

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO ALBENDAZOLE E DO MEBENDAZOLE NO TRATAMENTO DA ASCARIDÍASE, NECATORÍASE E TRICOCEFALÍASE *

Léa Camillo-Coura**
Miroslau Constante Baranski***
Adelina de S. Velho Soli****
Luiz Maurício Guimarães*****

*Estuda-se a atividade anti-helmíntica de um novo medicamento, o Albendazole, nas nematodíases causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*, comparativamente com Mebendazole. Foram tratados 89 pacientes, sendo 48 pelo Albendazole e 41 pelo Mebendazole. Empregou-se o Albendazole, por via oral, em dose única, de 400 mg, e o Mebendazole em duas tomadas diárias de 100 mg, durante três dias consecutivos, independentemente do peso e da idade dos pacientes. A tolerância a ambos medicamentos foi excelente, sendo nulas as reações colaterais. A análise estatística dos resultados obtidos não revelou diferença na eficácia terapêutica dos dois medicamentos. Nos casos não curados, do ponto de vista parasitológico, a redução do número de ovos foi significativa com ambos os medicamentos utilizados. A inegável vantagem apresentada pelo Albendazole é a possibilidade de sua administração em dose única.*

INTRODUÇÃO

O presente estudo terapêutico tem por objetivo estudar, comparativamente, a eficácia terapêutica na ascaridíase, necatoríase e tricocefalíase e a tolerância humana de dois anti-helmínticos benzimidazolícos de largo espectro — o Mebendazole, que já passou de longa data pelo crivo da experiência (2, 5, 8), e um anti-helmíntico novo — o Albendazole, recentemente investigado (1, 3, 4, 14).

O Mebendazole é um anti-helmíntico que possui as seguintes características fundamentais: é muito pouco absorvido no trato gastrintestinal, muito bem tolerado, praticamente desprovido de toxicidade e dotado de amplo espectro anti-helmíntico — eficaz na ascaridíase, enterobíase, ancilostomíase, tricocefalíase e teníase (6, 12). Sua posologia uniforme é de 100 mg, duas vezes ao dia, por via oral, durante três dias consecutivos, independentemente da idade e do peso do indivíduo. Na teníase a

* Trabalho realizado no Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro e no Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Paraná.

** Chefe do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola de Medicina Souza Marques.

*** Professor Titular de Fisiopatologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná.

**** Professor Assistente do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

***** Professor Assistente do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Paraná.

posologia deve ser duplicada e o tratamento deve estender-se, para melhor eficácia terapêutica, durante quatro dias seguidos (12).

O Albendazole, novo anti-helmíntico benzimidazólico recentemente sintetizado, é o metil- [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il] carbamato. É dotado das mesmas características fundamentais do Mebendazole, no tocante a excelente aceitação e tolerância, ausência de toxicidade, bastante amplo espectro de atividade anti-helmíntica, mas é absorvido em maior grau pelo trato gastrointestinal (14). É largamente empregado em Medicina Veterinária como anti-helmíntico de amplo espectro, de vez que possui elevada eficácia contra as formas adultas e as larvárias de Nematóides, Cestóides e Trematóides. Nos primeiros ensaios terapêuticos por nós realizados (1, 3, 4), empregamos a posologia de 400 mg num só dia, na maioria das nematodíases e nas teníases, e a mesma posologia, durante três dias consecutivos, nas estrogiloidíase e himenolepiase. Aos exames clínicos e laboratoriais, comprovamos a excelente tolerância e completa ausência de toxicidade do Albendazole sobre os setores hematopoiético, hepático e renal.

MATERIAL E MÉTODOS

O material constou de 89 pacientes, sendo 30 tratados em Curitiba (Paraná) pela Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, 15 pelo Albendazole e 15 pelo Me-

bendazole, e 59 tratados no Rio de Janeiro, no orfanato da Fundação Romão de Mattos Duarte, desses últimos, 33 tratados pelo Albendazole e 26 pelo Mebendazole. Assim sendo, no total, em ambos os locais em que se desenvolveu a pesquisa, 41 pacientes foram tratados pelo Mebendazole e 48 pelo Albendazole.

O Mebendazole foi empregado por via oral, obedecendo a posologia recomendada pela indústria farmacêutica que o produz: duas tomadas diárias de 100 mg, durante três dias consecutivos, independentemente do peso e da idade do paciente.

O Albendazole foi administrado, por via oral, na posologia de 400 mg em dose única.

A idade dos pacientes variou de 5 a 49 anos, sendo 69 do sexo masculino e 20 do sexo feminino; quanto ao tipo étnico, 32 eram brancos, 38 mestiços e 19 pretos.

A distribuição dos pacientes por idade e sexo, e também de acordo com o medicamento empregado, está representada no quadro I.

A composição etária dos grupos que tomaram Albendazole e Mebendazole é bastante semelhante. Entretanto, dentro dos grupos, isoladamente, constatamos a predominância de pacientes menores de 12 anos e do sexo masculino.

