

MARIA LUIZA MORETTI BRANCHINI

ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO COM PRAZIQUANTEL E OXAMNIQUINE
NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Orientador

Prof. Dr. ROGÉRIO DE JESUS PEDRO

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

CAMPINAS SP

1983

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"Somente através de uma transformação profunda na consciência dos homens é que se poderá atingir uma sociedade mais humana, menos injusta, mais digna de ser vivida, a fim de se poder realmente desfrutar com alegria do privilégio de viver, criar e conviver. E esta transformação só poderá ser obtida, a meu ver, através de um processo educacional global e renovado, que parte da base, e que mature através de gerações, e que por isso mesmo, não pode ser mais adiado."

GERALDO JORDÃO PEREIRA

À Ana e Angelo

Expressões de amor .

À Ida

Paisagem de carinho

À Ubiraci

Rodrigo

Diogo

Vidas que ensinam-me a viver.

Meu reconhecimento

" ... o fim da educação...é facilitar a mudança e a aprendizagem... facilitar a aprendizagem reside em certas qualidades de atitude que existem na relação pessoal entre o facilitador e o aprendiz."

CARL R. ROGERS

Ao Professor Dr. ROGÉRIO DE JESUS PEDRO
pela orientação e confiança

Agradeço.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos, pelo apoio que dedicou a elaboração metodológica dos textos deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Cândido de Souza Dias, pela colaboração destinada durante a execução e organização do presente estudo.

Ao Prof. Dr. Djalma de Carvalho Moreira Filho, pela estimável cooperação na análise estatística.

Ao Dr. Fernando Lopes Gonçales Junior, colega que através da ajuda na rotina do trabalho diário, facilitou-me tempo para a realização deste estudo.

À Sra. Iraci Maria Padrão Branchini Beltramini, pelo carinho dispensado a revisão da redação e ortografia dos textos deste trabalho.

Sinceramente agradeço.

ÍNDICE

	pg
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	11
3. MATERIAL E MÉTODO	12
3.1. População de estudo	12
3.2. População de participantes	12
3.3. Classificação das formas clínicas.....	14
3.3.1. Intestinal	14
3.3.2. Hepatintestinal	14
3.3.3. Hepatosplênica em fase de fibrose com pensada	14
3.3.4. Hepatosplênica em fase descompensada.	14
3.4. Caracterização da população de participantes	15
3.5. Critérios de seleção	15
3.6. Metodologia aplicada	17
3.7. Constituição dos grupos	18
3.8. Administração dos medicamentos	19
3.9. Exame clínico	20
3.10.Exames complementares	20
3.11.Critérios de cura parasitológica	22
3.12.Análise estatística	24
4. RESULTADOS	26
4.1. Efeitos colaterais	26
4.2. Eficácia terapêutica	28
4.3. Avaliação laboratorial	34
5. COMENTÁRIOS	67
6. CONCLUSÕES	81
6.1. Efeitos colaterais	81
6.2. Eficácia terapêutica.....	82
6.3. Avaliação laboratorial	83

7. RESUMO	84
8. ABSTRAT	87
9. BIBLIOGRAFIA	89
10. ANEXO	107

1- INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica constitui, sem dúvida, um dos mais sérios problemas da Saúde Pública no Brasil. Analisando-se a questão, depara-se com fatores que contribuíram para sua implantação, assim como inúmeras variáveis no plano biológico, social e econômico, que determinaram a elevada prevalência e expansão da parasitose em nosso território.

Admite-se que o ingresso e o estabelecimento da esquistossomose no Brasil, deve-se à imigração de escravos africanos, durante a época da colonização do Nordeste, quando era necessário suprir a escassez de mão de obra agrícola no desenvolvimento das lavouras de cana de açúcar (PARAENSE, 1959). Estes subservientes, em sua maioria, eram procedentes de zonas endêmicas de esquistossomoses mansônica e hematôbica. No entanto, apenas o Schistosoma mansoni se adaptou aos planorbídeos presentes na região (Biomphalaria glabata e Biomphalaria straminea). Os fatores ecológicos regionais associados às deploráveis condições de vida a que era submetida a população de escravos, propiciaram o fechamento do ciclo biológico do parasita.

A deficiência nos meios de transporte e uma economia, essencialmente, agrícola mantiveram os trabalhadores arraigados à terra, conservando a esquistossomose restrita, por aproximadamente, três séculos na citada região (MACHADO, 1982). Porém, as mudanças sociais, econômicas, culturais e políticas, advindas dos períodos pós guerra, levaram a migração cada vez mais intensa e constante de portadores procedentes de zonas endêmicas, disseminando a doença por diversos locais do país (MACHADO, 1982). É interessante notar porém, que algumas regiões, como São Paulo e Rio de Janeiro, parecem ter tido portas de entrada próprias para a referida parasitose. Nesses locais o Schistosoma mansoni encontra, como hospedeiro intermediário, a Biomphalaria tenagophila, que até meados de 1950 era considerado como incapaz de transmitir a esquistossomose (CAMARGO, 1980). De qualquer modo, a maior ou menor prevalência da infecção nas diferentes áreas, deve-se, principalmente, à disponibilidade de condições ecológicas para a subsistência do caramujo, maior ou menor adaptabilidade do esquistossoma ao hospedeiro intermediário e às circunstâncias sócio-econômicas enfrentadas pela população.

Em vista do problema atual da esquistossomose em nosso meio, fica evidente a obrigatoriedade de medidas profiláticas que visem o controle da referida endemia. Entre elas, salienta-se, o tratamento dos doentes, campanhas de educação sanitária junto à comunidade, saneamento básico e controle dos caramujos, merecendo contudo, um trabalho insistente e prolongado para obtenção de resultados satisfatórios.

Em relação à quimioterapia, contrariamente, ao que

já se obteve para outras parasitoses, permanece ainda a busca de um medicamento ideal no tratamento da esquistossomose mansônica. Medicamento este, que venha preencher requisitos formais, tais como: baixo custo, alta eficácia terapêutica, pequena toxicidade, administração oral em dose única e preparações farmacológicas estáveis por períodos prolongados. O atendimento dessas condições é de relevada importância quando se trata de doença endêmica, especialmente num país com as características do nosso, de grande extensão territorial, onde os indivíduos afetados pela parasitose, em sua grande maioria, pertencem a um nível sócio-econômico-cultural baixo. Ressalta-se ainda, a localização geográfica das áreas endêmicas, muitas vezes distantes de centros urbanos, como também a necessidade do uso desses medicamentos no tratamento em massa ou em larga escala, nas campanhas de combate à endemia.

Inúmeras drogas vêm sendo testadas e utilizadas no tratamento da esquistossomose até os dias atuais. O marco na terapêutica desta endemia, foi o emprego de um derivado antimonial trivalente, o tártaro de potássio e antimônio (CHRISTOPHERSON, 1918).

Vários outros compostos, também derivados dos antimoniais trivalentes foram então introduzidos no arsenal terapêutico das esquistossomoses, como o estibofen (KHALIL & BETACHE, 1930), e o dimercaptosuccinato de sódio (FRIEDHEIM, 1955; PRATA, 1956, 1961; TONELLI & NEVES, 1965). Ambos apresentaram resultados pouco animadores, além da alta toxicidade própria desses antimoniais. Os antimoniais pentavalentes, foram também empregados no tratamento da esquis-

tossomose mansônica, demonstrando do mesmo modo que os anteriores, baixo índice de cura parasitológica (HERNANDEZ-MORALES , OLIVER-GONZALEZ & PRATT, 1946), estando hoje seu uso limitado às leishmanioses.

Em vista das observações relatadas pertinentes aos antimoniais, tornou-se necessário o estudo e a experimentação de drogas, estruturalmente, diferentes das anteriores , dentre as quais citamos como exemplo de primeiras tentativas: extrato etéreo de feto macho, cloreto de cálcio, tetracloreto de carbono, periodeto de emetina e os derivados da acridina(CUNHA & CANÇADO, 1970), todos desprovidos de ação terapêutica.

Trabalhos experimentais e ensaios clínicos com antibióticos como as tetraciclínas (HIGTOWER & BAUMAN, 1952 ; GELFAND & ALVES, 1953) e anfotericina B (PRATA et al., 1965) foram utilizados na terapêutica da esquistossomose, sem resultados positivos.

Pode-se considerar, como um avanço na terapêutica da esquistossomose, a introdução de um derivado ativo, nitrotiazólico, o niridazol. Experimentos clínicos, realizados com essa droga em diferentes regiões do Brasil (COUTINHO, LIMA & ALVES, 1966 ; PRATA, 1966 ; KATZ, 1975), possibilitaram a cura parasitológica aproximada de 70 a 90% dos pacientes tratados. Reações adversas eram encontradas, usual e principalmente, ligadas à esfera neuropsíquica (ARRUDA, MAGALDI & AMATO NETO, 1967), as quais se tornavam mais graves e freqüentes em pacientes com formas hepatosplênicas da doença (COUTINHO &

BARRETO, 1969). Alterações eletrocardiográficas, também eram vistas com frequência, envolvendo distúrbios de repolarização e isquemia (TAKAOKA et al., 1976). Atividade mutagênica (MCCALLA, VOUTSIMOS & OLIVE, 1975), carcinogênica (BULAY et al., 1977) e relatos de casos fatais (INFORMES O.M.S., 1972), foram comprovadamente atribuídos ao niridazol, tornando atualmente , seu uso desaconselhável.

Um composto tioxantônico (miracil D), embora tenha sido utilizado em ensaios clínicos (SILVA, 1952) e estudos experimentais (BRENER & PELLEGRINO, 1958), suas intensas reações colaterais e baixa cura parasitológica, levaram-no ao descrédito.

Curiosamente, o passo seguinte na evolução do estudo terapêutico na esquistossomose, foi dado a partir do miracil D. ROSI et al. (1965) obtiveram, através da ação biológica do Aspergillus sclerotiorum sobre esta droga, um metabólito ativo hidroximetilado, hycanthone, eficaz sobre o S. mansoni. Sua introdução na terapêutica da esquistossomose provocou entusiasmo entre os pesquisadores. Apesar do inconveniente da administração parenteral, seu uso em dose única proporcionou cura parasitológica em 80 a 90% dos casos (KATZ, PELLEGRINO & OLIVEIRA, 1969; COUTINHO & BARRETO, 1971; AMATO NETO, LEVI & LOPES, 1976).

A experiência clínica, no entanto, revelou sérias reações colaterais, principalmente, hepatotoxicidade, produzindo em alguns casos, insuficiência hepática fatal (INFORMES O.M.S., 1972). Estudos experimentais, realizados posteriormente, demonstraram não só a ação mutagênica do hycanthone

(HARTMAN et al., 1971), como também efeitos teratogênicos (MOORE, 1972). Mais recentemente, confirmou-se seu poder carcinogênico (HAESE & BUELDING, 1976), aspecto que ainda permanecia como ponto de controvérsia. Além desses efeitos indesejáveis, estudos adicionais revelaram cepas de S. mansoni resistentes ao hycanthone (KATZ et al., 1973; DIAS et al., 1978).

Em vista dos fatos citados, o hycanthone teve seu uso interrompido na terapêutica da esquistossomose.

Um progresso significativo, na terapêutica da esquistossomose, teve início com a introdução do derivado 2-aminomethyltetrahydroquinoleínico, genericamente, denominado oxamniquine (RICHARDS & FOSTER, 1969). Seu emprego em estudos experimentais (PELLEGRINO & KATZ, 1972 ; PELLEGRINO, KATZ & DIAS, 1973) e ensaios clínicos, inicialmente, realizados com administração parenteral, demonstrou resultados de cura parasitológica em torno de 90% dos casos e boa tolerância. Esses dados apresentaram-se similares nas pesquisas terapêuticas realizadas tanto em áreas endêmicas (KATZ et al., 1973; PRATA et al., 1973) como não endêmicas (PEDRO et al., 1973; SILVA et al., 1973).

Posteriormente, surgiram novas pesquisas com uso oral da oxamniquine, em dose única (SILVA et al., 1975; KATZ et al., 1976; PEDRO et al., 1977, 1980; BINA & PRATA, 1980 entre outros), constatando-se índices de cura parasitológica de 80 a 90% entre os adultos e 65 a 90% em crianças. As reações colaterais observadas eram usualmente, pouco intensas, mesmo em pacientes com formas avançadas de es

quistossomose mansônica (COUTINHO & DOMINGUES, 1980), apresentando como efeitos adversos mais sérios, alucinações e convulsões (DOMINGUES & COUTINHO, 1975 ; BINA & SPINOLA , 1976).

Os trabalhos de campo executados em áreas endêmicas de esquistossomose, demonstraram ser a oxamniquine eficaz no controle da doença e na sua transmissão. PRATA et al. (1980), utilizaram-na em larga escala repetidas vezes, como medida exclusiva de profilaxia. Desse modo , obtiveram cura parasitológica de 85,8% e, redução da prevalência da doença na área em estudo, de 71,2 para 3,9%, em quatro anos de campanha. KATZ, ROCHA & PEREIRA (1980), associaram ao uso da oxamniquine, aplicações repetidas de moluscocidas . Durante o período de observação, houve cura parasitológica de 85,9 e 72% em adultos e crianças , respectivamente, e redução da prevalência da helmintíase de 43,7 para 13,9%. Estes resultados no entanto, não foram obtidos por COURA et al. (1980). Tais autores , realizando um único tratamento , observaram redução temporária da prevalência da esquistossomose na população e aumento progressivo do número de rein-fecções numa média de 10 a 15% ao ano.

A semelhança do hycanthone, a oxamniquine também apresenta atividade mutagênica em trabalhos experimentais (BATZINGER & BUEDING, 1977), porém nenhum efeito carcinogênico foi ainda detectado (HAESE & BUEDING , 1976). Destaca-se ainda, que o referido fármaco foi administrado no Brasil, em mais de dois milhões de pacientes, com ausência de efeitos colaterais fatais ou severos (KATZ, 1980b; MACHADO, 1982).

Entretanto, apesar das vantagens e avanços adqui-

ridos com a oxamniquine, ainda persistem alguns problemas em relação à quimioterapia da esquistossomose. Dentre eles, o aparecimento de cepas de S. mansoni resistentes a esta droga e a outros esquistossomicidas (KATZ et al., 1973; CAMPOS et al., 1976; GUIMARÃES et al., 1979; DIAS, PEDRO & DEBERALDINI , 1982), a obtenção de melhores porcentuais de cura, especialmente em crianças, e a necessidade de uma droga eficaz nas diferentes espécies de esquistossomas patogênicos ao homem , têm merecido constante atenção dos pesquisadores.

Estudos sobre uma classe de compostos pirazino - isoquinoleínicos, representada pelo praziquantel, vêm sendo desenvolvidos na atualidade. Este composto possui grande atividade esquistossomicida nos estágios iniciais da infecção, primordialmente nas primeiras quatro horas após a penetração das cercárias através da pele, fato considerado como efeito profilático da droga (PELLEGRINO, 1967). Sua eficácia diminui, sensivelmente, sobre os esquistossomos jovens de duas a quatro semanas voltando a ser ativo contra os vermes com mais de cinco semanas (GÖNNERT & ANDREWS , 1977), sendo igualmente eficaz contra fêmeas e machos de S. mansoni .

O uso do praziquantel, em roedores e primatas , infectados pelo S. mansoni (GÖNNERT & ANDREWS, 1977; PELLEGRINO et al., 1977; WEBBE & JAMES, 1977), revela resultados eficientes quando administrado por via oral ou intra muscular. Salienta-se os estudos experimentais utilizando macaco Cebus sp. (PELLEGRINO et al., 1977), como modelo de infecção pelo S. mansoni, pois se obtém boa correlação na

resposta terapêutica, quando comparada aos estudos realizados em humanos.

Julga-se de interesse citar, na evolução da metodologia em pesquisas de novos quimioterápicos, o aperfeiçoamento dos estudos referentes aos efeitos mutagênicos e carcinogênicos dos mesmos. Este fato torna-se de relevada importância, em especial no caso de drogas esquistossomícidas, decorrentes da necessidade primordial do seu uso em larga escala.

Deste modo, precedendo a realização de ensaios clínicos e farmacocinéticos do praziquantel no homem, foram realizadas pesquisas no intuito de verificar seu potencial mutagênico (OBERMEIR & FROHBURG, 1977; BARTSCH et al., 1978 ; MACHERMER & LORKE , 1978) e carcinogênico (BARTSCH et al., 1978). Estes estudos não demonstraram ser o praziquantel dotado dos efeitos tóxicos acima citados.

Lembra-se ainda, que o praziquantel recebeu aprovação da Organização Mundial da Saúde, para estudos multicêntricos na esquistossomose humana (DAVIS & WEGNER, 1979).

Em relação à farmacocinética, o praziquantel tem rápida absorção oral, mesmo quando administrado junto às refeições. Sofre metabolização hepática e 80% da dose ingerida, é excretada pelos rins, nos quatro dias subseqüentes à tomada do medicamento. Apresenta uma concentração no leite materno de um quarto da plasmática (LEOPOLD et al., 1978).

Estudos realizados com praziquantel em voluntári-

os humanos, relacionando doses empregadas com tolerância clínica e laboratorial, destacaram poucos efeitos adversos em ambos aspectos (LEOPOLD et al., 1978).

Os ensaios clínicos preliminares, em pacientes esquistossomóticos, usando praziquantel, em dose única e pela via oral, tendem a confirmar a atividade terapêutica observada nos modelos experimentais, tanto em relação ao S. mansoni (KATZ, ROCHA & CHAVES, 1979), como ao S. haematobium (DAVIS, BILES & ULRICH, 1979) e S. japonicum (SANTOS et al., 1979). Demonstram também, tratar-se de droga dotada de boa segurança para uso clínico, em vista dos trabalhos realizados até o presente momento.

2 - OBJETIVOS

O presente trabalho visa estudar, comparativamente, uma nova droga esquistossomicida, praziquantel, com a oxamniquine, medicamento utilizado como de referência até a presente data, no tratamento da esquistossomose mansônica.

Com intuito de preencher o objetivo acima relatado, foram empregados e analisados os seguintes parâmetros:

- Efeitos colaterais
- Eficácia terapêutica
- Toxicidade das drogas sob o ponto de vista laboratorial.

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo refere-se à pacientes com formas crônicas de esquistossomose mansônica, atendidos no Ambulatório de Doenças Transmissíveis do Hospital das Clínicas da UNICAMP, durante os anos de 1979 e 1980.

3.2. POPULAÇÃO DE PARTICIPANTES

A condição determinante para inclusão destes indivíduos no presente trabalho, era a aceitação dos mesmos em participarem da pesquisa.

Desse modo, foram analisados cento e um pacientes em fase crônica de esquistossomose mansônica, procedentes em sua maioria de zonas endêmicas da parasitose (Tabela I).

TABELA I

Distribuição dos pacientes com esquistossomose mansônica, submetidos ao ensaio terapêutico, segundo provável local de contato com foco de transmissão da parasitose. Campinas, 1980.

LOCAL DE CONTATO COM A PARASITOSE	NÚMERO DE PACIENTES
MINAS GERAIS	47
PERNAMBUCO	14
BAHIA	13
SÃO PAULO	10
SERGIPE	9
ALAGOAS	5
PARAÍBA	1
CEARÁ	1
PARANÁ	1
TOTAL	101

3.3. CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Quanto aos caracteres clínicos encontrados, classificaram-se os pacientes, segundo os critérios de PESSOA & MARTINS (1978).

3.3.1. INTESTINAL

Presença de diarreia, com ou sem expulsão de fezes muco sanguinolentas. Dor abdominal e no hipocôndrio direito. Dor à palpação cecal. Fígado e baço não palpáveis. Exame de fezes positivo. Leucócitos em número normal ou discretamente elevado e eosinofilia.

3.3.2. HEPATINTESTINAL

Sintomas intestinais semelhantes ao tipo intestinal. Maior porcentagem de casos com diarreia e epigastria. Fígado aumentado de volume. Baço não palpável. Exame de fezes positivo. Eosinofilia.

3.3.3. HEPATOSPLÊNICA EM FASE DE FIBROSE COMPENSADA

Além da sintomatologia intestinal, apresenta fígado bastante aumentado, baço palpável e estado geral deficiente. Exame de fezes positivo. Eosinofilia e anemia moderada.

3.3.4. HEPATOSPLÊNICA EM FASE DESCOMPENSADA

Grandes esplenomegalias, com baços palpáveis até

ou além da cicatriz umbelical, hepatomegalias ou outras vezes fígado pequeno e contraído. Em geral ascite e circulação colateral. Hematêmese e perturbações freqüentes do aparelho respiratório. Emagrecimento. Tendência à leucopenia, anemia acentuada e eosinofilia menor que nos outros tipos.

3.4. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE PARTICIPANTES

A distribuição da população em estudo, segundo sexo, idade e forma clínica, é apresentada na tabela II.

3.5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

O diagnóstico de esquistossomose mansônica nos pacientes que participaram da pesquisa, foi verificado pelo encontro de ovos viáveis e maduros de Shistosoma mansoni ao exame protoparasitológico.

Para tanto, empregou-se os métodos quantitativos de KATO-KATZ (KATZ, CHAVES & PELLEGRINO, 1972) e sedimentação espontânea (HOFFMAN, PONS & JANNER, 1934). Foram examinadas três amostras de fezes colhidas durante a semana antecedente à data da tomada do medicamento pelo paciente. Para cada amostra de fezes, eram realizados três exames por cada um dos métodos citados, considerando-se a média geométrica do número de ovos encontrados nas contagens quantitativas.

Para a seleção da população de participantes, foram obedecidos os seguintes parâmetros:

ausência de tratamento prévio;

TABELA II

Distribuição dos pacientes com esquistossomose mansônica, submetidos ao ensaio terapêutico, segundo idade, sexo e forma clínica. Campinas, 1980.

IDADE (anos)	FORMA CLÍNICA		INTESTINAL		HEPATINTESTINAL		HEPATOSPLÊNICA		TOTAL
	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	
10 a 14	4	3	1	3	-	3	-	3	14
15 a 25	8	4	6	6	3	3	3	3	30
26 a 35	12	1	9	3	2	5	2	5	32
36 a 45	-	2	3	1	2	3	2	3	11
56 a 55	-	2	2	2	2	-	2	-	8
56 a 65	1	-	1	3	1	-	1	-	6
TOTAL	25	12	22	18	10	14	10	14	101

.infecção adquirida há mais de um ano;

.afastamento dos doentes tratados , dos focos de transmissão da parasitose nos seis meses subseqüentes ao tratamento.

Não foram incluídos nesta casuística, pacientes portadores de:

.infecção intercorrente;

.anemia grave ou desnutrição acentuada;

.insuficiência cardíaca ou renal descompensada;

.hepatopatia ou patologia pulmonar severas;

.colagenoses;

.formas hepatosplênicas descompensadas da parasitose;

.presença de patologia mórvida associada, mais severa que a esquistossomose;

.gestantes.

3.6. METODOLOGIA APLICADA

Trata-se de um estudo duplo-cego, conforme modelo de grupos paralelos, em que os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, segundo tabelas estatísticas de números ordenados ao acaso.

Uma ficha médica (Anexo I) apropriada foi empregada para anotações dos dados pessoais de cada doente, bem como dos respectivos achados clínicos, laboratoriais e parasitológicos. Essas fichas encontravam-se numeradas de um a cento e um, em cuja seqüência eram colocados os pacientes

segundo sua ordem de ingresso na pesquisa.

O presente ensaio clínico foi realizado com pacientes em regime de internação hospitalar.

3.7. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS

De acordo com a metodologia acima descrita, os pacientes foram distribuídos em três grupos: um com trinta e dois casos, ao qual se administrou a droga em estudo; outro com trinta e cinco casos, medicados com a droga de referência, e finalmente, um de trinta e quatro casos que receberam placebo.

