

## ENSAIO CLÍNICO COM O CAMBENDAZOLE, UMA NOVA DROGA NA TERAPÊUTICA ANTI-HELMÍNTICA

(NOTA PRÉVIA)

I. MARTIRANI (1) e L. D. RODRIGUES (2)

### RESUMO

O Cambendazole, droga utilizada como anti-helmíntico em terapêutica veterinária, foi empregada pelos Autores no tratamento das helmintíases humanas. Os resultados preliminares obtidos em termos de curas parasitológicas mesmo com doses mínimas de 5 mg/kg de peso em tomada única, revelam constituir-se a droga em uma terapêutica promissora no tratamento da estrogiloidíase.

### INTRODUÇÃO

HOFF & col.<sup>4</sup>, relataram a atividade anti-helmíntica de largo espectro de uma nova droga, o Cambendazole, quimicamente definida como 2-(4-tiazolil)-5-isopropoxi-carbonilaminobenzimidazol, no tratamento de helmintíases gastrintestinais do gado bovino. Este trabalho inicial foi confirmado por outros pesquisadores<sup>1,2</sup>, cujos resultados na terapêutica de helmintíases gastrintestinais do gado bovino identificaram o eficaz e largo espectro desta nova droga. O espectro de ação dessa nova droga nos bovinos foi considerado por HOFF & col.<sup>4</sup>, similar àquele do Tiabendazol, porém, com potência várias vezes maior, relacionada com a própria estrutura química da substância.

Outro estudo, dentro da Veterinária, comparando a atividade do Cambendazole, Levamisole e Tartarato de Morantel<sup>5</sup> nas infecções por *Strongyloides papillosus* dos carneiros revelou ser esta nova droga superior às outras comparativamente estudadas. Ainda outro estudo de comparação da ação do Cambenda-

zole, Levamisole. Tartarato de Morantel e Mebendazole, realizado em ovelhas<sup>6</sup>, revelou que o Cambendazole, dentro da posologia utilizada de 40 mg/kg de peso, foi o anti-helmíntico que, além de maior espectro de ação, provou ser o mais eficaz.

Quanto à toxicidade, GUILHON & col.<sup>3</sup> verificaram em carneiros o aparecimento de sinais indicativos de intoxicação com doses de 100-200 mg/kg de peso, ocorrendo a morte dos animais às doses de 250-300 mg/kg de peso.

Essa ação anti-helmíntica de largo espectro, aliada à toxicidade relativamente baixa da droga, observada através dos estudos desenvolvidos no campo da veterinária, levaram-nos a estudar a droga na terapêutica das helmintíases humanas, num trabalho pioneiro com o objetivo de se verificar qual o espectro de ação, a posologia mais conveniente e eficácia terapêutica em termos de curas parasitológicas.

Trabalho realizado na Disciplina de Gastroenterologia do Depto. de Medicina da Escola Paulista de Medicina — Serviço do Prof. Moacyr P. Vilela, São Paulo, Brasil.

- (1) Médico Chefe da Seção Complementar de Diagnóstico e Terapêutica do Hospital "Emílio Ribas" da Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (2) 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.

**MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi procedido em 92 pacientes com pesos variáveis de 25 a 98 kg, de sexos e

idades diferentes, conforme consta da Tabela I.

TABELA I

Distribuição dos pacientes segundo o sexo e a faixa etária

Faixa etária	8-15 anos		16-30 anos		31-50 anos		51-70 anos	
Sexo	M	F	M	F	M	F	M	F
N.º pacientes	5	4	7	25	9	27	5	10

Na Tabela II consta a incidência dos diferentes helmintos encontrados antes da medicação nas fezes dos pacientes estudados.

TABELA II

Incidência dos helmintos nos pacientes, verificada pelos exames das fezes, antes da terapêutica

<i>Ascaris lumbricoides</i>	29
<i>Necator americanus</i>	41
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	63
<i>Enterobius vermicularis</i>	14
<i>Strongyloides stercoralis</i>	24
<i>Schistosoma mansoni</i>	24
<i>Hymenolepis nana</i>	4

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, constando da Tabela III o número de pacientes por grupo e os esquemas posológicos adotados.

