

ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM HYCANTHONE, ADMINISTRADO POR VIA INTRAMUSCULAR, NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI HUMANA

Celso Affonso de OLIVEIRA⁽¹⁾, Dalton de Alencar Fischer CHAMONE⁽²⁾, Maria Suzana de LEMOS⁽²⁾, José Renan da Cunha MELO⁽²⁾, José Murilo Robilotta ZEITUNE⁽²⁾, William Osvaldo Pinheiro da COSTA⁽²⁾ e Waldeir Almeida CANGUSSÚ⁽²⁾

RESUMO

O hycanthone, um derivado hidroximetílico do "lucanthone", foi administrado por via intramuscular em 56 pacientes com infecção esquistossomótica em atividade. Trinta pacientes foram medicados com uma dose por dia, durante quatro dias consecutivos, segundo os esquemas de 2,0, 2,5 e 3,0 mg/kg/dia \times 4. Oito pacientes receberam a medicação em duas doses de 200 mg, aplicadas com sete dias de intervalo, enquanto dezoito foram tratados com dose única de 200 mg, sem levar em consideração, nestes dois últimos grupos, o pêso corporal.

Os exames coprológicos e os achados de biopsia retal evidenciaram cura parasitológica em 49 dos 50 pacientes controlados.

O contrôle clínico e laboratorial dos pacientes mostrou ser o hycanthone, administrado por via intramuscular, de aplicabilidade clínica.

A possibilidade de cura da parasitose, em alta percentagem, com uma única dose parenteral, abre nova e promissora perspectiva para o tratamento da infecção esquistossomótica no homem.

INTRODUÇÃO

Os tioxantônicos representaram os primeiros medicamentos não antimoniais com propriedades esquistossomicidas indiscutíveis^{7, 10}. Recentemente, ROSI & col.¹¹ conseguiram isolar, por atividade biológica através do fungo *Aspergillus sclerotium*, o hycanthone, nôvo tioxantônico, que é um derivado hidroximetílico do "lucanthone". Este composto mostrou ser altamente ativo no tratamento de animais experimentalmente infetados com *Schistosoma mansoni*^{9, 11}.

Os primeiros resultados do tratamento da esquistossomose mansoni humana, com êsse nôvo medicamento, administrado por via oral, foram publicados por KATZ & col.^{4, 5}.

O presente trabalho consiste em ensaios terapêuticos com o hycanthone, por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo da atividade terapêutica do hycanthone, foram selecionados 56 pacientes de ambos os sexos, com infecção esquistossomótica em atividade, demonstrada pelo exame de fezes ou pela biopsia retal e, com exceção de poucos casos, como se verá adiante, sem outra patologia aparente. Os pacientes foram separados em três grupos:

Cadeira de Clínica Propedêutica Médica (Serviço do Prof. João Galizzi), da Faculdade de Medicina da U.F.M.G., Brasil

(1) Professor Assistente
(2) Doutorandos

A) 30 pacientes foram medicados com uma dose por dia, durante quatro dias consecutivos: 5 foram tratados com 2,0 mg/kg/dia \times 4, 20 com 2,5 mg/kg/dia \times 4 e 5 pacientes com 3,0 mg/kg/dia \times 4;

B) 8 pacientes foram tratados com duas doses de 200 mg, administradas com intervalo de sete dias, independentemente do pêso corporal;

C) 18 pacientes receberam a medicação em dose única de 200 mg, não sendo, também, levado em consideração o pêso corporal.

As doses correspondentes em mg por quilograma, calculadas pelo pêso corporal, para os pacientes do 2.º e 3.º grupos, foram resumidos no Quadro I. Um paciente do segundo grupo (n.º 6, Quadro IV), por ser criança e de pequeno porte físico, recebeu duas doses semanais, prèviamente calculadas, de 3,4 mg por quilograma de pêso corporal.

