

Adotamos o seguinte critério para inclusão dos pacientes no estudo:

- a) ter mais de cinco anos de idade;
- b) ter exame de fezes positivo para *S. stercoralis* e/ou *T. trichiurus* e pelo menos outro helminto;
- c) não apresentar condições ou doenças que pudessem desaconselhar o ensaio, tais como, hepatopatia, nefropatia, alcoolismo, desnutrição acentuada, doença mental, cardiopatia, úlcera gastroduodenal, gravidez ou hipersensibilidade a drogas.

Após o exame clínico de cada paciente, colhíamos material para exame parasitológico em dias diferentes. O material constava de três amostras de fezes e de três fitas gomadas aplicadas nas margens do ânus. Os exames parasitológicos foram processados no Núcleo

de Medicina Tropical e Nutrição, da Universidade de Brasília, e consistiram no seguinte:

- a) contagem de ovos de *Ascaris lumbricoides*, *Trichocephalus trichiurus* e ancilostomídeos pelo método de Kato, modificado por Katz¹⁰,
- b) pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis* pelo método de Baermann - Morais¹² e pesquisa de ovos de *E. vermicularis* pelo método de Graham⁹.

Atendendo a composição dos medicamentos, subdividimos o grupo A em dois subgrupos (A1 e A2). No subgrupo A1, demos o medicamento sob a forma de suspensão oral ou comprimidos. Cada 5ml da suspensão oral encerra 100mg de mebendazol e 250mg de tiabendazol e cada comprimido contém 100mg de mebendazol e 500mg de tiabendazol. A posologia total, tomada em duas vezes ao dia, durante dois dias, foi a seguinte:

até 25kg (\pm 5-7 anos)	10 a 20 ml
de 20 a 30kg (\pm 7 a 10 anos)	4 comprimidos
de 31 a 45kg (\pm 11 a 15 anos)	6 comprimidos
acima de 45kg (acima de 15 anos)	8 comprimidos

Tratamos 30 doentes com *E. vermicularis*, 41 com *S. stercoralis*, 158 com *T. trichiurus*, 123 com *A. lumbricoides* e 67 com ancilostomídeos.

No subgrupo A2, administramos o medicamento, também sob a forma de suspensão

oral ou comprimidos, mas 5ml ou 1 comprimido continham 100mg de mebendazol e 166mg de tiabendazol. A posologia total, dada em duas vezes ao dia, durante três dias, foi a seguinte:

até 30kg (\pm 5 a 10 anos)	30 ml
de 31 a 45kg (\pm 11 a 15 anos)	6 comprimidos
acima de 45kg (acima de 15 anos)	12 comprimidos

No subgrupo A2, tratamos 28 doentes com *E. vermiculares*, 37 com *S. stercoralis*, 123 com *T. trichiurus*, 97 com *A. lumbricoides* e 46 com ancilostomídeos.

Incluimos cada centro em um dos dois subgrupos pela randomização. No final, 201 doen-

tes ficaram no subgrupo A1 e 174 no subgrupo A2. Dos 375 pacientes tratados, 223 eram do sexo masculino, 150 do feminino e dois não especificados. Quanto à cor havia 136 brancos, 82 pretos, 154 pardos e três não especificados. A idade dos pacientes era a seguinte:

abaixo de 5 anos:	3 pacientes
5-9 anos:	99 pacientes
10-19 anos:	75 pacientes
20-29 anos:	73 pacientes
30-39 anos:	54 pacientes
40-49 anos:	38 pacientes
acima de 49 anos:	31 pacientes
idade não especificada:	2 pacientes

Com relação ao peso dos pacientes havia 53 pesando menos de 20 quilos, 66 entre 20-29 quilos, 33 entre 30-39 quilos, 54 entre 40-49 quilos, 82 entre 50-59 quilos, 67 entre

60-69 quilos, 16 entre 70-79 quilos e quatro pesando mais de 80 quilos.

