

ENSAIO TERAPÊUTICO NA ASCARIASE COM DOSES ÚNICAS DE NÔVO ANTIHELMÍNTICO DE SÍNTESE (R-8299 OU TETRAMISOLE)

Ondina Botelho do NASCIMENTO Filha (1), Mina HALSMAN (2),
Heloísa ORIA (3) e José Vicente Martins CAMPOS (4)

RESUMO

Os Autores realizaram, após investigação preliminar, ensaio terapêutico com nova droga de síntese — Tetramisole — em crianças portadoras de ascariase. Utilizando três diferentes esquemas de doses e correlacionando os diferentes parâmetros — dosagem por quilo de peso, dose total, eficácia e aparecimento de reações colaterais — registraram, ao lado de específica atuação sobre o *Ascaris lumbricoides*, possibilidades de sua utilização terapêutica nessa verminose em esquema de dose única — entre 60 e 120 mg —, independentemente de peso e idade da criança. Para lactentes sugerem maiores verificações, para determinação de dose ótima.

INTRODUÇÃO

O R-8299 ou Tetramisole é o tetrahidrofenilimidazotiazol, pó branco, na temperatura ambiente solúvel em água, metanol e propilenoglicol e pouco solúvel em clorofórmio, acetona e éter. Seu ponto de fusão está situado entre 260°C e 270°C. A LD50 no rato é de 24 mg/kg por via intravenosa, 130 mg/kg por via subcutânea e 480 mg/kg por via oral. Em diferentes espécies animais mostrou-se eficaz na erradicação de parasitoses dos gêneros *Heterakis*, *Ascaridia*, *Capillaria*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Bunostomum*, *Chabertia* e outros. Dependendo da espécie do parasita e de seu hospedeiro, as doses terapêuticas ótimas — orais ou parenterais — variaram de 2 a 40 mg/kg. Nessas doses a maioria dos nematóides foi removida com dose única. Tanto os ensaios terapêuticos como os de toxicidade aguda e crônica revelaram largas possibilidades de uso da droga nas helmintíases humanas.

Na presente publicação os Autores registram os resultados de ensaio terapêutico que levaram a efeito na ascariase humana, utilizando dose única. Em trabalho preliminar já haviam notado intensa atuação da droga sobre o *Ascaris lumbricoides*, fato que estimulou o estudo da droga nessa verminose, que ocupa o primeiro lugar em incidência nos numerosos levantamentos parasitológicos realizados no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o ensaio terapêutico utilizamos protocolos padronizados, nos quais foi dada particular atenção à tolerância, ao aparecimento de efeitos colaterais e ao controle parasitológico.

Administramos a droga a 73 crianças portadoras de ascariase, matriculadas no ambulatório da Clínica Pediátrica do Hospital

Trabalho da Clínica Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Eduardo Marcondes), São Paulo, Brasil

- (1) Médica assistente
- (2) Médica residente
- (3) Médica voluntária
- (4) Médico assistente e Chefe de Laboratório da Clínica Pediátrica

das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A idade das crianças variou de 6 meses a 10 anos e meio; o pêso, de 6,500 kg a 27,800 kg. Utilizamos forma líquida em xarope, contendo 20 mg de R-8299 por cm³; posteriormente, para mais fácil administração, foi reduzida a concentração para 10 mg por cm³.

O contrôle de cura foi realizado através de 3 exames coproparasitológicos pelos métodos direto e de HOFFMAN, PONS & JANER, nos 7.º, 14.º e 21.º dias após a administração do antihelmíntico. Foram considerados curados os casos que apresentaram os 3 exames de contrôle negativos.

Em 32 casos foram realizados exames hematológicos e urinários antes e 48 horas após tratamento.