Após um período de vinte e quatro horas subsequentes ao dia do tratamento, efetuava-se a avaliação das reações colaterais, seguida da abertura de um envelope, cuja numeração coincidia com o número da ficha do doente. Neste envelope estava indicado se o respectivo paciente foi medicado com substância ativa (sem discriminar se praziquantel ou oxamniquine) ou placebo.

O grupo de pacientes medicados com placebo, retornava a participar do estudo; recebendo sob administração duplo-cega, nova medicação, quer seja oxamniquine, quer praziquantel. Dessa maneira, no total dos cento e um casos, cinquenta e dois foram medicados com oxamniquine e quarenta e nove com a droga em estudo, aproveitando-se integralmente as possibilidades do ensaio para análise da eficácia terapêutica dos medicamentos e assegurando a todos os pacientes um tratamento com droga ativa.

3.8. ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

A medicação era administrada após o café da manhã, em dose única e sob supervisão do pesquisador.

As dosagens empregados foram de 41,2 a 51,6 mg/kg para o praziquantel e 12,8 a 17,3 mg/kg da oxamniquine. Embora a dosagem do praziquantel, seja diferente da oxamniquine, a posologia em relação ao número de cápsulas por peso corporal foi idêntica para ambas as drogas, uma vez que as cápsulas de praziquantel continham 415 mg e as da oxamniquine 125 mg.

Tendo-se em conta a administração duplo-cega, tanto os medicamentos ativos como placebo, eram de aparência idêntica e estavam condicionados em frascos de dez cápsulas, havendo portanto, um frasco para cada doente. Tais frascos eram denominados "A", e igualmente, às fichas médicas, numerados de um a cento e um. Tal numeração representava o código duplo-cego da distribuição aleatória das diferentes drogas, e coincidindo o número do frasco com o da ficha médica do doente.

Aqueles pacientes, inicialmente, medicados com placebo (frasco A), e que portanto deveriam receber novo tratamento com droga ativa, encontrava-se referido no envelope de identificação o número correspondente ao novo frasco, por sua vez denominado "B", a ser administrado.

As cápsulas excedentes permaneciam nos respectivos frascos, não sendo empregados para tratamento de outro

doente.

3.9. EXAME CLÍNICO

Todos os pacientes foram submetidos a um exame clínico, previamente, à medicação, bem como a seis e vinte e quatro horas após a administração da droga, permanecendo sob observação durante as quarenta e oito horas subseqüentes ao tratamento (Anexo I).

Os sinais e sintomas observados ou relatados pelos doentes, eram criteriosamente avaliados no sentido de verificar se estes estavam presentes antes da terapêutica, a fim de não implicar como reação adversa à droga, anormalidades constatadas anteriormente, à tomada da medicação.

3.10. EXAMES COMPLEMENTARES

Para se avaliar a toxicidade das drogas, do ponto de vista laboratorial, os seguintes exames foram realizados, previamente, e vinte e quatro horas após a administração dos medicamentos:

Hematologia

. hemograma completo

Estudo bioquímico do sangue

. aspartatoaminotransferase (REITMAN & FRANKEL, 1957)

. alaninoaminotransferase (REITMAN & FRANKEL, 1957)

. fosfatase alcalina (ZIMMERMAN, 1978)

. bilirrubina direta, indireta e total (MALLOY &

EVELYN, 1937)

- .glicemia de jejum (HENRY, 1978)
- .creatinina (HENRY, 1978)
- .eletroforese de proteínas (HENRY, 1978)
- .exame de urina tipo I (BRADLEY & BENSON, 1978)

O motivo pelo qual os exames laboratoriais eram repetidos vinte e quatro horas após o tratamento , tinha como finalidade detectar as alterações imediatas provocadas pelas drogas.

Os valores normais, assim como os métodos empregados na realização destes exames acima citados, encontram -se relacionados no quadro 1.

3.11. CRITÉRIO DE CURA PARASITOLÓGICA

O critério adotado para a verificação da cura parasitológica foi através do exame de uma amostra de fezes mensal, por seis meses consecutivos pelos métodos de KATO-KATZ (KATZ et al., 1972) e sedimentação espontânea (HOFFMAN et al., 1934). Para cada amostra de fezes foram realizadas três lâminas por método. Este critério foi baseado na recomendação do grupo de pesquisadores em medicina tropical (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DE DROGAS ANTIPARASITÁRIAS, 1973), o que permite a uniformidade com outras pesquisas e a possibilidade de comparação entre os diversos resultados.

Dessa forma, considerou-se os seguintes resultados:

QUADRO 1

Exames laboratoriais realizados para avaliação da toxicidade das drogas utilizadas neste ensaio terapêutico em esquistossomose mansônica, segundo métodos empregados e respectivos valores normais. Campinas, 1980.

EXAME LABORATORIAL	MÉTODO EMPREGADO	VALOR NORMAL
Aspartatoaminotransferase (SGOT)	REITMAN-FRANKEL	8 - 40 U/ml
Alaninoaminotransferase (SGPT)	REITMAN-FRANKEL	5 - 35 U/ml
Bilirrubina direta	MALLOY-EVELYN	0,2 mg/dl
Bilirrubina indireta		0,1 - 1 mg/dl
Bilirrubina total		0,1 - 1,2 mg/dl
Fosfatase alcalina	BESSEY-LOWRY	15 - 69 uU/ml
Creatinina	JAFFE	0,6 - 2 mg/dl
Glicemia de jejum	O-toluidina	70 - 110 mg/dl
Eletroforese de proteínas	Técnica de migração em celuloose-acetato	Albumina 3,2 - 5,6 gm/dl
		Alfa 1 0,1 - 0,4 gm/dl
		Alfa 2 0,4 - 1,2 gm/dl
		Beta 0,5 - 1,1 gm/dl
		Gama 0,5 - 1,6 gm/dl

.falha terapêutica - presença de ovos viáveis e maduros de S. mansoni nos exames parasitológicos, a partir do segundo mês da data do tratamento.

.redução da ovoposição - diminuição apreciável e gradativa do encontro de ovos viáveis durante os seis meses seguintes ao tratamento;

.cura parasitológica - exames parasitológicos negativos até o sexto mês de seguimento.

Assim, foi possível verificar se ocorreu interrupção ou apenas redução da postura de ovos com o tratamento instituído, uma vez que a redução da ovoposição implica sempre em falha terapêutica.

Note-se que a passagem de ovos mortos pode ocorrer, durante longo período de tempo após a terapêutica específica (CUNHA & CANÇADO, 1970), sem significar falha terapêutica. No entanto, o surgimento de exames positivos no período de quatro a doze semanas do tratamento, quando até então os resultados dos exames parasitológicos eram negativos, pode significar recidiva ou reinfecção.

Na casuística estudada, não houve reinfecção, uma vez que, durante o período de seguimento, os doentes permaneceram afastados de focos de transmissão de esquistossomose.

3.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ab-se estudar resultados de atividade terapêutica,

convem que se analise o porcentual de redução da ovoposição, sobretudo quando se deseja verificar comparativamente, a eficácia terapêutica entre duas drogas, no caso, oxamniquine e praziquantel. Desse modo, foram utilizadas as médias geométricas das contagens quantitativas de ovos anteriores e posteriores ao tratamento de cada paciente, calculando-se a referida porcentagem de acordo com a fórmula:

$$\text{Porcentual de redução da ovoposição} = \frac{\text{média anterior} - \text{média posterior}}{\text{média anterior}} \times 100$$

Esses resultados eram tabulados para os pacientes de cada grupo. A seguir, calculou-se a média geométrica da redução da ovoposição em cada grupo e, a diferença observada entre elas, era analisada estatisticamente, pelo teste "t" ao nível de significância de 0,05 (W.H.O., 1966). Neste estudo apresentado, este dado foi calculado apenas nos pacientes não curados após o tratamento.

Para o estudo estatístico comparativo dos demais tópicos referentes à eficácia terapêutica, bem como os relativos aos efeitos colaterais entre as drogas em questão, utilizou-se o teste do χ^2 , ao nível de significância de 0,05 (ARMITAGE, 1974).

A verificação comparativa, entre as médias geométricas do total de ovos de S. mansoni, presentes nos exames de fezes anteriores ao tratamento das populações de pacientes, que receberam praziquantel e oxamniquine, foi realizada pelo teste de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975). Teste

este, que permite a comparação entre duas populações não correlatas, onde a distribuição dos valores não acompanha a normal.

Na avaliação comparativa entre os resultados dos exames laboratoriais realizados, anteriormente, e vinte e quatro horas após o tratamento, aplicou-se o teste "t" para dados emparelhados, ao nível de significância de 0,05 (ARMITAGE, 1974).

4 - RESULTADOS

4.1. EFEITOS COLATERAIS

Os principais efeitos colaterais, observados nos três grupos de pacientes, medicados com praziquantel, oxamniquime e placebo, encontram-se relacionados na tabela III.

De modo geral, as queixas referidas pelos doentes foram de pequena e média intensidade, desaparecendo espontaneamente em seis a doze horas após a ingestão das drogas. Em nenhum caso houve necessidade de algum tipo de medida terapêutica específica em relação aos sintomas decorrentes dos efeitos adversos das drogas.

A ocorrência de efeitos colaterais foi similar entre os grupos de pacientes que receberam drogas ativas, em contraste com o grupo controle, onde praticamente, tais eventos não

TABELA III

Efeitos colaterais observados vinte e quatro horas após o tratamento dos pacientes com esquistossomose mansônica, que participaram deste ensaio clínico, segundo drogas empregadas. Campinas, 1980.

DROGA	PRAZIQUANTEL		OXAMNIQUINE		PLACEBO	
	Nº efeitos	%	Nº efeitos	%	Nº efeitos	%
EFEITOS COLATERAIS						
TONTURA OU						
SONOLÊNCIA	13	43,3	15	62,5	6	85,7
CÓLICA ABDOMINAL	5	16,6	4	16,6	-	-
NÁUSEAS	3	10,0	2	8,3	-	-
VÔMITOS	3	10,0	-	-	-	-
DIARRÉIA	2	6,6	1	4,1	-	-
ENTERORRAGIA	1	3,3	-	-	-	-
BORBORIGMO	1	3,3	2	8,3	1	14,2
DOR EPIGÁSTRICA	1	3,3	-	-	-	-
CEFALÉIA	1	3,3	-	-	-	-
TOTAL	30	100,0	24	100,0	7	100,0

foram registrados (Tabela IV).

Em relação ao exame clínico realizado nos pacientes durante o período de seis, vinte e quatro e quarenta e oito horas após a administração dos medicamentos, não se demonstrou alteração quando comparado ao inicial, quer seja no exame físico geral, quer no especial.

4.2. EFICÁCIA TERAPÊUTICA

Um total de setenta e três pacientes completaram o período de seis meses de seguimento referentes ao controle parasitológico. Sua distribuição em relação às drogas, idade, sexo e formas clínicas estão representadas na tabela V.

As taxas de cura parasitológica obtidas com praziquantel e oxamniquine e os respectivos grupos etários são mostrados na tabela VI. A tabela VII, correlaciona essas mesmas taxas, com as formas clínicas de esquistossomose mansônica apresentadas pelos pacientes.

Por se tratar, o praziquantel, de droga em investigação há necessidade de estudá-lo em diferentes esquemas posológicos. Desse modo, verificou-se a porcentagem de cura parasitológica em dois grupos de pacientes medicados com esta droga, nas doses respectivas de 41,2 a 45 mg/kg e 45,1 a 51,6 mg/kg (Tabela VIII).

Os valores da média geométrica do total de ovos de

TABELA IV

Distribuição dos pacientes com esquistossomose mansônica, submetidos ao presente ensaio clínico, segundo drogas administradas e presença ou ausência de efeitos colaterais. Campinas, 1980.

DROGA EFEITOS COLATERAIS	PRAZIQUANTEL		OXAMNIQUINE		PLACEBO	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
PRESENTES	20	62,5	21	60,0	7	20,0
AUSENTES	12	37,5	14	40,0	27	79,0
TOTAL DE PACIENTES	32	100,0	35	100,0	34	100,0

TABELA V

Distribuição dos pacientes com esquistossomose mansônica, que completaram o ensaio terapêutico, segundo drogas utilizadas, idade e sexo. Campinas, 1980.

DROGA IDADE (anos)	PRAZIQUANTEL				OXAMNIQUINE			
	nº de casos		%		nº de casos		%	
	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem
10 a 14	7	1	14,2	6	7	4	57,1	3
≥ 15	29	15	51,7	14	30	18	60,0	12
TOTAL	36	16	44,4	20	37	22	59,4	15

TABELA VI

Cura parasitológica dos pacientes esquistossomóticos que completaram o presente ensaio terapêutico, segundo idade e drogas utilizadas. Campinas, 1980.

IDADE (anos)	DROGA	PRAZIQUANTEL		OXAMNIQUINE	
		TRATADOS	CURADOS	TRATADOS	CURADOS
		nº de casos	nº de casos %	nº de casos	nº de casos %
10 a 14	7	3	42,8	7	42,8
15	29	19	65,5	30	56,7
TOTAL	36	22	61,1	37	54,0

TABELA VII

Cura parasitológica dos pacientes com esquistosomose mansônica, que participaram deste ensaio terapêutico, tratados com praziquantel e oxamniquine, segundo a forma clínica. Campinas, 1980.

DROGA FORMA CLÍNICA	PRAZIQUANTEL			OXAMNIQUINE		
	nº de casos	curados	%	nº de casos	curados	%
INTESTINAL	16	9	56,2	14	8	57,1
HEPATINTESTINAL	12	9	75,0	14	5	35,7
HEPATOSPLÊNICA	8	4	50,0	9	7	77,7
TOTAL	36	22	61,1	37	20	54,0

TABELA VIII

Cura parasitológica obtida com praziquantel nos pacientes esquistossomóticos que participaram deste ensaio terapêutico, de acordo com diferentes esquemas posológicos. Campinas, 1980.

DOSE (MG/KG)	PRAZIQUANTEL				TOTAL	
	CURADOS	%	NÃO CURADOS	%		
41,2 - 45	9	50,0	9	50,0	18	100,0
45,1 - 51,6	13	72,2	5	27,8	18	100,0
TOTAL	22	61,1	14	38,9	36	100,0

S. mansoni por grama de fezes, dos pacientes que participaram deste ensaio, segundo as drogas administradas, encontram-se dispostos na tabela IX.

A tabela X, relaciona os índices de cura parasitológica, obtidos com praziquantel e oxamniquine com a média geométrica do número de ovos de S. mansoni por grama de fezes, detectados, previamente, ao tratamento. A tabela XI mostra a redução da ovoposição nos pacientes não curados, segundo a droga utilizada.

4.3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os resultados dos exames laboratoriais utilizados para avaliação da toxicidade dos medicamentos, foram analisados, individualmente, em cada paciente, comparando os valores iniciais com aqueles obtidos no período de vinte e quatro horas após o tratamento.

Para facilitar a observação dos resultados, estes foram colocados em gráficos, onde a ordenada e a abscissa, representam, respectivamente, os valores anteriores e posteriores ao tratamento e, o ponto de intersecção dos mesmos, representa cada caso em particular.

Estes gráficos encontram-se dispostos, segundo a droga empregada, de acordo com a discriminação abaixo:

Exame laboratorial	número do gráfico	
	OXAMNIQUINE	PRAZIQUANTEL
.hemoglobina(sexo feminino)	I	XIV

.hemoglobina (sexo masculino)	II	XV
.hematócrito (sexo feminino)	III	XVI
.hematócrito (sexo masculino)	IV	XVII
.contagem global de leucócitos	V	XVIII
.contagem global de eosinófilos	VI	XIX
.eletroforese de proteínas	VII	XX
.aspartatoaminotransferase	VIII	XXI
.alaninoaminotransferase	XIX	XXII
.bilirrubina total	X	XXIII
.fosfatase alcalina	XI	XXIV
.glicemia de jejum	XII	XXV
.creatinina	XIII	XXVI

As tabelas XII e XIII relacionam, respectivamente, os resultados da análise de variância dos exames laboratoriais acima citados, dos pacientes que receberam oxamniquine e praziquantel.

Algumas alterações foram detectadas, através do exame de urina tipo I, realizado, previamente, e vinte e quatro horas após os pacientes terem recebido praziquantel ou oxamniquine. Estas, por sua vez, representadas por protenúria e cilindrúria eram, usualmente, discretas, tendo sido observadas, independentemente, antes ou após a tomada das medicações.

TABELA IX

Valores da média geométrica do total do número de ovos de S.mansonii por grama de fezes (método de Kato-Katz), dos pacientes com esquistossomose mansônica, admitidos para o estudo, segundo as drogas utilizadas no tratamento. Campinas, 1980.

DRUGA	Nº DE CASOS	MÉDIA GEOMÉTRICA	DESVIO PADRÃO
PRAZIQUANTEL	49	93	8
OXAMNIQUINE	52	183	7
TOTAL	101	132	8

TABELA X

Cura parasitológica segundo o número de ovos de S. mansoni por grama de fezes (método de Kato-Katz), detectados anteriormente ao tratamento com praziquantel ou oxamniquine, em pacientes com esquistossomose mansônica, que completaram este ensaio terapêutico. Campinas, 1980.

Nº DE OVOS POR GRAMA DE FEZES	DROGAS	PRAZICQUANTEL		OXAMNIQUINE	
		TRATADOS	CURADOS %	TRATADOS	CURADOS %
24 - 100	18	12	66,6	12	8 66,6
101 - 400	10	5	50,0	7	2 28,5
401 - 500	-	-	-	5	2 40,0
501 - 1000	4	2	50,0	5	2 40,0
> 1000	4	3	75,0	8	5 75,0
TOTAL	36	22	61,1	37	20 54,0

TABELA XI

Porcentual de redução da ovoposição nos pacientes esquistossomóticos que completaram este ensaio terapêutico e não obtiveram cura parasitológica após o uso de praziquantel ou oxamniquine. Campinas, 1980.

DROGA	Nº DE PACIENTES NÃO CURADOS	PORCENTUAL DE REDUÇÃO	DESVIO PADRÃO
PRAZIQUANTEL	13*	95,00	6
OXAMNIQUINE	17 ⁺	87,00	26

* - 2 pacientes apresentaram presença de ovos de S.mansoni somente no exame de fezes pelo método qualitativo.

+ - um paciente apresentou presença de ovos de S.mansoni somente no exame de fezes pelo método qualitativo.

TABELA XII

Resultados da análise estatística por meio do teste "t" pareado, aplicado nos valores dos exames laboratoriais dos pacientes esquistossomóticos que participaram deste trabalho, medicados com oxamniquine . Campinas, 1980.

EXAME LABORATORIAL	MÉDIA ($\bar{x}$)	DESVIO PADRÃO (σ)	"t"	GRAU DE LIBERDADE
HEMOGLOBINA	0,64	0,91	0,31	51,00
AST *	0,38	13,43	0,21	51,00
ALT +	1,35	10,59	0,92	51,00
BIL. TOTAL	0,11	0,28	-2,75§	51,00
FOSFATASE ALCALINA	2,95	9,50	-2,16§	51,00
GLICEMIA	0,56	16,81	0,27	51,00
CREATININA	0,05	0,26	1,29	51,00
ALBUMINA SÉRICA	0,06	0,47	0,58	22,00
GAMAGLOBULINA	0,05	0,44	0,57	22,00

* Aspartato aminotransferase

+ Alanino aminotransferase

§ Valor significativo ao nível de 0,05.

($\bar{x}$) das diferenças

TABELA XIII

Resultados da análise estatística por meio do teste "t" pareado, aplicado nos valores dos exames laboratoriais dos pacientes esquistossomóticos que participaram deste trabalho, medicados com praziquantel. Campinas, 1980.

EXAME LABORATORIAL	MÉDIA (#)	DESVIO PADRÃO (#)	"t"	GRAU DE LIBERDADE
HEMOGLOBINA	0,30	0,94	-2,20 §	48,00
AST *	1,08	15,04	0,50	48,00
ALT +	0,51	12,94	0,27	48,00
BIL. TOTAL	0,60	0,31	1,45	48,00
FOSFATASE ALCALINA	3,51	16,03	1,53	48,00
GLICEMIA	0,82	18,54	0,31	48,00
CREATININA	0,06	0,34	1,25	48,00
ALBUMINA SÉRICA	0,03	0,43	0,38	22,00
GAMAGLOBULINA	0,08	0,40	0,98	22,00

* Aspartato aminotransferase

+ Alanino aminotransferase

§ Valor significativo ao nível de 0,05.

