

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DE UM DERIVADO NITROTIAZÓLICO NA ESQUISTOSSOMOSE *MANSONI* PELO OOGRAMA QUANTITATIVO

Aloísio Sales da CUNHA (1) e J. Romeu CANÇADO (2)

RESUMO

Tendo sido demonstrada em animais de laboratório a atividade terapêutica de um derivado do 5-nitrotiazol nas infecções pelo *Schistosoma mansoni*, os Autores decidiram empregar a referida substância na esquistossomose *mansoni* humana, em um amplo ensaio clínico. No momento, o objetivo do trabalho é determinar a atividade do medicamento na esquistossomose *mansoni*, mediante a técnica do oograma quantitativo. Vinte e sete pacientes foram tratados, durante sete dias, com doses diárias de 25 mg, 22,5 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg e 5 mg/kg/de pêso, por via oral e os oogramas pós-tratamento evidenciaram que o derivado do 5-nitrotiazol é ativo na esquistossomose *mansoni*, promovendo rápida parada da oviposição, o que ocorre no terceiro dia da medicação, com a dose de 25 mg/kg/dia. Doses inferiores são também ativas, excetuando a de 5 mg/kg/dia. São discutidas as alterações do oograma quantitativo em relação a dose do medicamento, tendo por base o coeficiente de variação natural do método e aquele oriundo do tratamento.

INTRODUÇÃO

Investigando as propriedades quimioterápicas de grande número de heterociclos nitrogenados, os investigadores dos Laboratórios CIBA, na Suíça, demonstraram a grande atividade de um deles o 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidiona, na esquistossomose experimental do camundongo.

Sintetizada por WILHELM & SCHMIDT⁷ e conhecida pela sigla CIBA 32.644-Ba, esta substância foi submetida a intenso estudo farmacológico e toxicológico em animais, com resultados que lhe justificavam o emprêgo na esquistossomose humana, devido à sua atividade esquistossomicida em animais de laboratório (LAMBERT & STAUFFER⁴).

Estamos realizando em nosso Serviço um amplo ensaio clínico com o composto CIBA 32.644-Ba na esquistossomose *mansoni* huma-

na. Nosso propósito, no momento, é determinar mediante a técnica do oograma quantitativo, a atividade dêste nôvo medicamento em pacientes infetados pelo *S. mansoni*, obedecendo ao mesmo critério adotado anteriormente (CUNHA & CARVALHO³ e CUNHA²). Os dados referentes ao estudo clínico dessa substância, bem como as manifestações de intolerância, serão objeto de publicação à parte.

MATERIAL E MÉTODOS

Um grupo de 27 pacientes de esquistossomose *mansoni* hepatintestinal submeteu-se a tratamento com o composto CIBA 32.644-Ba, na Seção de Esquistossomose da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Trabalho da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

(1) Docente-livre

(2) Professor catedrático

O medicamento em estudo, em comprimidos de 500 mg, foi administrado por via oral, nas doses diárias de 25 mg, 22,5 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg e 5 mg por kg de peso corporal, durante sete dias sucessivos. Alguns pacientes receberam a medicação internados na Enfermaria, enquanto outros, a maior parte deles em regime de ambulatório. A dose diária total era fracionada em duas ou três partes, e tomadas após as refeições. Na avaliação do tratamento pela técnica do oograma quantitativo já descrita por CANÇADO & col¹, os oogramas foram feitos antes de iniciar-se a terapêutica e depois de seu término, conforme estabelecemos anteriormente (CUNHA & CARVALHO³). Em seguida, de posse dos oogramas pré e pós-tratamento, era feito o cálculo do coeficiente de variação (C.V.), considerando ativa a dose da substância que promovesse uma alteração do C.V. para ovos viáveis superior a 60%.

Os 27 pacientes estudados estão distribuídos por grupo de dose:

25 mg/kg/dia	— 12 casos
22,5 mg/kg/dia	— 2 casos
20 mg/kg/dia	— 5 casos
15 mg/kg/dia	— 4 casos
10 mg/kg/dia	— 2 casos
5 mg/kg/dia	— 2 casos

Um estudo adicional foi efetuado no grupo de pacientes que recebeu a dose de 25 mg/kg/dia, com a finalidade de se estabelecer a época da interrupção da postura de ovos, por meio de biopsias retais e oogramas seriados.

