

VALOR TERAPÊUTICO DO TETRACLOROETILENO E DO HIDROXINAFTOATO DE BEFÊNIO NA ANCILOSTOMÍASE

Nagib HADDAD (1), Francisco FERRIOLLI Filho (2), Clarisse Dulce GARDONYI (1),
José Romero TERUEL (1), Carlos Luís CAMPANA (3) e Geraldo Garcia DUARTE (4)

RESUMO

Os autores utilizam a análise seqüencial para o estudo da eficácia terapêutica do tetracloroetileno e hidroxinaftoato de befênio na ancilostomíase, em dois grupos de indivíduos submetidos a dois tratamentos intervalados de uma semana.

O tetracloroetileno foi eficaz no tratamento da verminose, negatizando três exames de fezes de controle em pelo menos 80% dos indivíduos tratados.

O hidroxinaftoato de befênio foi ineficaz, pois a proporção de curas parasitológicas parece ser 60% ou menos.

Considerando a eficácia terapêutica, a facilidade de administração, a ausência de reações colaterais graves e o baixo custo do produto, os autores concluem que o tetracloroetileno ainda é o medicamento de eleição no tratamento da ancilostomíase.

INTRODUÇÃO

O tetracloroetileno vem sendo utilizado como tratamento específico para a ancilostomíase desde há quase 40 anos. CARR & col.⁴ em 1954, demonstraram maior eficácia desse medicamento, quando administrado em doses maiores do que as comumente usadas e quando não seguido da ingestão de purgativo salino que faz abreviar a sua ação anti-helmíntica. Entre nós, CARVALHO & col.⁵, FIGUEIRA & col.⁷, FIGUEIRA & COUTINHO⁸, comprovaram a maior eficácia e melhor tolerância da droga quando o tetracloroetileno era empregado nessas condições, tendo êsses últimos autores encontrado uma ação anti-helmíntica também para o *Ascaris lumbricoides*.

A substituição deste medicamento por outro de descoberta mais recente deve estar condicionada a uma apreciação sobre a efi-

cácia terapêutica, a tolerância e o custo da nova droga.

Numerosos trabalhos foram executados e publicados, nestes últimos anos, com o intuito de se esclarecer a ação anti-helmíntica dos sais de befênio. Os esquemas de tratamento e os métodos de avaliação de resultados foram os mais diversos e, do mesmo modo, os resultados foram controversos. Assim, ao lado daqueles que obtiveram resultados muito bons como YOUNG & col.¹⁷, NAGATY & RIFAAT¹⁴, AHMAD & RASOOL¹ e IWATA & col.¹², temos outros que encontraram efeitos menos expressivos como GHYSELS & SARTIAUX⁹, NINANE & POFTE¹⁵, CAMPOS & col.³ e FERNANDO⁶. Difícil se torna interpretar êsses dados obtidos em condições tão diversas.

(1) Assistentes do Departamento de Higiene e Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Prof. José Lima Pedreira de Freitas).

(2) Assistente do Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Prof. Mauro Perreira Barretto).

(3) Ex-assistente do Departamento de Higiene e Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

(4) Professor-Cooperador do Departamento de Higiene e Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O importante no estudo dessa droga, nos parece ser a comparação da mesma com aquela que se propõe substituir. Vários dos trabalhos feitos no sentido de comparar as ações ancilostomicidas do befênio e do tetracloretileno, não nos permitem conclusões seguras por diversos motivos. Alguns empregaram o tetracloretileno em doses inferiores às indicadas: GOODWIN & col.¹⁰, AHMAD & RASOOL¹¹, YOUNG & col.¹². PAVIOT & NIOGUY¹³ concluem pela superioridade do tetracloretileno, mas usaram-no em pacientes que já tinham sido tratados pelo befênio sem resultado; seus dois grupos não podem pois ser comparáveis, assim como não o são os dados de HUTTON & SOMMERS¹⁴, que acabaram empregando, de um lado, duas doses de tetracloretileno, e de outro, uma dose de befênio e uma de tetracloretileno. Nem mesmo o trabalho aparentemente bem conduzido de JUNG & McCROAN¹⁵, feito em 214 escolares, permite conclusões seguras, pois terminaram com 80 indivíduos no grupo tratado com tetracloretileno e 95, subdivididos em 3 subgrupos, a cada um dos quais administraram doses diferentes de befênio.