(#) das diferenças

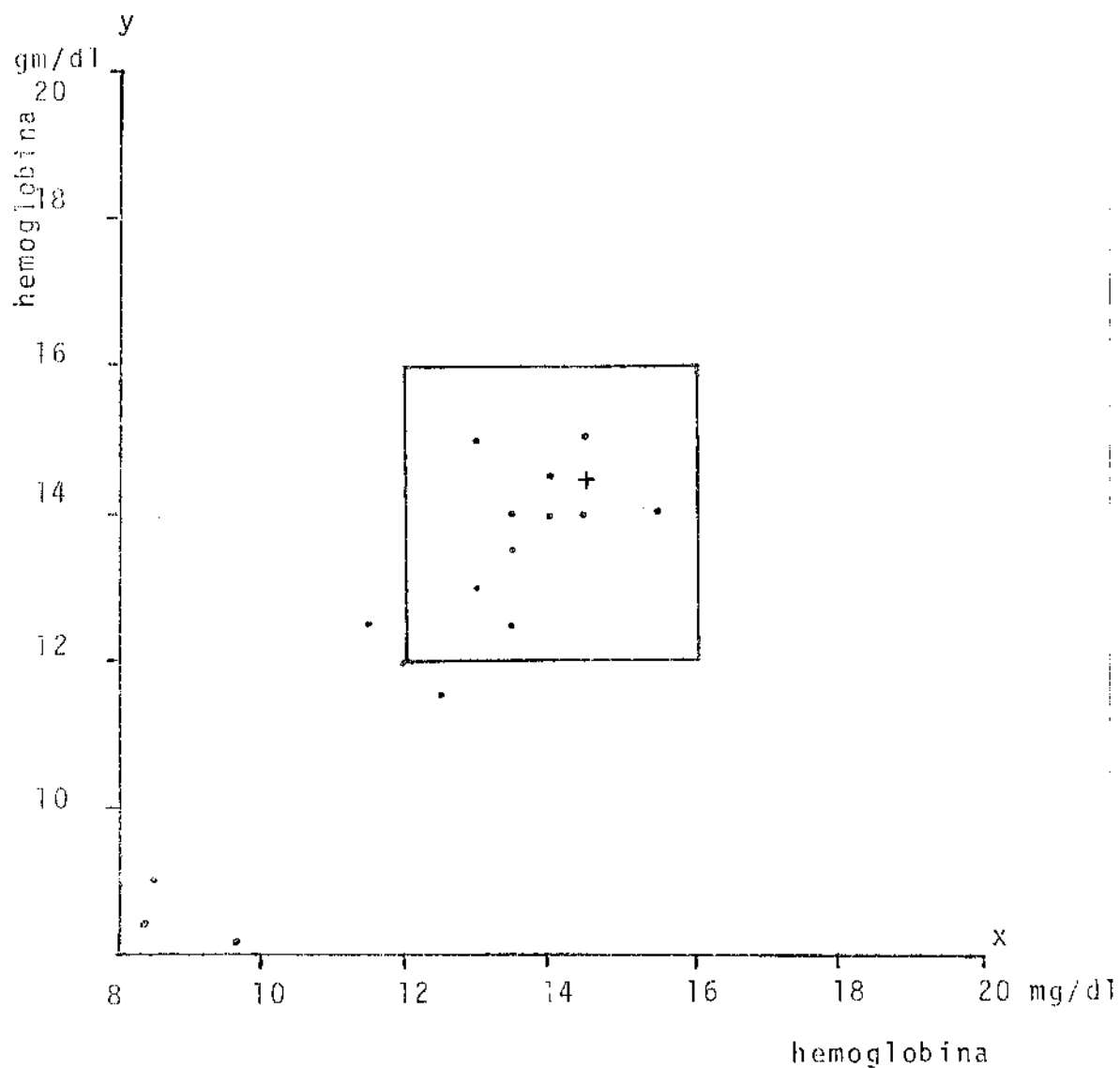


GRÁFICO I - Distribuição das taxas de hemoglobina correspondentes a dezoito pacientes do sexo feminino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

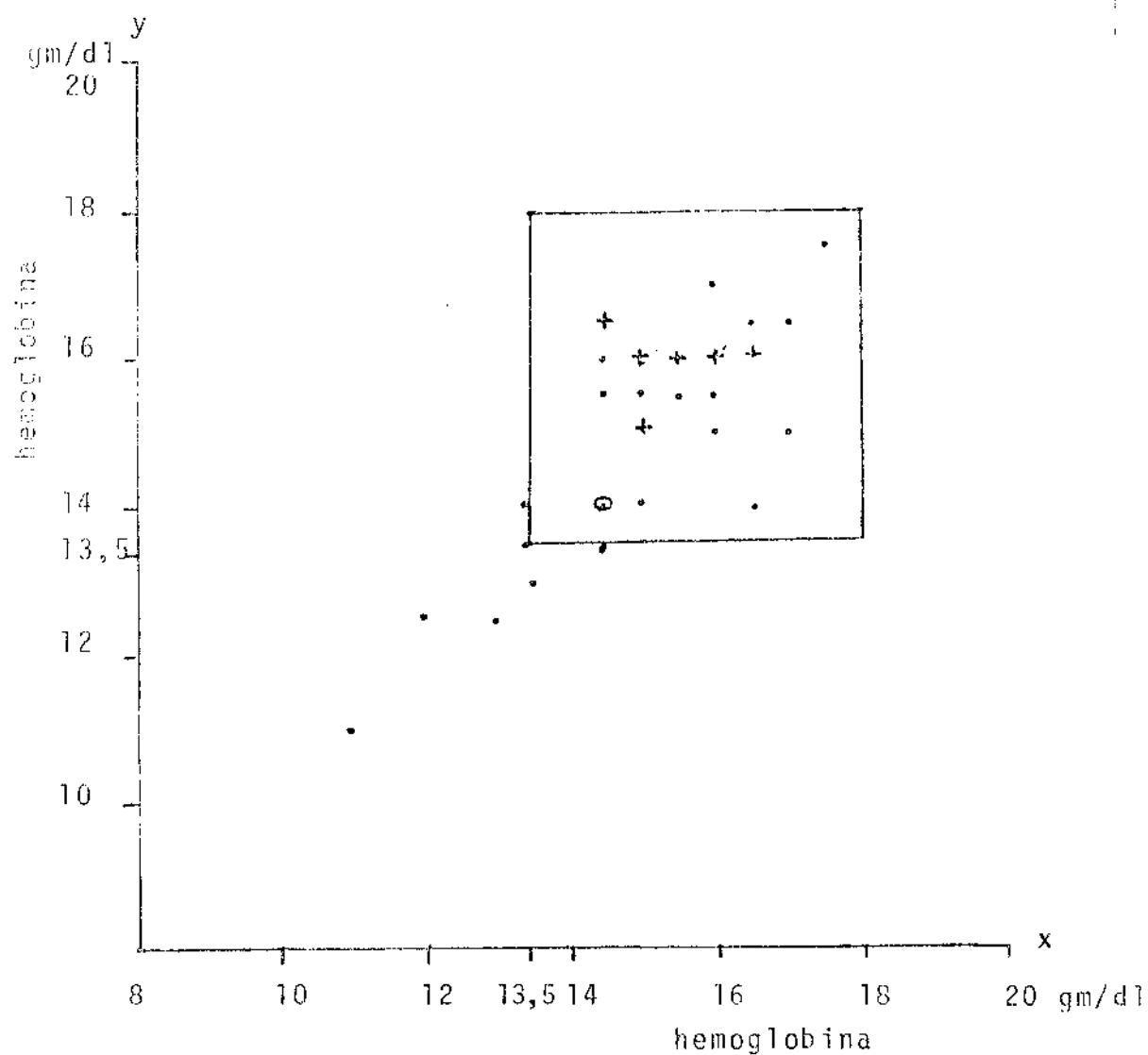


GRÁFICO II - Distribuição das taxas de hemoglobina correspondentes a trinta e quatro pacientes do sexo masculino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame

+ - Dois pacientes com valores iguais.

⊙ - Três pacientes com valores iguais.

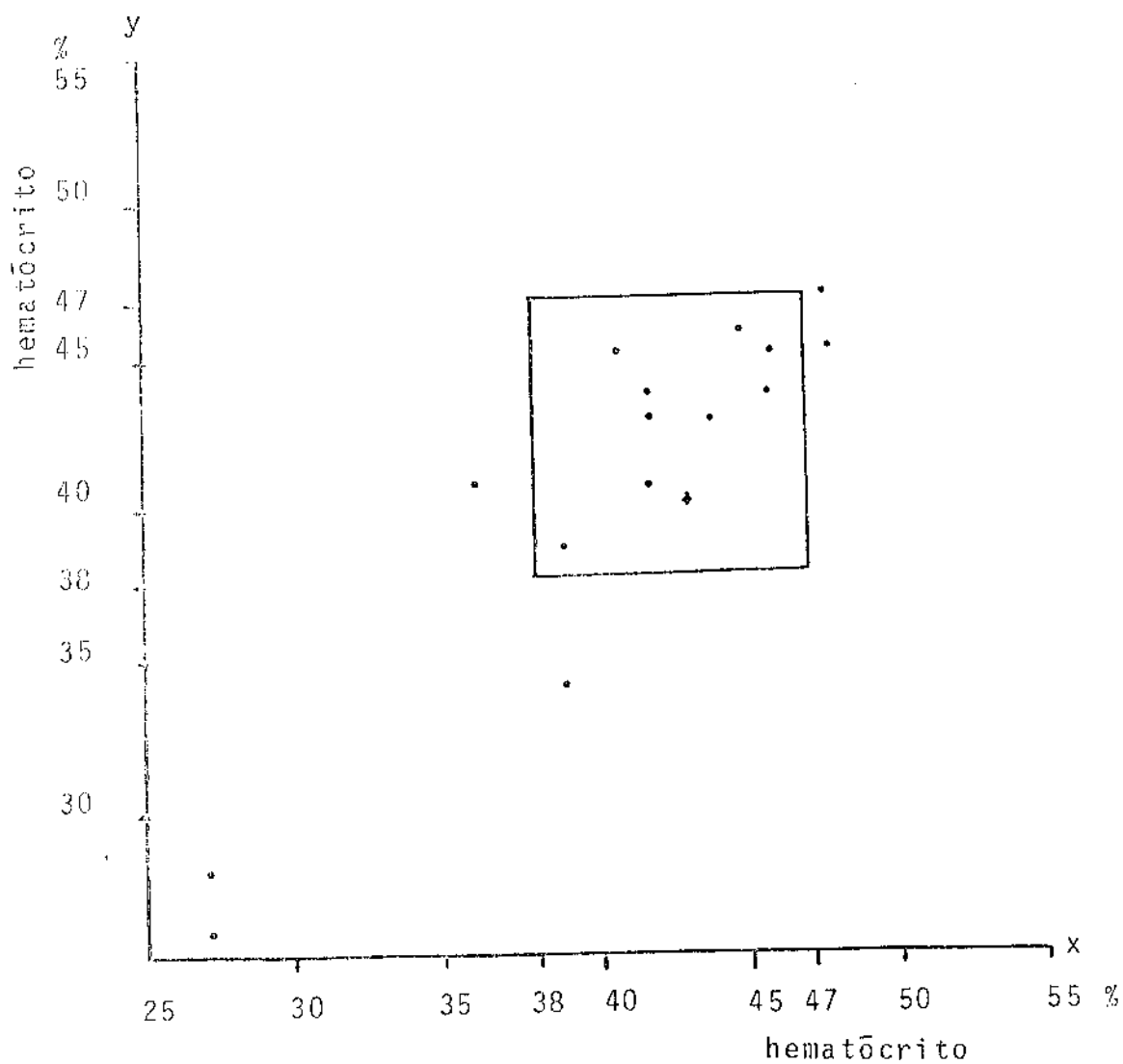


GRÁFICO III - Distribuição das taxas de hematócrito correspondentes a dezoito pacientes do sexo feminino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

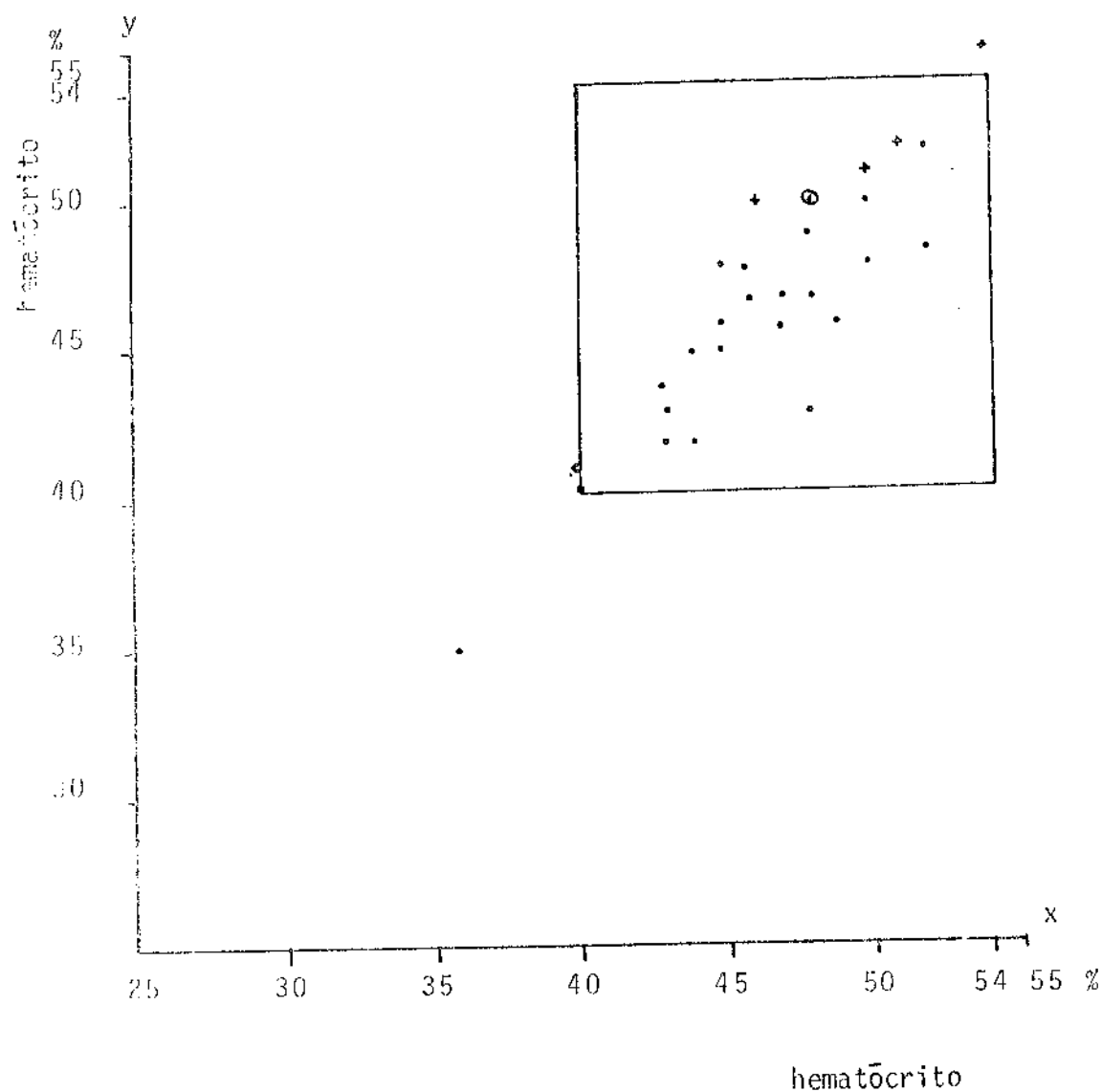


GRÁFICO IV - Distribuição das taxas de hematócrito correspondentes a trinta e quatro pacientes do sexo masculino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

○ - Três pacientes com valores iguais.

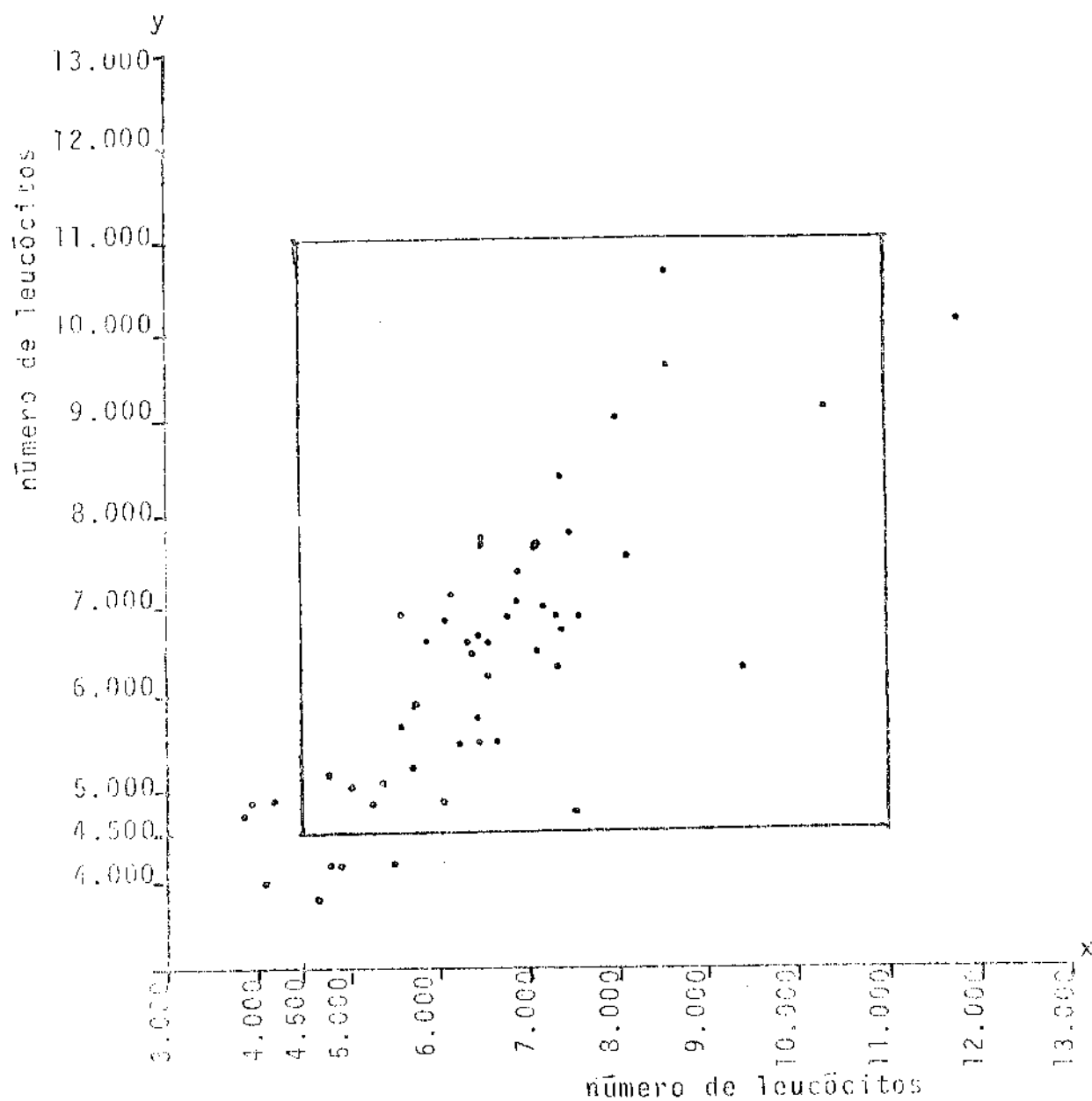


GRÁFICO V - Distribuição da contagem global do número de leucócitos, correspondente a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

* A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

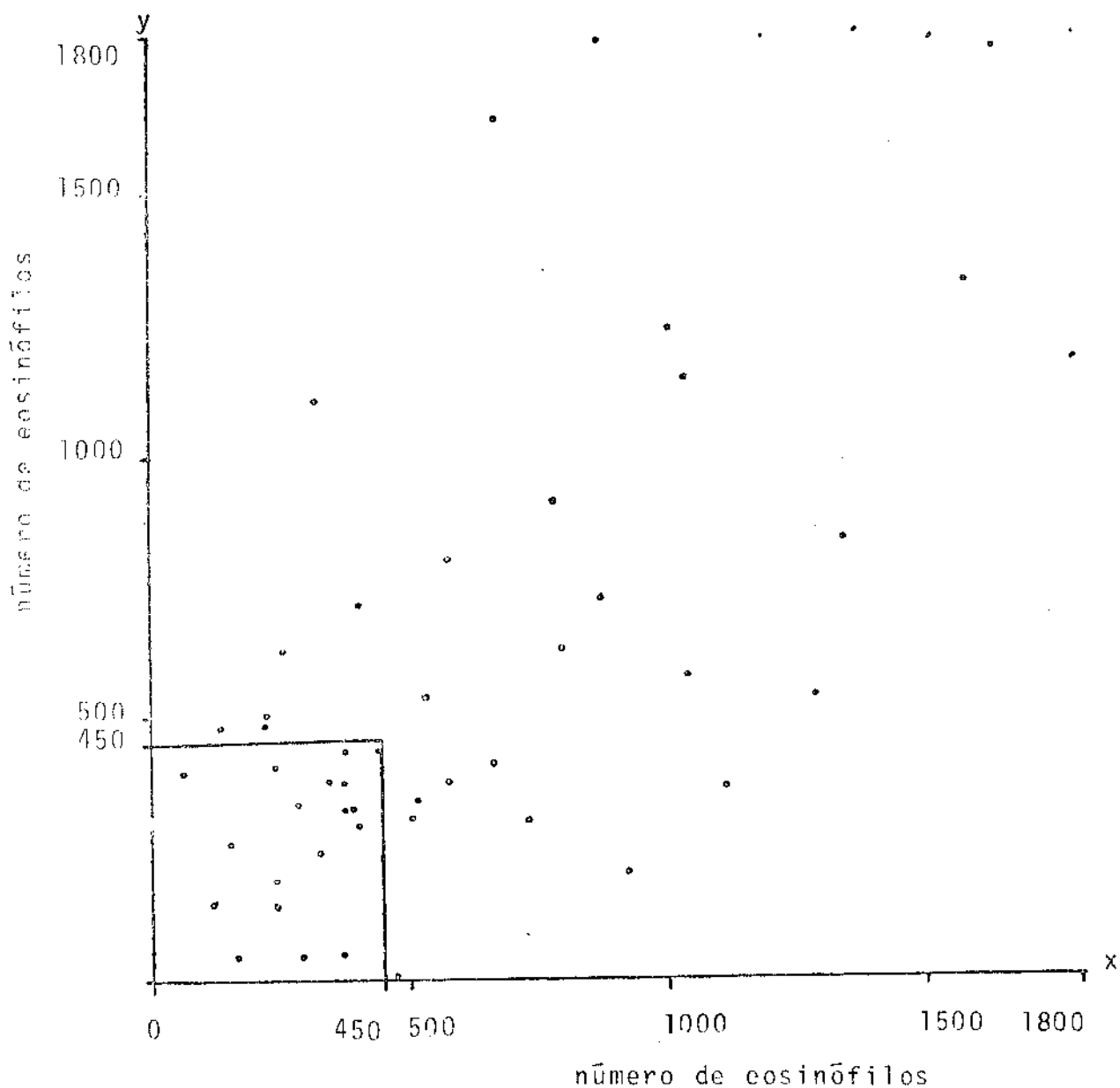


GRÁFICO VI - Distribuição da contagem global do número de eosinófilos, correspondente a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

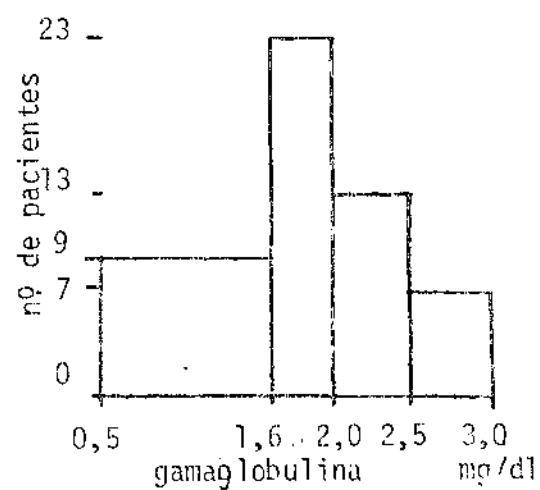
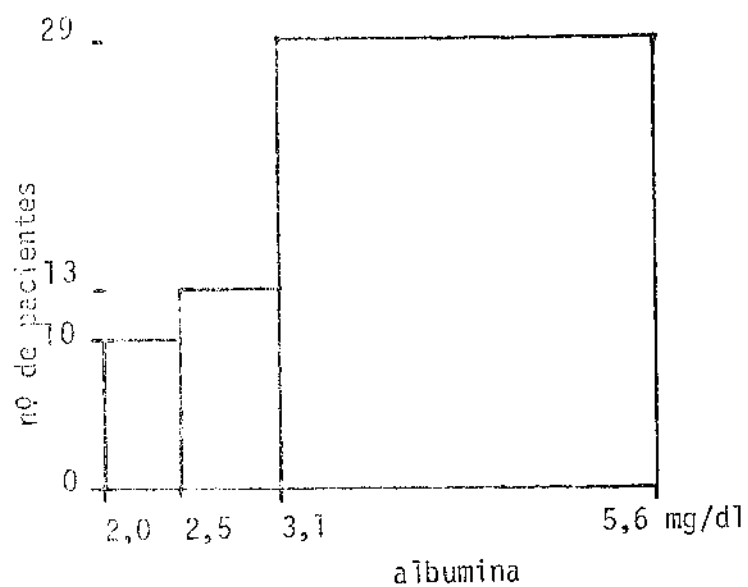


GRÁFICO VII - Histograma representando os valores da albumina e gamaglobulina plasmáticas anteriores ao tratamento com oxamniquine, em cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos. Campinas, 1980.