RESULTADOS

Dos 27 pacientes tratados com o derivado do 5-nitroiazol, composto CIBA 32.644-Ba, escolhemos um caso de cada grupo de dose a fim de ilustrar os resultados iniciais deste trabalho. Assim, na Tabela I, relacionamos cinco casos que receberam o medicamento durante sete dias de tratamento: Caso 1, dose de 25 mg/kg/dia; Caso 2, dose de 20 mg/kg/dia; Caso 3, dose de 15 mg/kg/dia; Caso 4, dose de 10 mg/kg/dia; Caso 5, dose de 5 mg/kg/dia. Para o estudo em pauta, consideramos os oogramas executados antes do tratamento e imediatamente após a terapêutica, isto é, com um dia (8.º dia do estudo), com seis a oito dias (13.º a 15.º dia do

estudo) e no máximo 18 dias (25.º dia do estudo). Ao lado, a análise estatística que demonstrou, em tôdas as doses empregadas, um C.V. para ovos viáveis sempre superior a 60%, com exceção do Caso 5, na dose de 5 mg/kg/dia.

As Tabelas II, III, IV, V e VI, e a Fig. 1, nos mostram os detalhes dos resultados de cada caso em estudo.

A Tabela VII refere-se ao estudo do desaparecimento dos ovos viáveis (imaturos e maduros) em oogramas por biopsia retal seriada em 12 pacientes tratados com a dose de 25 mg/kg/dia do derivado do 5-nitroiazol, por via oral, durante sete dias sucessivos.

DISCUSSÃO

A quimioterapia da esquistossomose *mansoni* atinge com os derivados do 5-nitroiazol um progresso sem precedente na história da terapêutica dessa parasitose, em vista dos resultados a que chegamos. Se analisarmos as modestas contribuições terapêuticas verificadas nesses últimos anos, desde o advento das tioxantonas, primeiro grande passo para se libertar dos compostos antimoniais orgânicos trivalentes, podemos afirmar, sem sombra de dúvida, que estamos bem próximos do "medicamento ideal" imaginado por NEWSOME⁵. Tal substância deveria possuir como principais propriedades, entre outras, as seguintes: atóxico para o homem; acentuada atividade para as três espécies de esquistossomas humanos; ser ativo por via oral e parenteral; não ser caro; ser estável quimicamente em solução ou em comprimidos. Ainda que o composto não pode ser considerado atóxico, pois as manifestações de intolerância são em certos casos acentuadas, esta nova substância terá lugar de destaque na terapêutica da mansoniase.

Assim, pudemos verificar, dentro do propósito estabelecido para esse trabalho inicial, que o derivado do 5-nitroiazol, composto CIBA 32.644-Ba, é ativo na esquistossomose *mansoni*, promovendo rápida interrupção na postura de ovos.

Como se depreende na Tabela I, doses diárias de 25 mg/kg (Caso 1), 20 mg/kg (Caso 2) e 15 mg/kg (Caso 3), por via oral, durante sete dias sucessivos, são igualmente ativas. O cálculo do C.V. para ovos viáveis

TABELA I

Oogramas quantitativos por biopsia retal para ovos viáveis, de cinco casos tratados com um derivado do 5-nitrotriazol, nas doses diárias de 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg e 5 mg/kg, "per os", durante sete dias

	NÚMERO DE DIAS DO ESTUDO				Análise	
	— 1	8	14	22	S	C.V.
CASO 1 — 25 mg/kg/dia, 7 dias	— 1	8	14	22	S	C.V.
OVOS VIÁVEIS	15.943	1.789	0	0	6.685	150,7%
CASO 2 — 20 mg/kg/dia, 7 dias	— 1	13	22	—	S	C.V.
OVOS VIÁVEIS	6.470	80	0	—	3.039	164,2%
CASO 3 — 15 mg/kg/dia, 7 dias	— 1	8	13	25	S	C.V.
OVOS VIÁVEIS	6.407	772	296	0	3.044	162,9%
CASO 4 — 10 mg/kg/dia, 7 dias	— 1	8	15	—	S	C.V.
OVOS VIÁVEIS	5.735	528	475	—	2.466	109,0%
CASO 5 — 5 mg/kg/dia, 7 dias	— 1	8	13	25	S	C.V.
OVOS VIÁVEIS	9.430	8.123	4.392	3.850	2.390	37,0%

