

A AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DA OXAMNIQUINE NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI HUMANA PELO MÉTODO DO OOGRAMA POR BIÓPSIA DE MUCOSA RETAL

Aloísio Sales da CUNHA (1)

RESUMO

Foram estudados 113 pacientes infectados pelo *S. mansoni*, adultos, com forma hepato-intestinal da helmintíase, afastados há mais de um ano do foco e, em geral, intensamente parasitados. A oxamniquine, adquirida diretamente nas farmácias, foi administrada a estes pacientes, na dose única de 15 a 18 mg/kg, por via oral. Para avaliar a eficiência terapêutica do medicamento o Autor recorreu à técnica do oograma por biópsia de mucosa retal, realizado antes e entre o 4.º e 8.º mês após o tratamento. Encontrou-se um porcentual de curas de 38,3%, com 61,7% de recidivas, resultados que divergem dos demais Autores. São comentados, através da análise dos oogramas quantitativos realizados em cinco pacientes, as possíveis respostas para a divergência dos resultados de avaliação terapêutica obtidos pelo Autor, e com os demais Autores. Segundo a opinião do Autor, a terapêutica específica da esquistossomose está longe do ideal e, muito menos representa a oxamniquine medicamento de valor na terapêutica da mansoniase.

INTRODUÇÃO

RICHARDS & FOSTER¹² em 1969 e BAXTER & RICHARDS¹ em 1971, descreveram uma nova série do grupo da 2-aminometil-tetra-hidroquinoleínas, dotadas de grande atividade esquistossomicida em animais de laboratório. No entanto, entre vários compostos ativos, a substância UK-3883, o 6-hidroximetil-2-isopropilamino-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroquinoleína, obtido por hidroxilação biológica, foi selecionado como um dos mais promissores agentes anti-esquistossomóticos, por ser ativo em infecções do *Schistosoma mansoni* em roedores e primatas. Foi observada, também, por FOSTER & col.⁶ alta atividade profilática do composto em camundongos infectados.

Os ensaios clínicos iniciais levados a efeito com o medicamento por via intramuscular, nas doses de 7,5 a 10 mg/kg de peso corporal, demonstraram que ele determinava intensa reação inflamatória muscular, ao lado de leucoci-

tose e neutrofilia, bem como aumento da CPK (creatino fosfo-quinase) e, em 30% dos casos, das transaminases (SGPT e SGOT)¹³.

A seguir, um grupo de pesquisadores, utilizando o medicamento nas doses de 7,5 a 10 mg/kg de peso corporal, por via intramuscular, constataram porcentuais de curas de 90 a 100%, COUTINHO & col.⁴ (controle pelo exame de fezes e alguns casos por biópsia retal); KATZ & col.⁷ (controle pelo exame de fezes quantitativo de Kato); COURA & col.³ (controle pelo exame de fezes e biópsia retal); PRATA & col.¹¹ (controle pelo exame de fezes quantitativo); PEDRO & col.¹⁰ (controle pelo exame de fezes).

Devido aos inconvenientes da via parenteral, a preparação da oxamniquine por via oral permitiu maior exequibilidade na sua utilização, pois é bem tolerado e apresenta porcentuais

(1) Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

de curas de 81,5 a 100%, nas doses de 12,5 a 15,0 mg/kg, em dose única por via oral, conforme assinalam SILVA & col.¹⁴, KATZ & col.⁸, em 335 pacientes tratados com o medicamento por via oral, em sete grupos diferentes, com variações nas doses e separação entre adultos e crianças, puderam concluir que a oxamniquine propiciava curas de 78 a 93% para adultos e de 0 a 30,5% para crianças, nas doses de 10 a 12,5 mg/kg. Quando as crianças recebiam doses muito elevadas, como de 20 mg/kg em dose única; ou 10 mg/kg duas vezes ao dia, os percentuais de curas foram, respectivamente, 66 a 85% (avaliação pelo exame de fezes quantitativo de Kato).

Há cerca de dois anos, começamos a avaliar o medicamento em nosso Serviço no Hospital das Clínicas da UFMG e em pacientes da clínica particular. Os resultados por nós obtidos, não acompanharam os excelentes dados fornecidos pelos Autores que nos precederam⁹.