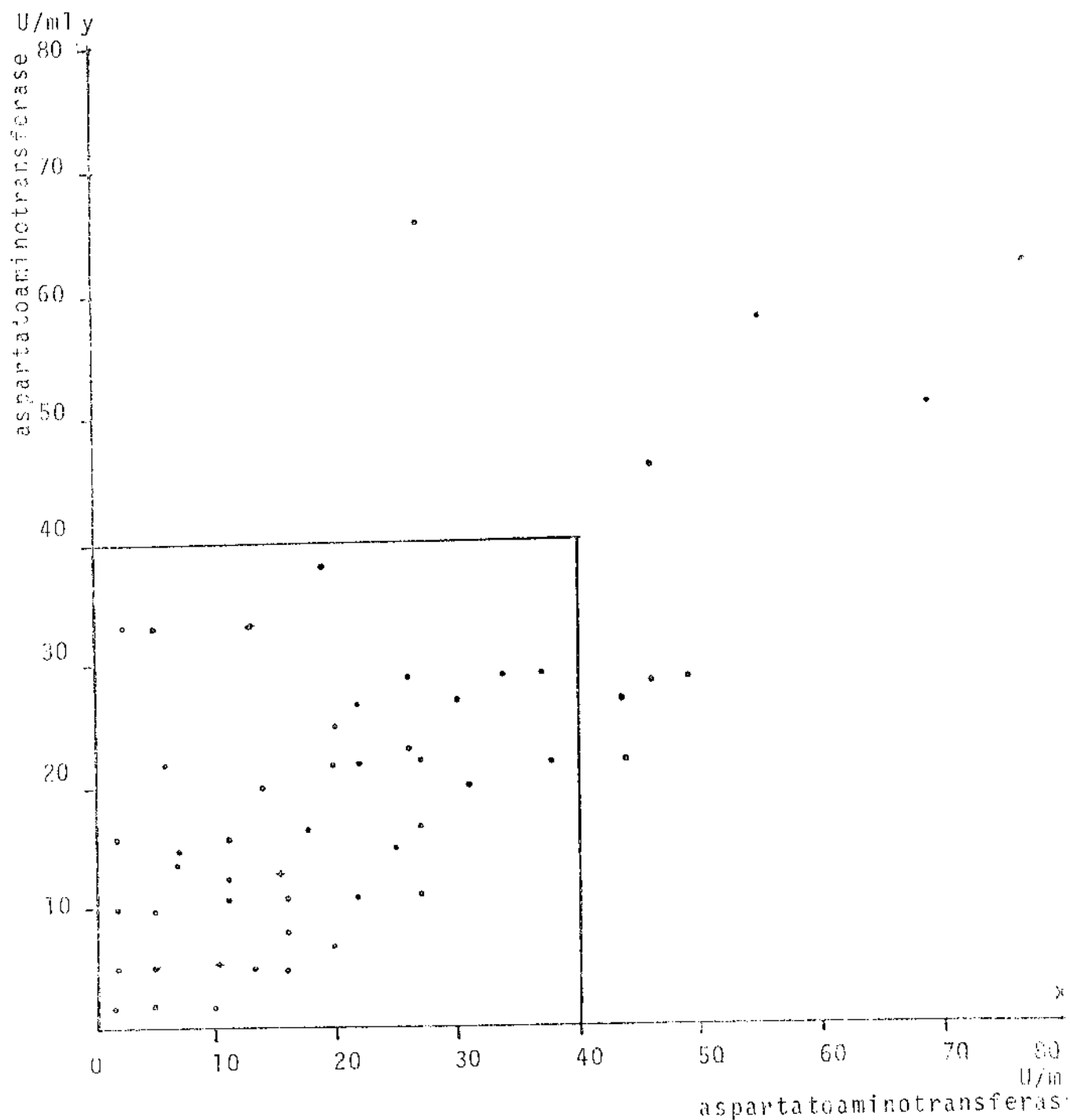


GRÁFICO VIII- Distribuição dos valores da aspartatoaminotransferase, correspondentes a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

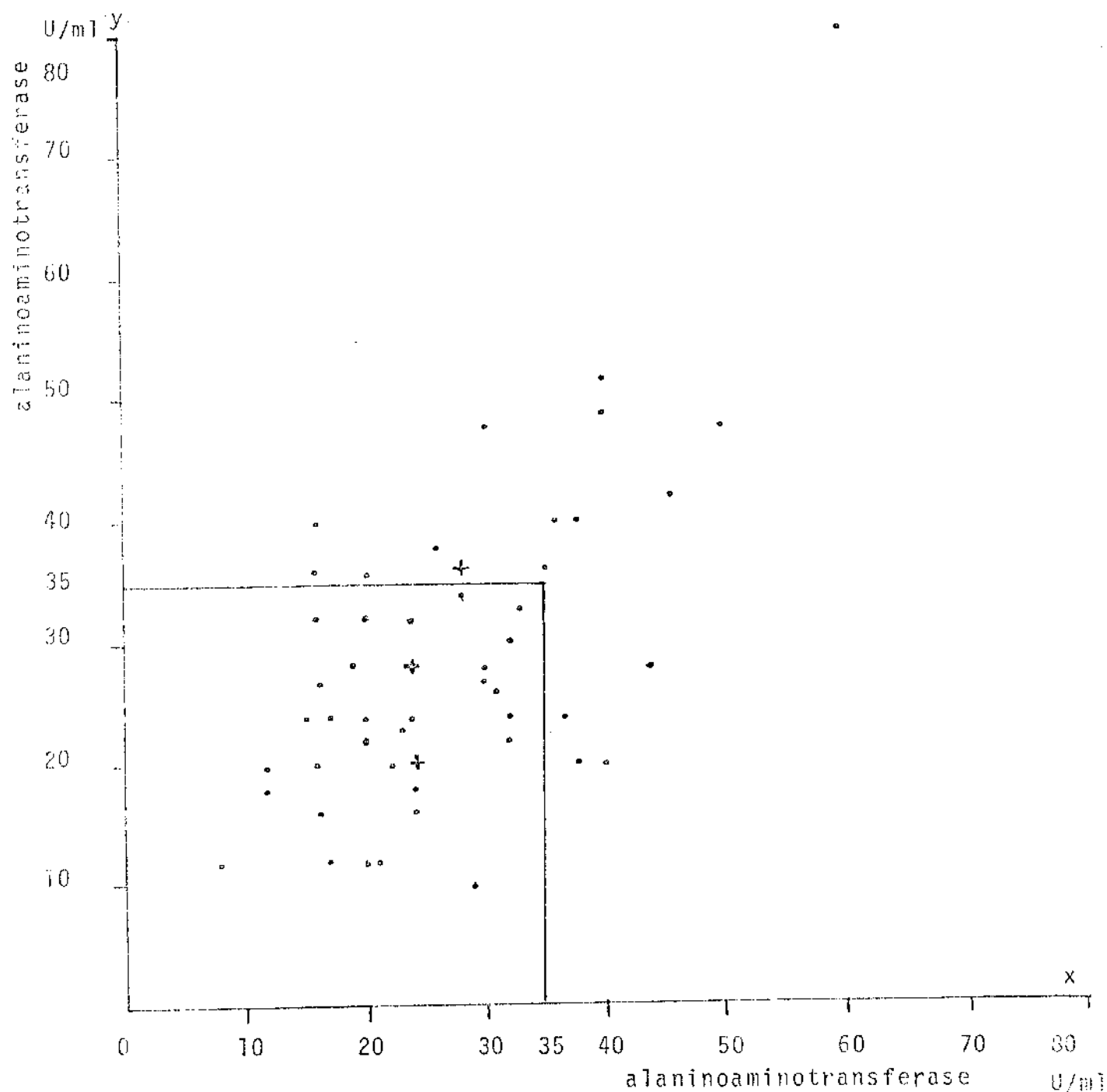


GRÁFICO IX - Distribuição dos valores da alaninoaminotransferase, correspondentes a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas. 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

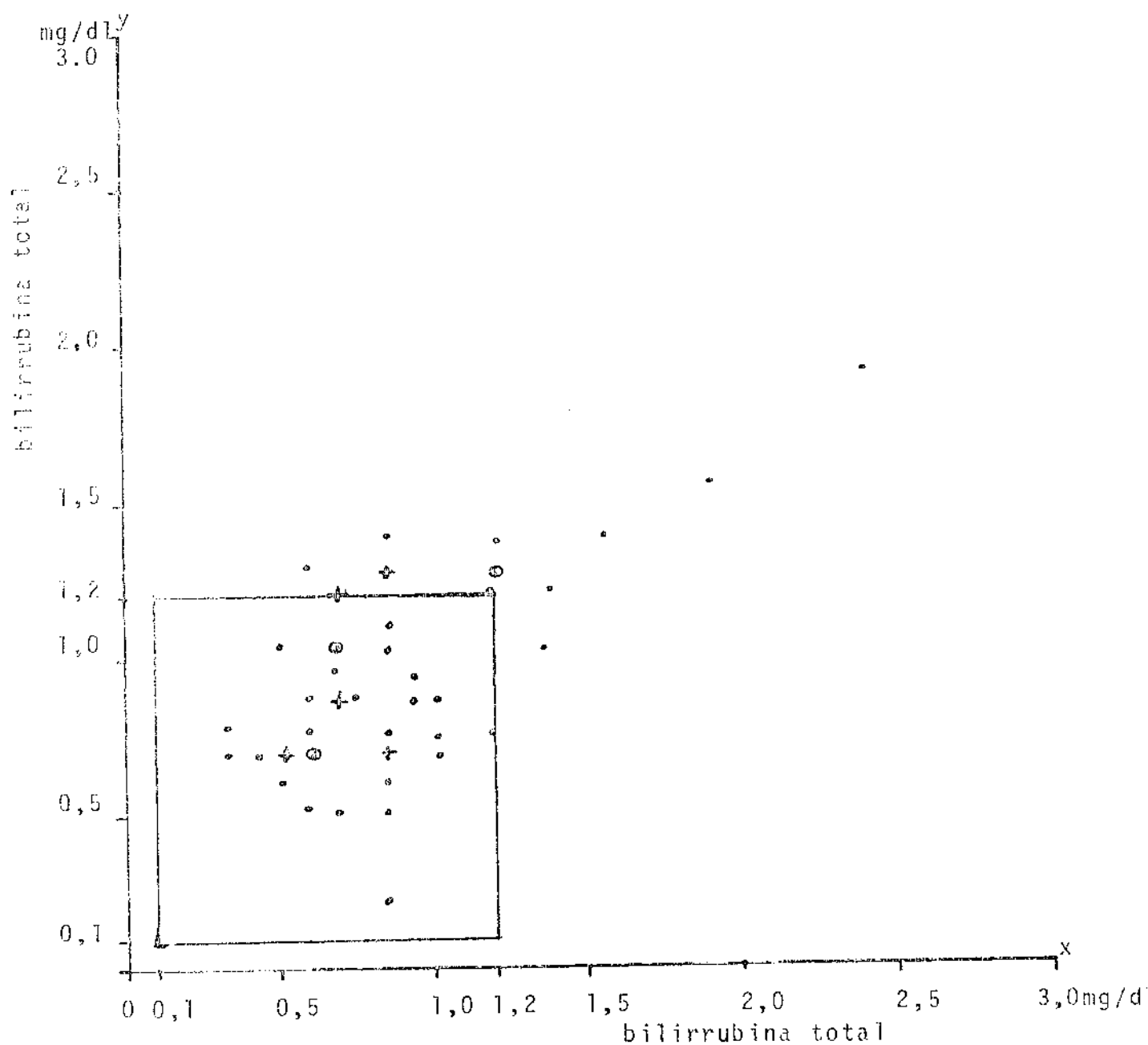


GRÁFICO X - Distribuição dos valores da bilirrubina total, correspondentes a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

o - Três pacientes com valores iguais.

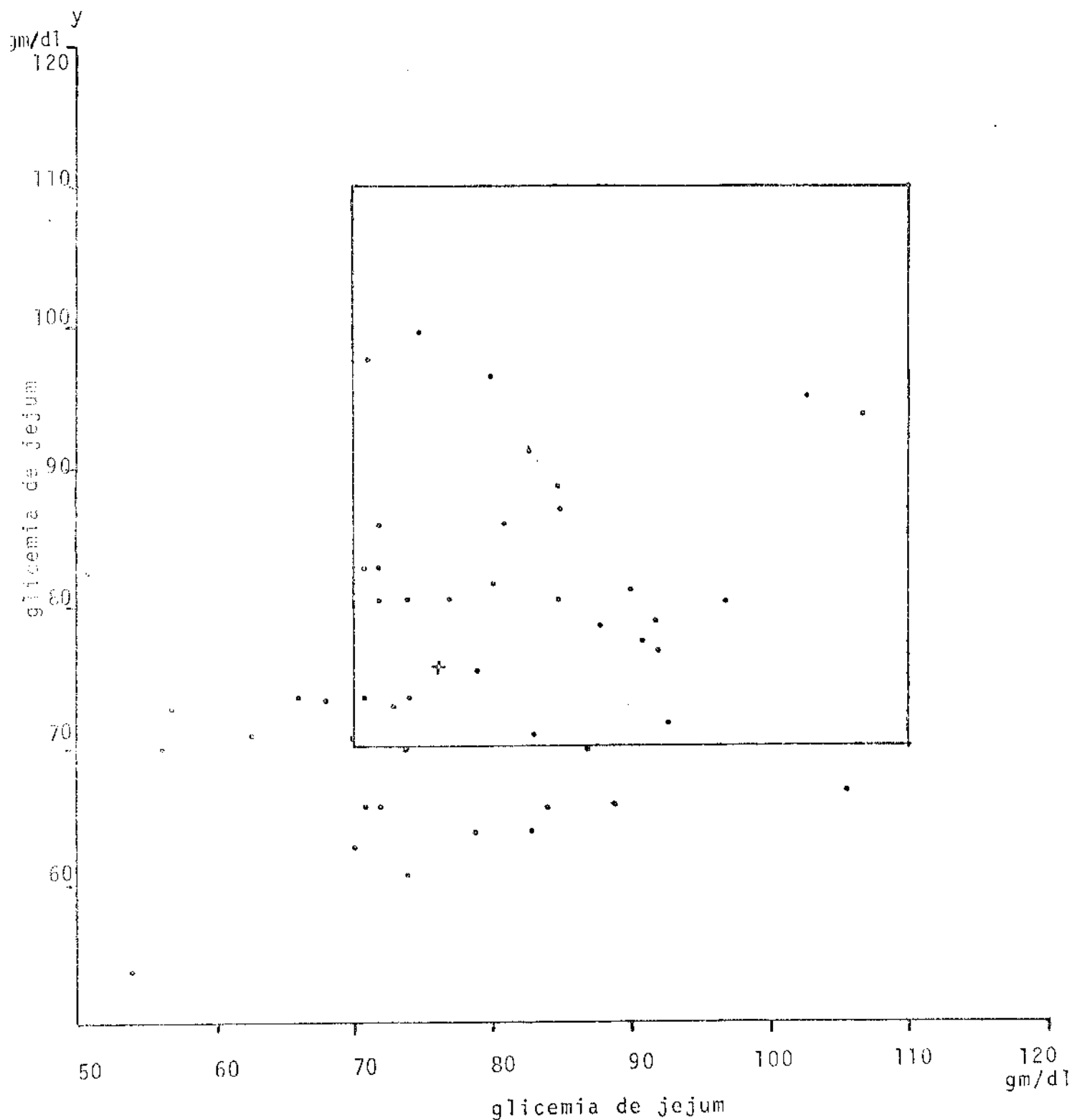


GRÁFICO XII - Distribuição dos valores da glicemia de jejum correspondentes a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

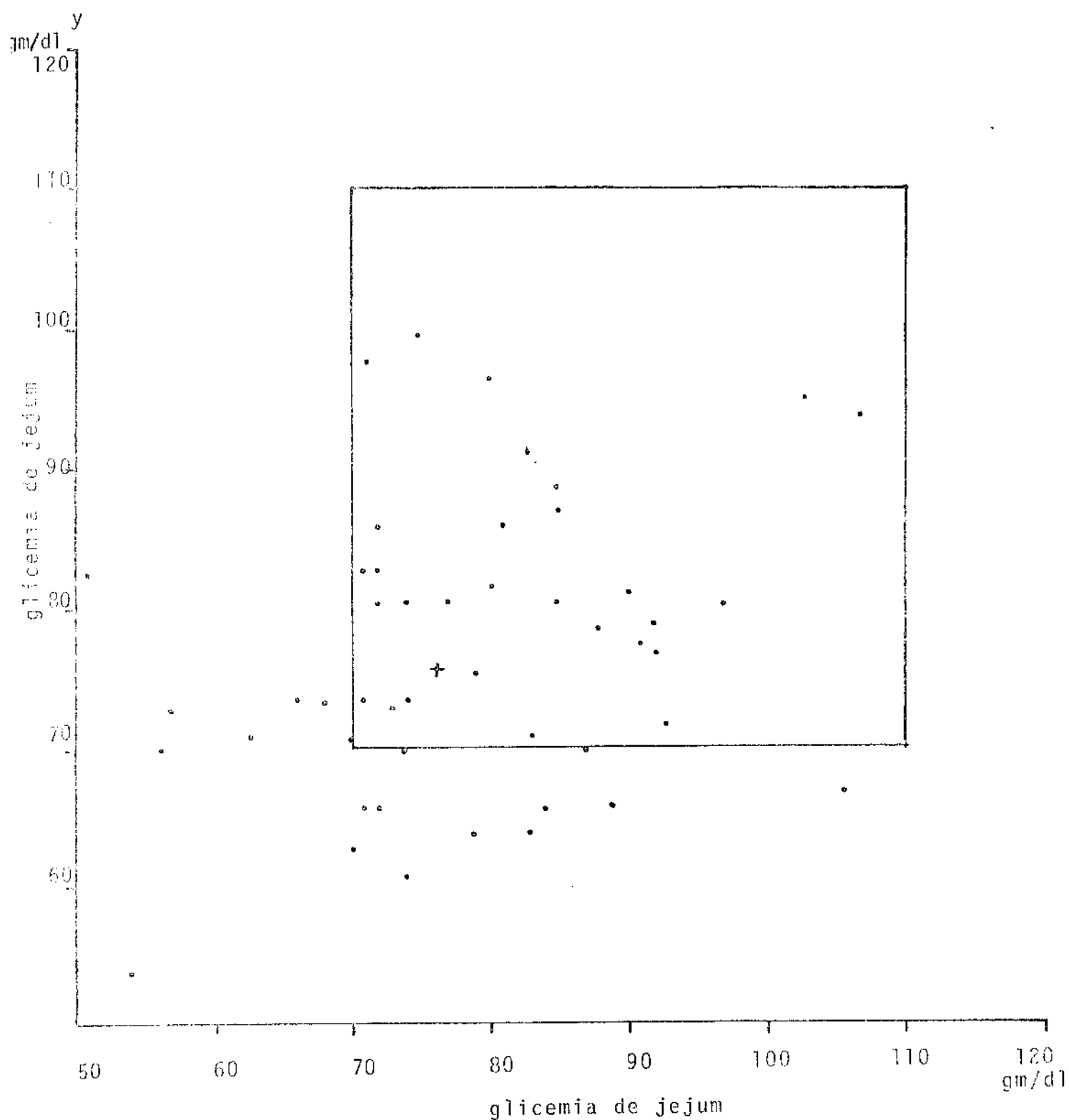


GRÁFICO XII - Distribuição dos valores da glicemia de jejum correspondentes a cinquenta e dois pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

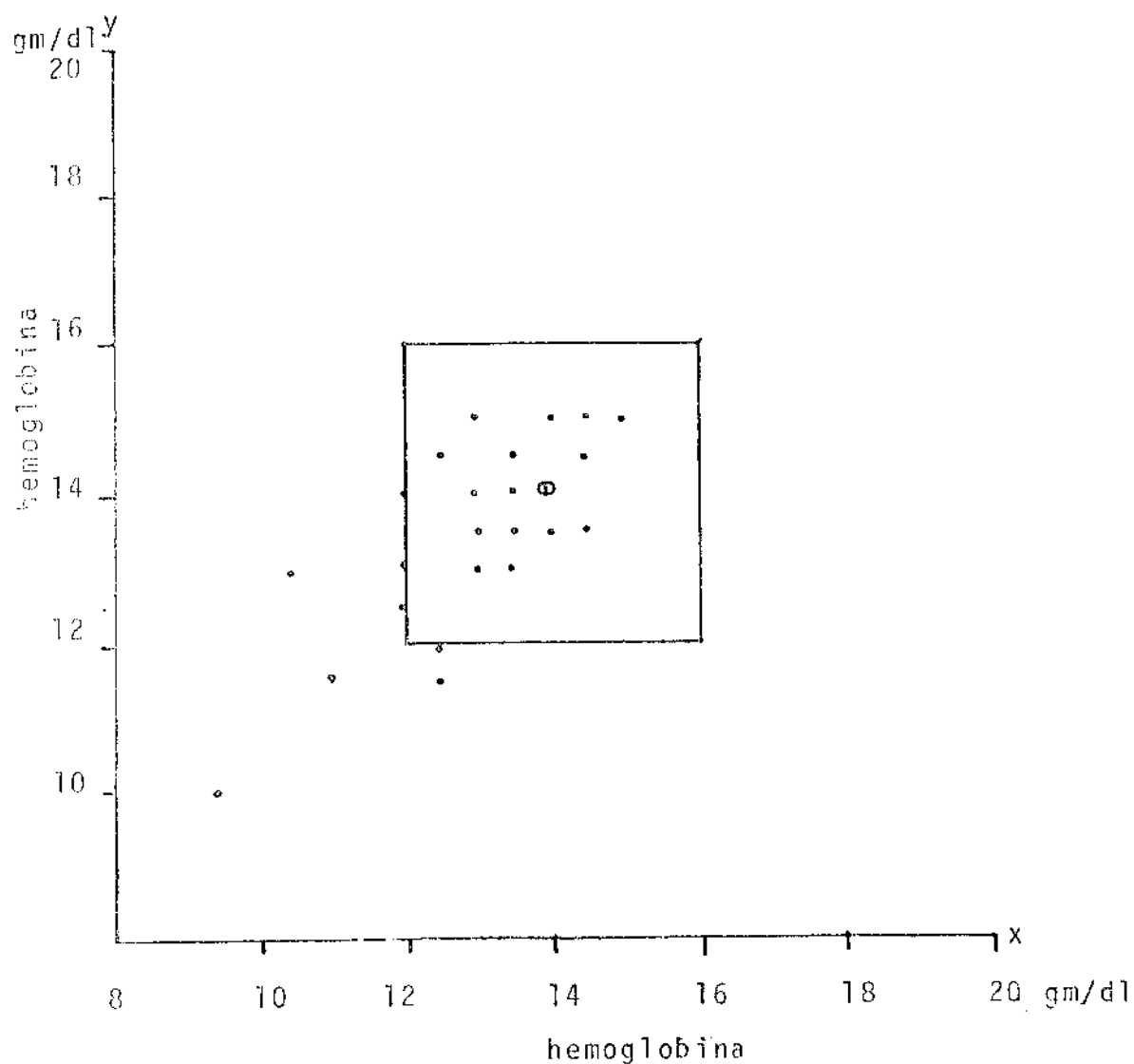


GRÁFICO XIV - Distribuição das taxas de hemoglobina correspondentes a vinte e seis pacientes do sexo feminino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

⊙ - Três pacientes com valores iguais.