QUADRO I

Doses de hycanthono em mg por quilograma de pêso corporal, por dia, para os pacientes do 2.º e 3.º grupos

| Doses em mg/kg/dia | Esquema e n.º de pacientes | |
|--------------------|----------------------------|------------|
| | Duas doses semanais | Dose única |
| 2,5 a 2,9 | 1 | 4 |
| 3,0 a 3,4 | 3 | 5 |
| 3,5 a 3,9 | 1 | 5 |
| 4,0 a 4,4 | 3 | 4 |
| Total | 8 | 18 |

O hycanthono injetável era apresentado sob a forma de pó liofilizado e cada frasco-ampola continha 200 mg da substância-sulfamato de hycanthono, sendo necessária sua diluição em água bidestilada no momento da aplicação. A medicação era administrada por via intramuscular.

Do primeiro grupo, uma parte dos doentes foi estudada em enfermaria e a outra parte, ambulatòriamente. Nesse grupo, o contròle clínico e laboratorial foi mais pormenorizado, por ser constituído dos primeiros doentes estudados com a nova apresentação do produto. Os pacientes do segundo e terceiro grupos foram controlados apenas clinicamente, sendo a maioria tratada e observada ambulatòriamente.

Para os pacientes do primeiro grupo, o contròle laboratorial foi baseado nos dados do hemograma, no exame de urina (caracteres gerais, elementos anormais e sedimentoscopia), na dosagem da bilirrubinemia, das transaminases oxalacética e pirúvica, da uréia sangüinea e do timol turvação feitos antes e depois do tratamento. O estudo eletrocardiográfico seriado foi feito nos onze primeiros pacientes tratados, 4 incluídos no esquema de 2,0 mg/kg/dia \times 4, 2 no de 2,5 mg/kg/dia \times 4 e 5 pacientes no de 3,0 mg/kg/dia \times 4. Os traçados eram obtidos diàriamente, antes, durante e depois do tratamento.

O contròle parasitológico de cura, para os doentes do primeiro grupo, foi baseado nos achados negativos de pelo menos seis exames coprológicos, feitos pelo método do MIFC, segundo a técnica de BLACC & col.², após o 4.º mês do tratamento. Dez pacientes deste grupo foram submetidos, também, ao contròle pela biopsia retal, após o quarto mês do tratamento.

O contròle parasitológico de cura para os pacientes do 2.º e 3.º grupos foi semelhante ao do grupo anterior, tendo sido feitas, todavia, biopsias retais repetidas após o tratamento, na maioria dos pacientes.

Foram considerados como provavelmente curados os pacientes que não apresentavam ovos viáveis de *S. mansoni* no exame de contròle.

RESULTADOS

O contròle clínico dos pacientes do primeiro grupo evidenciou, entre os achados mais importantes, uma discreta hipertermia, abaixo de 38°C, em três pacientes e perda de pêso corporal, de mais de um quilograma, em cinco outros. Não se observou alteração

digna de nota nos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso. Cumpre assinalar que por ocasião do tratamento um paciente apresentava manifestações coréicas, outro, era acometido da forma hepatoesplênica descompensada, com *cor pulmonale* crônico esquistossomótico e, finalmente outro, epilepsia psicomotora, com alterações eletroencefalográficas.

Entre as reações apresentadas pelos 20 pacientes tratados com o esquema de 2,5 mg/kg/dia \times 4, as mais freqüentes foram anorexia, náuseas, vômitos e dor no local da injeção (Quadro II), que cederam poucos dias após o término do tratamento. Apenas cinco (25%) destes 20 pacientes não mencionaram reação colateral. Achados semelhantes foram encontrados para os pacientes medicados com os esquemas de 2,0 e 3,0 mg/kg/dia \times 4.

Os resultados da dosagem da bilirrubinemia, das transaminases, da uréia sanguínea, do timol turvação e do exame de urina estão no Quadro III. Em apenas um caso, do esquema de 2,5 mg/kg/dia \times 4, houve elevação das transaminases oxalacética (140 unidades) e pirúvica (94 unidades), após o tratamento, com regressão aos níveis normais em cerca de 30 dias. Em um caso, do esquema de 3,0 mg/kg/dia \times 4, as transaminases se elevaram, também, discretamente (oxalacética, 84 unidades; pirúvica 118 unidades), não tendo sido possível, todavia, o controle laboratorial posterior. Um paciente, do esquema de 2,0 mg/kg/dia \times 4, apresentou, logo após o tratamento, presença de sais biliares ao exame de urina, sem outras alterações concomitantes.