O número de ovos por grama de fezes dos pacientes tratados era o seguinte:

	menos de 100	100-249	250-499	500-999	mais de 999
<i>Trichocephalus</i>	64	42	38	41	76
<i>Áscaris</i>	23	8	15	8	143
Ancilostomídeos	49	15	10	7	24

Avaliamos a tolerância ao medicamento através de perguntas procurando não referir-se especificamente a nenhuma manifestação. Em caso de menção de reações de toxicidade ou de efeitos colaterais procuramos obter informações mais completas sobre sua natureza, intensidade, início e término. Consideramos as queixas como de leve, moderada ou severa intensidade.

O controle de cura constou de quatro exames executados no período de uma a quatro semanas após o tratamento, nas mesmas condições dos três exames antes do tratamento e já referidos. Para cada helmintose havia menos de uma dezena de pacientes que fizeram dois ou três exames de controle ao invés dos quatro programados. Quando se obteve somente

um exame pós-tratamento o paciente foi excluído na avaliação da cura. Isto sucedeu com 19 doentes com enterobiose, 7 com estrogiloidose, 20 com tricocefalose, 20 com ascarioidose e 27 com ancilostomose.

GRUPO B — O grupo B foi constituído por 45 doentes, do sexo masculino, com idade entre 17 e 20 anos e pesando entre 49 e 73 quilos. Nenhum deles era portador de enterobiose e havia 26 com estrogiloidose, 41 com tricocefalose, 16 com ascarioidose e 37 com ancilostomose.

O número de ovos por grama de fezes era o seguinte:

	menos de 100	100-249	250-499	500-999	acima de 999
<i>Trichocephalus</i>	5	7	9	15	7
<i>Áscaris</i>	—	2	4	1	9
Ancilostomídeos	14	5	8	4	8

Como no grupo A, fizemos o tratamento com os dois medicamentos, constituindo-se assim dois subgrupos (B1 e B2). No subgrupo B1, tratamos 12 pacientes com estrogiloidose, 21 com tricocefalose, oito com ascarioidose e 17 com ancilostomose. No subgrupo B2, tratamos 14 doentes com estrogiloidose, 20 com tricocefalose, oito com ascarioidose e 20 com ancilostomose. No grupo B, ao contrário do grupo A, fizemos a avaliação da tolerância através resposta a um questionário contendo uma lista de manifestações de toxicidade e efeitos colaterais. Analisamos as queixas quanto a sua intensidade, do mesmo modo que no grupo A.

Fizemos o controle de eficácia terapêutica do mesmo modo como o do grupo A. No grupo B, ao contrário do sucedido no grupo A, todos os pacientes foram internados e vistos pelos mesmos investigadores, e a medicação foi dada na boca. Além disto, na semana anterior ao tratamento e no dia imediato ao término do mesmo realizamos os seguintes exames de laboratório: dosagem de hemoglobina, contagem global e específica dos leucócitos e das hemácias, eletrocardiograma, exame de sedimento e pesquisa de elementos anormais na urina, determinação das transaminases, glutâmico-oxalocética e pirúvica, da

fosfatase alcalina, da creatinina, das bilirrubinas e das proteínas no sangue. Todos os pacientes fizeram quatro exames de fezes como controle de cura.

RESULTADOS

GRUPO A — A avaliação da tolerância aos medicamentos mostrou que no subgrupo A1 135 (70%) dos pacientes não mencionaram queixa alguma, em comparação com 128 (74%) do subgrupo A2. As queixas referidas foram leves em 34 (18%) doentes do subgrupo A1 e em 27 (15%) do A2, moderadas em 16 (8%) do subgrupo A1 e 12 (7%) do A2 e severas em 8 (4%) doentes do subgrupo A1 e em sete (4%) do A2. No subgrupo A1 as queixas duraram um dia em 36 pacientes, dois dias em 16 e mais de dois dias em oito. No subgrupo A2 a duração foi de um dia em 22 pacientes, dois dias em quatro e mais de dois dias em 20.

No controle de cura do subgrupo A1 os exames de fezes (Tabela I) tornaram-se negativos em 21 dos 22 pacientes com enterobiose (95%), em 26 dos 38 com estrogiloidose (68%), em 92 dos 147 com tricocefalose (63%), em 85 dos 116 com ascarioidose (72%) e em 36 dos 63 com ancilostomose (57%).