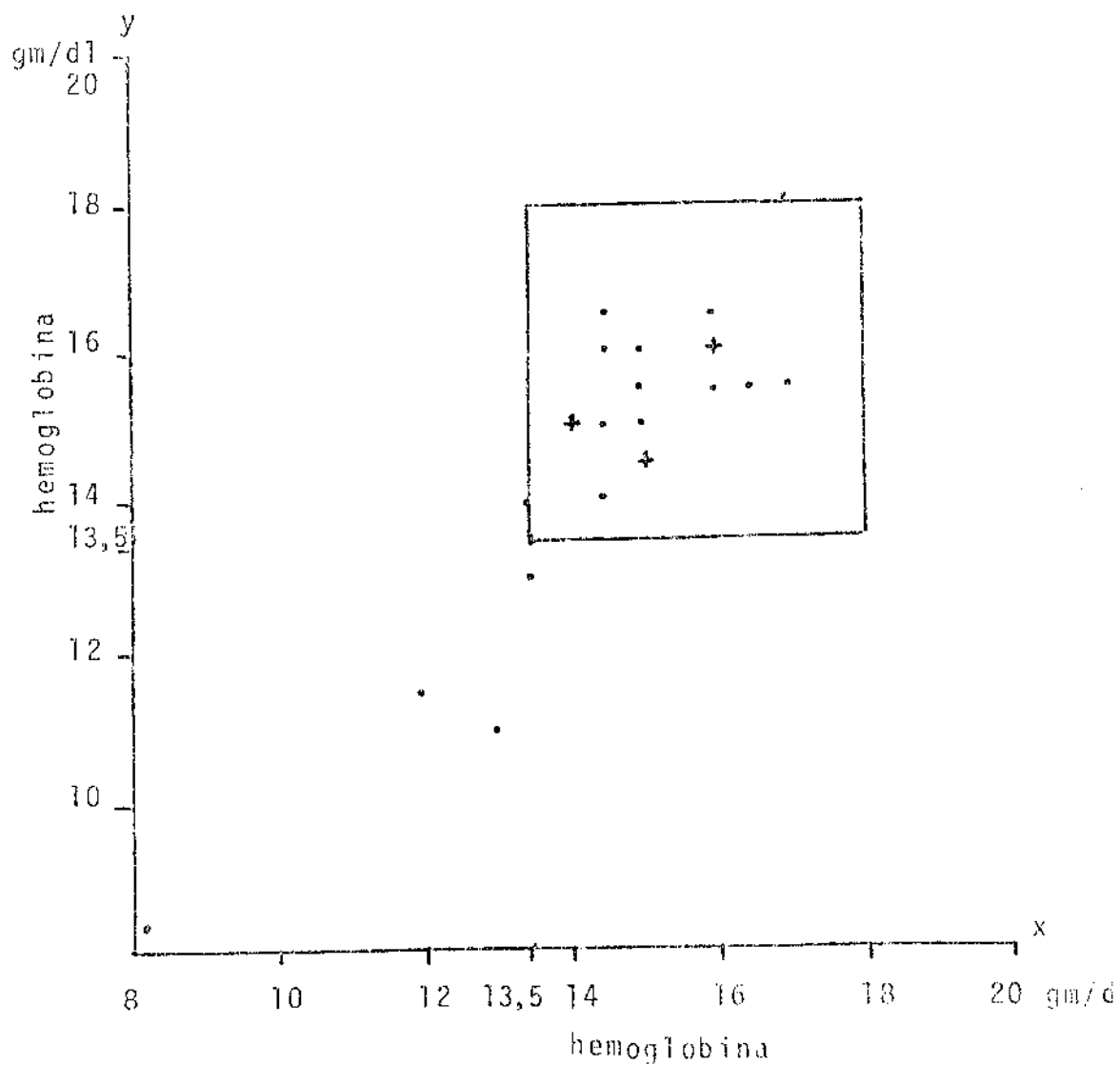


GRÁFICO XV - Distribuição das taxas de hemoglobina correspondentes a vinte e três pacientes do sexo masculino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais

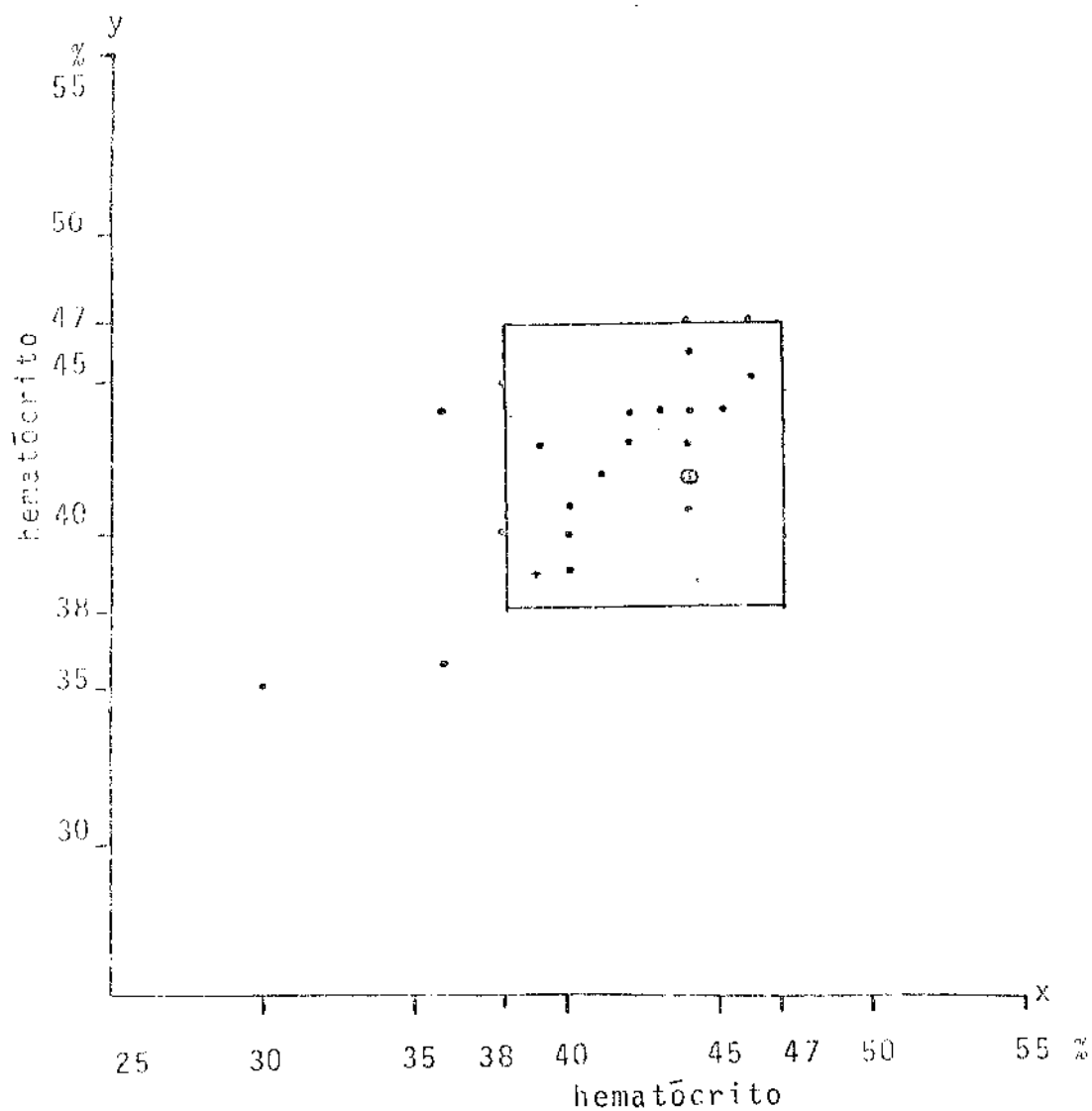


GRÁFICO XVI - Distribuição das taxas de hematócrito correspondentes a vinte e seis pacientes do sexo feminino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

⊙ - Três pacientes com valores iguais.

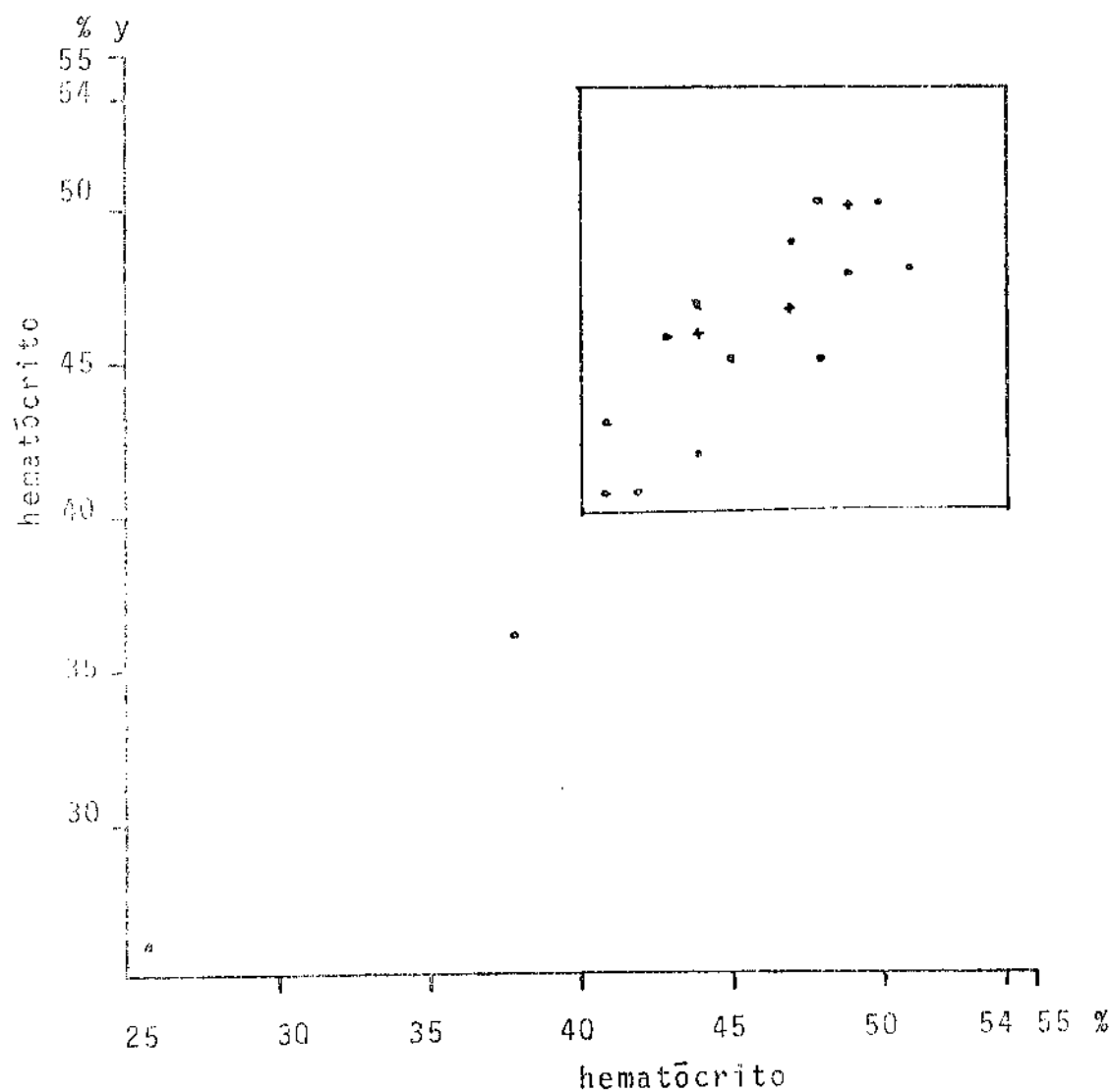


GRÁFICO XVII - Distribuição das taxas de hematôcrito correspondentes a vinte e três pacientes do sexo masculino com esquistossomose mansônica, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

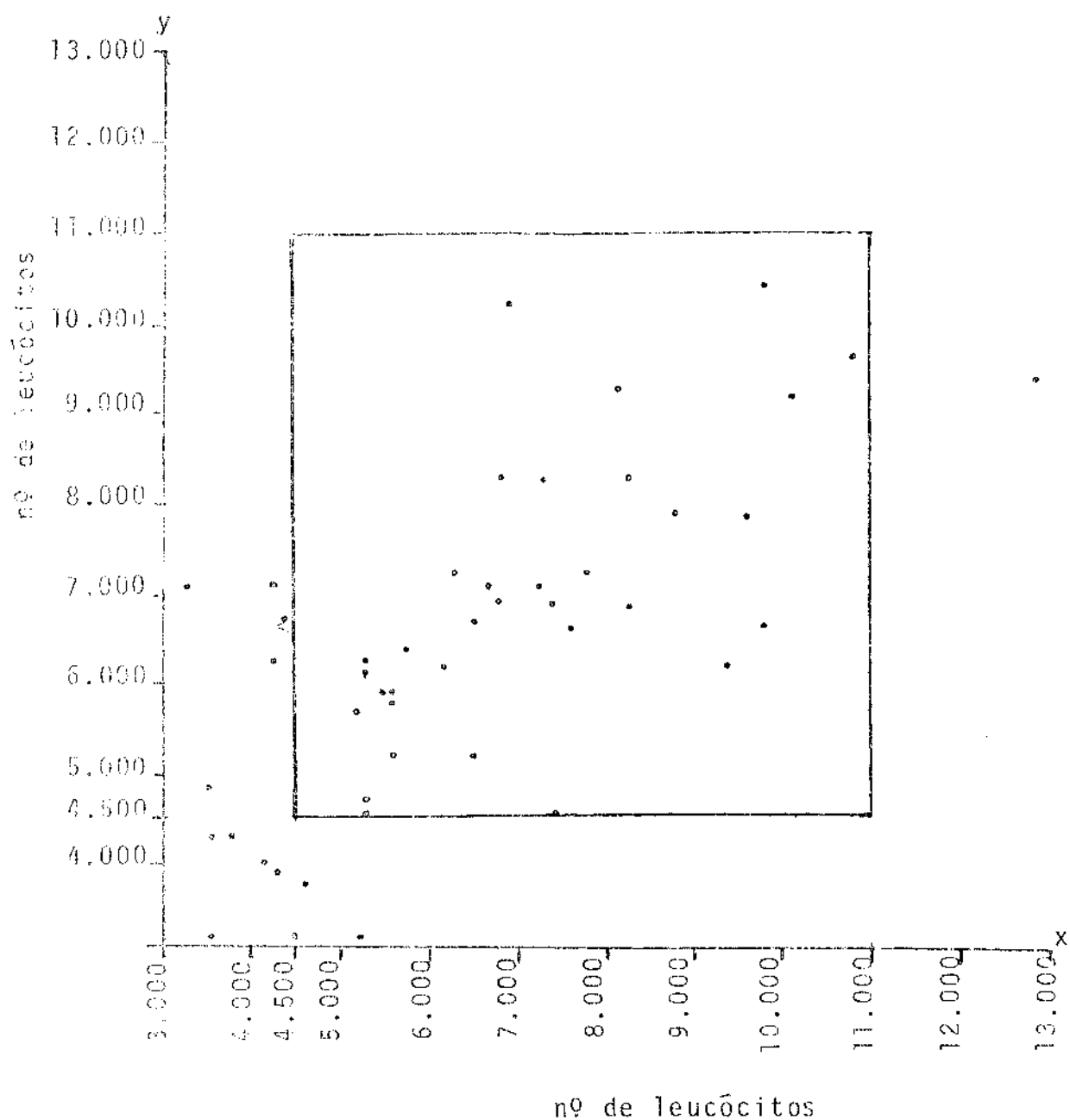


GRÁFICO XVIII - Distribuição da contagem global do número de leucócitos, correspondente a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com oxamniquine. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

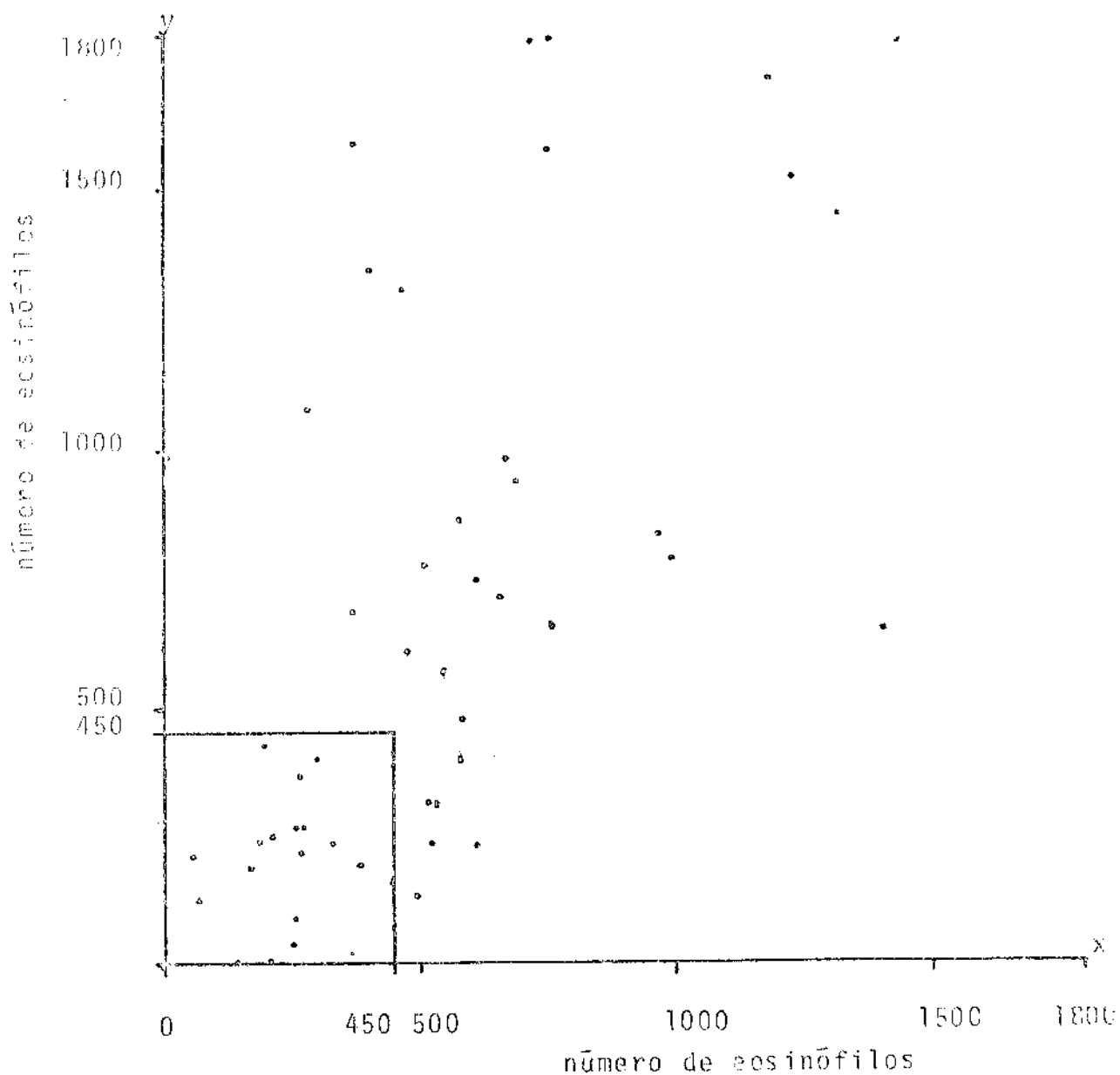


GRÁFICO XIX - Distribuição da contagem global do número de eosinófilos, correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

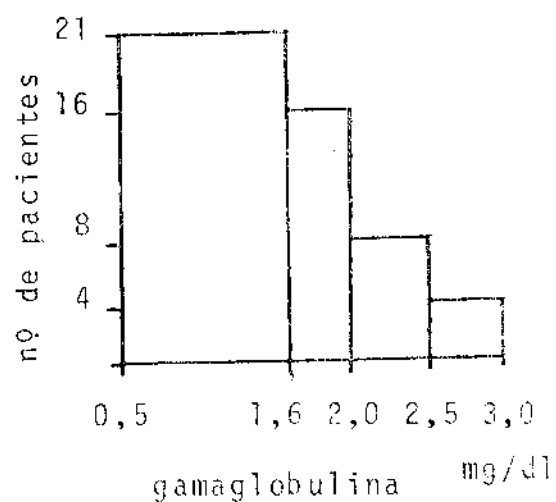
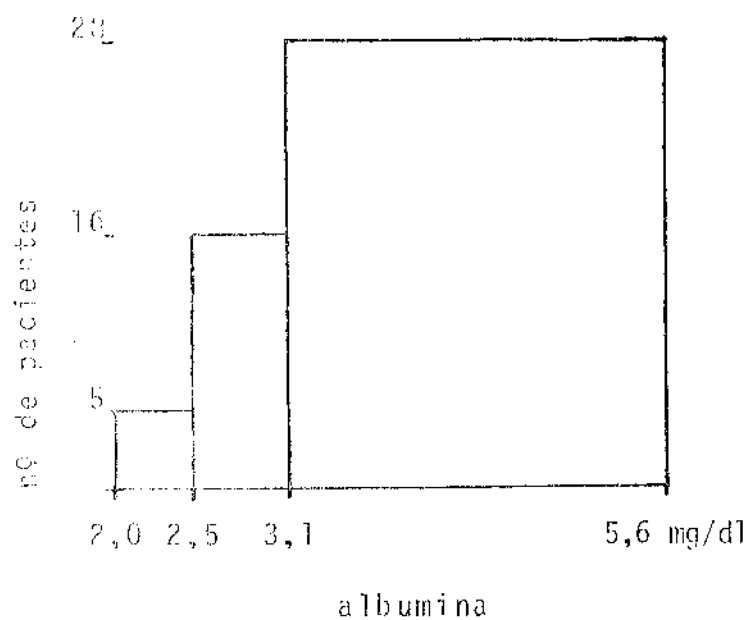


GRÁFICO XX - Histograma representando os valores da albumina e gamaglobulina plasmáticas anteriores ao tratamento com praziquantel, em quarenta e nove pacientes esquistossomóticos . Campinas, 1980.