Agora, contando com maior número de pacientes avaliados, julgamos oportuno a divulgação destes dados, que merecem uma reflexão sobre a real posição terapêutica da oxamniquine na esquistossomose mansoni.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados 113 pacientes infectados pelo *Schistosoma mansoni*, divididos em três grupos, de acordo com o período de avaliação da terapêutica:

- Grupo I** — 35 pacientes, avaliados até janeiro de 1978;
- Grupo II** — 47 pacientes, avaliados até outubro de 1978;
- Grupo III** — 31 pacientes, avaliados até fevereiro de 1979.

Todos os pacientes eram adultos, com idades entre 18 e 54 anos, sendo 81 (72,5%) do sexo masculino e 32 (27,5%) do sexo feminino.

Utilizamos a oxamniquine em cápsulas de 250 mg da substância ativa, para ser administrada por via oral, em dose única de 15 a 18 mg/kg, após o alimento da manhã (lanche). O medicamento foi adquirido diretamente nas farmácias fornecedoras, conforme apresentação comercial. A data de vencimento do medicamento, na embalagem do produto, foi obser-

vado e/ou orientado para ser seguido com todo o rigor.

Todos os doentes foram tratados em ambulatório (sejam pacientes da clínica particular, ou do Ambulatório do Hospital das Clínicas). Como é regra em ensaios terapêuticos clínicos, selecionamos pacientes residentes em Belo Horizonte, afastados do foco pelo menos há seis meses (a maioria com mais de 1 ano) e portadores de forma intestinal ou hepato-intestinal da helmintíase. Procuramos também pacientes intensamente parasitados, cujos oogramas eram ricamente povoados de ovos vivos, para facilitar a interpretação dos oogramas pós-terapia.

Para avaliar a eficiência terapêutica da oxamniquine, recorremos à técnica do oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal, já descrita por CANÇADO & col.², fazendo-se os oogramas antes de iniciar-se o tratamento e depois de seu término, conforme normas já estabelecidas⁵. Consideramos curados os pacientes que, depois de pelo menos quatro meses de findo o tratamento, exibiam oogramas negativos para ovos vivos do parasito. A imensa maioria atingiu o período de seis a oito meses, tendo alguns cerca de 10 meses de controle.

RESULTADOS

A Tabela I relaciona os 113 pacientes tratados e avaliados pelo método do oograma por biópsia de mucosa retal, entre o quarto e oitavo mês após o tratamento. Nos pacientes do Grupo I, obtivemos 58,6% de cura parasitológica, nos do Grupo II o percentual de cura foi de 39,3% e, nos pacientes do Grupo III, apenas 12%.

No total, de 113 pacientes tratados, foi possível o controle em 86 e o percentual de cura de 38,3%, com 61,7% de recidivas.

Com o objetivo de estudar a ação imediata do medicamento, realizamos em alguns pacientes, oogramas quantitativos logo após o tratamento, entre sexto e o 30.º dia. É o que nos mostra a Tabela II, onde se verifica que o coeficiente de variação do método foi de 93% a 142%. As Figs. 1 e 2, reproduzem, graficamente, dois exemplos contidos na Tabela II.

T A B E L A I

Resultados terapêuticos de 113 pacientes, adultos, tratados com a oxamniquine por via oral, nas doses de 15 a 18 mg/kg, em dose única e avaliados pelo oograma por biopsia de mucosa retal, realizados entre o 4.º e 8.º mês após o tratamento. Forma hépato-intestinal crônica

Pacientes tratados	Dose mg/kg	Pacientes controlados	Resultados		Grupos
			Cura	Recidiva	
35	15 — 18	28	17 (58,6%)	11 (41,4%)	I — até jan./78
47	15 — 18	33	13 (39,3%)	20 (60,7%)	II — até out./78
31	15 — 18	25	3 (12,0)	22 (88)	III — até fev./79
113	15 — 18	86	33 (38,3)	53 (61,7)	Total