TABELA I

DOENTES COM EXAMES DE FEZES NEGATIVOS APÓS O TRATAMENTO COM
MEBENDAZOL (5ml OU UM COMPRIMIDO = 100mg) + TIABENDAZOL
(5ml = 250mg OU UM COMPRIMIDO = 500mg) (SUBGRUPO A1)

HELMINTOSE	DOENTES		
	CONTROLADOS Nº	NEGATIVOS Nº	PÓS-TRATAMENTO %
ENTEROBIOSE	22	21	95
ESGRONGILOIDOSE	38	26	68
TRICOCEFALOSE	147	92	63
ASCARIDIOSE	116	85	73
ANCILOSTOMOSE	63	36	57

Nos pacientes não curados houve redução acentuada dos ovos nas fezes em 81% dos pacientes com tricocefalose, em 65% com ascaridiose e em 18% com ancilostomose, redução moderada em 4% com tricocefalose, em 6% com ascaridiose e em 18% com ancilostomose, redução leve em 7% com ancilostomose e nenhuma redução em 15% com tricocefalose, em 29% com ascaridiose e em 55% com ancilostomose.

No subgrupo A2 houve negatificação dos exames de fezes após o tratamento (Tabela II) em 16 dos 17 pacientes com enterobiose (94%), em 25 dos 33 com estrongiloidose (76%), em 77 dos 114 com tricocefalose (68%), em 62 dos 84 com ascaridiose (74%) e em 23 dos 42 com ancilostomose (55%). Nos pacientes não curados houve redução

acentuada no número de ovos nas fezes em 64% dos pacientes com tricocefalose, em 71% com ascaridiose e em 40% com ancilostomose, redução moderada em 17% com tricocefalose, em 5% com ascaridiose e em 15% com ancilostomose, redução leve em 3% com tricocefalose, em 5% com ascaridiose, em 5% com ancilostomose e nenhuma redução em 17% com tricocefalose, em 19% com ascaridiose e em 40% com ancilostomose.

Considerando-se os resultados de acordo com a procedência dos pacientes (Tabela III) verificamos que os percentuais de cura variaram conforme os locais onde foi feito o tratamento, sendo maiores respectivamente onde a atenção aos doentes foi maior (I) e menor onde se deu o contrário (III).

TABELA II

DOENTES COM EXAMES DE FEZES NEGATIVOS APÓS O TRATAMENTO
COM 100mg DE MEBENDAZOL + 166mg DE TIABENDAZOL, POR 5ml ou
UM COMPRIMIDO (SUBGRUPO A2)

HELMINTOSE	DOENTES		
	CONTROLADOS Nº	NEGATIVOS Nº	PÓS-TRATAMENTO %
ENTEROBIOSE	17	16	94
ESTRONGILOIDOSE	33	25	76
TRICOCEFALOSE	114	77	68
ASCARIDIOSE	84	62	74
ANCILOSTOMOSE	42	23	55

TABELA III

RESULTADOS DOS EXAMES DE FEZES, DE ACORDO COM A PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES, INDEPENDENTE DO ESQUEMA DE TRATAMENTO

HELMINTOSE	PROCEDÊNCIA	DOENTES		
		CONTROLADOS	NEGATIVOS PÓS-TRATAMENTO	
			Nº	%
ENTEROBIOSE	I	17	17	100
	II	12	11	92
	III	7	6	86
ESTRONGILOIDOSE	I	27	20	74
	II	21	15	71
	III	22	15	68
TRICOCEFALOSE	I	97	81	83
	II	54	42	77
	III	99	47	47
ASCARIDIOSE	I	84	69	82
	II	55	38	69
	III	63	40	63
ANCILOSTOMOSE	I	44	30	68
	II	18	12	67
	III	43	17	40

GRUPO B — As manifestações de toxicidade e os efeitos colaterais mais frequentes no subgrupo B1 foram tonturas, sonolência, dor abdominal, náuseas e adinamia (Tabela IV). Embora algumas queixas fossem às vezes de certa intensidade como tonturas e dores abdominais elas desapareceram completamente no dia seguinte ao término do tratamento. Em 30% dos pacientes não houve queixas.