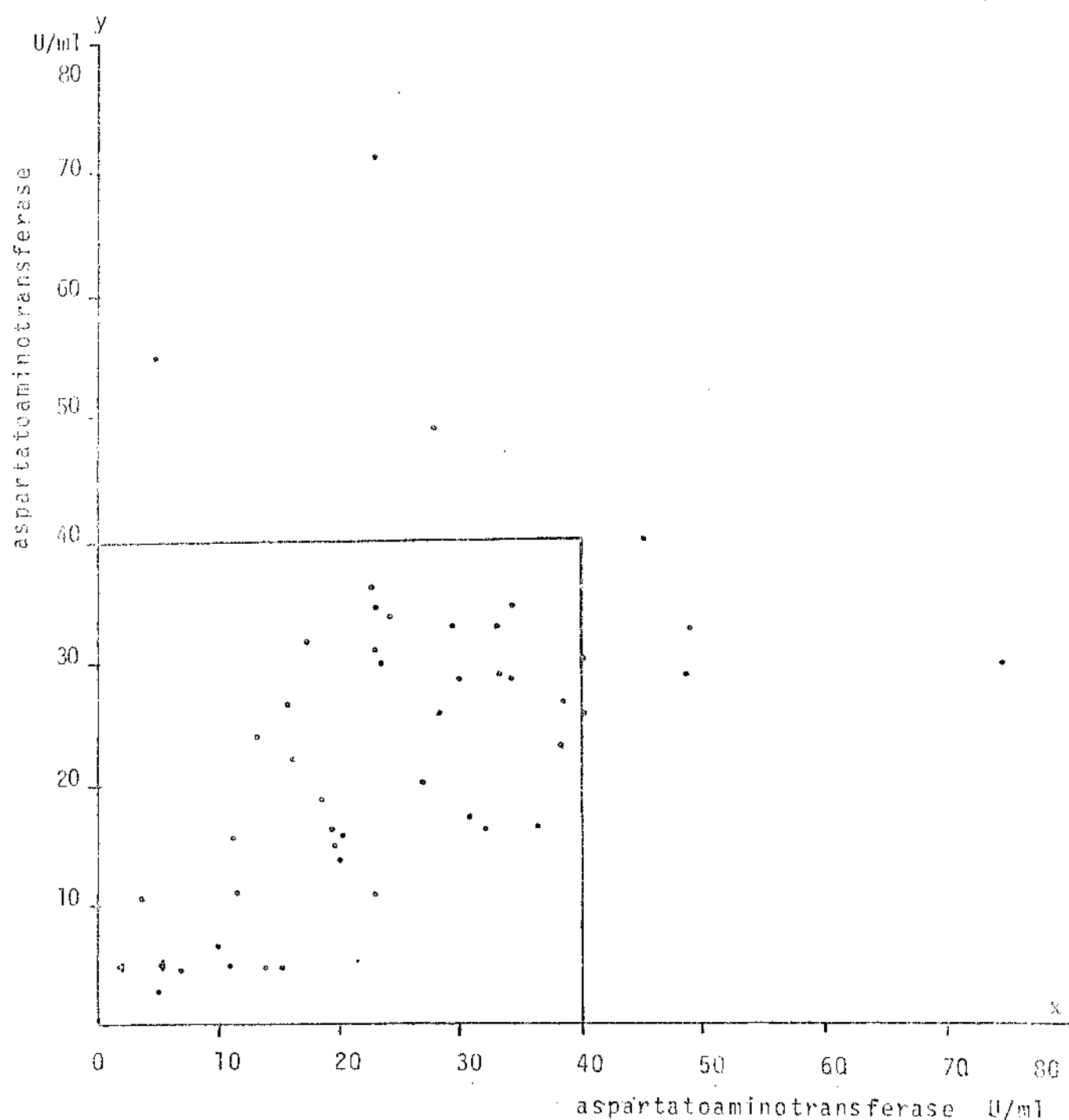


GRÁFICO XXI - Distribuição dos valores da aspartatoaminotransferase, correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

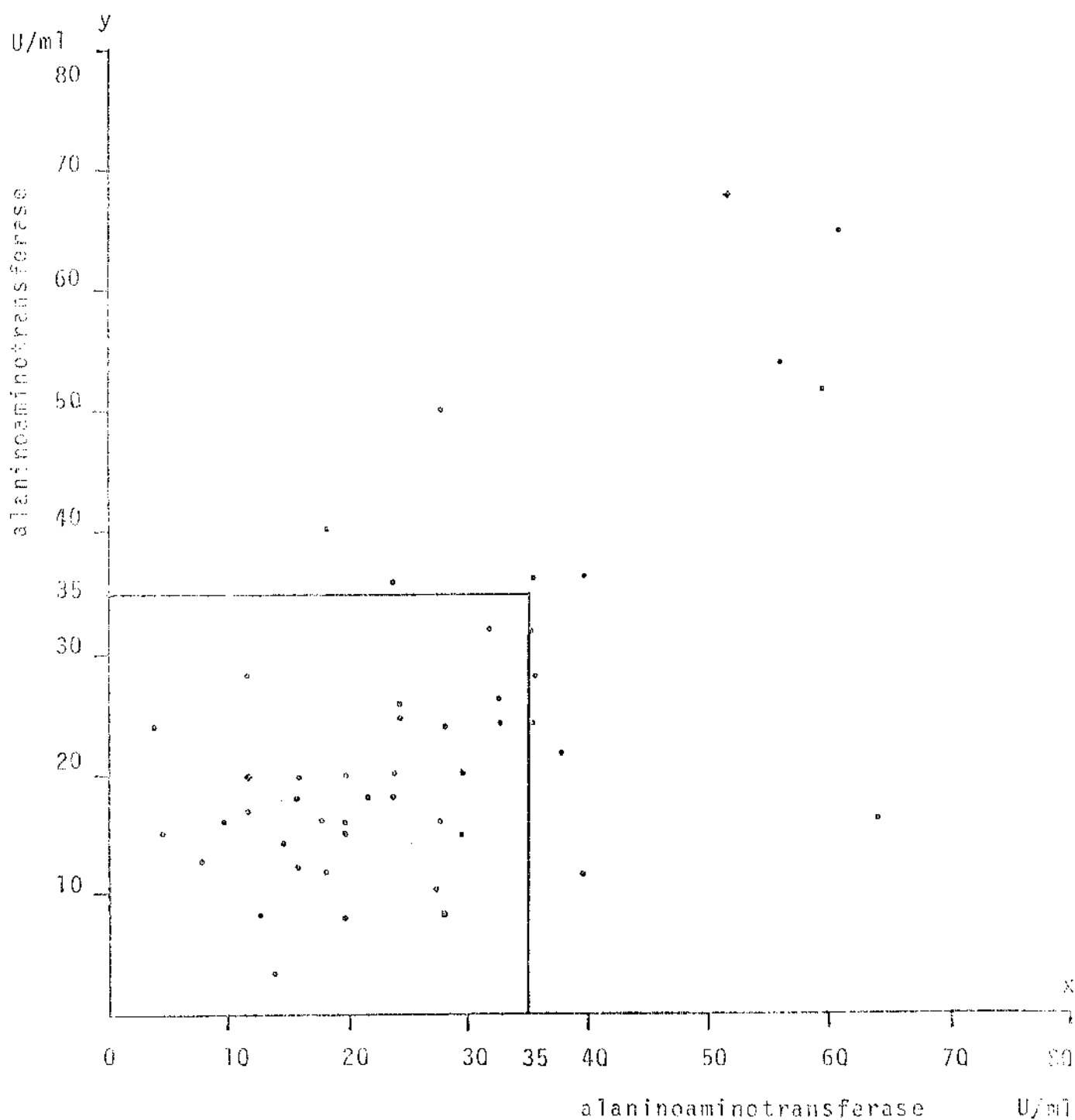


GRÁFICO XXII - Distribuição dos valores da alaninoaminotransferase, correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

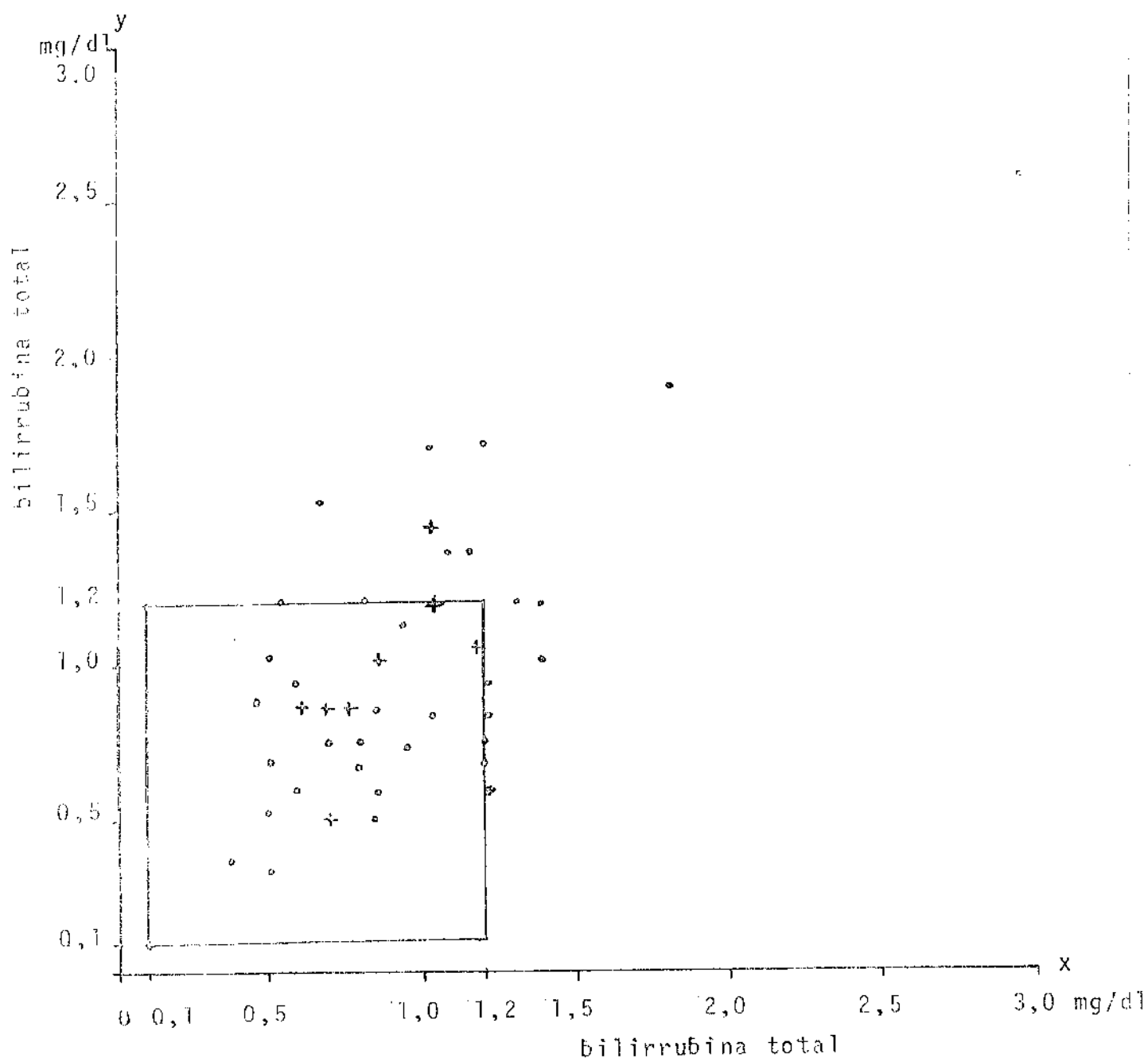


GRÁFICO XXIII - Distribuição dos valores da bilirrubina total, correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exames.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

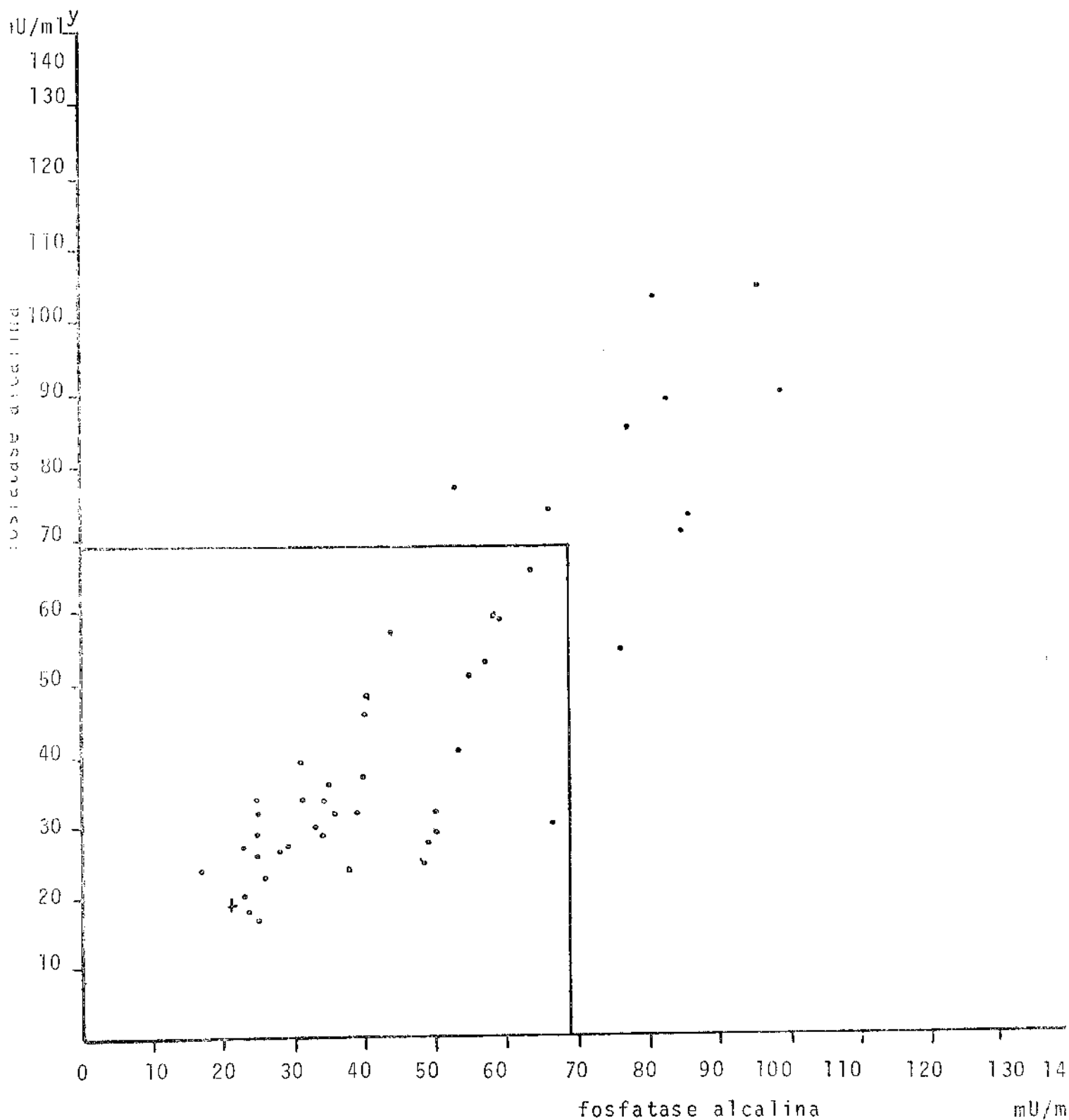


GRÁFICO XXIV - Distribuição dos valores da fosfatase alcalina correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

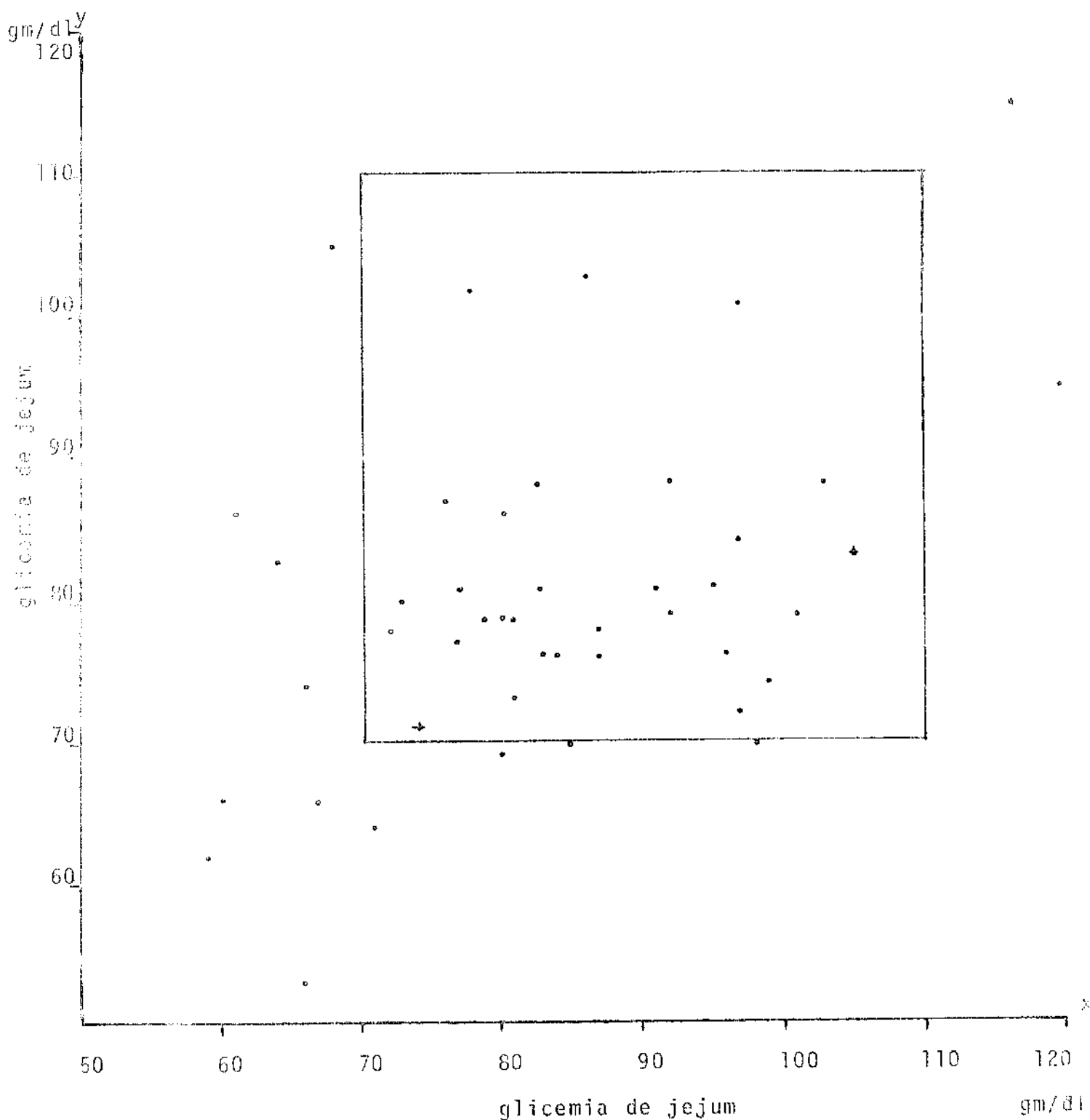


GRÁFICO XXV - Distribuição dos valores da glicemia de jejum, correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes (y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com praziquantel. Campinas, 1980.

*A área inscrita na figura geométrica representa os valores normais do exame.

+ - Dois pacientes com valores iguais.

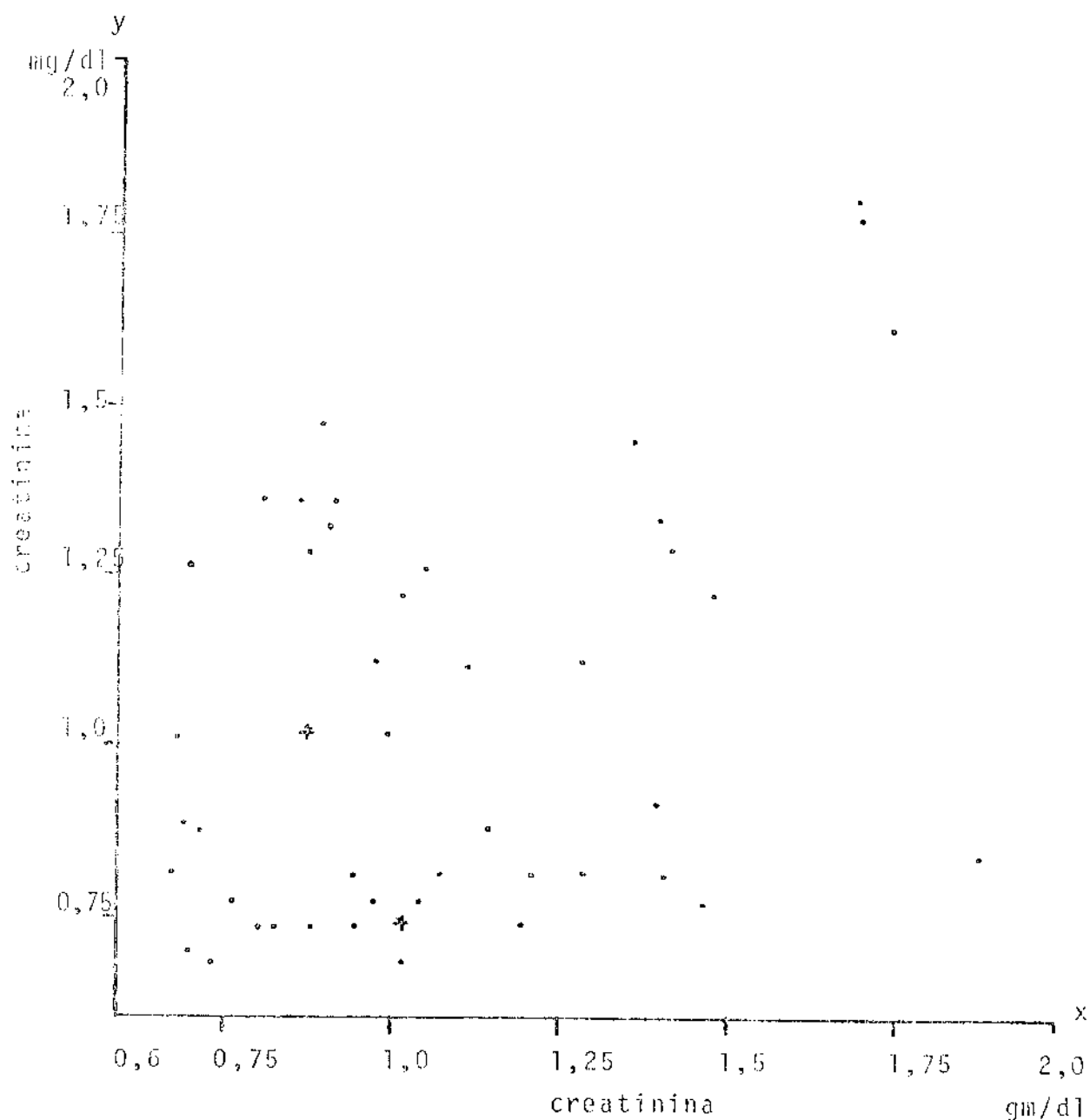


GRÁFICO XXVI - Distribuição dos valores da creatinina correspondentes a quarenta e nove pacientes esquistossomóticos, antes(y) e vinte e quatro horas após (x) o tratamento com pra - ziquantel. Campinas, 1980.

*Valor normal do exame - 0,6 a 2,0 mg/dl

+ - Dois pacientes com valores iguais.

5 - COMENTÁRIOS

Na análise dos resultados obtidos no presente trabalho, considerar-se-ã inicialmente , os dados relacionados aos efeitos colaterais (Tabelas III e IV). Entre os pacientes tratados com praziquantel ou oxamniquine, 62,5 e 60%, respectivamente, referiram queixas após a medicação, as quais estavam presentes em apenas 20,6% dos que receberam placebo. A freqüência de reações colaterais, observada nos grupos que receberam droga ativa, mostrou-se, significativamente, mais elevada que o grupo placebo ($p \leq 0,001$). Portanto, a aplicação neste estudo da metodologia duplo-cega com grupo controle para efeitos adversos, permite atribuir o maior número de sintomas presentes após o uso dos medicamentos, aos efeitos tóxicos dos mesmos.

Os sintomas mais comumente encontrados nos grupos que receberam medicação ativa, foram tonturas e sonolência,

representando 43,3% para os pacientes medicados com praziquantel e 62,5% para os que receberam oxamniquine. Entre as queixas ligadas ao aparelho gastrintestinal, as cólicas abdominais foram as mais relatadas, ocorrendo igualmente, entre os pacientes tratados com praziquantel ou oxamniquine. Não houve diferença estatística significativa quanto ao tipo ($0,50 > p > 0,25$) e frequência ($p > 0,5$), de efeitos adversos observados entre os pacientes que receberam droga ativa.

De modo geral, os efeitos colaterais aqui relatados, após o uso de ambos os medicamentos são semelhantes aos da literatura. Entretanto, em relação ao praziquantel, há diferenças quanto à frequência destes efeitos. KATZ, ROCHA & CHAVES (1981), utilizando esta droga nas doses únicas de 30 e 40mg/kg e duas tomadas de 25mg/kg, em adultos esquistossomóticos, na fase crônica compensada, relatam como efeitos colaterais mais usuais, cólicas abdominais, tontura e sonolência. Apresentando, dessa forma, uma porcentagem de 30 e 40% dos casos aproximadamente, no primeiro e terceiro esquemas posológicos. PRATA et al. (1982), com o mesmo esquema posológico dos autores acima, obtiveram em cento e trinta e cinco pacientes, 72,6% de cólicas abdominais e 44,4% de diarreias, em contraste com 14,8 e 9,6% de tonturas e sonolência.

Os trabalhos realizados com praziquantel em pacientes com formas hepatosplênicas descompensadas, mostraram elevada incidência de reações colaterais. SILVA et al. (1981) e COUTINHO et al. (no prelo), observaram nestes pacientes, a presença de 72,5 e 87,7% respectivamente, de efeitos adversos.

Assim, embora existam diferenças, entre os autores quanto ao tipo de sintoma mais frequentemente, identificado após a administração do praziquantel, as queixas abdominais, no caso, dor ou desconforto e tontura ou sonolência, são referidas com maior constância.

Já em relação à oxamniquine, os resultados aqui relatados, tanto em relação ao tipo como à frequência dos efeitos colaterais apresentam-se concordantes com os citados na literatura (DOMINGUES & COUTINHO, 1975; SILVA et al., 1975; KATZ et al., 1976; PRATA et al., 1976; PEDRO et al., 1977 ; KATZ, ROCHA & PEREIRA, 1980).

Contudo, a maioria das investigações terapêuticas executadas com drogas esquistossomicidas, não fazem referências ao emprego de grupo placebo para efeitos adversos. Esta falha metodológica, em vista da subjetividade deste aspecto, acarreta dúvidas na análise das respectivas conclusões.

