

AValiação Terapêutica do "HYCANTHONE" (DERIVADO HIDROXIMETÍLICO DO MIRACIL D) NA ESQUISTOSSOMOSE *MANSONI*

Alóisio Sales da CUNHA ⁽¹⁾, Dulmar Garcia de CARVALHO ⁽²⁾, J. N. Santos CAMBRAIA ⁽³⁾
e J. Romeu CANÇADO ⁽⁴⁾

RESUMO

Neste trabalho relatam os Autores os resultados do tratamento de 120 pacientes de esquistossomose *mansoni* com o Hycanthone, no que se refere à eficácia terapêutica, avaliada pelo método do oograma quantitativo, deixando para outra publicação a análise dos efeitos tóxicos. Usou-se, em 84 pacientes, a preparação liofilizada do metanosulfonato de Hycanthone, por via intramuscular, em dose única, e em 36 outros, a mesma substância, via oral, por cinco dias, em comprimidos de desintegração entérica, aplicando-se, nos dois grupos, doses crescentes de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 3,0 mg por kg de peso corporal.

Estabeleceu-se, mediante o estudo de oogramas quantitativos seriados, que a dose mínima eficaz do medicamento é de 1,5 mg/kg de peso corporal. O percentual de cura, nas doses compreendidas entre 1,5 e 3,0 mg/kg, foi de 75% para o grupo que recebeu o medicamento por via intramuscular em dose única, e de 100% para o tratado por via oral.

Não houve vantagem no emprêgo de doses maiores que a mínima eficaz, porque as recidivas ocorreram com tôdas elas, mesmo as doses mais altas, que aumentam os efeitos colaterais.

INTRODUÇÃO

Em 1960, NEWSOME & ROBINSON conseguiram separar, nos extratos de urinas de pacientes em uso do Miracil D, 11 faixas diferentes, em fita cromatográfica. Uma delas era o Miracil D e as demais, prováveis produtos desconhecidos do seu metabolismo. *In vitro*, a exposição do *S. mansoni* ao sôro de doentes, que continha 5 a 6 microgramas/ml de Miracil D, exercia ação paralisante sôbre os vermes; no entanto, o Miracil D, em doses de 10 microgramas/ml, não atuava sôbre os parasitas. Sugeriram os Autores que o me-

dicamento se transformava no organismo para um metabólito ativo, fração ácido extraída do sôro, responsável pela ação nos esquistossomos.

STRUFE ¹⁰, em 1963, demonstrou que o Miracil D sofre extensa transformação metabólica em várias espécies de animais e que sua atividade esquistossomicida se faz através de metabólitos ativos, diferentes de acôrdo com o hospedeiro: no camundongo é uma *sulfona*, no macaco um *sulfóxido* e no homem, um *cromopeptide*.

Trabalho da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

- (1) Docente livre e Professor Adjunto
- (2) Docente livre e Professor assistente
- (3) Assistente Voluntário
- (4) Professor Titular

ROSI & col.⁸, nos laboratórios da Sterling Winthrop Research Institute submeteram o Miracil D ("Lucanthon") à atividade enzimática do *Aspergillus sclerotiorum*. Isolaram vários metabólitos e verificaram que o análogo hidroximetil, até então desconhecido, era particularmente ativo, tanto por via oral quanto parenteral. Denominaram-no Hycanthon. Estudos em animais de laboratório mostraram que o Hycanthon estava presente na urina de camundongos, hamsters, macacos e seres humanos, depois de uma dose oral de lucanthon, e que as diferenças de potência, em relação à espécie animal, eram proporcionais à sua capacidade de converter o lucanthon em Hycanthon.

Entre uma mistura de novos compostos, resultantes da transformação biológica do Miracil D pelo *A. sclerotiorum*, o derivado hidroximetil representa a maior parte.

Em hamsters, camundongos e macacos *Cebus*, experimentalmente infetados pelo *S. mansoni* e tratados pelo Hycanthon, verificou-se pelo oograma que a substância é dez vezes mais ativa no hamster do que no camundongo (PELLEGRINO & col.⁷).

Na esquistossomose humana, KATZ & PELLEGRINO⁴ e OLIVEIRA & col.⁶ apresentaram excelentes resultados terapêuticos, com alto percentual de cura, em doses variáveis por via oral e intramuscular.

Em trabalho anterior, demonstramos (CUNHA & CANÇADO³), por meio de oogramas quantitativos seriados, por biopsias retais, tendo por base o coeficiente de variação do método, que o Hycanthon é acentuadamente *ativo* na esquistossomose, interrompendo por completo a oviposição.