O medicamento foi utilizado sob a forma de dois tipos de comprimidos, um com 500 mg e outro com 200 mg, ambos com duplo sulco, podendo ser fragmentados de acordo com a dose a ser ministrada. A dose calculada quando em tomada única foi ingerida em nossa presença, bem como a primeira tomada das dosagens fracionadas.

TABELA III

Distribuição dos pacientes segundo o esquema posológico adotado

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
N.º de pacientes	20	27	10	35
Dose total utilizada	25 mg/kg	25 mg/kg	25 mg/kg	5 mg/kg
Esquema de ministração	Uma só tomada	Fracionados em 2 dias seguidos	Fracionados em 3 dias seguidos	Uma só tomada

Os controles de cura foram obtidos através de exames de fezes praticados no 7º, 14º e 21º dia após a medicação, utilizando-se os métodos de Willys, Faust & col., Hoffmann, Pons & Janer, Baermann, modificado, Kato e "anal-swab" com fita adesiva de celofane.

O critério para se afirmar a cura parasitológica teve como base a negatificação dos três exames de fezes após a medicação.

Os efeitos colaterais atribuíveis ao medicamento foram avaliados através de entrevistas individuais com os pacientes.

### RESULTADOS

A atividade anti-helmíntica do Cambendazole caracterizou-se por notável eficácia sobre o *Strongyloides stercoralis* e pelos expressivos índices de curas parasitológicas obtidas.

A ação sobre o *Trichocephalus trichiurus*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Schistosoma mansoni*, *Hymenolepis nana*,

comparando-se os resultados obtidos com outros anti-helmínticos utilizados no tratamento dessas parasitoses, foi pouco significativa, ou mesmo nula, do ponto de vista terapêutico.

Na Tabela IV constam as porcentagens de curas parasitológicas obtidas para cada um dos helmintos infectantes, em função dos diversos esquemas posológicos adotados neste estudo.

TABELA IV

Frequência das várias parasitoses e percentual de cura obtido de acordo com o esquema posológico adotado nos diferentes grupos de pacientes

Helminto	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	
	25 mg/kg Única tomada		25 mg/kg Fracionada em 2 dias		25 mg/kg Fracionada em 3 dias		5 mg/kg Única tomada	
	N.º de casos	% de cura	N.º de casos	% de cura	N.º de casos	% de cura	N.º de casos	% de cura
<i>Ascaris lumbricoides</i>	5	100,0 (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	100,0 (4)	4	75,0 (3)	2	100,0 (2)	4	25,0 (1)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4	75,0 (3)	4	100,0 (4)	3	100,0 (3)	13	100,0 (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)	—	—	—	—

(\*) N.º de pacientes curados

Os efeitos colaterais atribuíveis à droga foram de diversas naturezas, constando das Tabelas V e VI os dados sobre a incidência e tipo de efeito com os respectivos porcen-

tuais de frequência calculados para os diferentes grupos de pacientes submetidos aos diversos esquemas posológicos.

TABELA V

Total de pacientes com efeitos colaterais e porcentual correspondente nos vários grupos de pacientes medicados

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
15 (75%)	14 (51,9%)	6 (60,0%)	11 (31,4%)

TABELA VI

Tipo de efeito colateral observado e freqüência porcentual nos vários grupos de pacientes medicados

Tipo de efeito colateral	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Tontura	80,0	85,7	83,3	17,1
Náusea	46,6	57,1	50,0	2,7
Cólicas abdominais	20,0	21,4	—	2,7
Diarréia	13,3	—	—	5,4
Cefaléia	13,3	35,7	16,6	2,7
Vômito	20,0	28,5	16,6	—
Epigastralgia	13,3	—	16,6	2,7
Astenia	26,6	7,1	—	2,7
Sonolência	6,6	—	—	5,4
Discinesia	13,3	7,1	—	—
Mialgia	—	7,1	—	—