As alterações eletrocardiográficas observadas em alguns pacientes do primeiro grupo

QUADRO II

Percentagem das reações colaterais observadas nos 20 pacientes tratados com sulfamato de hycanthone, I.M., na dose de 2,5/kg/dia, durante 4 dias consecutivos

| Reações Colaterais | Dias do Tratamento | | | |
|--|--------------------|-----|-----|-----|
| | 1.º | 2.º | 3.º | 4.º |
| Anorexia * | 25 | 40 | 55 | 60 |
| Náuseas * | 10 | 35 | 50 | 50 |
| Vômitos * | 5 | 30 | 45 | 30 |
| Dor abdominal | 0 | 10 | 10 | 5 |
| Cefaléia | 10 | 10 | 10 | 5 |
| Mialgia | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Tonturas | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Febrícula | 0 | 0 | 0 | 15 |
| Perda de peso corporal de mais de 1 kg | — | — | — | 25 |
| Dor no local da injeção * | 35 | 60 | 70 | 70 |
| Sem reação colateral | — | — | — | 25 |

* Reações mais severas

O controle laboratorial feito em 25 pacientes do primeiro grupo, antes e depois do tratamento, evidenciou, no hemograma, discretas leucocitose e eosinofilia, em poucos pa-

já foram objeto de publicação anterior¹². Assinale-se que não houve alterações nos traçados eletrocardiográficos para os quatro pacientes tratados com o esquema de 2,0 mg/

QUADRO III

Contrôle laboratorial feito em 25 pacientes do primeiro grupo tratados com sulfamato de hycanthone

| N.º de Pacientes | Esquema de Tratamento | Exames Laboratoriais | | | | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|
| | | Bilirrubinemia | | Timol (turvação) | | Sgot | | Sgpt | | Uréia sanguínea | | Exame de Urina |
| | | Antes | Depois | Antes | Depois | Antes | Depois | Antes | Depois | Antes | Depois | |
| 5 | 2 mg/kg/dia × 4 i. m. | 0,53 (0,35-0,88) | 0,41 (0,31-0,5) | 2,2 (1,0-4,2) | 1,9 (1,4-2,8) | 39 (20-76) | 50 (10-90) | 17 (10-28) | 18 (15-23) | 24 (15-32) | 23 (17-34) | Sem alteração |
| 15 | 2,5 mg/kg/dia × 4 i. m. | 0,46 (0,24-0,80) | 0,49 (0,20-0,93) | 2,4 (1,3-5,5) | 2,7 (0,8-4,2) | 28 (10-78) | 44 (10-140) | 22 (8-46) | 36 (10-94) | 22 (16-35) | 20 (15-37) | Sem alteração |
| 5 | 3 mg/kg/dia × 4 i. m. | 0,32 (0,16-0,47) | 0,49 (0,16-0,93) | 3,2 (2,2-4,2) | 2,8 (2,4-3,5) | 47 (20-76) | 58 (22-84) | 33 (4-61) | 84 (12-118) | 23 (20-28) | 21 (18-30) | Sem alteração |

OLIVEIRA, C. A. de; CHAMONE, D. de A. F.; LEMOS, M. S. de; MELO, J. R. da C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. da & CANGUSSU, W. A. — Ensaíos terapêuticos com hycanthone, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.

QUADRO IV

Contrôle parasitológico dos pacientes tratados com duas doses de 200 mg de hycanthone, administradas com intervalo de 7 dias, por via intramuscular