S, desvio médio; C. V., coeficiente de variação

foi respectivamente, 150,7%, 164,2% e 162,9%, portanto, maior do que 60%, em pacientes controlados até o 25.º dia do estudo, isto é, 18 dias após o término da medicação (CUNHA & CARVALHO³). No entanto, o seguimento desses pacientes assim tratados, por período mais longo, a fim de avaliar os resultados do tratamento, os oogramas revelaram recidivas com a dose de 15 mg/kg, o que põe em evidência a atividade temporária do medicamento com este esquema e dose. As Tabelas II, III e IV e Fig. 1, esclarecem estes aspectos e nos mostram que a dose de 25 mg/kg/dia leva à interrupção da oviposição e, posteriormente, negatificação dos oogramas até o 102.º dia do estudo (três meses após o tratamento), a caracterizar, provavelmente, uma atividade definitiva do me-

dicamento, e cura parasitológica. Ainda na Tabela I, a dose de 10 mg/kg por dia (Caso 4) "per os", durante sete dias, foi ativa, tendo por base o C.V. para ovos viáveis (C. V. = 109%). No entanto, se observamos a Tabela V verificamos que os oogramas pós-tratamento continuavam a acusar a presença de ovos viáveis imaturos, embora em pequena quantidade. Este fato deve ser bem caracterizado, pois, trata-se evidentemente de uma situação que só poderá ser demonstrada pela técnica do oograma quantitativo, como já nos referimos em trabalho anterior (CUNHA & CARVALHO³). A dose de 5 mg/kg por dia (Caso 5) não determinou modificações significativas nos oogramas de controle, quando o C.V. para ovos viáveis foi de 37%, semelhante a pacientes que recebem uma su-

TABELA II

Oogramas quantitativos do paciente A.F.S. (Caso 1)

Tratamento: CIBA 32.644-Ba, na dose de 25 mg/kg/dia, "per os", durante sete dias sucessivos

Tipos de ovos	N.º DE OVOS POR G						
	N.º de dias do estudo						
	— 1	8	14	22	37	71	102
VIAVEIS							
Imaturos	11.263	0	0	0	0	0	0
Maduros	4.680	1.789	0	0	0	0	0
MORTOS							
Recém-mortos	2.262	4.025	2.050	799	393	370	0
Calcificados	1.217	1.617	800	999	535	555	0
Granulomas	156	0	0	0	0	0	0
TOTAL	19.578	7.431	2.850	1.798	928	925	0
Amostra examinada (g)	0,0638	0,0292	0,0200	0,0305	0,0280	0,0275	0,0450

TABELA III

Oogramas quantitativos do paciente R.A.P. (Caso 2)

Tratamento: CIBA 32.644-Ba, na dose de 20 mg/kg/dia, "per os", durante sete dias sucessivos

Tipos de ovos	N.º DE OVOS POR G				
	N.º de dias do estudo				
	— 1	13	22	44	76
VIAVEIS					
Imaturos	5.339	0	0	0	0
Maduros	1.131	80	0	0	0
MORTOS					
Recém-mortos	684	880	265	166	0
Calcificados	447	800	176	528	146
Granulomas	263	0	0	417	464
TOTAL	7.864	1.760	441	1.111	610
Amostra examinada (g)	0,0385	0,0250	0,0345	0,0365	0,0410

TABELA IV

Oogramas quantitativos do paciente C.L. (Caso 3)

Tratamento: CIBA 32.644-Ba, na dose de 15 mg/kg/dia, "per os", durante sete dias sucessivos

Tipos de ovos	N.º DE OVOS POR G				
	N.º de dias do estudo				
	— 1	8	13	25	40
VIAVEIS					
Imaturos	4.722	409	0	0	1.000
Maduros	1.685	363	296	0	425
MORTOS					
Recém-mortos	208	636	370	303	400
Calcificados	104	45	185	424	450
Granulomas	0	0	74	121	0
TOTAL	6.719	1.453	925	848	2.275
Amostra examinada (g)	0,0480	0,0225	0,0275	0,0334	0,0400

TABELA V

Oogramas quantitativos do paciente D. F. S. (Caso 4)

Tratamento: CIBA 32.644-Ba, na dose de 10 mg/kg/dia, "per os", durante 7 dias sucessivos

Tipos de ovos	N.º DE OVOS POR G		
	N.º de dias do estudo		
	— 1	8	15
VIAVEIS			
Imaturos	3.367	264	350
Maduros	2.368	264	125
MORTOS			
Recém-mortos	925	222	600
Calcificados	1.480	1.998	1.975
Granulomas	1.406	622	650
TOTAL	9.546	3.370	3.700
Amostra examinada (g)	0,0275	0,0455	0,0405

TABELA VI

Oogramas quantitativos do paciente J. M. A. (Caso 5)

Tratamento: CIBA 32.644-Ba, na dose de 5 mg/kg/dia, "per os", durante 7 dias sucessivos

Tipos de ovos	N.º DE OVOS POR G			
	N.º de dias do estudo			
	— 1	8	13	25
VIAVEIS				
Imaturos	6.240	3.170	2.820	2.030
Maduros	3.190	4.953	1.572	1.820
MORTOS				
Recém-mortos	2.050	1.962	1.540	1.758
Calcificados	290	1.700	600	1.630
Granulomas	0	550	0	650
TOTAL	11.770	12.335	6.532	7.888
Amostra examinada (g)	0,0334	0,0451	0,0372	0,0380

substância "placebo", à guisa de tratamento. A Tabela VI e Fig. 1 oferecem os detalhes do caso em estudo.