O diagnóstico das helmintíases foi estabelecido por exames parasitológicos de fezes executados pela técnica direta e pela técnica de sedimentação espontânea em água de Lutz (13), também chamada de técnica de Hoffman, Pons & Janer (10). A contagem de ovos por

QUADRO I
Distribuição por idade e sexo dos pacientes, segundo o medicamento administrado

GRUPOS ETÁRIOS (anos)	MEDICAMENTO ADMINISTRADO						TOTAL
	ALBENDAZOLE			MEBENDAZOLE			
	Masc.	Fem.	Total	Masc.	Fem.	Total	
5 a 11	29	4	33	17	9	26	59
12 a 19	4	—	4	2	—	2	6
20 a 29	3	3	6	7	—	7	13
30 e mais	5	—	5	2	4	6	11
TOTAL	41	7	48	28	13	41	89

grama de fezes fez-se pela técnica de Kato adaptada por Katz e colaboradores (11).

A determinação da espécie de Ancilostomídeo parasito foi feita pelo estudo das suas larvas pela técnica de coprocultura de Harada e Mori (9, 15).

O controle dos resultados do tratamento foi realizado, pelas mesmas técnicas parasitológicas, uma e três semanas após o término do tratamento. Nos 30 casos tratados em Curitiba o controle de tratamento prolongou-se até um mês após a administração dos anti-helmínticos pela realização de um terceiro controle.

Em todos os casos foram também investi-

gadas a aceitação e a tolerância dos dois medicamentos empregados.

Para análise estatística dos resultados foram empregados o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher para pequenas amostras e a determinação do intervalo de confiança para proporções.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes de acordo com os helmintos albergados e segundo o anti-helmíntico ingerido está representada no quadro II.

QUADRO II
Distribuição dos pacientes por helmintíases, segundo o medicamento administrado

HELMINTO	MEDICAMENTO ADMINISTRADO		TOTAL
	ALBENDAZOLE	MEBENDAZOLE	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	39	26	65
<i>Necator americanus</i>	8	5	13
<i>Trichuris trichiura</i>	23	26	49
<i>Enterobius vermicularis</i>	1	1	2
TOTAL	71	58	129

O total de helmintíases (129) excede o número de pacientes tratados (89) por ter havido parasitismo por mais de um helminto em 35 ou 39,32% dos casos.

Os pacientes que receberam Albendazole apresentaram em média 1,48 helmintíases e os que tomaram Mebendazole, cerca de 1,41 helmintíases.

Nos 13 pacientes parasitados por Ancilostomídeos, demonstrou-se que em todos eles era o *Necator americanus* a espécie presente.

Não foram considerados neste ensaio terapêutico os resultados obtidos na estrangilo-

díase, na enterobíase e nas cestodíases (teníase e himenolepíase), as duas primeiras por não terem sido empregadas técnicas específicas de exames para diagnóstico e controle de tratamento, e as últimas por exigirem maiores doses de Mebendazole (12) e maiores prazos de tratamento tanto com o Mebendazole (teníase) (12) quanto com o Albendazole (Himenoleps nana) (1, 3, 4).

A distribuição dos pacientes submetidos a tratamento pelos dois anti-helmínticos, no tocante à negatificação ou não dos exames de fezes após tratamento, está indicada no quadro III.

QUADRO III
Resultados terapêuticos obtidos com Albendazole e com Mebendazole na negatificação dos exames de fezes após tratamento

HELMINTO	ALBENDAZOLE		MEBENDAZOLE	
	POS.	NEG.	POS.	NEG.
<i>Ascaris lumbricoides</i>	9	30	6	20
<i>Necator americanus</i>	2	6	2	3
<i>Trichuris trichiura</i>	12	11	9	17
<i>Enterobius vermicularis</i>	—	1	—	1

A fim de avaliar as eventuais diferenças na eficácia terapêutica dos dois medicamentos, duas hipóteses de trabalho foram consideradas:

Hipótese nula H_0 — A proporção de pacientes tratados pelo Albendazole que tiveram negatificação dos exames de fezes pós-tratamento é igual à proporção de pacientes tratados pelo Mebendazole que tiveram negativados os exames de fezes após tratamento.

Hipótese alternativa H_1 — A proporção de pacientes tratados com Albendazole que tiveram negatificação dos exames de fezes pós-tratamento é maior (menor) que a proporção de pacientes tratados com Mebendazole que tiveram negativados os exames de fezes após o tratamento.

O quadro IV apresenta as conclusões encontradas, com base nas hipóteses de trabalho levantadas.