Dêsse modo acreditamos que o assunto merece um melhor estudo para que conclusões de maior confiança sejam tomadas. E foi com o intuito de colaborar para o esclarecimento do mesmo que nos propusemos fazer êste trabalho em que experimentamos a eficiência do tetracloretileno e do hidroxinaftoato de befênio no tratamento do parasitismo intestinal por ancilostomídeos.

MATERIAL E MÉTODOS

Em trabalhos dêste tipo, onde se pretende estudar o valor terapêutico de medicamentos diferentes sôbre uma mesma moléstia, torna-se bastante útil o uso da análise seqüencial^{2, 16}, a fim de se decidir sôbre a eficácia dos tratamentos, com um número de observações menor do que seria necessário se fôsse usado o método clássico de se tomar um grande número de observações para posterior análise.

Na análise seqüencial, o tamanho m da amostra é uma variável casual e a cada observação que se examina, toma-se uma das

três seguintes decisões: aceitar uma hipótese H_0 proposta inicialmente, rejeitá-la ou então continuar o experimento, tomando-se uma nova observação.

No presente trabalho, para qualquer dos medicamentos, resolvemos administrar duas doses, com intervalo de uma semana entre ambas. Estabelecemos previamente que, para que um medicamento qualquer, assim ministrado, seja considerado como tendo valor terapêutico na ancilostomíase, é necessário que a proporção de curas seja maior do que 60%. O mais desejável é que esta proporção atinja 80% ou mais.

Estabelecemos assim a nossa hipótese H_0 de trabalho que diz que a proporção de curas é igual ou menor do que 60%, contra uma hipótese alternativa H_1 que diz ser essa proporção maior do que 60%.

$$H_0 : p \leq 60\%$$

$$H_1 : p > 60\%$$

Para a resolução do teste seqüencial precisamos fixar uma proporção para a hipótese alternativa H_1 e, pelos motivos expostos anteriormente, escolhemos $p_1 = 80\%$. Temos então:

$$H_0 : p = p_0 = 60\%$$

$$H_1 : p = p_1 = 80\%$$

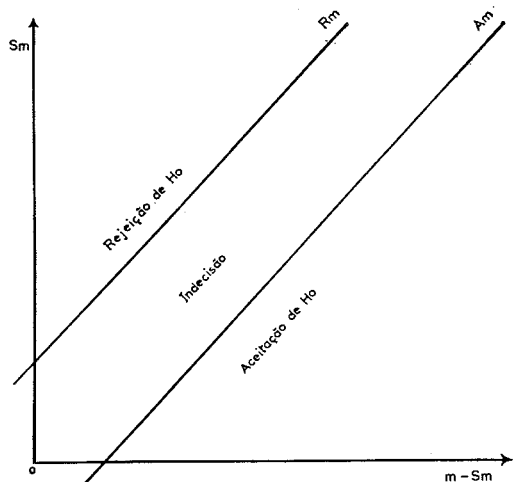


Fig. 1 — Regiões de decisão para o teste seqüencial da razão de probabilidades tendo como hipóteses: $H_0 : p = p_0$ e $H_1 : p = p_1$.

Propusemos uma probabilidade $\alpha = 5\%$ do erro tipo I, isto é, de rejeitarmos H_0 , sendo ela verdadeira e uma probabilidade $\beta = 1\%$ do erro tipo II, isto é, de aceitarmos H_0 , sendo ela falsa.

A elaboração do plano seqüencial, neste tipo de análise, utiliza as equações seguintes^{2, 19}:

$$1) \quad s_m \geq \frac{\log \frac{1 - \beta}{\alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (m - s_m) \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}} \quad (\text{Rejeita } H_0)$$

$$2) \quad s_m \leq \frac{\log \frac{\beta}{1 - \alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (m - s_m) \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}} \quad (\text{Aceita } H_0)$$

Estas duas equações, tomadas como igualdades, determinam duas retas paralelas R_m e A_m , que projetadas em um gráfico, onde estão representados em ordenadas o número de sucessos s_m e em abscissas o número de insucessos $m - s_m$, vão delimitar três zonas distintas: uma superior para valores iguais ou maiores do que R_m que rejeita H_0 , outra inferior para valores iguais ou menores do que A_m que aceita H_0 e outra intermediária que é de indecisão (Fig. 1).

