

PAPEL DO MEBENDAZOLE NO TRATAMENTO DA TRICOCEFALÍASE E DA NECATORÍASE

Geraldo CHAIA (1), Lourenço CHIARI (2), Carlos Alberto MARTINS (3), Sérgio de Moura ARAUJO (2), Ivan Barbosa de ABREU (2), Alberto AZEVEDO Filho (4) e Kahoe Sasaki FUCHIGAMI (2)

RESUMO

Oitenta e seis pacientes foram submetidos a tratamento com o mebendazole. A maior preocupação dos Autores foi não tratar indivíduos que pudessem ter formas imaturas de *Trichuris trichiura* ou *Necator americanus* durante o período de tratamento e evitar que os mesmos adquirissem novas infecções pelos referidos helmintos. O primeiro grupo (A e B) foi tratado com o esquema de 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos e os percentuais de cura foram respectivamente de 95,6 e 85,8% para o *T. trichiura* e de 100% para o *Necator americanus*. O segundo grupo (C) constituído por 37 escolares, todos infetados pelo *T. trichiura* foi tratado com o esquema de 100 mg por dia, durante 6 dias consecutivos com 100% de cura. Não se notou qualquer reação de efeito colateral atribuível ao emprego do medicamento. Um grupo de 14 cães, todos infetados pelo *Ancylostoma caninum* e alguns (8), também pelo *Trichuris vulpis*, foram tratados com o mebendazole na dose de 100 mg por dia, durante 5 dias consecutivos e os percentuais de cura foram respectivamente de 92,8% para o *A. caninum* e de 88,9% para o *T. vulpis*. Foram também feitas as coletas dos vermes nas fezes, tanto dos indivíduos como dos animais tratados. Foi verificado que todos os ancilostomídeos eliminados pelos pacientes eram o *Necator americanus*, confirmando mais uma vez, a escassez do *Ancylostoma duodenale* em nosso meio. Neste trabalho discute-se ainda algumas divergências de resultados obtidos com o emprego do mebendazole.

INTRODUÇÃO

Vários trabalhos já têm demonstrado que o mebendazole é realmente um anti-helmíntico de largo espectro. Entre eles citaremos os trabalhos de CHAIA & CUNHA⁴, CHAIA & col.⁵, SOUZA & col.¹², CASTRO & col.³, AMATO NETO & col.¹ e finalmente CHAVARRIA⁷.

O presente trabalho foi conduzido em duas

diferentes fases: na primeira as experiências foram realizadas em animais infetados pelo *Trichuris vulpis* e *Ancylostoma caninum* e, na segunda em escolares infetados pelo *Trichuris trichiura* e *Necator americanus*.

Como existe uma grande semelhança da ação terapêutica de uma droga sobre helmintos parasitas de cães e humanos, realizamos

- (1) Instituto de Pesquisas Johnson & Johnson — Doenças Endêmicas — Rod. Pres. Dutra, km. 325 — São José dos Campos, São Paulo, Brasil e Prof. Assistente do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- (2) Instituto de Pesquisas Johnson & Johnson — Doenças Endêmicas — Rod. Pres. Dutra, km. 325 — São José dos Campos, São Paulo, Brasil
- (3) Médico clínico — São José dos Campos, São Paulo
- (4) Médico clínico — Caçapava, São Paulo

também as experiências em animais a fim de facilitar a avaliação da droga em estudo, porquanto após o tratamento os mesmos poderiam ser sacrificados.