| N.º do caso | Dose por quilograma de peso corporal/vez | N.º de exames de fezes negativos feitos após o tratamento | N.º de ovos imaturos vivos (imat.), maduros vivos (mad.) e de ovos mortos (om) encontrado nas biopsias retais | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|---|---|------|-----|------------|------|-----|-------------------|------|-----|---------------------|------|-----|
| | | | Antes do tratamento | | | No 1.º mês | | | Do 2.º ao 4.º mês | | | A partir do 4.º mês | | |
| | | | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. |
| 1 | 3,8 mg | 6 | 77 | 26 | 89 | 0 | 19 | 66 | 0 | 0 | 36 | 0 | 4 | 26 |
| 2 | 3,3 mg | 6 | 31 | 2 | 27 | 0 | 17 | 7 | 0 | 0 | 11 | — | — | — |
| 3 | 2,5 mg | 8 | 50 | 14 | 27 | 0 | 2 | 21 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 4,2 mg | 9 | 150 | 70 | 29 | — | — | — | 0 | 0 | 42 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 4,1 mg | 9 | 14 | 24 | 17 | — | — | — | 0 | 0 | 2 | — | — | — |
| * 6 | 3,4 mg | 6 | 22 | 3 | 10 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ** 7 | 4,1 mg | 6 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 9 | — | — | — | — | — | — |
| 8 | 3,0 mg | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 |

* Caso de fase aguda da esquistossomose mansoni

** Caso de forma hepatoesplênica descompensada

OLIVEIRA, C. A. de; CHAMONE, D. de A. F.; LEMOS, M. S. de; MELO, J. R. da C.; ZETTUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. da & CANGUSSU, W. A. — Ensaio terapêuticos com hycanthone, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.

Q U A D R O V

Contrôle parasitológico dos pacientes tratados com dose única de 200 mg de hycanhone, por via intramuscular

| N.º do caso | Dose por quilograma de peso corporal | N.º de exames de fezes negativos feitos após o tratamento | N.º de ovos imaturos vivos (imat.), maduros vivos (mad.) e de ovos mortos (om) encontrado nas biopsias retais | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------------------|---|---|------|-----|------------|------|-----|-------------------|------|-----|---------------------|------|-----|
| | | | Antes do tratamento | | | No 1.º mês | | | Do 2.º ao 4.º mês | | | A partir do 4.º mês | | |
| | | | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. | Imat. | Mad. | Om. |
| 1 | 2,8 mg | 6 | 84 | 189 | 104 | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 11 |
| 2 | 3,2 mg | 8 | 102 | 39 | 50 | 0 | 45 | 148 | 0 | 0 | 17 | 0 | 0 | 9 |
| 3 | 3,6 mg | 9 | 68 | 6 | 48 | — | — | — | 0 | 0 | 32 | — | — | — |
| * 4 | 3,0 mg | 12 | 0 | 0 | 8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | 3,4 mg | 6 | 103 | 54 | 88 | 0 | 10 | 45 | 0 | 0 | 25 | — | — | — |
| 6 | 2,8 mg | 12 | 58 | 33 | 142 | 0 | 17 | 64 | 0 | 0 | 62 | 0 | 0 | 5 |
| 7 | 3,7 mg | 10 | 67 | 2 | 144 | 0 | 1 | 40 | — | — | — | 0 | 0 | 15 |
| 8 | 4,3 mg | 9 | 28 | 26 | 81 | — | — | — | 0 | 0 | 374 | 0 | 0 | 137 |
| 9 | 3,3 mg | 12 | 160 | 141 | 25 | 0 | 1 | 32 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 3 |
| 10 | 3,6 mg | 13 | 209 | 44 | 58 | 0 | 3 | 36 | — | — | — | 0 | 0 | 44 |
| 11 | 3,3 mg | 9 | 193 | 35 | 77 | 0 | 85 | 157 | — | — | — | 0 | 0 | 22 |
| 12 | 2,5 mg | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 4,0 mg | 8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 14 | 4,0 mg | 6 | 0 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 27 |
| 15 | 2,6 mg | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 40 |
| 16 | 3,8 mg | — | 217 | 259 | 338 | 0 | 40 | 353 | — | — | — | não controlado | | |
| 17 | 4,0 mg | 6 | 88 | 19 | 40 | — | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 39 |
| 18 | 3,9 mg | — | 12 | 100 | 292 | 0 | 8 | 426 | — | — | — | não controlado | | |
| | | | | | | 0 | 1 | 348 | | | | | | |