À medida que formos tomando cada observação, projetamos no gráfico, um ponto ($m - s_m$; s_m) respectivo. Enquanto os pontos caírem na zona de indecisão nós prosseguimos colhendo novas observações. Quando, porém, uma das retas fôr atingida ou ultrapassada, terminará o experimento, aceitando-se H_0 se fôr A_m e rejeitando-se se fôr R_m .

Calculando as duas equações para o nosso trabalho e para os valores propostos anteriormente de $p_0 = 60\%$, $p_1 = 80\%$, $\alpha = 5\%$ e $\beta = 1\%$, obtivemos o seguinte:

$$3) \quad R_m = 10,38 + (m - s_m) 2,412$$

$$4) \quad A_m = -15,83 + (m - s_m) 2,412$$

Uma vez estabelecido o plano seqüencial, iniciamos o experimento, no qual tomaram parte indivíduos de ambos os sexos, de idade acima de 5 anos, membros de famílias resi-

dentem em uma comunidade rural fechada (Educandário Coronel Quito Junqueira, Ribeirão Preto, Estado de São Paulo), onde colaboram na administração e na execução de atividades agrícolas.

Entraram para o trabalho todos os que apresentaram um primeiro exame de fezes positivo para ancilostomíase, associada ou

não a outras parasitoses intestinais. Esses pacientes foram divididos em dois grupos, administrando-se tetracloretileno para um e hidroxinaftoato de befênio para o outro.

A fim de tornar os dois grupos homogêneos, sorteamos os indivíduos aos pares de tal modo que o 1.º, 3.º, 5.º, etc., recebiam o tratamento que lhe coube pelo sorteio e o 2.º, 4.º, 6.º, etc., recebiam o tratamento alternativo.

O tetracloretileno foi dado na dose de 0,1 ml por kg de peso, não ultrapassando 5,0 ml, sem nenhum purgativo e o hidroxinaftoato de befênio foi dado na mesma dose de 5,0 g para tôdas as idades. Ambos os medicamentos foram dados pela manhã em jejum e tomados em nossa presença, recomendando-se ingestão de alimentos somente após 3 horas. Foram dados para cada indivíduo dois tratamentos com intervalo de uma semana, para qualquer das drogas.

O intervalo entre o exame de fezes inicial e o primeiro tratamento variou de 6 a 25 dias, tendo sido na grande maioria dos casos de 10 a 20 dias. Como contrôlo, iniciando-se uma semana após o segundo tratamento, foram realizados três exames de fezes com intervalo entre um e outro de 6 a 9 dias. O terceiro exame nunca foi em tempo maior do que 25 dias após o segundo tratamento.

Tanto o exame inicial como os três de controle foram feitos somente por um de nós (F.F.F.), utilizando os métodos de Faust & col. e o de sedimentação de Hoffman & col. para cada amostra de fezes.

Consideramos como sucesso terapêutico a negatividade obtida nos três exames de controle. Não realizamos a contagem de ovos nas fezes porque os resultados assim obtidos apresentam muita variabilidade, o que torna difícil analisá-los para se tirar alguma conclusão válida. Por outro lado, sob o ponto de vista terapêutico e profilático, o maior interesse está na erradicação da verminose do paciente e não apenas na redução da infestação.

RESULTADOS

Inicialmente, foram sorteados 10 pares de indivíduos portadores de ancilostomíase e após o terceiro exame de controle de cada paciente tratado, era projetado o ponto $(m - s_m; s_m)$ correspondente, no gráfico feito para cada tratamento.

Verificamos assim que, para os indivíduos tratados com o hidroxinaftoato de befênio, ao atingirmos a 9.^a observação, já havia sido ultrapassada a reta A_m , aceitando-se, portan-