Um grupo de 12 pacientes que recebeu a dose de 25 mg/kg por dia, durante sete dias, além dos oogramas que eram feitos nos períodos já mencionados para avaliação do tratamento, outros exames foram realizados durante e mesmo após a medicação, de modo que pudéssemos obter um estudo em série das biopsias retais e a classificação morfológico-evolutiva dos ovos viáveis do *S. mansoni*. É o que vemos na Tabela VII. O último dia em que foram encontrados ovos imaturos de primeiro estágio se verificou no terceiro dia do estudo. Nos dias seguintes desapareceram sucessivamente os demais tipos morfológicos até que, no 8.º dia do estudo (um dia após o tratamento), só encontramos ovos maduros. Estes, foram observados no máximo até o 19.º dia do estudo (12 dias após o tratamento), ou sejam, 16 dias após a data da provável interrupção de ovos. Releva notar que os ovos imaturos do *S. mansoni* depositados pelas fêmeas na parede intestinal, ao fim de seis dias se transformam em ovos maduros e como tal, permanecem vivos nos tecidos do intestino por período que não vai além de 12 dias (PRATA⁶). Assim, a viabilidade máxima do ovo do *S. mansoni* é de 18 dias, conforme os estudos experimentais e que se aplicam nas infecções humanas pelo trematódeo. Isto posto, podemos afirmar que o derivado do 5-nitrothiazol é uma substância de ação rápida para os esquistossomas, promovendo a parada da oviposição no terceiro dia de tratamento, quando administrado na dose de 25 mg/kg ao dia, por via oral. Ademais, acompanhando o desaparecimento dos ovos imaturos em diferentes fases de sua evolução, bem como dos ovos maduros, conclui-se também que o CIBA 32.644-Ba, como todos os medicamentos ativos já estudados, não possui nenhuma ação nos ovos do parasita.

SUMMARY

Evaluation of the treatment of schistosomiasis mansoni with a nitro-thiazole derivative by the quantitative oogram technique

A nitro-thiazole derivative (CIBA 32'644-Ba) having been demonstrated to be active against the *S. mansoni* infection in animals,