Vale aqui salientar que os indivíduos submetidos ao tratamento neste trabalho foram todos selecionados, evitando-se principalmente a possibilidade de se reinfectarem ou de ainda apresentarem infecções imaturas destas helmintíases, durante o tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

I — *Experiências em animais*

a) *Seleção* — Os 16 cães utilizados foram capturados nas ruas da cidade de São Paulo e permaneceram 30 dias nos canis do biotério antes do início do tratamento. Após este tempo, foram realizados os seus exames coprológicos, utilizando-se o método de sedimentação de HOFFMAN, PONS & JANER¹⁰ e o método de flutuação de WILLIS¹⁴.

b) *Parasitismo* — Entre os cães, alguns apresentavam poli-parasitismo: 8 estavam infetados pelo *Trichuris vulpis*, 4 pelo *Toxocara canis* e todos os 16 pelo *Ancylostoma caninum*.

c) *Tratamento* — Dos cães, 14 foram tratados por via oral, com a dose de 100 mg de mebendazole, por dia, durante 5 dias consecutivos. Os dois restantes, não tratados, foram selecionados para controles. O medicamento, que se apresentava sob a forma de comprimido, foi introduzido em um pedaço de carne, colocado na boca de cada animal. Todos os animais, desta maneira, ingeriram facilmente o medicamento.

d) *Critério de cura* — Para uma avaliação terapêutica mais segura, utilizamos como controle de cura os métodos de coleta de vermes, exames coprológicos e finalmente a autópsia dos animais.

e) *Coleta dos vermes* — A partir do primeiro dia do tratamento até o seu término, diariamente, as fezes dos cães foram individualmente coletadas, misturadas com uma solução de formol a 10% e colocadas na

geladeira por 24 horas; depois foram maceradas e filtradas através de uma peneira "Granutest US BS 50", cuja abertura da malha era de 0,297 mm. Os vermes foram coletados da peneira, fixados em formol a 10%, posteriormente colocados em lâmina com lactofenol de Amann e cobertos com lamínula. Uma a duas horas depois, foram levados ao microscópio, examinados ($\times 400$) e classificados.

f) *Autópsia* — Os cães foram sacrificados no 8.º dia após o tratamento e todo o seu intestino foi retirado, aberto no sentido longitudinal, lavado em água corrente, sendo o material proveniente da lavagem recolhido em um recipiente. Após a lavagem, todo o intestino de cada animal foi raspado com uma lâmina de vidro e o material proveniente foi colocado em salina (NaCl 0,8%). Tanto o material da lavagem como o da raspagem intestinal foram peneirados. Se por ventura aparecesse algum verme, o mesmo era coletado, fixado e classificado, obedecendo os mesmos critérios já descritos.

II — *Experiências em Indivíduos Humanos*

a) *Seleção* — Oitenta e seis escolares de 6 a 16 anos de idade, todos internos de orfanatos localizados em São José dos Campos e Caçapava (São Paulo), foram selecionados para este trabalho, através de exames coprológicos realizados pelo método de sedimentação de HOFFMAN, PONS & JANER¹⁰.

b) *Parasitismo* — Os escolares foram subdivididos em três grupos assim discriminados:

GRUPO A — Constituído por 23 escolares, todos infetados pelo *Trichuris trichiura* e sete deles também pelo *Necator americanus*.

GRUPO B — Constituído por vinte e seis escolares todos infetados pelo *Necator americanus* e entre eles 21 também infetados pelo *Trichuris trichiura*.

GRUPO C — Constituído por 37 escolares todos eles infetados somente pelo *Trichuris trichiura*.

TABELA I

Resultados da coleta de vermes de 14 cães tratados com 100 mg de mebendazole (R-17.635) por dia, durante 5 dias consecutivos

N.º do cão	Vermes coletados							total de vermes	% de redução de vermes
	<i>A. caninum</i>		<i>T. vulpis</i>		<i>T. canis</i>				
	DT	A	DT	A	DT	A			
1	3	0	4	0	2	0	9	100	
2	15	1	105	0	1	0	122	93,4	
3	15	0	—	—	—	—	15	100	
4	12	0	—	—	—	—	12	100	
5	8	0	4	0	—	—	12	100	
6	5	0	—	—	—	—	5	100	
7	21	0	3	0	—	—	24	100	
8	20	0	14	0	—	—	34	100	
9	19	0	3	0	—	—	22	100	
10	64	0	28	0	1	0	93	100	
11	12	0	1	0	12	0	25	100	
12	90	0	—	—	—	—	90	100	
13	42	0	—	—	—	—	42	100	
14	8	0	0	1+	—	—	9	88,9	
1c	0	12	—	—	—	—	12	0	
2c	0	139	0	13	—	—	152	0	