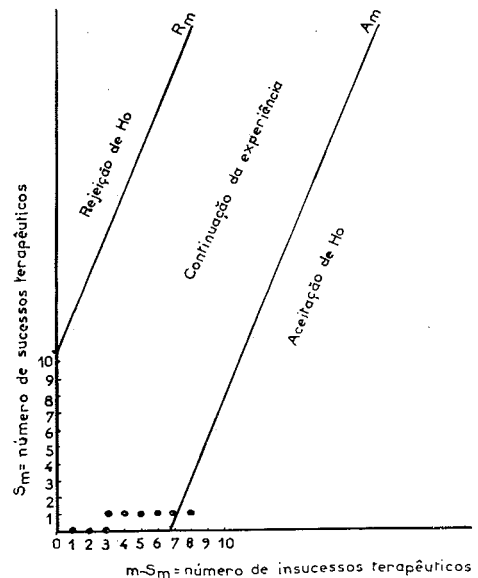


Fig. 2 — Desenvolvimento do teste seqüencial no grupo de indivíduos tratados com hidroxinaftoato de befênio: $H_0: p = p_0 = 60\%$; $H_1: p = p_1 = 80\%$; $\alpha = 5\%$; $\beta = 1\%$.

to, a hipótese H_0 proposta, ou seja de que a proporção de sucessos terapêuticos é igual ou menor do que 60% (Fig. 2). Do total de 10 pacientes tratados, apenas 1 (10%) foi curado com aquele medicamento (Quadro I).

QUADRO I

Resultados de três exames de fezes de controle e efeitos colaterais em pacientes de ancilostomíase tratados com hidroxinaftoato de befênio.

Nº do caso	Sexo	Idade (anos)	Resultados dos exames			Reações à droga
			1º	2º	3º	
1	F	27	+	+	+	Cefaléia
2	M	14	+	+	+	Nenhuma
3	M	16	+	+	+	Cefaléia e vômitos
4	M	6	—	—	—	Tontura e dores abdominais
5	M	53	+	+	+	Cefaléia
6	F	32	+	+	+	Tontura, dores abdominais e vômitos
7	F	6	+	+	+	Tontura e vômitos
8	M	30	+	+	+	Dores abdominais e diarreias
9	M	9	—	+	+	Náuseas e vômitos
10	M	13	+	+	+	Tontura e vômitos

Com relação aos outros 10 pacientes tratados com o tetracloreto, verificamos que a projeção gráfica dos pontos ($m - s_m; s_m$) permanecia ainda, ao atingirmos a 10.^a observação, na zona de indecisão, tornando-se, portanto, necessário aumentar o número de observações (Fig. 3). Do total de 10 indivíduos tratados, 8 (80%) foram curados com êsse medicamento (Quadro II).

Prosseguindo o experimento, passamos a tratar os restantes indivíduos parasitados apenas com o tetracloreto, obtendo-se mais 17 observações. Continuando a projetar no gráfico os pontos relativos a êstes novos resultados, verificamos que o 25.^o ultrapassou a reta R_m , rejeitando-se a hipótese H_0 proposta e aceitando-se, portanto, a hipótese alternativa H_1 ou seja de que a proporção de curas é pelo menos de 80% (Fig. 3).

QUADRO II

Resultados de três exames de fezes de controle e efeitos colaterais em pacientes de ancilostomíase tratados com tetracloreto.

Nº do caso	Sexo	Idade (anos)	Resultados dos exames			Reações à droga
			1º	2º	3º	
1	M	13	—	—	—	Nenhuma
2	M	43	—	—	—	Nenhuma
3	F	32	—	—	—	Tonturas, náuseas e vômitos
4	M	7	—	—	—	Nenhuma
5	F	10	—	—	—	Nenhuma
6	M	7	+	+	+	Nenhuma
7	F	15	—	—	—	Tonturas, náuseas e vômitos
8	F	6	+	+	+	Nenhuma
9	F	48	—	—	—	Tontura, cefaléia e náuseas
10	F	13	—	—	—	Tontura e vômitos
11	M	31	—	—	—	Tontura
12	F	29	—	—	—	Tontura e vômitos
13	M	10	+	+	+	Nenhuma
14	M	7	—	—	—	Nenhuma
15	F	4	+	+	+	Nenhuma
16	M	61	—	—	—	Nenhuma
17	F	54	—	—	—	Nenhuma
18	F	15	—	—	—	Tontura e vômitos
19	M	13	—	—	—	Tontura
20	M	10	—	—	—	Nenhuma
21	F	30	—	—	—	Tontura
22	M	5	—	—	—	Tontura
23	M	40	—	—	—	Tontura
24	F	30	—	—	—	Tontura
25	M	11	—	—	—	Tontura
26	F	9	—	—	—	Nenhuma
27	M	5	—	—	—	Nenhuma

