broad spectrum anthelmintic. *J.A.M.A.* 165: 2062-2067, 1957.
19. VILELA, M. P.; RODRIGUES, L. D.; CAPELL, J. I.; BRANDÃO, J. A.; MARTIRANI, I. & ZUCATO, M. — O emprego do Tiabendazol no tratamento da estrogiloidíase e de outras parasitoses humanas. *Hospital (Rio)* 62: 691-710, 1962.

Recebido para publicação em 27/4/1976.