DT = Durante o tratamento
A = Autópsia

+ = Verme macho
c = controle

TABELA II

Resultados dos exames coprológicos e da autópsia realizados 8 dias após o tratamento de 14 cães com 100 mg de mebendazole (R-17.635) por dia, durante 5 dias consecutivos

Métodos utilizados	<i>Ancylostoma caninum</i>		% de cura	<i>Trichuris vulpis</i>		% de cura	<i>Toxocara canis</i>		% de cura
	Exames positivos			Exames positivos			Exames positivos		
	A	D		A	D		A	D	
Sedimentação (H)	14	0	100	9	0	100	4	0	100
Flutuação (W)	14	0	100	9	0	100	4	0	100
Autópsia	14	1	92,8	9	1+	88,9	4	0	100

H = Hoffman & col.
W = Willis

+ = Verme macho

A = Antes do tratamento
D = Depois do tratamento

TABELA III

Resultados da coleta de vermes das fezes de pacientes infetados com *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* e tratados com o mebendazole — 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias

Pacientes infetados	Dias dos exames após o tratamento	Grupo	N.º de pacientes			
			Tratados	Examinados	Vermes encontrados	
					N.º de casos	%
<i>T. trichiura</i>	1.º	A	23	13	7	53,8
		B	21	18	15	83,3
	2.º	A	23	11	9	81,8
		B	21	19	9	47,4
	3.º	A	23	18	4	22,2
		B	21	20	8	40
4.º	A	23	20	5	25	
	B	—	—	—	—	
5.º	A	23	10	1	10	
	B	—	—	—	—	
6.º	A	23	16	0	0	
	B	—	—	—	—	
<i>N. americanus</i>	1.º	A	7	4	1	25
		B	26	20	16	80
	2.º	A	7	4	1	25
		B	26	20	1	5
	3.º	A	7	5	1	20
		B	26	20	0	0
4.º	A	7	5	0	0	
	B	—	—	—	—	
5.º	A	7	3	0	0	
	B	—	—	—	—	
6.º	A	7	5	0	0	
	B	—	—	—	—	

TABELA IV

Resultados dos exames coprológicos obtidos de pacientes naturalmente infetados pelo *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* e tratados com mebendazole. (Grupos A e B — 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias. Grupo C — 100 mg por dia durante 6 dias)

Dias após o tratamento	Grupo	Métodos usados	Resultados após o tratamento					
			<i>Trichuris trichiura</i>			Pacientes examinados		
			<i>Necator americanus</i>			Pacientes examinados		
			N.º	Positi- vos	% de cura	N.º	Positi- vos	% de cura
5.º	A	S	18	2	88,8	6	0	100
		F	18	2	88,8			
5.º	B	S	21	2	90,5	26	1	96,2
		F	21	3	85,8			
7.º	A	S	20	2	90	7	1	85,8
		F	20	2	90			
7.º	B	S	21	2	90,5	26	1	96,2
		F	21	3	85,8			
7.º	C	S	37	0	100	—	—	—
		F	37	0	100			
15.º	A	S	23	1	95,6	7	0	100
		F	23	0	100			
15.º	B	S	21	3	85,8	26	0	100
		F	21	2	90,5			
15.º	C	S	37	0	100	—	—	—
		F	37	0	100			
20.º	A	S	23	1	95,6	7	0	100
		F	23	1	95,6			
20.º	B	S	21	3	85,8	26	0	100
		F	21	2	90,5			

S = Sedimentação (Hoffman, Pons & Janer) F = Flutuação (Willis)

c) *Tratamento* — Todos os escolares foram tratados com o mebendazole, sendo que os pertencentes aos grupos A e B tomaram 100 mg, via oral, duas vezes ao dia, durante três dias e os pertencentes ao grupo C tomaram 100 mg por dia, durante 6 dias consecutivos. Os indivíduos dos grupos A e B tomaram um comprimido pela manhã, antes do café e outro à tarde, duas horas antes do jantar.