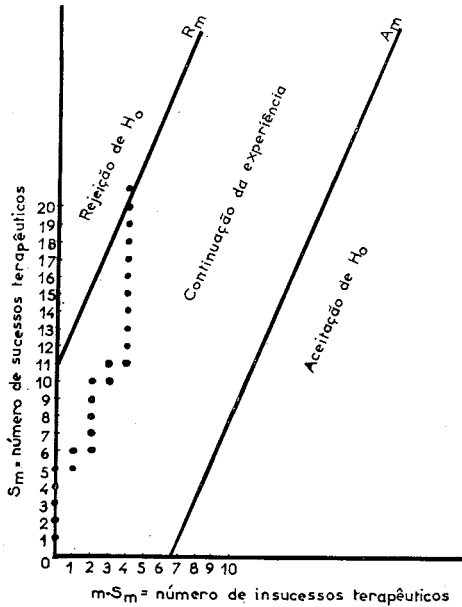


Fig. 3 — Desenvolvimento do teste seqüencial no grupo de indivíduos tratados com tetracloretileno:

$$H_0: p = p_0 = 60\%; H_1: p = p_1 = 80\%; \\ \alpha = 5\%; \beta = 1\%.$$

Quanto aos efeitos colaterais, dos indivíduos tratados com o hidroxinaftoato de befênio, apenas um (10%) não teve nenhuma reação à droga (Quadro I). Daqueles tratados com o tetracloretileno, 13 (48%) não apresentaram nenhuma reação à droga. É interessante assinalar-se a ausência de efeitos colaterais na maioria das crianças que tomaram tetracloretileno (Quadro II).

Não se observou, com qualquer dos medicamentos, nenhum efeito colateral grave. Os principais sintomas estão assinalados nos Quadros I e II e foram observados somente no dia da tomada dos medicamentos.

DISCUSSÃO

O tetracloretileno mostrou-se ser um medicamento eficaz no tratamento da ancilostomíase. De acordo com o critério por nós adotado, conclui-se que ele deve curar a verminose em pelo menos 80% dos pacientes, quando eles são submetidos a dois tratamentos intervalados de uma semana.

Segundo o mesmo critério, o hidroxinaftoato de befênio não foi eficaz na terapêu-

tica da verminose. Quando os pacientes são submetidos a dois tratamentos intervalados de uma semana, a proporção de curas deve ser 60% ou menos.

Quanto aos efeitos colaterais, as crianças parecem tolerar melhor do que os adultos, quando se utiliza o tetracloretileno. Não foram observados efeitos colaterais graves com ambos os medicamentos.

Considerando-se a eficácia terapêutica, a facilidade de administração, a ausência de reações colaterais graves e o baixo custo do produto, achamos que o tetracloretileno ainda é o medicamento de eleição no tratamento da ancilostomíase.

SUMMARY

Therapeutic value of tetrachloroethylene and bephenium hydroxynaphtoate in ancylostomiasis.

The authors have studied the effectiveness of two treatments administered at one week interval with tetrachloroethylene or bephenium hydroxynaphtoate in the treatment of ancylostomiasis. A sequential analysis test has been designed with a proposed hypothesis H_0 that the therapeutic success proportion is 60 per cent or less, against an alternative hypothesis H_1 that this proportion is 80 per cent or more. It has been established a probability $\alpha = 5\%$ for the type I error and a probability $\beta = 1\%$ for the type II error.

Negative results of three stool examinations was considered as a therapeutic success.

Tetrachloroethylene was successful in the treatment of the helminthiasis since the proportion of therapeutic success was 80 per cent or more. Bephenium hydroxynaphtoate is less effective as the proportion of success was showed to be 60 per cent or less.

Regarding the therapeutic effectiveness of the drug, its easy administration, the absence of serious side effects and the low cost of the drug, the authors concluded that tetrachloroethylene is still the drug of choice in the treatment of ancylostomiasis.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Farmacêutico Internacional S.A., os nossos agradecimentos pelo fornecimento do medicamento Cápsulas de Tetracloretileno.