Neste trabalho, relatamos o ensaio clínico por nós realizado, nos últimos dois anos, com o Hycanthon na cadeira de Terapêutica Clínica, em Belo Horizonte.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram tratados 120 pacientes infetados pelo *S. mansoni*, divididos em dois grupos.

Grupo I — Constituído de 84 pacientes que receberam o medicamento por via intramuscular, em uma única injeção, divididos em

seis subgrupos, de acordo com as doses empregadas: 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg por kg de peso corporal.

Grupo II — Constituído de 36 pacientes que receberam o medicamento por via oral, em um esquema de cinco dias de tratamento, divididos também em seis subgrupos, de acordo com as doses empregadas: 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg por kg de peso corporal por dia.

Utilizamos o metanosulfonato de Hycanthon, em frascos de 200 mg da substância liofilizada, para serem dissolvidas em 2 ml de água bidestilada, no momento da injeção, para os pacientes do **Grupo I**. Os do **Grupo II** receberam o medicamento em comprimidos de desintegração entérica, contendo 25 mg da substância ativa.

Todos os doentes foram tratados em ambulatório. Como é regra em ensaios terapêuticos clínicos, selecionamos pacientes residentes em Belo Horizonte, afastados do foco pelo menos há seis meses, adolescentes de mais de 10 anos de idade e adultos jovens, que exibiam a forma intestinal ou hepatointestinal, só tendo sido incluídos cinco da forma hepatoesplênica. Procuramos também pacientes intensamente parasitados, cujos oogramas eram ricamente povoados de ovos vivos, para facilitar a interpretação dos oogramas pós-terapia.

Para avaliar a tolerância, os pacientes eram submetidos à exame clínico, antes e depois do tratamento, e a exames de laboratório, para estudo da toxicidade do medicamento, assunto que será objeto de outra publicação.

Para estudar a *eficácia*, recorreremos à técnica do oograma quantitativo por biopsia da mucosa retal, já descrita por CANÇADO & col.¹, fazendo-se os oogramas antes de iniciar-se a terapêutica e depois de seu término, conforme normas já estabelecidas (CUNHA & CARVALHO²). Consideramos curados os pacientes que depois de pelo menos quatro meses de findo o tratamento, exibiam oogramas negativos para ovos vivos do parasita. A imensa maioria atingiu o período de seis a oito meses, tendo alguns, cerca de um ano de controle.

TABELA I

Grupo I — Hycanthon Injetável

Oogramas quantitativos por biopsia retal para ovos viáveis de seis pacientes tratados pelo Hycanthon (metanosulfonato) injetável, em dose única de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg/kg de peso corporal, por via intramuscular.

Caso 1, J.M.B.S. 0,5 mg/kg	Antes tratamento	Dias após o tratamento			Análise	
		7	14	45	S	C.V.
Ovos Viáveis	10.266	10.180	3.837	313	4.254	69%
Caso 2, F.A.S. 1,0 mg/kg	Antes	5	12	24	S	C.V.
Ovos Viáveis	23.960	12.940	3.181	1.665	9.831	76%
Caso 3, E.V.A. 1,5 mg/kg	Antes	7	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	4.057	426	79	0	1.593	139%
Caso 4, M.J.C. 2,0 mg/kg	Antes	5	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	4.600	0	0	0	1.725	150%
Caso 5, M.D.R. 2,5 mg/kg	Antes	5	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	3.951	3.840	165	0	1.618	82%
Caso 6, G.V.A. 3,0 mg/kg	Antes	7	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	4.096	260	94	0	1.633	146%

S, desvio médio; C.V., coeficiente de variação.

RESULTADOS

Realizamos primeiro um *ensaio preliminar*, tratando seis pacientes por via intramuscular (Grupo I) e seis por via oral (Grupo II), com doses crescentes do medicamento, e a análise dos resultados, transcritos nas Tabelas I e II, revela a grande atividade do Hycanthon, em pequenas doses, traduzida por um coeficiente de variação (c.v.) sempre superior a 60%.

Na Tabela III relacionamos os 84 casos tratados por via intramuscular, segundo as doses administradas, e na Tabela IV, os 68 que receberam doses de 1,5 a 3,0 mg/kg.

Da Tabela V constam os 36 enfermos tratados por via oral, dispostos segundo a dose,

e da VI, apenas os 24 que receberam de 1,5 a 3,0 mg/kg.

DISCUSSÃO

O método usado neste ensaio, do oograma quantitativo, tem sobre outros processos de avaliação terapêutica da mansoniase humana, a vantagem de permitir uma análise quantitativa do efeito do medicamento, permitindo falar em cura parasitológica e examinar o tipo de recidiva.