d) *Critério de cura* — Foram utilizados os seguintes métodos: coleta dos vermes e exames coprológicos.

e) *Coleta dos vermes* — O processo foi o mesmo utilizado para os animais. Entretanto a época da coleta do material para o exame não foi a mesma, a qual foi iniciada a partir do primeiro dia após o término do tratamento e prosseguiu até o 3.º e 6.º dia, respectivamente para os grupos A e B.

f) *Exames coprológicos* — Após o tratamento, todos os exames coprológicos foram realizados pelo método de sedimentação de HOFFMAN, PONS & JANES¹⁰ e pelo método de flutuação de WILLIS¹⁴. Os exames coprológicos dos pacientes pertencentes ao gru-

po C foram realizados no 7.º e 15.º e dos grupos A e B nos 5.º, 7.º, 15.º e 20.º dias após o tratamento (Tabela IV).

RESULTADOS

Em animais

Os percentuais de cura obtidos nos cães foram, respectivamente de 92,8% para *Ancylostoma caninum*, 88,9% para *Trichuris vulpis* e 100% para *Toxocara canis*. Dados mais detalhados estão contidos nas Tabelas I e II.

Em indivíduos humanos

Os percentuais de cura obtidos nos pacientes tratados com 100 mg de mebendazole, duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos (grupos A e B) foram respectivamente de 95,6 e 85,5% para *Trichuris trichiura* e de 100% para *Necator americanus*. Entretanto, nos pacientes pertencentes ao grupo C, tratados com 100 mg de mebendazole por dia, durante 6 dias consecutivos, o percentual de cura para *Trichuris trichiura* foi de 100% (Tabela IV). Também foi verificado que o maior percentual de eliminação de vermes (*T. trichiura* e *N. americanus*) ocorreu nos dois primeiros dias após o tratamento, caindo gradativamente até o 6.º dia (Tabela III).

Efeitos colaterais — Não foi constatada, em nenhum dos casos tratados, qualquer reação que pudesse ser considerada como efeito colateral, proveniente do emprego do medicamento.

DISCUSSÃO

Escolha do local e dos pacientes — É sabido que quando se pretende testar a eficiência de um novo medicamento em pacientes infetados pelas diferentes espécies de helmintos, alguns cuidados devem ser levados em consideração, principalmente no que se refere à escolha do local de trabalho, assim como à metodologia a ser seguida. Por estas razões, os referidos orfanatos foram previamente examinados verificando-se principal-

mente se existiriam nestes locais, possibilidades dos pacientes se reinfetarem. Após minuciosos exames e depois de ter sido constatado que se tratavam de ambientes cujas condições sanitárias eram bem satisfatórias, decidimos pela escolha destes orfanatos para a realização deste trabalho. Também nestes orfanatos, foram selecionados para tratamento somente os pacientes que já haviam lá permanecido durante um período mínimo de dois meses, evitando-se desta maneira, de tratarmos indivíduos que poderiam estar com formas ainda imaturas de parasitas. Aliás esses fatos são de suma importância quando se pretende testar a eficiência de um medicamento. CHAIA & CUNHA⁶ verificaram que o thiabendazole, o levamisole e a piperazina, não têm ação terapêutica nas formas imaturas de *Ascaris lumbricoides*. Entretanto, todos nós sabemos que principalmente estes dois últimos medicamentos são altamente eficientes na cura deste helminto. É provável que o mesmo fato possa acontecer com o mebendazole.

O mesmo critério também foi obedecido para a seleção dos cães, pois embora os mesmos tenham sido capturados nas ruas de São Paulo, permaneceram em canis apropriados, diariamente lavados, durante um período mínimo de 30 dias antes do tratamento.

Avaliação terapêutica — Numerosos são os métodos existentes para a concentração de ovos de helmintos nas fezes. Entretanto, todos eles baseiam-se em dois princípios fundamentais: sedimentação ou flutuação dos ovos.

