

AValiação Terapêutica DO PARA-AMINOFENOXI-1-FTALIMIDO-5-PENTANO NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI HUMANA PELA TÉCNICA DO OGRAMA QUANTITATIVO

Aloisio Sales da CUNHA (1)

RESUMO

Quatro pacientes de esquistossomose *mansoni* submeteram-se a tratamento com a substância R.P. 6171 (*para-aminofenoxi-1-ftalimido-5-pentano*), avaliando-se o resultado do ensaio pela técnica do oograma quantitativo por biopsia da mucosa retal. Tomando por base a variação natural do método, conclui o Autor que o medicamento em estudo não possui nenhuma ação anti-esquistossomótica.

INTRODUÇÃO

O *para-aminofenoxi-1-ftalimido-5-pentano*, conhecido na França como R.P. 6171 e na Inglaterra como M & B 9484, derivado das *p-aminofenoxialcanas*, demonstrou possuir atividade terapêutica experimental na esquistossomose *mansoni*, de acordo com as observações de COLLINS & col.³.

Aplicado a terapêutica humana, por SCHNEIDER & SANSARRICQ⁸, LARIVIÈRE & col.⁷, EL BITASHI & col.⁵, ALVES & col.¹, HOCQUET & col.⁶, os resultados foram pouco animadores, variando de 11% a 37% as curas parasitológicas, na dependência dos métodos preconizados pelos Autores. SILVA & PRATA⁹, entre nós, consideram tal substância ineficaz na esquistossomose *mansoni*.

Tendo por base o oograma quantitativo para a seleção de medicamentos novos na esquistossomose *mansoni* conforme a técnica descrita por CANÇADO & col.² e o conhecimento da variação natural do método em esquistossomóticos sem a influência de medicamentos (CUNHA & CARVALHO⁴), decidimo-nos registrar os dados do presente ensaio.

MATERIAL E MÉTODOS

Quatro pacientes, três masculinos e um feminino, de idades entre 10 e 19 anos, submeteram-se a tratamento com o R.P. 6171 em regime de ambulatório, na Seção de Esquistossomose da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

O medicamento foi ministrado por via oral, em cápsulas com 250 mg, na dose de 40 mg/kg por dia, durante seis dias seguidos.

Antes do tratamento, e depois dêle, os pacientes eram submetidos a exame clínico e diversos exames de laboratório: urina (elementos anormais e microscopia do sedimento), hemograma, provas funcionais hepáticas quando necessárias, reação de MACHADO & GUERREIRO e, de grande importância no caso particular do medicamento, o exame fundoscópico do olho.

No que respeita a avaliação do tratamento pelo oograma quantitativo (CANÇADO & col.²), um primeiro oograma era feito antes de iniciar-se a terapêutica; aos seis, 18 ou 20 dias após, novo oograma era realizado,

Trabalho da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Prof. J. Romeu Cançado), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

(1) Docente-livre de Terapêutica Clínica

conforme o plano exposto para estudo de uma substância em ensaio clínico, por CUNHA & CARVALHO⁴, a fim de se obter o coeficiente de variação.

RESULTADOS

Na Tabela I, relacionamos três dos quatro pacientes tratados com R.P. 6171, na

dose de 40 mg/kg por dia, "per os", durante seis dias sucessivos. Um dos pacientes não compareceu para os controles pós-tratamento. Ao lado, a análise estatística feita nos casos em estudo, para se obter o coeficiente de variação que, para os ovos viáveis variou de 8,3% a 38,5% e, para o total de ovos (soma dos viáveis e mortos), variou de 9,4% a 40%. A Tabela II e Fig. 1 ilustra um dos casos mencionados.

TABELA I

Pacientes tratados com o R.P. 6171, na dose de 40 mg/kg/dia, via oral, durante seis dias e controlados pelo oograma quantitativo por biopsia retal

	Número de dias de estudo			Análise	
	-1	11	40	S	C.V.
CASO 1, F. R. S.	-1	11	40	S	C.V.
Ovos viáveis	2.880	2.123	5.202	1.310	38,5%
Total	3.558	3.231	6.548	1.856	40,0%
Pêso do material examinado ...	0,0417	0,0361	0,0326		
CASO 2, M. S. O.	-1	11	25	S	C.V.
Ovos viáveis	4.281	3.483	3.875	325	8,3%
Total	4.897	4.077	5.100	442	9,4%
Pêso do material examinado ...	0,0650	0,0370	0,0405		
CASO 3, J. E. A.	-1	12	34	S	C.V.
Ovos viáveis	1.375	1.146	1.988	355	23,6%
Total	1.910	1.414	2.546	463	23,6%
Pêso do material examinado ...	0,0400	0,0558	0,0705		

Observação — O caso 4 deixa de ser incluído, por não possuir oogramas pós-tratamento

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

TABELA II

Oogramas quantitativos do paciente M.S.O. (Caso 2)

Tratamento: R.P. 6171 (*para-aminofenoxi-1-ftalimido-5-pentano*), na dose de 40 mg/kg ao dia, "per os", durante seis dias consecutivos

Tipos de ovos	NÚMERO DE OVOS POR g		
	Número de dias do estudo		
	-1	11	25
VIÁVEIS:			
Imaturos	2.680	1.585	2.125
Maduros	1.601	1.898	1.750
MORTOS:			
Recém-mortos	462	203	700
Calcificados	154	391	525
Granulomas	0	0	0
Total	4.897	4.077	5.100
Amostra examinada (g)	0,0650	0,0370	0,0405