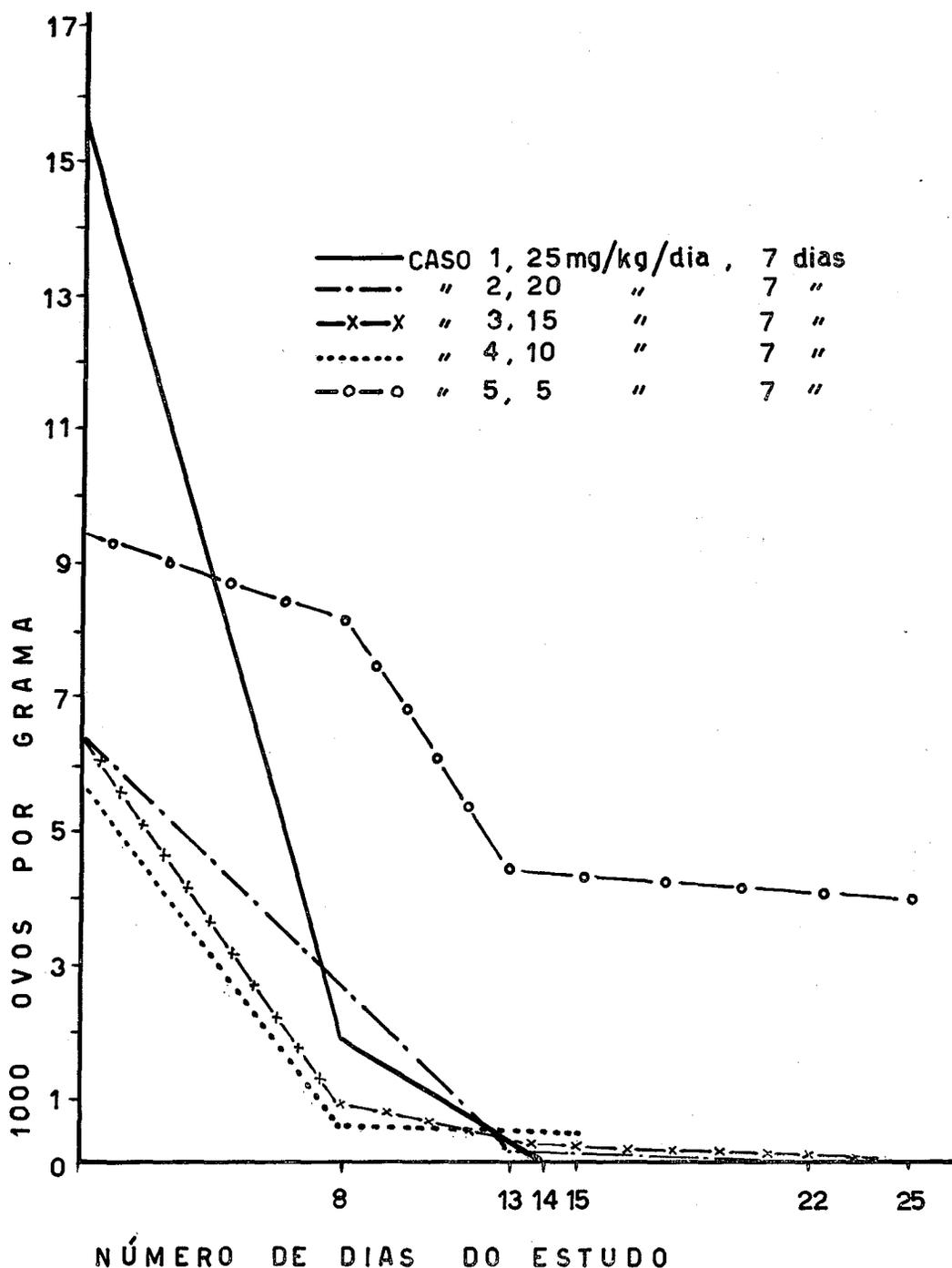


Fig. 1 — Representação gráfica dos oogramas quantitativos de pacientes que receberam as doses de 25 mg, 20 mg, 10 mg e 5 mg/kg/dia, "per os", durante 7 dias do preparado CIBA 32.644-Ba (derivado nitrotiazólico), para os ovos viáveis do *S. mansoni*, antes e imediatamente após o término da medicação (Tabela I)

TABELA VII

Desaparecimento dos ovos viáveis (imaturos e maduros), em oogramas por biopsia retal seriada, em 12 pacientes tratados com o CIBA 32.644-Ba, na dose de 25 mg/kg/dia, "per os", durante 7 dias sucessivos

OOGRAMA (ovos viáveis)	N.º DE DIAS DO ESTUDO																		
	— 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Imaturos 1.º estágio	+	+	+																
2.º estágio	+	+	+	+															
3.º estágio	+	+	+	+	+														
4.º estágio	+	+	+	+	+	+	+												
Maduros	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

the Authors have decided to make a trial of its action in humans.

Twenty seven patients were treated during seven days with the drug in a daily dosage of 25 mg, 22.5 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg and 5 mg/kg of body weight by mouth and controlled by the quantitative oogram technique, using the coefficient of variability (C. V.).

The Authors concluded that the drug is active in human Schistosomiasis *mansoni* infection with all the schedules with exception of the dosage of 5 mg/kg/day.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CANÇADO, J. R.; CUNHA, A. S.; GARCIA, D. G. & CAMBRAIA, J. N. S. — Evaluation of the treatment of human *Schistosoma mansoni* infection by the quantitative oogram technique. *Bull. W. H. O.* 33:557-566, 1965.
2. CUNHA, A. S. — Avaliação terapêutica do para-aminofenoxi-1-ftalimido-5-pentano na esquistossomose *mansoni* humana pela técnica do oograma quantitativo. (Em publicação).
3. CUNHA, A. S. & CARVALHO, D. G. — Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose *mansoni*. (Em publicação).
4. LAMBERT, C. R. & STAUFFER, P. — Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infections with a nitro-thiazole derivative, CIBA 32'644-Ba. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 58:292-303, 1964.
5. NEWSOME, J. — The search for non-antimonial schistosomicides. In *Bilharziasis*, Ciba Foundation Symposium. London, Churchill, 1962, pp. 310-317.
6. PRATA, A. — *Biopsia retal na esquistossomose mansoni. Bases e aplicações no diagnóstico e tratamento.* Tese de concurso. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1957.
7. WILHELM & SCHMIDT — In LAMBERT, C. R. & STAUFFER, P., 1964.

Recebido para publicação em 6/4/1966.