

# ESTUDO DA AÇÃO TERAPÊUTICA DA DITIAZANINA NA ESTRONGILOIDOSE E NA TRICOCEFALOSE HUMANA

MARCELO OSWALDO ÁLVARES CORRÊA (\*)

A estromgiloidose e a tricocefalose são duas parasitoses largamente disseminadas pelo mundo, calculando Stoll que existam 335 milhões de pessoas parasitadas pelo *Trichocephalus trichiurus* e 35 milhões pelo *Strongyloides stercoralis*; evidentemente, são números de valor muito relativo pois que a incidência das helmintoses varia, no mesmo local, com o método de exame empregado. Em particular, no que concerne ao *Strongyloides stercoralis*, apresenta real valor a incidência obtida pelo exame das fezes através ou do método de Baermann adaptado à extração de larvas das fezes, COUTINHO, CAMPO & AMATO (1951) ou do método de RUGAI e col. (1954), técnica esta cujos resultados se superpõem aos daquela, conforme demonstraram AMATO NETO, CORRÊA & FLEURY (1957). Evidentemente, o mesmo se diga em relação aos contrôles fecais posteriores à administração de determinada droga; como esta regra fundamental não é observada pela maioria senão a totalidade dos autores estrangeiros, segue-se que as conclusões que se referem ao valor terapêutico da droga em questão, não correspondem à realidade

No quadro adiante reproduzido, extraído de publicação de COUTINHO e col. (1951), podem-se apreciar os resultados obtidos em 176 indivíduos por quatro métodos diferentes de pesquisa de larvas:

C A S O S	Número	Porcentagem
1 — Revelados pelo exame direto .....	62	32,22
2 — Revelados pela placa de Petri .....	114	64,77
3 — Revelados pela sedimentação .....	117	66,47
4 — Revelados pelo Baermann .....	160	90,90

(\*) Médico-chefe da Secção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz.  
Recebido para publicação em 14 de novembro de 1958.

O método da sedimentação em copo é, pois, o que mais se aproxima do método de Baermann modificado; eis porque, feita a devida ressalva, alinhamos, no quadro seguinte, os números referentes à incidência do *Strongyloides stercoralis* obtidos nos diferentes Laboratórios Regionais e no Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz, durante o ano de 1958, através do método da sedimentação em copo; êstes dados poderão quiçá ilustrar a distribuição da estrogiloidose em nosso Estado.

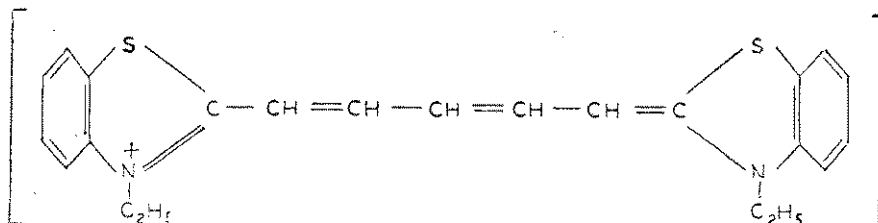
#### INCIDÊNCIA DE *S. STERCORALIS*

LOCALIDADE	N.º de amostras examinadas	N.º de exames positivos	Porcentagem
Capital .....	15.215	1.237	8,13
Santos .....	18.296	123	0,68
Ribeirão Preto .....	11.643	1.267	10,90
Campinas .....	16.155	54	0,28
Taubaté .....	7.508	1.028	13,36
Bauru .....	7.986	1.433	17,49
Botucatu .....	4.027	119	2,95
São José do Rio Preto .....	6.925	1.078	5,16
Presidente Prudente .....	9.625	869	9,02
Itapetininga .....	5.814	62	1,06

Desnecessário se torna acentuar a extensão da estrogiloidose humana entre nós, a gravidade das manifestações clínicas que acarreta e a importância que assume, para o médico clínico, o aparecimento de uma droga que realmente cure a parasitose, como é o caso do iodeto de ditiazanina que tivemos a oportunidade de experimentar. O mesmo se diga com relação aos casos humanos de parasitismo pelo *Trichocephalus trichiurus*, que, entre nós — ao que nos parece — não oferecem a gravidade verificada na América Central, nas Antilhas e no Chile (BASNUEVO, 1952); todavia, é a parasitose largamente disseminada particularmente entre os escolares. Em 55.764 exames realizados entre escolares da Capital, de 1943 a 1952, pelo método de Willis, CORRÊA e col. (1954) encontraram a incidência de 42,83% para o *Trichocephalus trichiurus* e 40,21% para o *Ascaris lumbricoides*.