A observação das Tabelas I e II permite afirmar a excelente atividade anti-esquistossomótica do Hycanthon, bloqueando a oviposição, mesmo em pequenas doses, com evidente relação entre dose e efeito.

CUNHA, A. S. da; CARVALHO, D. G. de; CAMBRAIA, J. N. S. & CANÇADO, J. R. — Avaliação terapêutica do "Hycanthon" (derivado hidroximetílico do Miracil D) na esquistossomose *mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:131-136, 1971.

TABELA II

Grupo II — Hycanthon Oral

Oogramas quantitativos por biopsia retal para ovos viáveis de seis pacientes tratados pelo Hycanthon em comprimidos de desintegração entérica, nas doses de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg/kg de peso corporal por dia, durante cinco dias sucessivos.

Caso, A.M.S. 0,5 mg/kg	Antes tratamento	Dias após o tratamento			Análise	
		6	13	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	I6L'8	1.825	2.322	0	2.902	89%
Caso 2, S.B.L.F. 1,0 mg/kg	Antes	6	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	8.115	206	23	0	3.321	159%
Caso 3, A.L. 1,5 mg/kg	Antes	6	16	28	S	C.V.
Ovos Viáveis	26.240	880	200	0	14.253	208%
Caso 4, R. R. 2,0 mg/kg	Antes	7	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	8.996	1.432	0	0	3.248	124%
Caso 5, R.G.R. 2,5 mg/kg	Antes	7	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	5.472	1.735	0	0	1.808	100%
Caso 6, I.J.G. 3,0 mg/kg	Antes	7	18	30	S	C.V.
Ovos Viáveis	3.938	1.335	166	0	1.417	104%

S, desvio médio; C.V., coeficiente de variação.

TABELA III

Hycanthon intramuscular (dose única)
84 casos tratados

Doses mg/kg	N.º de pacientes tratados	N.º de pacientes contro- lados (4 meses)	Eficácia terapêutica	
			Cura (4 meses)	Recidiva
0,5	3	3		3
1,0	13	12	1	11
1,5	18	12	8	4
2,0	19	10	8	2
2,5	14	9	8	1
3,0	17	9	6	3
	84	55	31	24

TABELA IV

Hycanthon intramuscular (dose única) resulta-
dos finais de 68 pacientes tratados com 1,5 mg —
3,0 mg/kg

N.º de pa- cientes tra- tados	N.º de pa- cientes con- trolados (4 meses)	Cura	Recidiva
68	40	30 (75%)	10 (25%)

TABELA V

Hycanthon via oral (dose diária por cinco dias sucessivos) 36 casos tratados

Doses mg/kg	N.º de pacientes tratados	N.º de pacientes controlados (4 meses)	Eficácia terapêutica	
			Cura (4 meses)	Recidiva
0,5	1	1		1
1,0	11	7	2	5
1,5	7	5	5	
2,0	9	5	5	
2,5	7	6	6	
3,0	1	1	1	
	36	25	19	6

TABELA VI

Hycanthon, via oral (dose diária por cinco dias sucessivos) 24 pacientes tratados com 1,5 mg/kg — 3,0 mg/kg

N.º de pacientes tratados	N.º de pacientes controlados (4 meses)	Cura	Recidiva
24	17	17(100%)	0(0%)

Dos 84 tratados com doses de 0,5 mg a 3,0 mg por kg de peso, em dose única, por via intramuscular (Tabela III) 55 têm controle superior a quatro meses. Destes, 31 se curaram, enquanto 24 mostraram recidivas caracterizada pela presença de ovos vivos aos oogramas quantitativos. Cabe, no entanto, notar que das 24 recidivas, 14 ocorreram com as doses de 0,5 mg e 1,0 mg por kg, as quais determinaram interrupção da oviposição, mas temporária e insuficiente para curar os pacientes.

Destarte, se considerarmos apenas os 68 pacientes que receberam doses de 1,5 mg a 3,0 mg por kg (Tabela IV) vamos apurar que, dos 40 controlados, 30 (75%) se curaram e 10 (25%) recidivaram.

Cumpra notar que, tendo por base os oogramas quantitativos delineados na Tabela I, a dose de 1,5 mg por kg, em uma única injeção, é a dose mínima eficaz.

Por outro lado, doses superiores a 1,5 mg/kg não impedem a recidivas (Tabela IV).