* Caso de forma hepatesplênica descompensada

OLIVEIRA, C. A. de; CHAMONE, D. de A. F.; LEMOS, M. S. de; MELO, J. R. da C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. da & CANGUSSU, W. A. — Ensaio terapêuticos com hycanhone, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.

kg/dia \times 4. A paciente com manifestações coréicas, tratada com 2,5 mg/kg/dia \times 4, não apresentou alterações eletrocardiográficas antes e depois do tratamento. No caso de forma hepatoesplênica, com *cor pulmonale* crônico esquistossomótico, comprovado eletrocardiograficamente, também tratado com o esquema de 2,5 mg/kg/dia \times 4, não ocorreu modificação no traçado eletrocardiográfico em relação ao anterior à terapêutica. Discreta diminuição da amplitude da onda T foi encontrada em quatro dos cinco pacientes do esquema de 3,0 mg/kg/dia \times 4. No outro caso, houve intensas alterações da repolarização ventricular, com inversão da onda T em D₂, aVF, V₂, V₃, V₄, V₅ e V₆ e supradesnivamente convexo do segmento ST em V₁ e V₃, mas com regressão total dessas alterações 3 dias após o término do tratamento.

Nos pacientes do 2.º e 3.º grupos, as alterações clínicas mais acentuadas foram náuseas, vômitos e dor no local da injeção. Uma paciente apresentou, poucos dias após a aplicação do hycanthone, abscesso subcutâneo no local da injeção, provavelmente não relacionado com o medicamento em si.

Convém assinalar, ainda, que o sulfamato de hycanthone começou a apresentar, com o tempo, alteração em seu aspecto macroscópico, provavelmente por hidrólise, segundo o laboratório fabricante, e as reações colaterais, notadamente a dor no local da injeção, as náuseas e os vômitos, tendo sido mais acentuadas nos últimos pacientes tratados.

Contrôle parasitológico

No primeiro grupo, a cura parasitológica foi obtida em todos os 26 pacientes controlados. A biopsia retal, após o 4.º mês, foi possível em 10 pacientes dos 26 considerados curados.

Nos 8 pacientes do segundo grupo, tratados com 2 doses semanais de 200 mg, a cura parasitológica foi observada em 7 (Quadro IV). O caso não curado voltou ao foco de infecção — zona rural, dois meses após o tratamento, onde permaneceu durante 10 dias. O oograma dessa paciente, feito no 32.º dia do tratamento, mostrava um ovo maduro morto, sem sinais de vitalidade, mas

com miracídio bem delimitado e estrutura interna ainda bem conservada, sugerindo morte muito recente do miracídio. A biopsia posterior, feita no 8.º mês do tratamento, confirmou o fracasso terapêutico (Quadro VII, B). Em dois pacientes, a biopsia retal de controle foi executada entre o 2.º e 4.º mês do tratamento. Um paciente não foi submetido à biopsia retal de controle por ser caso de forma hepatoesplênica descompensada e ter apresentado, à biopsia retal anterior ao tratamento, apenas um ovo maduro vivo (caso n.º 7). Os seis exames coprológicos negativos após o 4.º mês do tratamento foram julgados suficientes para considerar o caso como provavelmente curado. O caso n.º 6 encontrava-se na fase aguda da esquistossomose mansoni³ e os exames de controle sugeriram cura parasitológica.

Nos pacientes tratados com dose única de 200 mg, a cura parasitológica foi obtida nos 16 casos controlados. Os dois casos não controlados não compareceram para os exames após o 4.º mês do tratamento (Quadro V). Assinale-se que um paciente não se submeteu à biopsia retal de controle, tendo sido realizados, todavia, 8 exames de fezes após o 4.º mês. Em dois pacientes, a biopsia retal de controle só foi possível entre o 2.º e o 4.º mês após o tratamento: em um, obtiveram-se 6 e no outro 9 exames de fezes de controle. Em um outro paciente, a biopsia retal de controle não foi feita por ter sido negativa a pesquisa de ovos viáveis no exame anterior ao tratamento. Tratava-se de doente com forma hepatoesplênica descompensada, previamente esplenectomizado⁸. Neste paciente, foram realizados 12 exames coprológicos de controle (caso n.º 4).