Agradecemos à chefia dos Laboratórios Regionais o fornecimento dos dados pedidos.

A droga em estudo é o iodeto de 3,3', dietiltiadicarbocianina e possui a seguinte fórmula estrutural:



Os primeiros estudos efetuados demonstraram a atividade anti-helmíntica dos derivados da cianina contra o *Litosomoides carinii*, parasito do rato do algodão, pois que, em concentrações extremamente baixas ( $5 \times 10^{-8}$  M), produzem acentuada diminuição do consumo de oxigênio do verme adulto, associada a aumento compensador da glicólise. Por conseguinte, é possível que os derivados da cianina exerçam sua ação quimioterapêutica através da inibição dos sistemas enzimáticos relacionados ao metabolismo oxidativo.

Estudos recentes revelaram que em outro helminto, o *Trichuris vulpis*, as reações metabólicas anaeróbias são inibidas pelos derivados da cianina. Desta maneira, a ação anti-helmíntica dos derivados da cianina pode ser explicada quer através da inibição do metabolismo oxidativo quer através da inibição do metabolismo anaeróbio.

FRYE e col. (1957), em estudos preliminares, obtiveram altas porcentagens de curas em portadores de *Trichocephalus trichiurus* tratados pela ditiazanina; a infestação foi completamente eliminada em 14 de 16 pacientes que receberam 200 mg da droga em dragéias entéricas, 3 vezes por dia, durante 5 dias. Doze de dezessete outros (71%) pacientes foram curados com uma dose menor, de 200 mg duas vezes por dia, durante 5 dias. Os vermes estavam mortos e parcialmente corados pela droga quando eliminados durante o período de tratamento.

SWARTZWELDER e col. (1957) trataram 164 adultos portadores de tricocefalose com ditiazanina na posologia de 200 mg três vezes por dia, durante um, dois, três e cinco dias.

As porcentagens de cura obtidas foram: tratamento de um dia, 3%; de dois dias, 24%; de três dias, 77% e de cinco dias, 97%.

Em casos de alta infestação humana pelo *T. trichiurus*, a ditiazanina demonstrou dramática ação, como no caso relatado por SWARTZWELDER (1957), de uma criança hospitalizada em estado de

coma, emaciada, desidratada e inconsciente depois de disenteria de longa duração devida à infestação maciça pelo *T. trichiurus*. As fezes continham 412.800 ovos por grama. Administrada a ditiazanina, houve eliminação de 3.162 vermes adultos, com melhora dramática da sintomatologia e posterior restabelecimento da criança.

SWARTZWELDER e col. (1957) relataram o animador resultado de suas pesquisas sobre a ação terapêutica da ditiazanina nos portadores de infestação pelo *Strongyloides stercoralis*; como critério de cura utilizaram o exame de numerosas amostras de fezes por várias técnicas e o exame do fluido duodenal obtido por entubação. Trataram 18 pacientes com a posologia de 200 mg em dragéias entéricas, administradas três vezes por dia, duas horas após as refeições, em períodos de cinco ou de vinte e um dias; obtiveram o total de 16 curas ou seja, 89% de sucesso terapêutico.