Neste trabalho foram utilizados para a avaliação terapêutica, os métodos de sedimentação e de flutuação dos ovos (HOFFMAN, PONS & JANER¹⁰ e WILLIS¹⁴). Além de terem sido feitos os exames coprológicos para o controle de cura dos animais, também foi feita a autópsia dos mesmos, tendo sido utilizado desta maneira, mais um método eficiente para o controle de cura.

Quanto aos resultados obtidos pela utilização dos diferentes métodos para o encontro de ovos de *T. trichiura* e *N. americanus*, não se notou nenhuma diferença que nos pudesse preconizar o uso de um ou de outro método, pois como podemos observar na Ta-

bela IV, ambos os métodos, tanto o da sedimentação como o da flutuação, forneceram resultados semelhantes.

A razão de termos utilizado um mesmo esquema em dois diferentes grupos (A e B) explica-se pelo fato de não termos encontrado em um único grupo um número razoável de pacientes infetados pelos dois diferentes helmintos (*T. trichiura* e *N. americanus*). Notamos que no grupo A, todos os indivíduos (23) estavam infetados pelo *T. trichiura* e somente 7 também tinham o *N. americanus*, razão pela qual, necessitamos utilizar um novo grupo (B) constituído por um número maior de indivíduos (26) infetados pelo *N. americanus*. Um terceiro grupo (C) constituído somente de indivíduos infetados pelo *T. trichiura* foi tratado com um esquema (100 mg por dia durante 6 dias), diferente daquele utilizado nos grupos A e B (100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias).

Quatro exames coprológicos dos indivíduos pertencentes aos grupos A e B foram realizados por dois métodos diferentes, respectivamente no 5.º, 7.º, 15.º e 20.º dia após o tratamento. Os percentuais de cura para o *T. trichiura* foram de 95,6 e 85,8% e para o *N. americanus* 100%. Entretanto, levamos em consideração somente os resultados obtidos pelos últimos exames após a terapêutica para evitarmos o fato observado por FARID & col.⁸ de que os ovos podiam permanecer ainda retidos na vilosidade intestinal, alguns dias após a eliminação dos vermes. Todos os ancilostomídeos eliminados nas fezes eram *Necator americanus*, vindo confirmar a opinião de PESSÔA¹⁰ de que entre nós não é freqüente a presença do *Ancylostoma duodenale*.

Embora não tenhamos encontrado os vermes em todas as fezes examinadas, isto não vem indicar que os pacientes não os tenham expelido. Sabemos que com os manuseios empregados na procura dos vermes, muitas vezes os mesmos podem se perder durante uma ou outra etapa destas operações. Aliás, a procura dos vermes em todo o bolo fecal de cada indivíduo não é muito fácil. Mesmo assim, podemos verificar (Tabela III) que os maiores percentuais (83,3 e 81,8%) de eliminação de vermes se deram nos dois primeiros dias após o tratamento.

Acreditamos que algumas divergências encontradas quanto aos diferentes percentuais de cura obtidos por alguns Autores, como, por exemplo, AMATO NETO & col.¹, possam ser explicadas pelos fatos relacionados com o local de trabalho, como também com o grau de infecção dos pacientes tratados. Aliás AMATO NETO & col.¹, chamam também a atenção para estes fatos. Em nossa opinião dois pontos devem ser levados em consideração:

- a) resultados obtidos em locais cujas condições sanitárias forem satisfatórias, dificultando desta maneira a possibilidade dos indivíduos se re-infetarem e resultados obtidos em locais cujas condições sanitárias deixam muito a desejar, como em favelas, zonas rurais etc., onde constantemente as reinfecções se produzem.
- b) o grau de parasitismo dos indivíduos submetidos ao tratamento é também de suma importância. Muitas vezes os indivíduos estão acometidos por uma hiper-infecção, necessitando nestes casos, de um ou mais tratamentos ou de doses mais elevadas para exterminar o parasitismo.