Os Quadros VI e VII exemplificam os achados das biopsias retais de controle, em pacientes dos três grupos, inclusive do caso não curado.

DISCUSSÃO

Estudos farmacológicos experimentais, realizados nos Laboratórios do Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, New York, revelaram ser o hycanthone o provável metabólito ativo do Miracil D e um medicamento

OLIVEIRA, C. A. de; CHAMONE, D. de A. F.; LEMOS, M. S. de; MELO, J. R. da C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. da & CANGUSSU, W. A. — Ensaios terapêuticos com hycanthonne, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.

QUADRO VI

Exemplos de resultados de biopsias retais encontrados em pacientes tratados com hycanthonne, por via intramuscular, durante quatro dias consecutivos

| IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | J.C.C. - MASC. - Br. 18 anos Esquema: 2 mg/kg/dia x 4 | | | IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | N.A.S. - Fem. Pd - 20 anos Esquema: 2 mg/kg/dia x 4 | | |
|---|--|---------|---------|---|--|---------|---------|
| | 0 | 7 | 193 | | 0 | 8 | 165 |
| ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 50,9 mg | 56,0 mg | 47,7 mg | ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 34,3 mg | 31,6 mg | 34,2 mg |
| OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 183 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 52 | 0 | 0 |
| OVOS VIÁVEIS MADUROS | 25 | 51 | 0 | OVOS VIÁVEIS MADUROS | 3 | 4 | 0 |
| OVOS MORTOS | 30 | 71 | 10 | OVOS MORTOS | 10 | 41 | 0 |
| TOTAL | 238 | 122 | 10 | TOTAL | 65 | 45 | 0 |

| IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | M.M.S.S. - Fem. Pt. - 13 anos Esquema: 2,5 mg/kg/dia x 4 | | | IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | D.J.C. - MASC. - Br. - 35 anos Esquema: 3 mg/kg/dia x 4 | | |
|---|---|---------|---------|---|--|---------|---------|
| | 0 | 11 | 172 | | 0 | 6 | 185 |
| ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 34,0 mg | 41,8 mg | 40,0 mg | ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 36,8 mg | 56,0 mg | 34,2 mg |
| OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 25 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 206 | 2 | 0 |
| OVOS VIÁVEIS MADUROS | 7 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS MADUROS | 79 | 115 | 0 |
| OVOS MORTOS | 70 | 129 | 0 | OVOS MORTOS | 62 | 94 | 88 |
| TOTAL | 102 | 129 | 0 | TOTAL | 347 | 211 | 88 |

QUADRO VII

Exemplos de resultados de biopsias retais encontrados em pacientes tratados com duas e uma doses de hycanthonne, administradas por via intramuscular

| IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | J.A.P. - MAS - Br - 29 anos Esquema: 200 mg x 2 | | | | | | IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | T.M.S. - Fem. - Br. 21 anos Esquema: 200 mg x 2 | | | |
|---|--|--------|--------|--------|--------|--------|---|--|---------|---------|---------|
| | 0 | 7 | 28 | 77 | 119 | 128 | | 0 | 5 | 32 | 257 |
| ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 31,6mg | 45,4mg | 34,6mg | 43,2mg | 17,5mg | 34,5mg | ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 32,6 mg | 32,5 mg | 11,3 mg | 46,8 mg |
| OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 77 | 0 | 0 | 0 |
| OVOS VIÁVEIS MADUROS | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS MADUROS | 26 | 19 | 0 | 4 |
| OVOS MORTOS | 27 | 21 | 18 | 5 | 0 | 0 | OVOS MORTOS | 89 | 66 | 36 | 26 |
| TOTAL | 91 | 23 | 18 | 5 | 0 | 0 | TOTAL | 192 | 85 | 36 | 30 |

| IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | M.M.S.S. - Fem. Br. - 29 anos Esquema: 200 mg - dose única | | | | | IDENTIFICAÇÃO E ESQUEMA TERAPÊUTICO DIAS APÓS O INÍCIO DO PESO DOS TRATAMENTOS FRAGMENTOS | A.F.B. - MASC. Br. 24 anos Esquema: 200 mg - Dose única | | | |
|---|---|---------|---------|---------|---------|---|--|---------|---------|---------|
| | 0 | 8 | 29 | 63 | 112 | | 0 | 11 | 48 | 118 |
| ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 25,4 mg | 78,6 mg | 66,5 mg | 92,6 mg | 64,6 mg | ELEMENTOS ESQUISTOSSOMÓTICOS | 38,7 mg | 51,0 mg | 37,5 mg | 45,9 mg |
| OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 58 | 0 | 0 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS IMATUROS | 16 | 0 | 0 | 0 |
| OVOS MADUROS | 33 | 17 | 0 | 0 | 0 | OVOS VIÁVEIS MADUROS | 141 | 1 | 0 | 0 |
| OVOS MORTOS | 142 | 64 | 21 | 62 | 5 | OVOS MORTOS | 25 | 32 | 13 | 3 |
| TOTAL | 225 | 81 | 21 | 62 | 5 | TOTAL | 326 | 33 | 13 | 3 |

bastante promissor para o tratamento da esquistossomose¹¹. Ficou evidenciado, ainda, que a administração de uma única dose do medicamento por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal) mostrava uma atividade esquistossomicida correspondente à obtida por via oral, durante cinco dias consecutivos¹. A ação terapêutica do hycanthone foi também estudada em camundongos, hamsters e macacos *Cebus*⁹.

Os resultados obtidos por KATZ & col.^{4, 5} com o hycanthone administrado por via oral vieram mostrar que o novo medicamento é, também, bastante ativo para o tratamento da esquistossomose mansonii humana.

Nossos resultados com a aplicação do hycanthone por via intramuscular evidenciam uma atividade terapêutica muito pronunciada, provavelmente superior à obtida pela administração "per os". Dos 50 pacientes tratados e controlados segundo os três esquemas, o fracasso terapêutico foi observado em apenas um caso. Nos 26 pacientes controlados do primeiro grupo, que se submeteram ao regime de uma aplicação por dia, durante 4 dias, a cura parasitológica foi obtida em todos. Em apenas um dos 8 pacientes que receberam duas doses do medicamento, com intervalo de 7 dias entre cada dose, não se observou a cura da parasitose. Foi difícil caracterizar uma reinfeção neste caso não curado, parecendo tratar-se realmente de fracasso terapêutico. A possibilidade da cura da infecção esquistossomótica com uma única dose, aplicada parenteralmente, abre, evidentemente, nova e promissora perspectiva na quimioterapia da endemia. Nos 16 casos controlados, tratados com uma única dose intramuscular, a cura parasitológica obtida foi de 100%. Este dado vem confirmar, em parte, os achados em animais de experimentação e caracterizar a grande eficácia do medicamento na esquistossomose mansonii humana, quando administrada por via parenteral. Não se deve, todavia, esperar 100% de cura com uma única aplicação numa experiência com maior número de casos. Um fracasso terapêutico foi observado num dos 8 pacientes tratados com duas doses de hycanthone.

As reações colaterais decorrentes da administração parenteral do medicamento foram

bastante freqüentes para o lado do sistema digestório, notadamente nos pacientes do primeiro grupo, que receberam uma dose do medicamento ao dia, durante quatro dias consecutivos. A perda de peso corporal de mais de um quilograma em 5 pacientes e a febrícula observada em 3 casos caracterizam suficientemente a toxicidade do medicamento. Não foram assinaladas, entretanto, alterações psíquicas ou neurológicas, inclusive na paciente que apresentava manifestações coréicas e nos três pacientes com grave forma hepatoesplênica da esquistossomose, um deles com *cor pulmonale* crônico esquistossomótico. A discreta elevação das transaminases observada em dois pacientes regressou espontaneamente e as alterações electrocardiográficas desapareceram com o término do tratamento. Nos pacientes tratados com dose única do medicamento, as reações colaterais variaram segundo a maior ou menor dose administrada. Alguns dos doentes que tomaram 4,0 mg/kg ou mais manifestaram náuseas e vômitos no primeiro e segundo dias; outros, com doses menores, relataram apenas dolorimento no local da injeção, inclusive dois colegas médicos que permaneceram em suas atividades normais no próprio dia do tratamento. A alteração no aspecto macroscópico do medicamento, verificada com o decorrer do tempo, coincidiu com o aparecimento de reações colaterais mais acentuadas, mas sem perda de sua atividade terapêutica. Esta alteração acarretou, inclusive, a necessidade da obtenção do produto com outro sal mais estável, o "Methanesulfonate salt".