Em publicação ulterior, ainda SWARTZWELDER e col. (1958) obtiveram a cura de 16 dentre 21 pacientes portadores de estrogiloidose. Ainda SWARTZWELDER e col. (1957) administraram ditiazanina na posologia de 200 mg, três vezes por dia, depois das refeições, durante 5 dias, a 20 meninos, cujas idades variavam de 8 a 13 anos, portadores de *Enterobius vermicularis*. O controle do tratamento foi efetuado através de sete consecutivos "swabs" anais segundo a técnica do celofane adesivo, patenteando-se a cura parasitológica na totalidade dos casos (100%). Em subsequente estudo, a 15 meninos com enterobíase foi administrada a mesma droga na posologia reduzida de 100 mg, três vezes por dia, durante cinco dias, ainda com 100% de curas parasitológicas. Em apenas três pacientes registraram-se náuseas e vômitos.

Recentemente, WAGNER e col. (1958), em 64 pacientes, utilizaram dois tipos de posologia da ditiazanina; no primeiro, administraram 200 mg, 3 vezes por dia, durante 4 dias; no segundo, 300 mg, 3 vezes por dia, durante 3 dias.

Os resultados obtidos são demonstrados pelo seguinte quadro:

HELMINTOS	Casos tratados e controlados	N.º de casos negativos	Porcentagem
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	22	22	100,0
<i>Trichocephalus trichiurus</i> ...	5	5	100,0
Ancilostomídeo .....	16	3	18,7
<i>Hymenolepis nana</i> .....	23	10	43,5
<i>Taenia</i> sp. ....	6	6	100,0
<i>Enterobius vermicularis</i> .....	3	3	100,0
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	1	1	100,0

32,8% dos pacientes queixaram-se de náuseas e 24,7%, de náuseas e vômitos.

### MATERIAL E MÉTODOS

O objetivo primordial inicial desta pesquisa foi o de verificar o efeito terapêutico do iodeto de ditiazanina sobre casos humanos de estrombiloidose e de tricocefalose. As referências aos outros helmintos parasitos devem-se às associações poli-helmínticas encontradas no material em estudo.

Todos os casos tratados não eram hospitalizados, a maioria pertencendo à clínica particular e ao grupo etário de 14 anos para cima.

Foram experimentados dois esquemas de tratamento: no primeiro, a dose diária era de 600 mg, divididos em três tomadas, duas horas após a refeição matinal, o almoço e o jantar, durante sete dias. No segundo esquema, a dose diária era de 300 mg, divididos em 3 tomadas, duas horas após as refeições, durante sete dias.

Os exames de fezes para controle de tratamento obedeciam às seguintes técnicas:

- 1 — Método de Rugai e col. para pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis*
- 2 — Método de Hoffmann, Pons e Janer
- 3 — Método de Willis

Os exames de controle se estenderam dentro de um prazo variável de 5 a 48 dias depois do último dia de tratamento e nunca foram feitos em menos de três amostras em cada caso tratado.

### RESULTADOS

Nos quadros n.º 1 e n.º 2 estão tabulados os resultados do tratamento das diversas parasitoses efetuado, respectivamente, de acordo com o esquema de 600 mg e de 300 mg da droga por dia.

#### QUADRO N.º 1

*Esquema de 600 mg diários*

NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS: 18

HELMINTOS	Casos tratados e controlados	N.º de casos negativos	Porcentagem
<i>Strongyloides stercoralis</i> . . . . .	15	15	100,0
<i>Trichocephalus trichiurus</i> . . . . .	11	9	81,8
<i>Ascaris lumbricoides</i> . . . . .	7	5	71,4
<i>Necator americanus</i> . . . . .	2	2	100,0
<i>Hymenolepis nana</i> . . . . .	1	1	100,0

Apresentaram sintomas de intolerância ao medicamento oito pacientes, a saber: náuseas e vômitos: 5 pacientes; diarreia: 3 pacientes.

A medicação prosseguiu em todos os pacientes até completar 7 dias de tratamento.

### QUADRO N.º 2

*Esquema de 300 mg diários*

NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS: 19

HELMINTOS	Casos tratados e controlados	N.º de casos negativos	Porcentagem
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	17	16	94,1
<i>Trichocephalus trichiurus</i> ...	7	7	100,0
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	2	0	0
<i>Necator americanus</i> .....	2	1	50,0
<i>Hymenolepis nana</i> .....	2	1	50,0

Apresentaram sintomas de intolerância ao medicamento 5 pacientes, a saber: quatro acusaram vômitos e um, vômito e diarreia. Em todos a medicação prosseguiu até completar sete dias.