— = não constatado

Três pacientes de todo o conjunto, um deles do Grupo I, outro do Grupo II e outro do Grupo IV, foram acometidos de tontura e sonolência mais intensas que os obrigaram a se manter acamados por 1 ou 2 dias. Cumpre assinalar que no Grupo IV, dois pacientes eram portadores de estrogiloidíase resistente a diversos tratamentos pelo Thiabendazol e pelo Iodeto de Ditiázina, um deles ainda acometido de síndrome de má absorção grave. Nesses pacientes a medicação não só erradicou a estrogiloidíase, como também corrigiu o quadro clínico da síndrome de má absorção, apresentando o paciente acentuada melhora do estado geral, com apreciável ganho de peso corporal.

Em todos os outros pacientes que apresentaram efeitos colaterais, estes foram de pequena monta na intensidade, surgindo logo após a ingestão da medicação, desaparecendo, na

grande maioria dos casos, cerca de 3 a 4 horas mais tarde nos pacientes que receberam a medicação numa única tomada.

#### COMENTÁRIOS

Este ensaio terapêutico preliminar demonstrou que o Cambendazole, empregado na dose de 5 mg/kg de peso, em tomada única, constituiu-se em uma droga promissora na terapêutica anti-helmíntica pelas curas parasitológicas obtidas na estrogiloidíase. A dose de 5 mg/kg de peso empregada é cerca de 20 vezes menor que a menor dose tóxica para animais e 50 vezes menor que a dose letal<sup>3</sup>, aspecto este que confere à droga, na dose preconizada, grande margem de segurança.

Quanto aos efeitos colaterais observados e atribuíveis à droga na dose de 5 mg/kg de peso em tomada única, é de se destacar, em

bora o número de pacientes estudados seja ainda pequeno, que o percentual de 31,4% de incidência total observado no grupo, compara-se àqueles obtidos com a ministração do Tiabendazol, medicamento de escolha para o tratamento da estrogiloidíase, introduzido na terapêutica humana por VILELA & col.<sup>7</sup>. Estes Autores assinalaram incidência de 32,7% de efeitos colaterais que apresentaram características clínicas semelhantes às observadas com o Cambendazole.

Os resultados iniciais obtidos confirmam a ação terapêutica observada, não se registrando modificações hematológicas, das enzimas hepáticas e alterações outras indicativas de efeitos tóxicos da droga, dentro da posologia preconizada. Os resultados finais deste novo estudo serão objeto de uma futura comunicação.

Os resultados do estudo preliminar nos conduziram a uma pesquisa mais ampla, dentro de padrões preestabelecidos para investigações desta natureza.

#### SUMMARY

*A clinical trial with Cambendazole, a new drug in the anti-helminthic therapeutic (Preliminary report)*

Cambendazole, an anti-helminthic drug for veterinarian use, was applied for the treatment of human helminthiasis.

Preliminary results showed a parasitological cure against strongyloidiasis even with a single dosis as low as 0.005 g/kg weight.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à ICN — Usafarma Indústria Farmacêutica Ltda., pelo fornecimento da droga utilizada na presente experimentação.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER, N. F. & WALTERS, G. T. — Anthelmintic efficiency of cambendazole in cattle. *Amer. J. Vet. Res.* 32:29-33, 1971.
2. EGERTON, J. R. & CAMPBELL, W. C. — The efficacy of 5-isopropoxycarbonylamino 2-(4-thiazolyl) benzimidazole against helminths of shep. *Res. Vet. Sci.* 11:193-195, 1970.
3. GUILHON, J. & BARNABÉ, R. — Action anthelminthique d'un nouveau dérivé du benzimidazole (Cambendazole) et sa toxicité pour le mouton. *Bull. Acad. Vet. Fr.* 46:311-320, 1973.
4. HOFF, D. R.; FISHER, M. H.; BOCHIS, 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.
5. 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, 1973b.
6. 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.
7. VILELA, M. P.; RODRIGUES, L. L.; CAPPELL, 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 25/9/1975.