Utilizamos 3 esquemas terapêuticos:

- 1) *Esquema A*: dose única de 7 a 8 mg/kg. Foram tratadas 42 crianças, que nessa dosagem receberam um total que variou de 50 a 180 mg. Metade das crianças recebeu a droga em jejum e a outra metade após o café da manhã.
- 2) *Esquema B*: dose única de 5 a 6 mg/kg, administrada após o jantar. Dez crianças entraram neste esquema recebendo, na dose indicada, um total de 50 a 130 mg.
- 3) *Esquema C*: dose única de 3 a 4 mg/kg, administrada após o jantar. Foram tratadas 19 crianças, que receberam um total de 30 a 100 mg.

O esquema *A*, realizado em primeiro lugar, serviu, no que diz respeito à escolha da dose ótima, como referência para o planejamento dos esquemas *B* e *C*.

RESULTADOS

Eficácia — Os resultados obtidos com cada esquema terapêutico estão expressos no Quadro I. No esquema *A* foram realizados contrôles parasitológicos completos em 42 casos. No Quadro II acham-se tabelados os resultados obtidos em relação com as doses totais recebidas.

QUADRO I

Eficácia dos três esquemas terapêuticos

Esquemas	N.º de casos	Curados	%
A	42	37	88,0
B	10	8	80,0
C	19	10	52,6

QUADRO II

Eficácia das doses totais

Dose (mg)	N.º de casos	Curados
30	2	—
40	8	4
50	4	2
60	6	5
70	4	3
80	5	4
90	8	6
100	14	13
110	2	2
120	6	6
130	2	2
140	7	6
150	1	1
160	1	1
180	1	1

QUADRO III

Número de casos com reações colaterais

Esquemas	N.º de casos controlados	Reações colaterais presentes
A	41	17
B	10	2
C	19	2

QUADRO IV

Reações colaterais observadas nos três esquemas

Reação colateral	Esquema A	Esquema B	Esquema C
Dores abdominais	5	1	2
Anorexia	3	—	—
Cefaléia + sonolência	2	—	—
Vômitos + sonolência	2	—	—
Vômitos + cefaléia	1	—	—
Vômitos	1	1	—
Náuseas	1	—	—
Náuseas + sonolência	1	—	—
Agitação + incoordenação muscular + miose	1	—	—

QUADRO V

Reações colaterais observadas no esquema "A" e sua relação com a ingestão prévia de alimentos e com as doses totais médias recebidas

Reação colateral	N.º de casos	Ingestão do R-8299 em jejum	Ingestão do R-8299 após refeição	Dose total média (mg)
Anorexia	3	2	1	76,6
Náusea	2	2	—	115
Dor abdominal	5	2	3	122
Vômito	4	4	—	130
Cefaléia	3	2	1	130
Sonolência	5	4	1	134

Tôdas as crianças que receberam o R-8299 nos diferentes esquemas, sem exceção, eliminaram exemplares de *Ascaris lumbricoides*, mesmo aquelas cujos exames de controle permaneceram positivos. Os vermes, em número que variou de 1 a 100, foram eliminados dentro das primeiras 48 horas, em geral na primeira evacuação após a ingestão do antihelmíntico; poucas crianças continuaram eliminando vermes durante 3

ou 4 dias. Nas crianças cujos controles permaneceram positivos o número de vermes eliminados variou de 4 a 29.

Reações colaterais — No Quadro III acha-se registrado o número de casos que apresentaram reações colaterais em cada esquema terapêutico e no Quadro IV acham-se especificadas as reações observadas. No Quadro V os efeitos colaterais surgidos no

esquema A estão relacionados com as doses totais médias recebidas nesses casos e com o fato do R-8299 ter sido ingerido em jejum ou após ingestão de alimentos.