Em locais onde os indivíduos estão constantemente expostos a novas infecções, dificilmente poderemos testar a eficácia de um anti-helmíntico, principalmente se desconhecermos a sua ação terapêutica sobre as formas imaturas dos helmintos.

Assim sendo, muitas vezes na época do controle de cura, se, pelo exame encontrarmos ovos de helmintos nas fezes, não poderemos fazer a distinção dos mesmos, se foram provenientes de vermes já maduros na época do tratamento, ou se são ovos provenientes de vermes que atingiram sua fase adulta depois do tratamento. Como constantemente, os exames para a avaliação terapêutica são realizados de 15 a 20 dias após o tratamento, é possível que os vermes imaturos na época do tratamento não tenham sido atingidos pelo medicamento e posteriormente se tornaram maduros, iniciando conseqüentemente a oviposição. Por esta razão a escolha do local e dos pacientes para ava-

liarmos o efeito de um medicamento é importante. É possível que os percentuais de cura obtidos neste trabalho, possam ser superiores àqueles que por ventura viermos obter em uma zona rural. Aliás, estudos com este intuito já estão sendo iniciados pelos Autores deste trabalho. Se levarmos em consideração estes pontos aqui discutidos, poderemos facilmente compreender as divergências de resultados, às vezes obtidos por diferentes pesquisadores.

Não temos dúvidas de que o mebendazole é realmente um anti-helmíntico de largo espectro, pois alguns trabalhos já apresentados demonstraram a eficácia deste medicamento para o *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *E. vermicularis* e ancilostomídeos (BRUGMANS & col.², SOUZA & col.¹², CHAIA & CUNHA⁴, CHAIA & col.⁵, CASTRO & col.³ e FIERLAFIJN⁹). Segundo THIENPONT¹³, a eficácia do mebendazole também é notada sobre várias espécies de nematódeos, parasitas de diferentes espécies de animais. Se considerarmos os percentuais de cura obtidos no referido trabalho com o esquema de 100 mg, duas vezes ao dia durante 3 dias, vamos verificar que realmente são bem elevados para o tratamento do *T. trichiura*. Entretanto, o percentual de 100% de cura (Grupo C, Tabela IV) foi obtido em 37 escolares, com a dose de 100 mg, uma vez ao dia, durante 6 dias. Por esta razão achamos mais conveniente o emprego deste esquema para o tratamento da tricocefalíase.

Há tempos atrás, antes do aparecimento do mebendazole todos nós sabíamos que a terapêutica da tricocefalíase era quase impraticável. Isto porque, os medicamentos existentes, como o iodeto de ditiazanina e o thiabendazol eram muitas vezes tóxicos e muito pouco eficientes. Acreditamos que com o aparecimento do mebendazole, a terapêutica da tricocefalíase já não virá constituir mais um grande problema, pois podemos verificar, pelo presente trabalho, que o mebendazole além de ser realmente até o momento, o melhor medicamento para esta helmintíase, é também altamente eficiente para a terapêutica da Necatoríase.

S U M M A R Y

Therapeutic action of mebendazole against Trichuris and Necator

Eighty six patients were submitted to treatment with mebendazole. The Authors were primarily concerned in not treating individuals which could present immature forms of *Trichuris trichiura* or *Necator americanus* during the period of treatment. Special care has been taken so that those patients would not become re-infected. The first group (A and B) was treated with the dosage of 100 mg twice a day, for three consecutive days. The percentage of cure obtained were 95.6% and 85.8% for *Trichuris trichiura* and 100% for *Necator americanus*. The thirty seven children in the second group (C) all infected with *T. trichiura*, were treated with the dosage of 100 mg per day, during 6 consecutive days. The percentage of cure obtained was 100%. In none of the patients treated reactions or side effects have been observed which could have been caused by the use of this drug. Fourteen dogs, naturally infected with *Ancylostoma caninum* and 8 of which with *Trichuris vulpis*, were treated at the dosage of 100 mg per day during five consecutive days. The percentuals of cure were 92.8% for *A. caninum* and 88.9% for *T. vulpis*. The worms were collected from the feces of the human patients as well as of the animals. All of the worms expelled by the patients were *Necator americanus*. This confirms once again the scarcity of *Ancylostoma duodenale* in this country. A discussion concerning some divergencies regarding results obtained with mebendazole is also presented.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; LEVI, G. C.; STEFANI, H. N. V.; KONICHI, S. R.; DIAS, J. C. P.; OLIVEIRA, L. R. & CAMPOS, L. L. — Nossas primeiras observações sobre a ação terapêutica do mebendazole, novo medicamento anti-helmíntico, dotado de amplo espectro de atividade. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.