No quadro n.º 3 figuram os resultados totais, abstração feita da posologia seguida:

### QUADRO N.º 3

TOTAL DE PACIENTES TRATADOS: 37

HELMINTOS	Casos tratados e controlados	N.º de casos negativos	Porcentagem
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	32	31	96,8
<i>Trichocephalus trichiurus</i> ...	18	16	89,0
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	9	5	55,5
<i>Necator americanus</i> .....	4	3	75,0
<i>Hymenolepis nana</i> .....	3	2	66,6

Apresentaram sintomas discretos de intolerância 13 pacientes (37,1%), os quais não impediram que a medicação prosseguisse. Deve-se registrar que 3 outros pacientes não conseguiram tolerar a medicação interrompendo o tratamento no 1.º, 3.º e 4.º dias.

Verifica-se, pelo exame dos quadros demonstrativos, que a dose de 300 mg diários, mantendo índice praticamente idêntico de curas parasitológicas é, logicamente, melhor tolerada pelos pacientes, devendo ser, pois, a posologia indicada.

Os índices de cura parasitológica obtidos, de 96,8% e de 89% respectivamente, para o *Strongyloides stercoralis* e o *Trichocephalus trichiurus*, dizem com eloquência do alto valor da ditiazanina como anti-helmíntico, particularmente em se considerando que justamente contra êsses parasitos o arsenal terapêutico se apresentava desprovido de recursos. Com efeito, a violeta de genciana não merecia o galardão que se lhe atribuía de ser a droga específica no combate à estrongiloidose humana, como o demonstraram entre nós COUTINHO e col. (1954). Quanto à tricocefalose, o melhor tratamento que se conhecia era pouco prático e de difícil aplicação pois consistia na aplicação de enemas de hexilresorcinol, segundo as técnicas preconizadas por JUNG (1951), BASNUEVO (1952) e JUNG (1954) e referidas por CORRÊA (1955).

Com referência às demais helmintíases, é óbvio que nada se pode concluir em vista do pequeno número de observações realizadas; é de se assinalar, apenas, que em dois pacientes medicados e que eliminavam anéis de *Taenia sp.* não se observou efeito terapêutico algum. WAGNER e col. (1958) referem 6 casos de teníase que consideraram curados, segundo se depreende da leitura de seu trabalho, pelo fato de se tornar negativo o exame das fezes para ovos de *Taenia*. Tal critério é falho pois que a pesquisa de ovos dêste cestódio, no exame parasitológico de fezes, revela porcentagem dos casos bem menor do que a obtida pela pesquisa de anéis — ou referência de eliminação de anéis — ou pelo exame microscópico do esfregaço anal pelo celofane adesivo.

## RESUMO

Foram tratados 37 pacientes, dos quais 32 eram portadores de *Strongyloides stercoralis* e 18 de *Trichocephalus trichiurus*, pela ditiazanina (iodeto de 3,3' dietiltiadicarbocianina), segundo dois esquemas posológicos: 100 mg três vezes por dia, durante 7 dias e 200 mg, três vezes por dia, durante 7 dias.

O critério de cura consistiu na negativação do exame de fezes, efetuado segundo as técnicas de Rugai e col., da sedimentação em copo de Hoffmann, Pons & Janer, e do método de Willis; foram examinadas três amostras diferentes, no período compreendido

entre o 5.<sup>o</sup> e o 48.<sup>o</sup> dia após o término da medicação. De 37 pacientes tratados, 13 apresentaram náuseas, vômitos ou diarreia, sintomas êstes que desapareceram com o prosseguimento da medicação.

Sendo melhor tolerado e fornecendo praticamente o mesmo resultado terapêutico, o esquema de 100 mg três vêzes por dia, durante 7 dias, seria o preferido para uso corrente na clínica.