No subgrupo B2 foram mais frequentes a dor abdominal e a diarreia (Tabela IV). Em 56% dos pacientes não houve registro de qualquer manifestação de toxicidade.

Nenhum dos dois subgrupos apresentou alterações no número de hemácia, na dosagem de hemoglobina e na determinação do hematócrito e da velocidade de sedimentação das hemácias. As alterações leucocitárias, como eosinofilia, não foram relacionadas ao tratamento. No exame de urina pós-tratamento havia traços de albumina em três pacientes em cada subgrupo, comparativamente com dois pacientes no subgrupo B1 e um no sub-

grupo B2 antes do tratamento. Em nenhum dos dois subgrupos houve alterações nas transaminases, proteinemia, creatininemia e bilirrubinemia. A fosfatase alcalina, embora ligeiramente aumentada em alguns doentes, também o era em outros antes do tratamento, nos dois subgrupos. Algumas alterações evidenciadas nos eletrocardiograma não foram relacionadas ao tratamento.

O controle de cura mostrou exames negativos no subgrupo B1 em 11 de 12 pacientes com estrongiloidose (92%), em 19 de 21 com tricocefalose (90%), em oito de oito com ascariidose (100%) e em 14 de 17 com ancilostomose (82%). No subgrupo B2 os exames foram negativos em 13 de 14 pacientes com estrongiloidose (93%) em 19 de 20 com tricocefalose (95%), em sete de oito com ascariidose (87%) e em 17 de 20 com ancilostomose (85%).

Em ambos os subgrupos os doentes não curados apresentaram acentuada redução no número de ovos, exceto em um com ancilostomose, no subgrupo B1, que apresentou redução moderada.

TABELA IV
QUEIXAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES DO GRUPO B DURANTE
O USO DA MEDICAÇÃO

QUEIXAS PACIENTES	SUBGRUPO B1	(%)	SUBGRUPO B2
TONTURAS	61		
SONOLÊNCIA	26		
DOR ABDOMINAL	26		23
NÁUSEAS	22		9
ADINAMIA	22		
DIARRÉIA	13		18
CEFALÉIA	13		4
VISTA TURVA	13		
PIROSE	9		
EXCITAÇÃO	9		
SUDORESE	9		4
SENSAÇÃO DE MAL ESTAR	9		
AMNESIA	4		
SALIVA ESPESSA	4		
SABOR AMARGO	4		
PELE FRIA	4		
DEFORMAÇÃO DAS LETRAS	4		

COMENTÁRIOS

Houve discrepância nos resultados provenientes dos diferentes locais onde foi feito o ensaio. Independentemente do esquema terapêutico, as percentagens de cura foram mais elevadas quando os doentes permaneceram internados, permitindo que a tomada do medicamento fosse assistida pelo médico. Nos doentes-ambulatoriais (Tabela III) as percentagens de cura foram maiores conforme o grau de vigilância e de atenção prestadas ao ensaio clínico.

Quando devidamente administrado, a associação do mebendazol com o tiabendazol, em qualquer das duas formulações usadas, neste ensaio, negativa os exames de fezes em cerca de 90-95% dos pacientes com enterobiose, strongiloidose, tricocefalose e ascaridiose e entre 80-90% com ancilostomose.

Quanto à comparação sobre a eficácia das duas formulações usadas não houve diferença entre elas. Com respeito à sua tolerância, a associação com menor quantidade de tiabendazol produziu menos efeitos colaterais e reações de toxicidade. Por outro lado há vantagem em se poder tomar a medicação em

dois dias ao invés de em três. Para o tratamento em massa, a necessidade de tomar a medicação duas vezes ao dia, durante dois ou três dias, representa séria limitação.