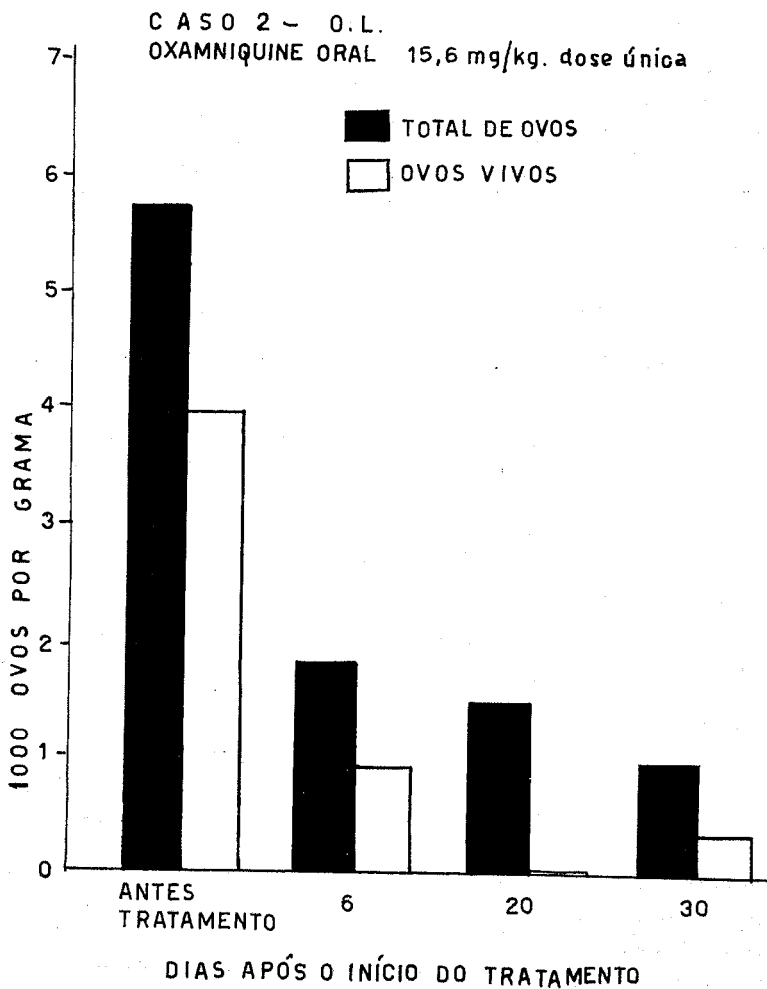


Fig. 1 — Representação gráfica dos oogramas quantitativos do Caso 2, tratado com a oxamniquine oral, na dose de 15,6 mg/kg, no que se refere ao número total de ovos e número de ovos vivos, por grama de material removido por biopsia de mucosa retal, antes e após o tratamento.