Por conseguinte, como as doses mais elevadas ocasionam manifestações de intolerância, esta observação está a indicar que se devem desenvolver ensaios bem conduzidos, baseados em oogramas quantitativos, usando a dose mínima eficaz ou outra pouco superior a ela, buscando determinar os efeitos benéficos de cura total ou parcial e evitar os efeitos tóxicos.

O mesmo raciocínio se explica aos doentes do Grupo II (Hycanthon por via oral).

Do exame da Tabela V, verifica-se que de 36 pacientes tratados com diferentes doses, desde 0,5 mg a 3,0 mg/kg/dia, em cinco dias, 25 tiveram oogramas quantitativos por tempo superior a quatro meses. Destes, 19 se curaram, enquanto 6 recidivaram. As recidivas foram observadas com doses de 0,5 mg e 1,0 mg por kg. Excluindo-se esses dois subgrupos, como fizemos na Tabela VI, concluiu-se que de 24 pacientes tratados, 17 foram controlados e todos revelaram cura parasitológica, com um índice de 100%.

Da mesma forma, a dose de 1,5 mg/kg se constituiu na dose mínima eficaz.

Em suma, o Hycanthon ensaiado em 120 pacientes de esquistossomose *mansoni* mostrou-se acentuadamente ativo, nas doses de 1,5 a 3,0 mg/kg, proporcionando o percentual de cura de 75%, em dose única injetável, e de 100%, por via oral, em cinco dias. Por outro lado, em nossa experiência, não houve vantagem no emprego de doses mais elevadas que a dose mínima eficaz, porque as recidivas ocorreram com todas as doses, mesmo as mais altas, por via parenteral, e o aumento da dose acarreta acentuação dos efeitos colaterais.

SUMMARY

Therapeutic evaluation of Hycanthon (hydroxymethyl derivative of Miracil D) in human Manson's schistosomiasis

This paper deals with the results of the treatment of 120 patients of Manson's schistosomiasis with Hycanthon, as far as therapeutic efficacy, evaluated by the quantitative oogram technique, is concerned. Tolerance data to the drug are dealt with in another paper.

A group of 84 patients received one single intramuscular injection of a lyophilized preparation of methanesulphanate of Hycanthon, and 36 other patients were given orally enteric tablets, for five consecutive days, both groups being subdivided according to increasing doses from 0.5 mg through 3.0 mg/kg day.

It was found that the minimal effective dose is 1.5 mg/kg of body weight. No advantage was noted in the use of doses above the minimal effective one, because relapses occurred with all dosage schedules, even with the higher ones, in which increased toxic effects were present.

In doses between 1.5 mg and 3.0 mg/kg/day, the cure rate for the group receiving one single intramuscular injection was 75%, while it was 100% for the patients treated orally.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CANÇADO, J. R.; CUNHA, A. S.; CARVALHO, D. G. & CAMBRAIA, J. N. S. — Evaluation of the treatment of human *Schistosoma mansoni* infection by the quantitative oogram technique. *Bull. W.H.O.* 33:557-566, 1965.
2. CUNHA, A. S. & CARVALHO, D. G. — Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose *mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:113-121, 1966.
3. CUNHA, A. S. & CANÇADO, J. R. — Avaliação terapêutica do Win 24.933-2 (derivado hidroximetil do Miracil D) e do A 16.612 (composto de piperazina) na esquistossomose *mansoni* humana pelo método do oograma quantitativo. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:118-123, 1968.
4. KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com Hycanthon novo agente esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1967.
5. NEWSOME, J. & ROBINSON, D. L. H. — Preliminary observations on metabolites of Lucathone. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 54:582-594, 1960.
6. OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; MELO, J. R. C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. & CANGUSSU, W. A. — Ensaios terapêuticos com Hycanthon, administrado por via intramuscular, na esquistossomose *mansoni* humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
7. PELLEGRINO, J.; KATZ, N. & SCHERRER, J. F. — Oogram studies with Hycanthon, a new antischistosomal agent. *J. Parasit.* 53:55-59, 1967.
8. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E. W.; BERBERIAN, D. A. & ARCHER, S. — A new active metabolite of Miracil D. *Nature* (London) 208:1005-1006, 1965.
9. STERLING-WINTHROP RESEARCH INSTITUTE — A summary of laboratory data on Hycanthon (Win 24.933-2), a Schistosomicidal agent. New York, Rensselaer, 26 p.p., 1964. Supplement. New York, Rensselaer, 1965.
10. STRUFE, R. — Stoffwechsel — Untersuchungen mit Miracil D. *Medizin u. Chemie.* 7:337-366, 1963.

Recebido para publicação em 28/9/1970.