Quanto à atividade terapêutica das drogas em questão (Tabela VI), obtêve-se com praziquantel, nas doses de 41,2 a 51,6 mg/kg, o percentual de cura parasitológica de 61,1%. Não se constatou alteração significativa ($0,5 > p > 0,25$) em sua eficácia terapêutica, mesmo quando avaliada segundo diferentes posologias (Tabela VIII).

Dentre os dados da literatura, os resultados deste trabalho estão de acordo com os obtidos por PRATA et al. (1982), que utilizando praziquantel em dois grupos de quarenta e cinco pacientes, nas respectivas dosagens de 40 e 50 mg/kg, relatam cura de 57,8 e 68,9%. KATZ, ROCHA & CHA

VES (1981), empregando estas mesmas doses, obtiveram um porcentual de 85,7 e 91,7% respectivamente. Doses mais elevadas de praziquantel foram posteriormente estudadas. Desse modo, CARVALHO et al.(1983), com esquemas de 50 e 60 mg/ kg para menores de quinze anos e de 40 e 50 mg/kg para as demais faixas etárias, verificaram 71,3 e 68,8% de cura parasitológica, nos adultos e crianças respectivamente, sem aumento no número de reações colaterais.

A eficácia terapêutica do praziquantel, no tratamento de pacientes esquistossomóticos com formas hepatosplênicas descompensadas, revelou-se semelhante à das formas não avançadas. Estudos realizados, empregaram-no em doses de 30 a 50 mg/kg, demonstrando cura em 78,9 a 94,4% dos casos tratados (COUTINHO et al.,no prelo; SILVA et al.,1981).

A variação nos esquemas posológicos, observada na literatura, deve ao fato do praziquantel, encontrar-se ainda em experimentação, não existindo portanto, uma definição a respeito da dose ideal e segura no tratamento de esquistossomose.

Em relação à oxamniquine no presente estudo, verificou-se um porcentual de 54% na cura parasitológica. Este dado,entretanto, acha-se discordante dos citados na literatura. Diferentes autores, utilizando-o em esquemas de 12,5 a 15 mg/kg, relatam sucesso terapêutico em 81,8 a 95% dos pacientes tratados (SILVA et al.,1975; DOMINGUES & COUTINHO, 1975; KATZ et al.,1976; PEDRO et al.,1977).

Os percentuais de cura parasitológica observados

com praziquantel (61,1%) e oxamniquine (54%) (Tabela VI) não foram, significativamente, diferentes ($0,75 > p > 0,50$). Os estudos existentes na literatura, comparando a eficácia terapêutica das duas drogas, não assinalam também diferenças estatísticas relevantes. BERTI, MOLINA & DOMMERQUE (1979), empregando as mesmas doses e esquemas deste estudo, verificaram cura parasitológica em 92,4% dos pacientes tratados com oxamniquine e 93,8% nos tratados com praziquantel.

Os trabalhos comparativos realizados, posteriormente, utilizaram doses mais elevadas de praziquantel, esperando-se obter melhores índices de cura parasitológica. No entanto, estes estudos não demonstraram proporcional correspondência entre os esquemas posológicos e eficácia terapêutica. Desse modo, doses de 55 mg/kg de praziquantel e 15 mg/kg de oxamniquine, proporcionaram aproximadamente 80% de resultados favoráveis à atividade terapêutica em ambas as drogas (EMMANUEL & PRATA, 1983; SILVA et al., 1982).

Ao se comparar dados de avaliação terapêutica em vários estudos, nota-se certa divergência entre os resultados. Em parte, esta divergência pode ser explicada pela diversidade dos critérios de cura parasitológica adotados, o que confere caráter arbitrário à análise da eficácia dos quimioterápicos estudados.

A respeito dos critérios de cura estabelecidos, deve-se ressaltar, que no presente ensaio, foram realizados para cada paciente, trinta e seis exames de fezes, dezoito pelo método de KATO-KATZ (1972) e dezoito pelo de HOFFMAN, PONS & JANNER (1934), em um período de seis meses de acompa-

nhamento. Os índices de cura obtidos por PRATA et al.(1982), são aproximadamente, iguais aos aqui observados, porém os referidos autores empregaram vinte e cinco exames de fezes por paciente.

Pode-se notar, por exemplo, a influência da metodologia sobre os resultados de cura parasitológica, no trabalho de CUNHA(1982). A avaliação da eficácia terapêutica empregada pelo autor, baseou-se na técnica do oograma quantitativo por biopsia de mucosa retal (CANÇADO et al.,1965). Desse modo, pôde observar em adultos esquistossomóticos, tratados com doses habituais de oxamniquine, apenas 38,3% de resultados favoráveis.

Apesar da importância no rigor e uniformidade dos critérios de cura parasitológica adotados nos ensaios terapêuticos, em alguns trabalhos analisados, estes dados sequer encontram-se mencionados em pormenor.

Referindo-se ainda, à avaliação terapêutica, devem ser considerados na análise dos resultados, os fatores ligados ao verme. A maior resistência dos esquistossomas jovens à ação dos quimioterápicos e a correlação inversa entre o percentual de cura e número de vermes, são variáveis conhecidas de influência no tratamento da esquistossomose (W.H.O., 1972).

Dessa forma, ao se comparar os percentuais de cura de ambas as drogas com as diferentes cargas parasitárias destes pacientes (Tabela X), não se observou significado estatístico entre os resultados ($0,20 > p > 0,30$). A maior parte da

presente casuística, apresentava entre vinte e quatro e quinhentos ovos de S.mansoni por grama de fezes. No entanto, apesar desta baixa carga parasitária, a eficácia terapêutica revelou-se pouco satisfatória em ambas as drogas testadas.

Cabe assinalar, a presença de diferença significativa ($p \leq 0,022$) entre as médias geométricas do total de ovos de S.mansoni dos pacientes que receberam praziquantel e oxamniquine, dados estes representados por 93 e 183 respectivamente (Tabela IX). Contudo, não houve interferência deste fator nos resultados acima expostos.

As variáveis relacionadas ao homem, que parecem influenciar a cura da referida helmintíase, são os aspectos mencionados até o momento. O estado nutricional e imunitário, associação com outras patologias mórvidas, grupo étnico e idade do indivíduo afetado ressaltam-se como de importância no resultado terapêutico.

Dentre os fatores citados, a idade é sem dúvida, um dos mais importantes. Sabe-se que existe diferença na atividade terapêutica de uma determinada droga esquistossomocida quando ela é empregada em adultos ou crianças, de modo que a porcentagem de cura revela-se mais elevada na população adulta. As crianças, mais frequentemente, expostas a reinfecções, albergam esquistossomas mais jovens, além disto, nelas se processam mais rapidamente a metabolização e excreção dos quimioterápicos (SILVA et al.,1980). Há relação entre o peso corporal e a dosagem empregada, pois calculando-se a dose de uma determinada droga em mg/kg, e extra-

polando este parâmetro para crianças, estas recebem doses menores em relação ao adulto, sendo aconselhável o cálculo pela superfície corporal (MCMAHON, 1978).

Neste estudo foram incluídas quatorze crianças com idade entre dez e quatorze anos, sete tratadas com oxamniquine e sete com praziquantel. O mesmo percentual de cura parasitológica de 42,8%, foi observado entre as crianças que receberam oxamniquine e praziquantel (Tabela VI). As diferenças nas porcentagens de cura encontradas entre adultos e crianças para cada droga individualmente, não se mostraram estatisticamente, significantes (praziquantel - $p \leq 0,5$; oxamniquine - $p > 0,90$). Assim, embora o número de pacientes com idade inferior a quatorze anos, não tenha permitido conclusões sobre a eficácia terapêutica das drogas em questão nessa faixa etária, a análise estatística demonstra que os percentuais finais de cura parasitológica não foram influenciados pela participação deste grupo de pacientes.

Os ensaios clínicos realizados com crianças esquistossomóticas vêm reforçar a necessidade de utilização de doses mais elevadas neste grupo etário. Desse modo, PEDRO et al.(1980), estudando a eficácia de diferentes doses de oxamniquine em duzentas e vinte e cinco crianças entre dez e quatorze anos, consideraram que esquemas de 21 a 25mg/kg proporcionaram taxas de cura de 92,5%, enquanto doses inferiores a 20 mg/kg, não se mostraram, igualmente eficazes. KATZ & ROCHA (1982), em estudo duplo-cego realizado com dois grupos de sessenta crianças, utilizando praziquantel e oxamniquine, nas dosagens de 65 e 20 mg/kg, obtiveram cura parasitológica de 76,1 e 65,3% para praziquantel e oxamniqui-

ne respectivamente, não resultando esta diferença, estatisticamente, significativa.

Outro aspecto concernente à atividade terapêutica das drogas em estudo, faz-se alusão à redução do número de ovos de S. mansoni presentes nos exames parasitológicos após o tratamento. Embora alguns pesquisadores indiquem esse método como sendo a melhor maneira de se avaliar a eficácia dos quimioterápicos (W.H.O., 1966), a questão primordial objetiva-se na cura completa da parasitose, e não apenas na redução do número de ovos.

O percentual de redução da ovoposição, foi calculado apenas nos pacientes que não se curaram após o tratamento (Tabela XI). Os valores observados, revelaram-se elevados em ambos os grupos de pacientes tratados com praziquantel (96%) e oxamniquine(87%), não havendo entre os mesmos, diferença, estatística significativa ($0,4 > p > 0,3$) . Contudo, não se deve contentar com os resultados animadores de redução da ovoposição, pois, com certeza, são mais fáceis de serem obtidos do que a negatividade nos exames parasitológicos. De outro lado, não existem evidências de que pela diminuição do número de ovos, obtenha-se o controle da parasitose ou a eliminação da sintomatologia apresentada pelos doentes (KATZ, 1980a).

Outro objetivo abordado neste ensaio, diz respeito à toxicidade das drogas em questão. Para tanto, procedeu-se a uma avaliação laboratorial que se realizou, previamente, e após vinte e quatro horas da administração dos medicamentos.

A determinação deste período, baseou-se em citações da literatura. As alterações detectadas neste intervalo de tempo relacionam-se ao potencial tóxico da droga, enquanto as observadas, mais tardiamente, em torno do terceiro ao oitavo dia, podem representar os efeitos consequentes à morte e embolização dos vermes, somados a mecanismos imunológicos desencadeados pela liberação de grande quantidade de material antigênico após a morte do parasito (COUTINHO, 1975; COUTINHO & DOMINGUES, 1980).

Dentre as alterações descritas, após o tratamento de doentes com esquistossomose mansônica, destacam-se : a elevação nos valores séricos da alalinoaminotransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina, o aumento do número de eosinófilos e do valor plasmático da gamaglobulina, e mais raramente, discreta redução da albumina plasmática. Essas modificações costumam ser transitórias, seguidas de diminuição e por vezes normalização desses valores no decorrer do tempo (SILVA et al., 1971; COUTINHO & DOMINGUES, 1980).

No trabalho aqui apresentado, as provas bioquímicas hepáticas, representadas pelas dosagens de alaninoaminotransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, albumina e gamaglobulina séricas, não exibiram alterações, estatisticamente, significantes entre seus valores anteriores e posteriores à tomada do praziquantel (Tabela XIII).

Já em pacientes que receberam oxamniquine, foi observado inexplicável e discreta diminuição dos valores da

fosfatase alcalina e da bilirrubina total após a administração da droga (Tabela XII).

As dosagens de albumina e gamaglobulina plasmáticas foram executadas, anteriormente, à medicação em todos os pacientes que participaram da pesquisa, com a finalidade de se verificar um possível comprometimento hepático prévio, principalmente, naqueles com formas hepatoplênicas (Gráficos VII e XX). Essas dosagens foram repetidas após a medicação em vinte e três pacientes pertencentes a cada grupo, onde não se notaram modificações significativas pelo método estatístico empregado (Tabelas XII e XIII).

O estudo hematológico através da análise do hemograma, não evidenciou alterações na série vermelha e branca após o uso da oxamniquine. No grupo de pacientes que receberam praziquantel, houve redução na taxa de hemoglobina de acordo com a análise estatística (Tabela XIII). Não se encontrou explicação plausível para o fato, uma vez que não ocorreu: hematúria macro ou microscópica, perdas intestinais visíveis, à exceção de um caso, e aumento dos valores da bilirrubina indireta, que poderia justificar hemólise.

Quanto à análise do comportamento dos eosinófilos, não se detectou mudanças em seus valores absolutos, nos dois grupos de pacientes. Cumpre ressaltar, que o aumento habitual dos eosinófilos após a quimioterapia da esquistossomose, ocorre, normalmente, após a primeira semana do tratamento, fato atribuído, possivelmente, à reações alérgicas contra produtos antigênicos decorrentes da morte de parasitas (SILVA et al., 1971; COUTINHO & DOMINGUES, 1980; DOMIN-

GUES & COUTINHO, 1975; SÁEZ-ALQUÉZAR et al., 1980). Assim, a ausência de modificações no número de eosinófilos, aqui observada, pode ser atribuída ao período de vinte e quatro horas decorrido após o tratamento, em que procederam os contreles laboratoriais.

Para se avaliar eventuais alterações renais pelo uso das drogas, foram realizadas as dosagens da creatinina sérica e urinálise. Não se observou nenhuma modificação nas dosagens de creatinina, posteriormente, à administração de ambos medicamentos. O exame de urina tipo I, evidenciou em alguns casos, o aparecimento independente, de proteinúria, leucocitúria ou cilindrúria, após o uso de praziquantel e oxamniquine. Porém essas alterações apresentaram-se sempre discretas e muitas vezes presentes, anteriormente, desaparecendo no exame posterior de controle.

Como foi possível verificar, no presente trabalho, tanto a oxamniquine como o praziquantel revelaram ausência de toxicidade hepática, hematológica e renal, avaliadas através dos recursos laboratoriais empregados.

Apesar de não se observar nas diferentes publicações uniformidade quanto ao período após o qual se procedia a verificação dos exames laboratoriais de controle, os dados aqui apresentados assemelham-se aos da literatura, tanto em relação à oxamniquine (KATZ et al., 1973; PEDRO et al., 1973, 1977; DOMINGUES & COUTINHO, 1975; SÁEZ-ALQUÉZAR et al., 1980) como ao praziquantel (KATZ et al., 1981; SILVA et al., 1981; PRATA et al., 1982; COUTINHO et al., no prelo).

Até a presente data, a oxamniquine é considerada como droga de referência no tratamento da esquistossomose mansônica. O praziquantel, no entanto, por se tratar de droga estruturalmente diferente da oxamniquine e outros esquistossomicidas, tem atualmente, importância alternativa nos casos de resistência à oxamniquine (GUIMARÃES et al., 1979; BERTI & DOMMERQUE, 1981; DIAS, PEDRO & DEBERALPINI, 1982), requerendo ainda, futuras investigações quanto à sua posição na terapêutica da esquistossomose.

É lícito reconhecer, que se estabeleceu relevante progresso na quimioterapia da esquistossomose, podendo ser considerado como o ponto de avanço mais significativo nas últimas duas décadas entre as diferentes áreas da pesquisa em esquistossomose mansônica. Sem dúvida, o tratamento dos doentes desempenha um papel importante no controle da doença e sua transmissão. No entanto, a quimioterapia por si abrigará sempre resultados insatisfatórios, sendo pois inadequado tentar resolver dessa maneira o problema do controle da esquistossomose em nosso meio.

O tratamento dos doentes visando diminuir a transmissão, bem como sua evolução para formas graves, deve ser parte da estratégia no combate da esquistossomose, em conjunto com medidas que venham reduzir o número de planorbídeos existentes nas regiões endêmicas, melhorias sanitárias em especial nas populações de áreas rurais e periféricas urbanas, abastecimento de água potável e educação sanitária. Contudo, o que se pode observar nos programas destinados ao controle da referida endemia, são recursos concentrados primordialmente no diagnóstico, tratamento clínico e moluscoci-

da (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1976).

Cumprе enfatizar, que a presença de esquistossomos se numa determinada área reflete as precárias condições sócio-econômicas das população, sendo portanto consequência desta situação, logo a quimioterapia tem seu lugar como instrumento, mas nunca deve ser considerada a principal arma na luta contra a esquistossomose no Brasil.

6 - CONCLUSÕES

6.1. RELATIVAS AOS EFEITOS COLATERAIS

a. O exame clínico realizado posteriormente, ao tratamento, não evidenciou alterações em ambos os grupos de pacientes medicados com praziquantel ou oxamniquine, quando comparado ao inicial.

b. No grupo de pacientes medicados com placebo, 20,6% exibiram queixas após a medicação, em contraste com 60 e 62,5% dos que receberam oxamniquine e praziquantel. Portanto, a frequência de sintomas após o uso dos medicamentos, revelou-se, significativamente, mais elevado que o grupo placebo.

c. Tonturas e sonolência foram os sintomas mais usuais apresentados pelos pacientes que receberam oxamniquine (62,5%) e praziquantel (43,3%).

d. As queixas exibidas pelos pacientes após o tratamento com oxamniquine ou praziquantel, revelaram-se semelhantes quanto à frequência, intensidade e tipo de sintomatologia

6.2. RELATIVAS À EFICÁCIA TERAPÊUTICA

a. Os percentuais de cura parasitológica observados no presente estudo, com praziquantel e oxamniquine, foram de 61,1% e 54%, respectivamente. Esses resultados, quando comparados entre si, não assinalam diferença estatística significativa.

b. Comparando-se os percentuais de cura parasitológica entre os pacientes adultos e crianças, medicados com praziquantel ou oxamniquine, não se observa significado estatístico entre eles. Desta forma, não houve influência da população menor de quatorze anos, na atividade terapêutica das drogas em questão.

c. As diferenças presentes entre as taxas de cura parasitológica de 50,0 e 72,2% obtidas nos pacientes que receberam praziquantel, nos respectivos esquemas posológicos de 41,2 a 45,0 mg/kg e 45,1 a 51,6 mg/kg, não apresentaram significado estatístico.

d. Não houve associação entre o número de ovos de

Schistosoma mansoni por grama de fezes, presentes nos exames parasitológicos realizados, previamente, ao tratamento e a atividade terapêutica encontrada. Esses dados foram semelhantes quer seja analisando-se toda casuística, como cada droga individualmente.

6.3. RELATIVAS À AVALIAÇÃO LABORATORIAL

a. Por meio da metodologia empregada na realização dos exames laboratoriais, bem como, o critério estatístico utilizado em sua análise, não se verificou toxicidade hematológica, hepática e renal, pelo uso das drogas em estudo.

7 - RESUMO

Pela metodologia duplo-cega, com alocação probabilística, foi realizado o presente ensaio clínico. Estudou-se, comparativamente, praziquantel e oxamniquino, em relação à eficácia terapêutica e toxicidade sob ponto de vista clínico e laboratorial.

Para tanto, participaram do estudo, cento e um pacientes, de ambos os sexos, com idade entre dez e sessenta e cinco anos. Estes eram portadores de esquistossomose mansônica, em fase crônica, diagnosticados pelo encontro de ovos viáveis e maduros de Schistosoma mansoni, nos exames de fezes realizados pelos métodos de Kato-Katz e sedimentação espontânea. Segundo tabelas estatísticas de números ordenados ao acaso, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, sendo: um com trinta e dois casos, ao qual se administrou praziquantel na dose de 41,2 a 51,6 mg/kg, um com trinta e cinco casos, medicados com oxamniquino na dose de 12,8 a 17,3 mg/kg, e por último um de trinta e quatro casos, que receberam placebo.

Após um período de vinte e quatro horas , seguiu-se ao tratamento , procedia-se a avaliação dos efeitos colaterais (após a administração de uma dose de droga ativa ou placebo). O grupo medicado com placebo, retornava ao estudo, recebendo sob os mesmos critérios, uma das drogas ativas, aproveitando-se,desse modo , integralmente, as possibilidades do ensaio para análise da eficácia terapêutica e toxicidade laboratorial.

Um total de setenta e três pacientes preencheram os critérios para avaliação da cura parasitológica, sendo trinta e seis no grupo medicado com praziquantel e trinta e sete com oxamniquine. Não houve diferença, estatisticamente, significativa na porcentagem de cura parasitológica entre as duas drogas, praziquantel (61,1%) e oxamniquine (54,0%), nestes esquemas posológicos.

Os principais efeitos colaterais, relatados pelos pacientes que receberam droga ativa, foram tonturas e sonolência, seguidos de sintomas gastrintestinais, havendo semelhanças entre os mesmos, quanto à natureza, frequência , intensidade e duração.

Os pacientes que receberam placebo, 79,4% não apresentaram queixas após a medicação, em contraste com 60,6 e 37,5% dos medicados com oxamniquine e praziquantel respectivamente.

Os resultados do exame clínico, realizado no dia

subseqüente ao tratamento , não evidenciou alterações em am
bos os grupos que receberam medicação ativa, quando confron
tadas com os achados anteriores à terapêutica.

O presente estudo demonstrou semelhança entre o
praziquantel e oxamniquine, nas doses e esquemas utilizados,
em relação à toxicidade e eficácia terapêutica.

8 - ABSTRACT

The therapeutic efficacy and toxicity of praziquantel and oxamniquine were evaluated in this double-blind clinical trial.

One hundreded and one patients were diagnosed as having cronic schistosomiasis by finding viable Schistosoma mansoni ova in the stool exams (Kato-Katz and spontaneous sedimentation methods). Their age range varied from ten to sixty-five years old, and both sex were present similary. Patients were randomly distributed into three groups using random number tables. The group with thirty two patients was administered praziquantel, 41,2 to 51,6 mg/kg, the group containing thirty five patients received 12,8 to 17,3 mg oxamniquine/ kg and the remaining thirty four patients given a placebo. Twenty four hours following treatment an evaluation was made of the side effects and patients who had received placebo were recycled through the study using same criteria for receiving one of the drugs.

Seventy-three patients fulfilled the criteria for cure , thirty six of which had received praziquantel and thirty seven received oxamniquine. There was no statistically significant difference in the cure rate of the two drugs (61,1% cure for praziquantel and 54% for oxamniquine) .

The major side effects were dizziness and drowsiness followed by gastrointestinal symptoms. The frequency , intensity and duration of side effects were similar for the two drugs.

In the placebo group, 79,4% presented no complaints following medication whereas 40,0% of those receiving oxamniquine and 37,5% of patients given praziquantel had no side effects.

The clinical examinations performed on the next day following the drug intake did not reveal any abnormality in comparison to the findings prior to the treatment.

The toxicity of the drugs was tested by evaluating laboratory exams before and twenty four hours after administering the drug . It was unable to detect any hematologic, hepatic or renal toxicity of these two drugs.

This clinical trial concludes that praziquantel and oxamniquine are similar in therapeutic efficacy and toxicity in the dosages utilized herein.

9 - BIBLIOGRAFIA

1. AMATO Neto, V.; LEVI, G.C. & LOPES, H.V. - Tratamento das doenças parasitárias. 39 ed. São Paulo, Ed. Gre-med, 1976. pp.59-60
2. ARMITAGE, P. - Statistical methods in medical research. 39 ed. London, Blackwell scientific publications, 1974.
3. ARRUDA, P.V.; MAGALDI, C. & AMATO Neto, V. - Tratamento da esquistossomose mansônica pelo medicamento "CIBA 32'644Ba". Estudo eletroencefalográfico. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 9:381-387, 1967.
4. BARTSCH, H.; KUROKI, T.; MALAVEILLE, C.; LOPRIENO, N.; BARA-

- LE,R.; ABBONDANDOLO,A.; BONATTI,S.; RAINALDI,G.; VOGEL,E. & DAVIS,A. - Absence of mutagenicity of praziquantel, a new , effective antischistosomal drug, in bacteria, yeasts, insects and mammalian cells. Mutat. Res. 58: 133-142, 1978.
5. BATZINGER,R.P. & BUEDING,E. - Mutagenic activities in vitro and in vivo of five antischistosomal compounds. J. Pharmacol. Exper. Ther. 200: 1-9, 1977.
6. BERTI,J.J. & DOMMERQUE,F.S. - Ensayo terapeutico con praziquantel en casos de schistosomiasis mansoni, resistentes al oxamniquine. Trib. Med.(Venezuela) 54: 6-7, 1981.
7. BERTI,J.J.; MOLINA,B.P.de & DOMMERQUE,F.S. - Tratamiento de la esquistosomiasis mansoni: estudio comparativo entre el praziquantel y el oxamniquine. Trib. Med.(Venezuela) 50: 12-13, 1979.
8. BINA,J.C. & PRATA,A. - Oxamniquine no tratamento da esquistossomose em uma população em área de baixa endemicidade. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 212-216, 1980.
9. BINA,J.C. & SPÍNOLA,A. - Convulsão associada ao uso de oxamniquine. Relato de um caso. Rev. Soc. brasil. Med. Trop. 10: 221-223, 1976

10. BRADLEY, M.G. & BENSON, E.S. - Examen de la urina. In: DAVIDSON, I. & HENRY, J.B. ed. - Diagnóstico clínico por el laboratorio. 69 ed. Barcelona, Salvat editores, 1978. pp. 15-80.