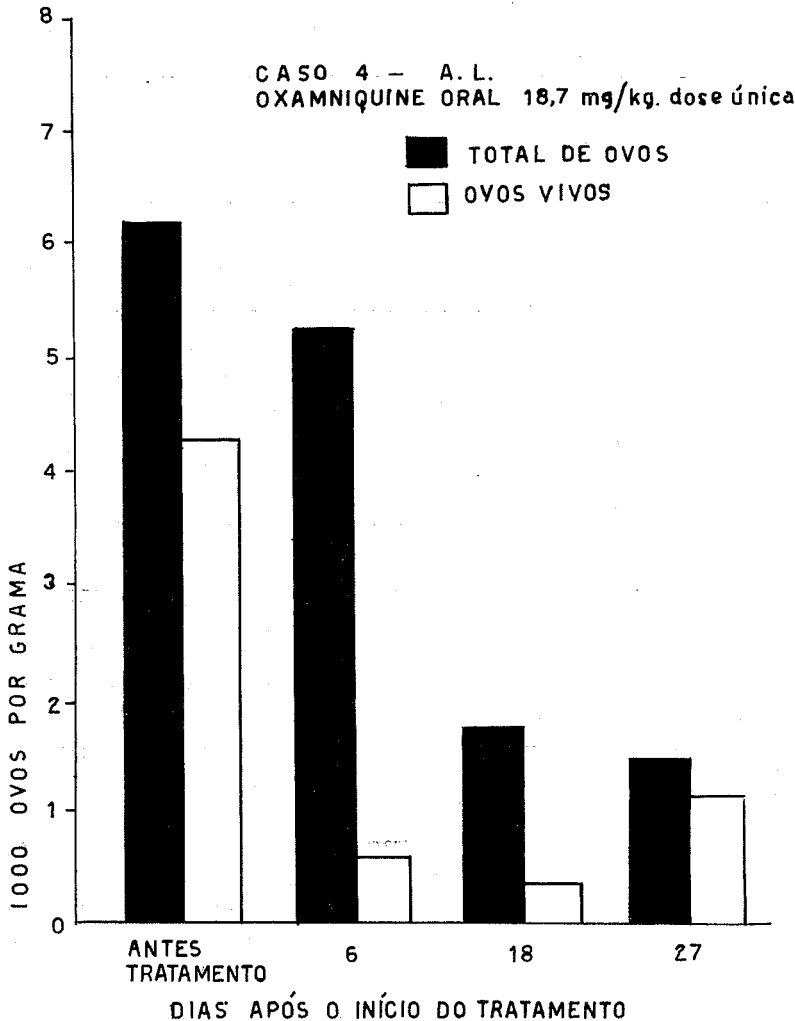


Fig. 2 — Representação gráfica dos oogramas quantitativos do Caso 4, tratado com a oxamniquine oral, na dose de 18,7 mg/kg, no que se refere ao número total de ovos e número de ovos vivos; por grama de material removido por biopsia de mucosa retal, antes e após o tratamento.

DISCUSSÃO

Pela metodologia exposta e os resultados obtidos, a avaliação terapêutica da oxamniquine na esquistossomose mansoni humana revelou percentuais de curas muito baixos, ou sejam, 38,3%, com 61,7% de recidivas, em pacientes tratados com a dose única, de 15-18 mg por kg de peso corporal. Cumpre lembrar, que todos os pacientes eram adultos, afastados do foco há tempos e sem a menor possibilidade de novas infecções.

A possibilidade de reinfeção foi afastada pelo fato dos pacientes residirem na cidade, em Belo Horizonte, e serem, na sua maioria, profissionais de nível superior ou acadêmicos de medicina, quando então, a orientação na

profilaxia de novas infecções era de fácil obtenção. Da mesma forma, no período de avaliação, a investigação epidemiológica foi sempre uma constante em nossos registros.

Por outro lado, como realizamos a avaliação de nosso material em três fases distintas e encontramos resultados terapêuticos que diferem substancialmente, achamos conveniente separá-los em grupos. No **Grupo I**, 58,6% de curas (pacientes tratados até aproximadamente maio de 1977); no **Grupo II**, 39,3% de curas (pacientes tratados até aproximadamente fevereiro de 1978) e, finalmente, o **Grupo III**, com apenas 12% de curas, referem-se a (pacientes tratados até o mês de junho de 1978). Logo, no período de maio de 1977 a junho de 1978, de aproximadamente um ano, todo o me-

T A B E L A II

Oogramas quantitativos por biopsia de mucosa retal seriada para ovos vivos do *S. mansoni* em 5 pacientes tratados com a oxamniquine por via oral

Caso	Dose (mg/kg)	Ovos vivos	Antes tratamento	Dias após o tratamento			Análise	
				6	18	...	S	C.V.
Caso 1 — J.M.L.	16,6	Ovos vivos	7.340	510	1.715	...	2.796	93,3%
Caso 2 — O.L.	15,6	Ovos vivos	3.952	1.012	0	406	1.549	115%
Caso 3 — J.A.P.	15,0	Ovos vivos	9.310	2.030	1.710	...	3.509	80,6%
Caso 4 — A.L.	18,7	Ovos vivos	4.281	753	448	1.286	2.409	142%
Caso 5 — M.L.B.	15,0	Ovos vivos	6.200	1.029	796	...	2.501	93,5%

dicamento administrado a nossos pacientes, adquiridos diretamente na farmácia, proporcionaram resultados bem inferiores aos dos demais Autores e, ainda diferentes entre os grupos, com piora progressiva do percentual de curas. Basta lembrar que, utilizando-se do mesmo método de avaliação e nas mesmas condições do estudo, o percentual de curas decresceu de 58,6% para 12%, de janeiro de 1978 a fevereiro de 1979.