Os exames hematológicos, bem como os exames de urina tipo I realizados antes e 48 horas após a administração do antihelmíntico não revelaram alterações dignas de nota, motivo pelo qual dispensamos sua publicação.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com o uso do esquema terapêutico A (7 a 8 mg/kg) revelaram eficácia do R-8299, com 37 curas parasitológicas (88,0%) no total de 42 casos tratados. Entretanto, com essa dosagem o aparecimento de reações colaterais foi notado em 17 casos (41,5%) do total de 41 crianças observadas. Tais reações se exteriorizaram por intolerância gastrointestinal e, do ponto de vista geral, pelo aparecimento, em certos casos, de sonolência e cefaléia. Consideramos o caso que apresentou agitação e incoordenação muscular, que regrediram espontaneamente após 2 horas, como uma provável situação neurolábil individual. Tal situação seria explicada ou por hipersensibilidade, desde que a criança recebesse pequena dose, ou pela referida labilidade constitucional merecedora de maiores esclarecimentos.

Deve-se registrar que as reações colaterais foram muito discretas (anorexia) quando a dose total média foi de 76,6 mg e mais intensas (vômitos, cefaléia, sonolência) quando essa dose oscilou de 130 a 134 mg. Por outro lado, nenhuma das crianças que recebeu a droga após refeição apresentou náusea ou vômito.

Nos esquemas B e C, em que foram utilizadas doses menores, e nos quais o medicamento foi administrado após o jantar, só 4 crianças de um total de 29 apresentaram reações colaterais, que foram discretas: uma delas vomitou uma vez e três se queixaram de dores abdominais após algumas horas. A tolerância foi, portanto, muito boa. No entanto, a percentagem de cura baixou de 88,0% para 80% no esquema B e para

52,6% no esquema C. Apesar dessa redução, todas as crianças que receberam o medicamento eliminaram vermes após a sua ingestão, o que indica uma ação específica do R-8299 sobre o *Ascaris lumbricoides*, porém dependendo a erradicação total da quantidade utilizada. Aliás, como se observa no Quadro II, à medida que a dose total se eleva, aumenta a eficácia. Com dose total de 60 mg são obtidas percentagens de cura ao redor de 80%. Acima de tal dose essa percentagem aumenta, atingindo 100% com 110 mg.

Podemos, pois, concluir, pela análise geral dos esquemas utilizados, isto é, correlacionando dose por quilo de peso, dose total, eficácia e aparecimento de reações colaterais, que o esquema terapêutico de escolha seria aquele que emprega dose única situada entre 60 a 120 mg. O limite máximo de 120 mg para crianças é aconselhável, pois acima dessa dosagem aparecem reações colaterais indesejáveis. Para lactentes entretanto, sugerimos maiores verificações para determinação de dose ótima, pois utilizamos a droga em apenas duas crianças menores de 1 ano, uma com seis meses, pesando 6,50 kg e outra com sete meses pesando 6,72 kg; para ambos os casos, utilizamos a dose total de 50 mg com boa tolerância e bons resultados terapêuticos.

SUMMARY

Therapeutical trial in ascariasis with a single dose of a new antihelmintic drug (R-8299 or Tetramisole)

After a previous investigation, the Authors made a therapeutical trial with a new drug — Tetramisole — in children with ascariasis. Three different dosage schemes were used and correlations between several parameters — dose according to the weight (in kg), total dose, effectiveness and presence of side effects — were established. They noted that the drug is active specifically against *Ascaris lumbricoides*, with the possibilities of use in this helminthiasis with a single dose — between 60 and 120 mg —, without consideration of the weight and age

of the children. For sucking babies, they suggest longer studies to determine the optimum dose.

AGRADECIMENTOS

A droga utilizada nesta experimentação foi gentilmente fornecida pelos Laboratórios Johnson & Johnson, do Brasil.

Os Autores agradecem a cooperação material e o apoio técnico do Instituto Brasi-

leiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia, de São Paulo, e à técnica, Srta. Corina Russio, bolsista do IBEPGE, pela colaboração prestada.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON TETRAMISOLE. Beerse, Bélgica, 17-18 de junho, 1965.

Recebido para publicação em 13/1/1966.