Estudos com o metanossulfonato de hycanthone, em várias dosagens, já estão em andamento e serão motivo de posterior publicação⁶, podendo-se adiantar a observação de um menor número de reações colaterais com a aplicação única intramuscular do medicamento.

S U M M A R Y

Therapeutics trials with hycanthone, administered by intramuscular route, in human Manson's schistosomiasis

Hycanthone, a hydroxymethyl derivate of (lucanthone) was administred intramuscula-

ry to 56 patients with active Schistosomiasis mansoni. Thirty patients were medicated with a daily dose, for four consecutive days, according to schedules 2.0, 2.5 and 3.0 mg/kg/day \times 4. Eight patients received the drug in two doses of 200 mg, given with a seven day interval, and eighteen patients were treated with a single dose of 200 mg, neglecting, in the last two groups, the body weight.

The stool examinations and the rectal biopsy showed parasitological cure on 49 of the 50 controlled patients.

The clinical and laboratory observations of the treated patients showed that the hycanthon, when administered intramuscularly, can be used in clinical practice.

The possibility of cure of Schistosomiasis mansoni, in high percentage, with one single parenteral dose, opens a new and promising perspective to the treatment of human Schistosomiasis.

A G R A D E C I M E N T O S

Os Autores agradecem aos Drs. Naftale Katz e José Pellegrino, pela colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERBERIAN, D. A. & FREELE, H. — Single dose parenteral therapy of *Schistosoma mansoni* infection in mice and hamsters with Hycanthon. 41st Annual Meeting Amer. Soc. Parasit. San Juan. Abstracts, pág. 49, 1966.
2. BLAGG, W.; SCHLOEGEL, E. L.; MANSOUR, N. S. & KHALAF, G. F. — A new concentration technic for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 4:23-28, 1955.
3. FERREIRA, H.; OLIVEIRA, C.A.; BITTENCOURT, D.; KATZ, N.; CARNEIRO, L. F. C.; GRINBAUM, E.; VELOSO, C.; DIAS, R. P.; ALVARENGA, R. J. & DIAS, C. B. — A fase aguda da esquistossomose mansoni. *J. B. M.* 11:54-67, 1966.
4. KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com Hycanthon, novo agente esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1967.
5. KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; FERREIRA, M. T.; OLIVEIRA, C. A. & DIAS, C. B. — Preliminary clinical trials with Hycanthon, a new Antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 17:743-746, 1968.
6. KATZ, N.; OLIVEIRA, C. A. & PELLEGRINO, J. — Further clinical trials with Hycanthon, a new Antischistosomal agent. (Em publicação).
7. KIKUTH, W. & GONNERT, R. — Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 42:256-267, 1948.
8. OLIVEIRA, C. A. — Considerações sobre o diagnóstico parasitológico da esquistossomose mansoni. *J. B. Med. Trop.* 1:43-49, 1967.
9. PELLEGRINO, J.; KATZ, N. & FARIA SCHERRER, J. — Oogram studies with Hycanthon, a new antischistosomal agent. *J. Parasit.* 53:55-59, 1967.
10. RODRIGUES DA SILVA, J. — *Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni*. Tese. Rio de Janeiro, Serviço Nacional da Malária, 1955.
11. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E. W.; BERBERIAN, D. A. & ARCHER, S. — A new active metabolite of MIRACIL D. *Nature* (London) 208:1005-1006, 1965.
12. SALGADO, J. A.; VELOSO, C.; OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com um derivado hidroximetílico do Miracil D (Hycanthon). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:312-315, 1968.

Recebido para publicação em 26/9/1968.