A primeira impressão era de que este fato poderia residir na possibilidade do medicamento ter sido adquirido e/ou administrado acima da data de seu vencimento. Tal eventualidade não pôde ser comprovada, pois, além de verificarmos este elemento junto à Farmácia do Hospital, todos os pacientes estavam devidamente orientados para esta característica do medicamento.

Assim, desconhecemos as razões das diferenças dos resultados entre os três grupos.

Cumpramos lembrar, que a maior parte das recidivas ocorreu de um a dois meses após a terapêutica, embora a tolerância ao medicamento fosse relativamente boa.

Embora o critério de cura tenha sido a negatização dos oogramas para ovos vivos do *S. mansoni* com o tempo mínimo de quatro me-

ses após o término da terapêutica, quase todos os pacientes também se submeteram à biopsia retal no período entre o primeiro e segundo mês. Nesta faixa de observação, dos 112 pacientes tratados, em 98 foi possível a realização de oogramas logo após tratamento. Contudo, 86 pacientes atingiram o período mínimo de quatro meses, considerado como critério de cura. Os 13 pacientes restantes se desinteressaram pela avaliação.

Assim, dos 86 pacientes controlados, conforme as normas preconizadas pela metodologia apresentada, 53 (61,7%) apresentaram ovos vivos do parasito e apenas 33 (38,3%) mantiveram os oogramas negativos para ovos do *S. mansoni*. Todavia, cumpre registrar que, dos 53 pacientes não curados, os oogramas realizados entre o primeiro e o segundo mês após a terapêutica, 36 já evidenciavam ovos vivos, do parasito, que se mantiveram positivos nos oogramas subsequentes. Os demais 17 pacientes só evidenciaram ovos viáveis do parasito após o quarto mês de controle. Destes, vale registrar que nove casos apresentaram entre o primeiro e segundo mês após a terapêutica, oogramas negativos para ovos vivos do *S. mansoni*, mas, tornaram-se positivos, após o quarto mês, período considerado como mínimo para avaliação da cura parasitológica.

Com o objetivo de encontrar possível resposta para esses fatos, selecionamos um grupo de pacientes infectados pelo *S. mansoni*, constituído de adultos, e estudamos a atividade esquistossomicida da oxamniquine através do oograma quantitativo por biopsia de mucosa retal, fazendo-se os oogramas antes de iniciar-se a terapêutica e depois de seu término, conforme as normas estabelecidas por CUNHA & CARVALHO⁵. A observação da Tabela II permite-nos afirmar que a oxamniquine é substância ativa na esquistossomose mansoni humana, já que os controles pós-tratamento imediato mostraram, em todos os cinco pacientes, um C.V. > 60%. Todavia, analisando os oogramas pós-tratamento, verificamos, em número reduzido, a permanência de ovos vivos do parasito, incluindo os imaturos, em controles superiores a 18 dias após a terapêutica. Somente em um caso (n.º 2), houve interrupção completa da oviposição, mas com retorno dos ovos vivos no controle subsequente. Isso nos revela que a oxamniquine, analisada pelo oograma quantitativo, embora seja substância ativa, possui atividade parcial, reduzindo a oviposição pela diminuição da população de parasitos, mas permanecendo outros, que garantem em pequena escala a atividade da helmintíase.

Em vista desses dados, analisados pelo oograma quantitativo imediatamente após a terapêutica, podemos concluir: a) a avaliação terapêutica da oxamniquine na esquistossomose mansoni humana pelo método do oograma por biopsia de mucosa retal, realizada em pacientes adultos, portadores da forma hepato-intestinal da helmintíase, na dose única de 15 a 18 mg por via oral, revelou um percentual de curas de apenas 38,3%, para 61,7% de recidivas; b) a oxamniquine possui atividade terapêutica frequentemente parcial na esquistossomose mansoni humana, reduzindo a oviposição, mas não a interrompendo totalmente, o que explicaria o baixo percentual de curas que temõs conseguido; c) já que a oxamniquine se mostrou ativa na terapêutica da esquistossomose mansoni, poder-se-ia estudar novo plano de administração do medicamento, seja aumentando-se a dose por kg de peso, seja repetindo-a por vários dias, confrontando-se tal conveniência com os eventuais efeitos tóxicos do medicamento.