CHAIA, G.; CHIARI, L.; MARTINS, C. A.; ARAUJO, S. M.; ABREU, I. B. de; AZEVEDO Filho, A. & FUCHIGAMI, K. S. — Papel do mebendazole no tratamento da tricocefaliose e necatoriose. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15:239-247, 1973.

2. BRUGMANS, J. P.; THIENPONT, D. C.; VAN WIJGAARDEN, I.; VANPARIJS, O. F.; SCHUERMANS, V. L. & LAUWERS, H. L. — Mebendazole in enterobiasis Radio Chemical and pilot clinical study in 1.278 subjects. *JAMA* 217:313, 1971.
3. CASTRO, L. P.; CUNHA, A. S.; RIBEIRO, T. C. & RESENDE, H. P. — Estudo fármaco-clínico e terapêutico de um novo anti-helmíntico o Mebendazole (R-17.635) em crianças poli-parasitadas. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.
4. CHAIA, G. & CUNHA, A. S. — Therapeutic action of mebendazole (R-17.635) against human helminthiasis. *Folha Méd.* 63:843-852, 1971.
5. CHAIA, G.; METENE, F.; CHIARI, L.; ARAUJO, S. M. & ABREU, I. B. — Mebendazole — um novo anti-helmíntico de ação terapêutica polivalente. *Folha Méd.* 64:139-145, 1972.
6. CHAIA, G. & CUNHA, A. S. — Epidemiology and therapy of Helminthiasis — A study of the re-infection period in school children treated with thiabendazole and tetramisole. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 12:152-160, 1970.
7. CHAVARRIA, P. — Mebendazole an effective broad-spectrum anthelmintic. Apresentado na American Society of Tropical Medicine, Miami, U.S.A., Novembro de 1972.
8. FARID, Z.; BASSILI, W. J. & OMAR, M. S. — Single-dose treatment for *Ascaris* infection with piperazine citrate; with a study of egg-parasite ratio. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 15:516-518, 1966.
9. FIERLAFIJN, E. — Mebendazole in enterobiasis. *JAMA* 218:1.051, 1971.
10. HOFFMAN, W. A.; PONS, J. A. & JANER, J. L. — Sedimentation concentration method in *Schistosomiasis mansoni*. *Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med.* 9:283-298, 1934.
11. PESSOA, S. B. — *Parasitologia Médica*. 7.^a edição. Rio, Editora Guanabara Koogan, S. A., 1967, 943 pp.
12. SOUZA, D. W. C.; SOUZA, M. S. L. & NEVES, J. — Ação terapêutica do mebendazole (R-17.635) em pacientes poliparasitados — resultados preliminares. Apresentado no Oitavo Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, de 6 a 9 de fevereiro de 1972.
13. THIENPONT, D. C. — Anthelmintic activity of mebendazole against nematodes. in VAN den BOSSCHE, H. — *Comparative Biochemistry of Parasites*. New York, Academic Press, 1972.
14. WILLIS, H. H. — A simple Levitation method for the detection of Hookworm Ova. *Med. Australia* 8:375-376, 1945. in FAUST, E. C.; RUSSEL, P. F. & LINCICOME, D. R. — *Parasitologia clínica de Craig y Faust*. 2.^a Edición en Idioma Español. México, Union Tipografica Editorial Hispano Americana, 1961, 1056 pp.

Recebido para publicação em 22/12/1972.