### SUMMARY

#### A STUDY ON THE THERAPEUTIC ACTION OF DITHIAZANINE IN HUMAN STRONGYLOSIS AND TRICHOCEPHALOSIS

Thirty-seven patients with *Strongyloides stercoralis* (32 cases) and with *Trichocephalus trichiurus* (18 cases) were treated with dithiazanine (3,3' diethylthiadicarbocyanine iodide) in two dosage schedules: 100 mg three times a day, for 7 days, and 200 mg three times a day, for 7 days. Criterium for cure was negative laboratory tests of the feces, performed according to Rugai *et al's* technic, Hoffmann, Pons and Janer's cup sedimentation, and Willis' methods. Three different samples were tested from the 5<sup>th</sup> to the 48<sup>th</sup> day after the end of therapy. Among 37 treated patients, 13 presented nausea, vomiting or diarrhea, but these symptoms disappeared with continuation of treatment. The schedule of 100 mg three times a day, for 7 days, is better endured by the patients and gives similar therapeutic results. It should be preferred for current clinical use.

### BIBLIOGRAFIA

AMATO NETO, V., M. O. A. CORRÊA & G. C. FLEURY — 1957 — Estudo sôbre o valor do método de Rugai, Mattos e Brisola na pesquisa de larvas de nematóides nas fezes. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 17:33-38.

BASNUEVO, J., O. COWLEY, F. SOLONGO, E. BLANCO-ROBASSE & R. ACHKAR — 1952 — Eine neue Art von Behandlung der Trichocephalialis. *Z. Tropenmed. u. Parasit.*, 3:371-374.

CORRÊA, M. O. A. — 1955 — Recentes aquisições em terapêutica anti-helmíntica. *Resen. clin.-cient.*, 24:193-197.

CORRÊA, M. O. A., G. C. FLEURY, Y. N. DUARTE & R. A. BUENO — 1954 — Considerações sôbre alguns aspectos das helmintoses em nosso meio escolar. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 14:27-31.

COUTINHO, J. O., R. CAMPOS & V. AMATO NETO — 1951 — Notas sôbre o diagnóstico e prevalência da estrogiloidose em São Paulo. *Rev. clin. São Paulo*, 27: 1-10.

COUTINHO, J. O., J. CROCE, R. CAMPOS, V. AMATO NETO & L. C. FONSECA — 1954 — Contribuição para o conhecimento da estrogiloidiase humana em São Paulo. *Folia clin. biol., São Paulo*, 21:93-120.



FRYE, W. W., C. SWARTZWELDER, R. LAMPERT, S. H. ABADIE & C. B. CARSON JR. — 1957 — An effective trichuricide suitable for oral administration. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 6:890-893.

JUNG, R. C. & P. C. BEAVER — 1951 — Clinical observations on *Trichocephalus trichiurus* (whipworm) infestation in children. *Pediatrics*, 8:548-557.

JUNG, R. C. — 1954 — Use of a hexylresorcinol tablet in the enema treatment of whipworm infection. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 3: 918-921.

RUGAI, E., T. MATTOS & A. P. BRISOLA — 1954 — Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes — modificação do método de Baermann. *Rev. Inst. Adolfo Lutz.*, 14:5-8.

SWARTZWELDER, J. C., J. P. MUHLEISEN, S. H. ABADIE, W. W. FRYE, C. A. JONES, P. E. ROBERTSON & J. F. HEBERT — 1958 — Therapy of strongyloidiasis with dithiazanine. *Arch. intern. Med.*, 101:658-661.

SWARTZWELDER, J. C., W. W. FRYE, J. P. MUHLEISEN, J. H. MILLER, R. LAMPERT, A. P. CHAVARRIA, S. H. ABADIE, S. O. ANTONY & R. W. SAPPENFIELD — 1957 — Dithiazanine, an affective broad-spectrum anthelmintic. *J. Amer. med. Ass.*, 165:2063-2067.

WAGNER, E. D., F. R. LEMON & H. S. BURNETT — 1958 — The use of diathiazanine in the treatment of helminthiasis in Mexican Farm Laborers. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 7:600-602.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34