De qualquer forma, todos esses fatos vêm demonstrar, segundo nossa opinião, que a te-

rapêutica específica da esquistossomose está ainda longe do ideal e, muito menos representa a oxamniquine medicamento de valor para a terapêutica da mansoniase.

SUMMARY

Therapeutic evaluation of oxamniquine in human Manson's schistosomiasis by the oogram technique

This paper deals with the results of the treatment of 113 adult patients infected by the *Schistosoma mansoni*. All of them presented the hepato-intestinal form of Manson's Disease, and in general, a heavy infection, and were early removed from the endemic focus. They were treated with the preparation of oxamniquine, acquired directly in the drugstores, in a single dose of 15 to 18 mg per kg body weight, by oral route.

For evaluation of the efficacy of the drug, the Author used the oogram technique by rectal mucosa biopsy, performed before and between the fourth and eighth months after the treatment.

It was found a low percentage of parasitological cure (38.3%) and the relapse rate was 61.7%.

The Author analyzes and comments the results of the oogram quantitative technique performed in five patients treated with the oxamniquine and based on the use of this technique, makes an attempt to explain the different quantitative results obtained in the material.

In conclusion, the Author believes that ideal therapy of Manson's Schistosomiasis is very distant and the oxamniquine is not yet a drug of value in the treatment of human infection of *Schistosoma mansoni*.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BAXTER, S. A. & RICHARDS, H. C. — Schistosomídeos. Part. I. Derivatives of 2-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *J. Med. Chem.* 14: 1033-1042, 1971.
2. CANÇADO, J. R.; CUNHA, A. S.; CARVALHO, 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.
3. COURA, J. R.; ARGENTO, C. A.; FIGUEIREDO, N.; WANKE, B. & QUEIROZ, G. C. — Experiência com a oxamniquine — UK 4271 — no tratamento da esquis-

- tossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 126-131, 1973.
4. COUTINHO, A.; DOMINGUES, A. L. C. & BONFIM, J. R. — Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 104-119, 1973.
 5. CUNHA, A. S. & CARVALHO, D. G. — Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8: 113-121, 1966.
 6. FOSTER, R.; MESMER, E. T.; CHEETHAM, B. L. & KING, D. F. — The control of immature *Schistosoma mansoni* in mice by UK — 3883, a novel 2-aminomethyl tetrahydroquinoline derivative. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 65: 221, 1971.
 7. KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A. & ZICKER, F. — Novos ensaios clínicos com a oxamniquine, um novo agente esquistossomicida. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 120-125, 1973.
 8. KATZ, N.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A.; ZICKER, F. & PELLEGRINO, J. — Clinical trials with oxamniquine by oral route, in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 371-377, 1976.
 9. NEVES, J. & CUNHA, A. S. — *Esquistossomose Mansoni*. In Diagnóstico e tratamento das doenças infectuosas e parasitárias. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, Cap. 68, págs. 758-789, 1978.
 10. PEDRO, R. J.; AMATO NETO, V.; FREDI, N. A.; BERTAZZOLI, S. B. & DIAS, L. C. S. — Tratamento da esquistossomose mansônica por meio da oxamniquine, usada pela via intramuscular: Informações preliminares. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 148-152, 1973.
 11. PRATA, A.; FIGUEIREDO, J. F. M.; BRANDT, P. C. & LAURIA, L. — Oxamniquine em dose única intramuscular no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 132-142, 1973.
 12. RICHARDS, H. C. & FOSTER, R. — A new series of 2-aminomethyltetrahydroquinoline derivative displaying schistosomicidal activity in rodents and primates. *Nature (London)* 222: 581-582, 1969.
 13. SILVA, L. C.; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D. A. F.; ALQUEZAR, A. S. & MONTEIRO, A. A. — Oxamniquine (UK 4271) no tratamento da esquistossomose mansônica em área não-endêmica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 143-147, 1973.
 14. SILVA, L. C.; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D. A. F.; ALQUEZAR, A. S.; PUNSKAS, J. A. & RAIA, S. — Clinical trials with oral oxamniquine (UK 4271) for the treatment of mansonian schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 103-109, 1974.

Recebido para publicação em 30/6/1980.