NOTA

Participaram do trabalho os seguintes médicos: Adib Dechoum, Aletício Afonso dos Santos, Antonio Carlos Fantini, Antonio Prestes Neto, Armando Vasconcellos Pessoa, Eliana Terra de Souza Pinto, Fernando A.S. Werneck Cortes, Heitor Coutinho, Hermann Alexandre V. von Tiesenhausen, Ivan da Costa, João Luiz Pereira, José Augusto P. Guimarães, José Maria Ribeiro Bastos Filho, Lino Rodrigues, Lúcia Cristina Gomes Teixeira de Araújo, Lucia Maria Praciano Lima, Maria Dadiane Werneck, Marília Muratori, Milton Chester de Castro, Natália do Nascimento Jacob, Nereu de Almeida Junior, Renato Prandini e Tanus S. Tauk.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Antonio de Matos Tavares pelo auxílio prestado.

SUMMARY

420 patients were treated with a combination of mebendazole (5ml or one tablet equaling 100mg) and thiabendazole (various doses) given twice a day for two to three days. The following indexes of cure were obtained. Approximately 90-95% for *Enterobius*, *Strongyloides*, *Tricocephalus* and *Ascaris* and between 80-90% for hookworm. These results were in hospitalized patients with a control of cure of four examinations in a month. In outpatients the indices of cure declined related to the degree of vigilance observed in relation to drug taking.

Then the dose of thiabendazole is raised to 166mg-250mg in 5ml or 500mg in a tablet the duration of treatment can be reduced to three or two days. However more side effects are observed with this regimen.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V., RODRIGUES, M.S.M., PEDRO, R.J. & LUCAS, R.S. Tratamento da ascariíose e da tricocefalíase por meio de dose única de mebendazole. Rev. Bras. Clínic. Terap. 5: 269-272, 1976.
2. BANZON, T.C., SINGSON, C.N. and CROSS, J.H. Mebendazole treatment for intestinal nematodes in a Philippine barrio. J. Philipp Med. Ass. 52: 239-243, 1976. In Trop. Dis. Bull. 74: 246, 1977.
3. BRUGMANS, J.P., THIENPONT, C.D., VAN WINJGAARDEN, I., VANPARYS, O.F., SCHUERMANS, V.L. e LAURVERS, H.L. Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1278 subjects. Jour. Am. Med. Ass. 217: 313-316, 1971.
4. CAMPOS, R., CIMERMAN, B., CASTANHO, R.P., TORRE, M.C.C.D. e CASTILHO, V.L.P. Tratamento de helmintíases intestinais com a associação mebendazol e tiabendazol. Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 23-26, 1976.
5. CHAIA, G. e CUNHA, A.S. Therapeutic action of mebendazole (R.17.635) against human helminthiasis. Folha med. 63: 843-852, 1971.
6. CHAVARRIA, A.P., SWARTZWELDER, J.C., VILLAREJOS, V.M. e ZELEDÓN, R. Mebendazole, an effective broadspectrum anthelmintic. Am. Jour. Trop. Med. Hyg. 22: 592-595, 1973.
7. COPELMAN, H. O mebendazole no tratamento da teníase. XXV Cong. Bras. Gastroenterologia.
8. DAVIS, A. Drug treatment in intestinal helminthiasis. World Health Org. 1973.
9. GRAHAN, C.F. A device for the diagnosis of *Enterobius* infection. Am. Jour. Trop. Med. 21: 159-161, 1941.
10. KATZ, N., CHAVES, A. e PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick - smear technique in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 14: 397-400, 1972.
11. KATZ, N. e ZICKER, F. Ensaio clínico com mebendazole nas teníases. Rev. Soc. Med. Trop. 7: 225-229, 1973.
12. MORAIS, R.G. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrombilíose no Brasil. Rev. Serviço Esp. Saúde Públ. 1: 507, 1948.
13. SHIRATSUCHI, M.S., LEVI, G.C., AMATO NETO, V., AVILA, C.A., STEFANI, H.N.V., MOSTERIO, L., TSUKUMO, M.K.K., KONICHI, S.R. e CORREA, L.L. Tratamento da tricocefalíase pelo mebendazole. Resultados obtidos. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 17: 206-209, 1975.
14. SOUZA, D.W.C., SOUZA, M.S.L. e NEVES, J. Ação terapêutica do mebendazole (R.17.635) em pacientes poliparasitados. Resultados preliminares. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 15: 30-33, 1973.