Aos Laboratórios Farmacêuticos Vicente Amato-Usafarma S.A., os nossos agradecimentos pelo fornecimento do medicamento Debefenium.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD, N. & RASOOL, G. — Bhephenium hydroxynaphtoate against hookworm in West Pakistan. J. trop. Med. & Hyg. 62:284-285, 1959.
2. BERQUÓ, E. S. — Sobre a análise seqüencial para testes de hipóteses relativas a proporções: aplicação a problemas de medicina e de saúde pública. São Paulo, 1959. Tese Fac. Hig. Saúde públ. Univ. São Paulo.
3. CAMPOS, R.; AMATO Neto, V.; MEIRA, J. A.; PIRES, C. D. A.; IGLESIAS, J. & NASCIMENTO Fº, O. B. — Observações relativas ao tratamento de 30 casos de ancilostomíase pelo hidroxinaftoato de befênio. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:276-280, 1960.
4. CARR, H. P.; SARDA, M. E. P. & NUNES, N. A. — Anthelmintic treatment of uncinariasis. Amer. J. trop. Med. & Hyg. 3:495-503, 1954.
5. CARVALHO, A. A.; FIGUEIRA, F.; SILVA, L. C. & BORGES, M. A. G. — Tolerância da criança às doses elevadas de anti-helmínticos (hexilresorcinol e tetracloretileno). Rev. Hosp. Clín. 11:256-264, 1956.
6. FERNANDO, P. V. D. — Treatment of hookworm with Chlorbetamide, Bephenium and Tetrachlorethylene. J. trop. Med. & Hyg. 64:180-183, 1961.
7. FIGUEIRA, F.; CARVALHO, A. A.; SOUZA e SILVA, O. R. & BORGES, M. A. G. — Ancilostomose na criança: novo método de tratamento pelo tetracloretileno. Rev. Hosp. Clín. 11:252-255, 1956.
8. FIGUEIRA, F. & COUTINHO, J. O. — Orientação para o emprego do C_2Cl_4 nas helmintoses intestinais e sua aplicação no tratamento da ascarirose. Pediat. prat., São Paulo 28:23-32, 1957.
9. GHYSELS, G. & SARTIAUX, P. — Le traitement de l'ankylostomiase par l'hydroxynaphtoate de béphénium. Ann. Soc. belge Med. trop. 39:637-642, 1959.
10. GOODWIN, L. G.; JAYEWARDENE, L. G. & STANDEN, O. D. — Clinical trials with bephenium hydroxynaphtoate against hookworm in Ceylon. Brit. med. J. 2:1572-1575, 1958.
11. HUTTON, P. W. & SOMERS, K. — A comparison of bephenium hydroxynaphtoate with tetrachlorethylene in hookworm infestation. Trans. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 55:431-432, 1961.
12. IWATA, S.; VEDA, G.; ARAKI, T.; TAKI, K. & KAGEYAMA, T. — Treatment of ancylostomiasis with bephenium salts in Japan. J. trop. Med. & Hyg. 65:9-11, 1962.
13. JUNG, R. C. & McCROAN, J. E. — Efficacy of bephenium and tetrachlorethylene in mass treatment of hookworm infection. Amer. J. trop. Med. & Hyg. 9:492-495, 1960.
14. NAGATY, H. F. & RIFAAT, M. A. — Clinical trials with bephenium hydroxynaphtoate against *A. duodenale* and other helminthic infestations. J. trop. Med. & Hyg. 62:255-258, 1959.
15. NINANE, G. & POFPE, F. — Essai clinique de l'hydroxynaphtoate de béphénium dans l'ankylostomiase. Ann. Soc. belge Med. trop. 39:887-892, 1959.
16. PAVIOT, J. J. & NIOGUY, C. — Essais d'un nouvel anthelminthique: sel de bephenium. Bull. Soc. Path. exot. 53:806-809, 1960.
17. YOUNG, M. D.; JEFFERY, G. M.; FREED, J. E. & MOREHOUSE, W. G. — Bephenium, a new drug active against human hookworm. J. Parasitol. 44:611-612, 1958.
18. YOUNG, M. D.; JEFFERY, G. M.; MOREHOUSE, W. G.; FREED, J. E. & JOHNSON, R. S. — The comparative efficacy of bephenium hydroxynaphtoate and tetrachlorethylene against hookworm and other parasites of man. Amer. J. trop. Med. & Hyg. 9:488-491, 1960.
19. WALD, A. — Sequential tests of statistical hypothesis. Ann. math. Statist. 16:117-186, 1945.

Recebido para publicação em 14 junho 1962.