11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Programa especial de controle da esquistossomose. Brasília, 1976.

12. BRENER, Z. & PELLEGRINO, J. - Chemotherapy of experimental schistosomiasis. Drug activity and mode of action of a new thioxanthone derivative. J. Parasitol. 44: 659-664, 1958.

13. BULAY, O.; URMAN, H.; CLAYSON, D.B. & SHUBIK, P. - Carcinogenic effects of niridazole on rodents infected with Schistosoma mansoni. J. Natl. Cancer Inst. 59: 1625-1629, 1977.

14. CAMARGO, S. - Impacto do desenvolvimento na expansão da esquistossomose. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 117-119, 1980.

15. CAMPOS, R.; MOREIRA, A.A.; SETTE Jr., H.; CHAPONE, D.A.F. & SILVA, L.C. da - Hycanthone resistance in human strain of Schistosoma mansoni. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 70: 261-262, 1976.

16. CANÇADO, J.R.; CUNHA, A.S.da; CARVALHO, D.G. & CAMBRAIA, J. N. - Evaluation of the treatment of human Schistosoma

- mansoni infection by the quantitative oogram technique. Bull. W. H. O. 33: 557-566, 1965.
17. CARVALHO, S.A.; AMATO Neto, V.; SHIKANAI-YASUDA, N.A. & ZEITUNE, J.M.R. - Estudo sobre a eficácia e efeitos colaterais do praziquantel na terapêutica da esquistossomose mansoni. In: Congr. Soc. bras. Med. Trop., 99, Rio de Janeiro, 1983. Anais.
 18. CHRISTOPHERSON, J.B. - The successful use of antimony in bilharziasis administered as intravenous injections of antimony tartarum. Lancet 2: 325-327, 1918.
 19. COURA, J.R.; ARGENTO, C.A.; CONCEIÇÃO, M.J.; LEWIS, E.M. ; SANTOS, M.L. dos & MAGALHÃES, P. - Experiência de campo com oxamniquine oral no tratamento da esquistossomose mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 19-22, 1980.
 20. COUTINHO, A. - Clinical laboratory manifestations due to the death of worms after specific treatment of schistosomiasis. Brasília Med. 11: 69-80, 1975.
 21. COUTINHO, A. & BARRETO, F.T. - Treatment of hepatosplenic schistosomiasis mansoni with niridazole, relationship among liver function, effective dose and side effects. Ann. N. Y. Acad. Sci. 160: 612-628, 1969.
 22. COUTINHO, A & BARRETO, V.S. - Nossa experiência com flufenolone (Flufenol) na esquistossomose mansônica. Rev. Med. trop. São Paulo 13: 57-70, 1971.

23. COUTINHO, A. & DOMINGUES, A.L.C. - Avaliação do tratamento das formas graves da esquistossomose mansônica pela oxamniquine. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 157-167, 1980.
24. COUTINHO, A.; DOMINGUES, A.L.C. & NEVES, J. - Treatment of hepatosplenic schistosomiasis mansoni with praziquantel; preliminary report on tolerance and efficacy. Arzneim. Forsch. (no prelo).
25. COUTINHO, A.; LIMA, C.A. & ALVES, C. - Clinical trial with "CIBA 32.644-Ba" (nitrothiazol compound) in mansoni schistosomiasis. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 8: 89-98, 1966.
26. CUNHA, A.S.da - A avaliação da oxamniquine na esquistossomose mansoni humana pelo método do oograma por biopsia de mucosa retal. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24: 88-94, 1982.
27. CUNHA, A.S. da & CANÇADO, J.R. - Tratamento clínico da esquistossomose mansoni. In: CUNHA, A.S.da, ed. - Esquistossomose mansoni. São Paulo, Ed. Univer. São Paulo 1970. pp. 327-382.
28. DAVIS, A.; BILES, J.E. & ULRICH, A.M. - Initial experiences with praziquantel in the treatment of human infections due to Schistosoma haematobium. Bull. W. H. O. 62: 773-775, 1979.
29. DAVIS, A. & WEGNER, D.H.G. - Multicentre trials of prazi-

- quantel in human schistosomiasis design and techniques. Bull. W. H. O. 57: 767-771, 1979.
30. DIAS, L.C.S.; PEDRO, R.J. & DEBERALDINI, E.R. - Use of praziquantel in patients with schistosomiasis mansoni previously treated with oxamniquine and/or hycanthone. Resistance of Schistosoma mansoni to schistosomeicides agents. Trans. Roy. trop. Med. Hyg. 76: 652-659, 1982.
 31. DIAS, L.C. de S.; PEDRO, R.J.; RIGO, E.; GOTO, M.M.F. & MAFRA, G.L. - Linhagem humana de Schistosoma mansoni resistente a esquistossomicidas. Rev. Saúde Publ. São Paulo 12: 110, 1978.
 32. DOMINGUES, A.L.C. & COUTINHO, A. - Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine oral. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 17: 164-180, 1975.
 33. EMMANUEL, A. & PRATA, A. - Comparação entre praziquantel e oxamniquine no tratamento da esquistossomose. 11º Congr. Soc. brasil. Med. Trop., 99, Rio de Janeiro, 1983. Anais.
 34. FRIEDHEIM, E.A.H. - Tratamento da esquistossomose mansônica com antinômio-a, a'-dimercaptosuccinato de potássio (TWSb) em uma área rural do nordeste do Brasil. Hospital (Rio de Janeiro) 47: 273-281, 1955.
 35. GELFAND, H. & ALVES, W. - Terramycin in schistosomiasis: a trial in 6 cases. Amer. J. trop. Med. Hyg. 2: 95, 1953.

36. GÖNNERT, R. & ANDREWS, P. - Praziquantel, a new broad spectrum anti-schistosomal agent. Z. Parasitenk. 52: 129-150, 1977.

37. GUIMARÃES, R.X.; TCHAKERIAN, A.; DIAS, L.C.S. de; ALMEIDA, F.M.R. de; VILELA, M.P.; CABEÇA, M. & TAKEDA, A.K. - Resistência ao hycanthone e oxamniquine em doentes com esquistossomose forma clínica hepatointestinal. Rev. Ass. Med. brasil. 25: 48-50, 1979.

38. HAESE, W.H. & BUEDING, E. - Long-term hepatocellular effects of hycanthone and of two other antischistosomal drugs in mice infected with Schistosoma mansoni. J. Pharmacol. Exper. Ther. 197: 703-713, 1976.

39. HARTMAN, P.E.; LEVINE, K.; HARTMAN, Z. & BERGER, H. - Hycanthone: a frameshift mutagen. Science (Washington) 172: 1058-1060, 1971.

40. HENRY, J.B. - Química clínica. In: DAVIDSON, I. & HENRY, J.B., ed. - Diagnóstico clínico por el laboratorio, 69 ed. Barcelona, Salvat editores S.A., 1970. pp. 531-660.

41. HERNANDEZ - MORALES, F.; OLIVER - GONZALEZ, J. & PRATT, C.K. - Treatment of schistosomiasis mansoni with neoboson. Proc. Soc. Exper. biol. Med. 63: 213-219, 1946.

42. HIGHTOWER, J.A. & BAUMAN, P.M. - Failure of aureomycin in the treatment of schistosomiasis. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1: 852, 1952.

43. HOFFMAN, W.A.; PONS, J.A. & JANER, J.C. - The sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. J. Publ. Health trop. Med. 9: 283-298, 1934.
44. INFORMES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD SOBRE ESQUISTOSSOMICIDAS. Bol. Of. Sanit. Panamer. 73: 436-456, 1972.
45. KATZ, N. - Clinical evolution of niridazole and hycanthone in Schistosomiasis mansoni endemic areas. J. Toxicol. Environ. Health 1: 203-209, 1975.
46. KATZ, N. - Resultados atuais na terapêutica clínica da esquistossomose mansoni. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 22: 123-133, 1980 a.
47. KATZ, N. - Experiência com quimioterapia em grande escala no controle da esquistossomose no Brasil. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 40-51, 1980 b.
48. KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J. - A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 14: 397-400, 1972.
49. KATZ, N.; DIAS, E.P.; ARAUJO, N. & SOUZA, C.P. - Estudo de uma cepa humana de Schistosoma mansoni resistente a agentes esquistossomicidas. Rev. Soc. brasil. Med. trop. 7: 381-387, 1973.
50. KATZ, N.; GRINBAUM, F.; CHAVES, A.; ZICKER, F. & PELLEGRINO, J.

- NÓ,J. - Clinical trials with oxamniquine by oral route, in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 18: 371-377, 1976.
51. 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: 120-125, 1973.
52. KATZ,N.; PELLEGRINO,J. & OLIVEIRA,C.A. - Further clinical trials with Hycanthone, a new antischistosomal agent. Amer. J. trop. Med. Hyg. 18: 924-929, 1969.
53. KATZ,N. & ROCHA,R.S. - Double-blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24: 310-314, 1982.
54. KATZ,N.; ROCHA,R.S. & CHAVES,A. - Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. Bull. W. H. O. 57: 781-786, 1979.
55. KATZ,N.; ROCHA,R.S. & CHAVES,A. - Clinical trial with praziquantel in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 23: 72-78, 1981.
56. KATZ,N.; ROCHA,R.S. & PEREIRA,J.P. - Controle da esquistossomose em Peri-Peri (Minas Gerais) através de repetidos tratamentos clínicos e aplicações de moluscocidas. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 203-211, 1980.

57. HALIL, M. & BETACHE, M.M. - Treatment of bilharziasis with a new compound Fouadin. Report on 2041 cases. Lancet 218: 234-235, 1930.
58. LEOPOLD, G.; UNGETHUM, W.; GROLL, E.; DIEKMANN, H.W.; NOWAK H. & WEGNER, D.H.G. - Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An exemple of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. Eur. J. Clin. Pharmacol. 14: 281-291, 1978.
59. MACHADO, P.A. - The brazilian program for schistosomiasis control, 1975-1978. Amer. J. trop. Med. Hyg. 31: 76-86, 1982.
60. HALLOY, H.T. & EVELYN, K.A. - Determination of bilirubin with photoelectric colorimeter. J. Biol. Chem. 119: 481, 1937.
61. MCCALLA, D.R.; VOUTSIMOS, D. & OLIVE, P.L. - Mutagen screening with bacteria: niridazole and nitrofurans. Mut. Res. 31: 31-37, 1975.
62. MACHERNER, L. & LORKE, D. - Mutagenicity studies with praziquantel, a new antihelminthic drug, in mammalian systems. Arch. Toxicol. 39: 187-197, 1978.
63. MACNAHON, J.E. - Treatment of schistosomiasis. Factors affecting chemotherapy and reflections on ideal drug treatment. Trop. Geogr. Med. 20: 167-174, 1978.
64. METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DE DROGAS ANTIPARASITÁRIAS: I - PARASITOS INTESTINAIS - Encontro de pesquisadores em medicina tropical, 19, São José

dos Campos, 1973.

65. MOORE, J.A. - Teratogenicity of hycanthone in mice. Nature (London) 239: 107-109, 1972.
66. OBERMEIER, J. & FROHBERG, H. - Mutagenity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug: Tissue, host and urine mediated mutagenicity assays. Arch. Toxicol. 38: 149-161, 1977.
67. PARAENSE, L.W. - Histórico da esquistossomose mansônica. Rev. brasil. Malariol. Doenças trop. 11: 105-117, 1959.
68. PEDRO, R.J.; AMATO Neto, V.; FREDDI, H.A.; BERTAZZOLI, S.B. & DIAS, L.C.S. - Tratamento da esquistossomose mansônica por meio da oxamniquine, usada por via intra muscular - informações preliminares. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 15: 148-152, 1973.
69. PEDRO, R.J.; AMATO Neto, V.; RODRIGUES, H.S.; MAGALHÃES, L.A. & LUCCA, R.S. - Tratamento da esquistossomose mansônica por meio da oxamniquine; estado atual de nossas observações. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 19: 129-137, 1977.
70. PEDRO, R.J.; DIAS, L.C.S.; AMATO Neto, V. & CARVALHO, L.A. - Observações sobre o tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine em crianças e na salmonelose persistente. Resistência à cepa de *S. mansoni*. Toxicidade hepática e renal. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 148-152, 1980.

71. PELLEGRINO, J. - Protection against schistosome cercariae. Exper. Parasitol. 21: 112-131, 1967.
72. PELLEGRINO, J. & KATZ, N. - Experimental chemotherapy of schistosomiasis. V Laboratory trials with U.K. 3883, a 2-aminotetrahydroquinoline derivative. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 14: 59-66, 1972.
73. PELLEGRINO, J.; KATZ, N. & DIAS, E.P. - Experimental chemotherapy of schistosomiasis. VII Laboratory trials with oxamniquine, a new anti-schistosomal agent. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 15: 10-14, 1973.
74. PELLEGRINO, J.; LIMA-COSTA, F.F.; CARLOS, M.A. & BELLO, R. T. - Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. Activity of praziquantel, an isoquinoline-pyrazino derivative, on mice, hamsters and Cebus monkeys. Z. Parasitenk. 52: 151-168, 1977.
75. PESSÔA, S.B. & MARTINS, A.V. - Parasitologia Médica. 100 ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1978. pp. 445.
76. PRATA, A. - TWSB no tratamento da esquistossomose mansônica. Observações em 42 casos. Hospital (Rio de Janeiro) 50: 259-266, 1956.
77. PRATA, A. - Tratamento da esquistossomose mansônica pelo dimercaptosuccinato de antimônio (TWSb). Comparação com o tártaro emético. Hospital (Rio de Janeiro) 60: 933-945, 1961.

BC/5060

78. PRATA, A. - Resultados complementares sobre a eficiência do novo nitrotiazol (CIBA 32.644-Ba) na esquistossomose mansoní. Hospital (Rio de Janeiro) 69: 175-177, 1966.
79. PRATA, A.; BINA, J.C.; BARRETO, A.C. & ALECRIM, M.G. - Ensaio de controle de transmissão da esquistossomose pela oxamniquine em uma localidade hiperendêmica. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 182-189, 1980.
80. PRATA, A.; CASTRO, C.N.; SILVA, A.E.; PAIVA, M.; MACEDO, V. & JUNQUEIRA Jr., L.F. - Praziquantel no tratamento da esquistossomose mansoní. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24: 95-103, 1982.
81. PRATA, A.; FIGUEIREDO, J.F.M.; BRANDT, P.C. & LAURIA, L. - Oxamniquine em dose única intramuscular no tratamento da esquistossomose mansoní. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 15: 132-142, 1973.
82. PRATA, A.; LAURIA, L.; FIGUEIREDO, J.F.M. & SENNA, P.G. - Tratamento da esquistossomose mansoní pela oxamniquine em dose única, pela via oral. Rev. Soc. Brasil. Med. Trop. 10: 127-136, 1976.
83. PRATA, A.; OLIVEIRA, C.A.; SILVA, J.R.; CAMPOS, R.L. & AMATO Neto, V. - Estudos relativos ao emprego da Anfotericina B no tratamento da esquistossomose mansônica experimental e humana. Hospital (Rio de Janeiro) 68: 1097-1106, 1965.

84. REITMAN, S. & FRANKEL, S. - A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Amer. J. Clin. Pathol. 28: 56- 59, 1957.
85. RICHARDS, H.C. & FOSTER, R. - A new series of 2-aminomethyltetrahydroquinoline derivatives displaying schistosomal activity in rodents and primates. Nature (London) 222: 581-582, 1969.
86. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E.M.; BERBERTAN, D.A.; FRELE, H. & ARCHER, S. - A new metabolite of Miracil D. Nature (London) 208: 1005-1006, 1965.
87. SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; OHTSUKI, N.; SETTE JR., H.; MACHADO, A.C.; RAYA, S. & SILVA, L.C.da - Alterações enzimáticas no soro de esquistossomóticos submetidos a tratamento com oxamniquine ou hycanthone. Estudo comparativo. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 225-231, 1980.
88. SANTOS, A.T.; BLAS, B.L.; NOSEÑAS, J.S.; PORTILLO, G.F.; ORTEGA, O.M.; HAYASHI, M. & BOEHNE, K. - Preliminary clinical trials with praziquantel in Schistosoma japonicum infections in the Philippines. Bull. W.H.O. 57: 793-799, 1979.
89. SIEGEL, S. - Estatística não paramétrica. São Paulo, Ed. MacGraw-Hill do Brasil, 1975. pp. 131-144.
90. SILVA, J.R. - O miracil D no tratamento da esquistossomose mansônica. Rev. brasil. Med. 9: 577, 1952.

91. SILVA, L.C.da; CAMARGO, M.E.; HOSHINO, S.; GUNJI, J.; LOPES, J.D.; CHAMONE, D.F.; MARTINEZ, J.O.; FERRI, R.G.; ROTHSTEIN, W.; SILVA, G.R.da; CENEVIVA, A.C. & CARDOSO, E. J. - Serum antibody and eosinophil changes after treatment of human manson's schistosomiasis with niridazole and hycanthone. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 13: 121-130, 1971.
92. SILVA, L.C.da; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D.A.F.; SÁEZ-ALQUEZAR, A. & MONTEIRO, A.A. - Oxamniquine (UK 4271) no tratamento da esquistossomose mansônica em área não endêmica. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 15: 143-147 1973.
93. SILVA, L.C.da; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D.A.F.; SÁEZ-ALQUEZAR, A.; PUNSKAS, J.A. & BAIA, S. - Further clinical trials with oxamniquine (UK 4271) a new antischistosomal agent. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 17: 207-211, 1975.
94. SILVA, L.C.da; SETTE Jr., H.; CRISTO, C.H.; SÁEZ-ALQUEZAR, A.; CARNEIRO, C.R.W.; LACET, C.M.; OHISUKI, N. & BAIA, S. - Praziquantel in the treatment of the hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni. Drug Res. 31: 601-603, 1981.
95. SILVA, L.C.da; SETTE Jr., H.; SÁEZ-ALQUEZAR, A.; PINHO, P.C.S.; ROSA, L.M.F. & ZEITUNE, J.M.R. - Estudo comparativo e prospectivo da tolerância e eficácia do praziquantel e da oxamniquine na terapêutica da esquistossomose mansônica. In: Congr. Soc. brasil. Med. trop. 89,

Ribeirão Preto, 1982. Anais.

96. SILVA, L.C. da, SETTE Jr., H.; CHRISTO, C.; SETTE, P. & KAYE, B. - Níveis séricos e eficácia da oxamniquine em portadores de esquistossomose mansoni após administração de uma dose terapêutica. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 22: 175-181, 1980.
97. TAMAOKA, L.; BALDY, J. I. S.; PASSOS, J. H.; SOARES, E. C.; ZEITUNE, J. M. R. & SIQUEIRA, J. E. - Alterações eletrocardiográficas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com hancantone. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 18: 378-386, 1976.
98. TONELLI, E. & NEVES, J. - Estudo do programa seriado para avaliação da eficácia terapêutica da esquistossomose mansoni com o TMSb/6. Hospital (Rio de Janeiro) 68: 353-369, 1965.
99. WEBER, G. JAMES, C. - A comparison of susceptibility to praziquantel of Schistosoma haematobium, S. japonicum, S. mansoni, S. intercalatum and S. mattheoi in hosts of two species. Z. Parasitenk. 52: 169-177, 1977.
100. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Chemotherapy of bilharzias. Report of W.H.O. scientific group. W.H.O. tech. report ser., no 317, Geneva, 1966.
101. ZIMMERMAN, H. J. - Pruebas de funcion hepática. In: DAVIDSON, I. & HENRY, J. B., ed. - Diagnóstico clínico por el laboratorio. 69 ed. Barcelona, Salvat Editores

S.A., 1978. pp. 844-845.

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA EM
ESQUISTOSSOMOSE MANSONICA

Paciente

1.º Nome do paciente e endereço

2.º Administração

Nome (A) Nº

3.º Administração

Nome (B) Nº

4.º Nome do paciente

5.º Nome do paciente

		APRIL 1974		
ANALYSIS	UNIT	UNIT		
		1st	2nd	3rd
1	1st			
2	2nd			
3	3rd			
4	4th			
5	5th			
6	6th			
7	7th			
8	8th			
9	9th			
10	10th			
11	11th			
12	12th			
13	13th			
14	14th			
15	15th			
16	16th			
17	17th			
18	18th			
19	19th			
20	20th			
21	21st			
22	22nd			
23	23rd			
24	24th			
25	25th			
26	26th			
27	27th			
28	28th			
29	29th			
30	30th			
31	31st			

ANALYSIS	UNIT	ANOMALIES PRESENTS	
		BEFORE TREATMENT	AFTER TREATMENT
1	1st		
2	2nd		
3	3rd		
4	4th		
5	5th		
6	6th		
7	7th		
8	8th		
9	9th		
10	10th		
11	11th		
12	12th		
13	13th		
14	14th		
15	15th		
16	16th		
17	17th		
18	18th		
19	19th		
20	20th		
21	21st		
22	22nd		
23	23rd		
24	24th		
25	25th		
26	26th		
27	27th		
28	28th		
29	29th		
30	30th		
31	31st		

[illegible]

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DA TERAPIA

DATA	1º MÊS	2º MÊS	3º MÊS	4º MÊS	5º MÊS	6º MÊS
19 / 01 / 2000	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
19 / 02 / 2000						
19 / 03 / 2000						
MÉDIA						

REDUÇÃO DA REDUÇÃO %						
19 / 01 / 2000	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐
19 / 02 / 2000	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐
19 / 03 / 2000	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐	POS. ☐
MÉDIA	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐	NEG. ☐

AVLIAÇÃO FINAL DA TERAPÊUTICA

O paciente não completou os 6 meses de observação:

Motivo desconhecido ☐ Motivo desconhecido ☐

EFICÁCIA APÓS 3 MESES:

Ação eficaz ☐ = Não eliminação de ovos fêteis

Efeito supressivo ☐ = Redução constante da postura de ovos

Falha da droga ☐ = Encontro de ovos viáveis na escatologia

EFICÁCIA APÓS 6 MESES:

Ação erradicante ☐ = Permanente não eliminação de ovos fêteis

Efeito supressivo ☐ = Manutenção da redução da postura de ovos

Relapso ☐ = Reencontro de ovos viáveis

Em caso de falha da droga, empregou-se outra medicação:

Nome do preparado: Resultado:

Eficaz ☐ Ineficaz ☐ Mortal ☐

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO SOBRE A SINTOMATOLOGIA RELACIONADA À INFESTAÇÃO

OPINIÃO DO PACIENTE	OPINIÃO DO MÉDICO
Melhorou muito ☐	Melhorou muito ☐
Melhorou ☐	Melhorou ☐
Melhorou pouco ☐	Melhorou pouco ☐
Inalterado ☐	Inalterado ☐
Piorou ☐	Aumento das manifestações clínicas ☐