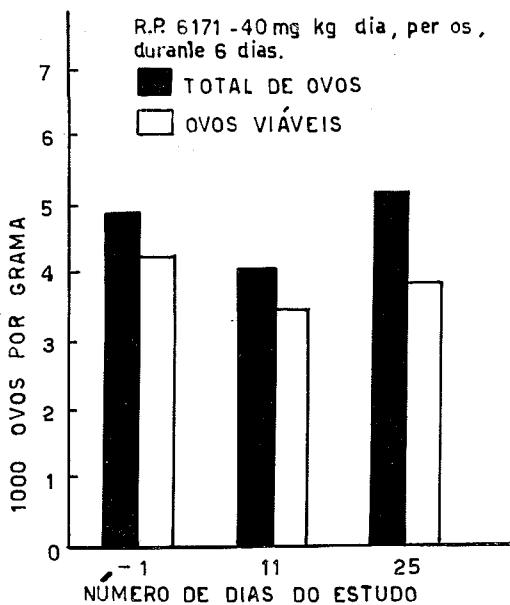


Fig. 1 — Representação esquemática dos oogramas quantitativos do caso 2, Tabela II, no que se refere ao número total de ovos e ao número de ovos viáveis, por g de material removido por biópsia da mucosa do reto.

DISCUSSÃO

Demonstramos anteriormente que o coeficiente de variação (C.V.) do método do oograma quantitativo em esquistossomóticos tratados com uma substância inerte (amido), era em média, de 32% para os ovos viáveis (CUNHA & CARVALHO⁴). Ficou ainda convencionalmente, para ensaios clínicos com novos medicamentos na esquistossomose *mansoni*, que uma substância ativa determinaria uma variação superior a 60% para os ovos viáveis (C.V. > 60%).

Verificamos pela Tabela I que o C.V. para os ovos viáveis foram, nos três pacientes, 38,5%, 8,3% e 23,6%, a indicar que o R.P. 6171 não possui nenhuma ação anti-esquistossomótica e os oogramas quantitativos desses pacientes são semelhantes aos dos tratados com o "placebo" (Tabela II, Fig. 1).

Embora SILVA & PRATA⁹, já houvessem considerado a substância ineficaz na esquistossomose, achamos oportuno testá-la também pelo método do oograma quantitativo, de maior sensibilidade.

Fica assim demonstrado que R.P. 6171 é inativo na esquistossomose *mansoni* humana.

SUMMARY

Evaluation of the treatment of human Schistosomiasis mansoni with p-aminophenoxy-1-phthalimido-5-pentane by the quantitative oogram technique

Four patients with *Schistosomiasis mansoni* were treated with R.P. 6171 (*p-aminophenoxy-1-phthalimido-5-pentane*) and the therapeutic activity was evaluated by examination of rectal biopsy fragments with the quantitative oogram technique. Based in the natural variability of the method the Author concludes that the drug does not have any action in Manson's *Schistosomiasis*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Aloysio de Castro, do Instituto de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, as análises estatísticas executadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALVES, W.; HARPER, J. & HILL, J. — Preliminary field trials with M & B 2.948-A in *Schistosoma haematobium* infections in man. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.* 55:40-43, 1961.
2. CANÇADO, J. R.; CUNHA, A. S. da; CARVALHO, D. G. de & CAMBRAIA, J. N. S. — Evaluation of the treatment of human schistosomiasis *mansoni* by the quantitative oogram technique. Geneva, World Health Organization Scientific Group on Research

in Bilharziasis (Chemotherapy), 1964. (A ser publicado no Bull. W.H.O.).

3. COLLINS, R. F.; DAVIS, M.; EDGE, N. D.; HILL, J. & TURNBULL, E. R. — The schistosomicidal and toxic effects of some N-p-aminophenoxy alkylamides. *Brit. J. Pharmacol.* 14:467-476, 1959.
4. CUNHA, A. S. da & CARVALHO, D. G. de — Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose *mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*. (Enviado para publicação).
5. EL BITASHI, M. D.; ABDALLAH, A.; SAIF, M. & TAHA, A. — Evaluation of the efficiency of 1-p-aminophenoxy-5-phthalimidopentane in the treatment of schistosomiasis. (A preliminary report). *J. Egypt. Med. Ass.* 42: 705-718, 1961.
6. HOCQUET, P.; LARIVIERE, M. & ARMENGAUD, M. — A propos de deux foyers de bilharzioses au Sénégal. Activité thérapeutique du para-aminophénoxy-1-phthalimido-5-pentane et de l'antimoine-thiomalate de lithium. *Med. Afr. Noire* 10:329-338, 1963. (*Trop. Dis. Bull.* 60:1129-1130, 1963).
7. LARIVIERE, M.; HOCQUET, P. & MICHEL, R. — Étude de l'activité du para-aminophénoxy-1-phthalimido-5-pentane (6171 R.P.) sur les bilharzioses humaines à *S. haematobium* et *S. mansoni*. *Bull. Soc. Path. Exot.* 53:996-1010, 1960.
8. SCHNEIDER, J. & SANSARRICQ, H. — L'activité antibilharzienne du para-aminophénoxy-1-phthalimido-5-pentane (6171 R.P.). A propos de 43 observations de bilharziose vésicale à *Schistosoma haematobium*. *Med. trop.* (Marseille) 19:412-424, 1959.
9. SILVA, P. & PRATA, A. — Para-aminofenoxy-1-ftalimido-5-pentano (6171 R.P.) na terapêutica da esquistossomose *mansoni*. *Rev. Méd. Bahia* 18:40-44, 1962.

Recebido para publicação em 10/1/1966.