QUADRO IV
Análise estatística dos resultados obtidos com Albendazole e com Mebendazole

HELMINTO	Valor de χ^2 encontrado (1)	Conclusão ao nível de significância $\alpha = 5\%$
<i>Ascaris lumbricoides</i>	0,0000	Aceita-se H_0
<i>Necator americanus</i>	0,3916 (2)	Aceita-se H_0
<i>Trichuris trichiura</i>	1,6197	Aceita-se H_0
<i>Enterobius vermicularis</i>	—	Amostra insuficiente

(1) Valor de χ^2 com 1 grau de liberdade = 3,84

(2) Teste exato de Fisher

Depreende-se do quadro IV que não existem diferenças estatisticamente significativas entre a eficácia terapêutica dos dois medicamentos, independentemente das helmintíases consideradas. A enterobíase deixou de ser considerada não só por ser a amostra insuficiente (apenas dois pacientes tratados), como pelo motivo antes exposto — não utilização de técnica específica para exame diagnóstico e controle de tratamento, que seria a técnica da fita gomada de Graham.

Considerando que a eficácia terapêutica do Albendazole e do Mebendazole revelaram-se iguais, calcularam-se os intervalos de confiança independentemente do tipo de medicamento administrado. É o que consta do quadro V. As proporções encontradas e os seus respectivos intervalos de confiança estão de acordo com os resultados anteriormente encontrados no tratamento das mesmas helmintíases com Albendazole (1, 3, 4).

QUADRO V
Intervalos de confiança para a proporção de negativos segundo o tipo de helminto (*)

HELMINTO	Nº (1)	P% (2)	Intervalo de confiança para um nível de significância $\alpha = 5\%$
<i>Ascaris lumbricoides</i>	65	76,92	66,68 — 87,16
<i>Necator americanus</i>	13	—	Amostra insuficiente
<i>Trichuris trichiura</i>	49	57,14	43,29 — 71,00
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	—	Amostra insuficiente

(*) Considerou-se que Albendazole e Mebendazole apresentam igual resposta.

(1) Número de participantes portadores de helminto

(2) Proporção de negativos encontrados na amostra

Nos pacientes não curados, do ponto de vista parasitológico, calculou-se a redução do número de ovos por grama de fezes sob o efeito do tratamento pelos dois anti-helmínticos. Efetuou-se a soma do número de ovos

previamente ao tratamento e três semanas após o tratamento e calcularam-se os percentuais de redução de ovos por grama de fezes. O quadro VI apresenta os resultados.

QUADRO VI
Redução percentual do número de ovos por grama de fezes (*)
sob efeito do tratamento com Albendazole e Mebendazole

HELMINTOS	MEDICAMENTO	Total de ovos antes do tratamento	Total de ovos após tratamento	% de redução de ovos
Ascaris lumbricoides	Albendazole	238.216	7.828	96,71
	Mebendazole	22.872	316	98,61
Necator americanus	Albendazole	16.796	312	98,14
	Mebendazole	12.192	96	91,00
Trichuris trichiura	Albendazole	16.872	4.580	72,85
	Mebendazole	5.280	1.280	75,75

(*) Técnica de Kato adaptada por Katz e colaboradores (11).

Constata-se que foi apreciável a redução de ovos por grama de fezes, qualquer que seja a helmintíase e o medicamento considerados. As reduções obtidas com os dois anti-helmínticos não apresentam diferenças estatisticamente significativas. As maiores reduções, da ordem de 91 a 98%, verificaram-se na ascariíase e na necatoríase, e as menores (72,85 a 75,75%) na tricocefalíase.

Os dois medicamentos foram muito bem aceitos e muito bem tolerados, tanto pelas crianças quanto pelos adultos, não se assinalando em nenhum dos pacientes reações colaterais atribuíveis aos anti-helmínticos empregados.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos revelam que a eficácia terapêutica de Albendazole ministrada em dose única é a mesma do Mebendazole administrado em duas tomadas diárias durante três dias consecutivos, posologia recomendada pela indústria farmacêutica produtora do medicamento.

O valor terapêutico do Mebendazole como anti-helmíntico de largo espectro já é conhecido de há alguns anos (2, 5, 6, 8). Como a pesquisa de Fernandes e colaboradores (7)

demonstrou que produtos contendo Mebendazole de procedências diversas possuem eficácia terapêutica diferente, escolheu-se para o presente ensaio terapêutico o produto que demonstrou a maior eficácia terapêutica no trabalho citado.

No tocante a Albendazole, de introdução bem mais recente na terapêutica anti-helmíntica (14), podemos assegurar-lhe também lugar de evidência no tratamento das nematodíases causadas pelo *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*. Levam-nos a externar essa opinião a facilidade de sua administração em dose única, a absoluta ausência de reações colaterais, por conseguinte as suas excelentes aceitação e tolerância, as altas taxas de curas parasitológicas e o fato de ser desprovido de toxicidade (1, 3, 4).

Em ensaios terapêuticos anteriores, nós mesmos (1, 3, 4) concluímos que o Albendazole é anti-helmíntico polivalente, útil tanto no tratamento de adultos quanto de crianças, e sugerimos estender a experimentação clínica a maior número de pacientes, além de recomendar o ensaio de novos esquemas terapêuticos.

Executada a administração em dose única, que é, sem dúvida, uma característica va-

liosa do Albendazole, as mesmas qualidades acima apontadas são também comuns ao Mebendazole.

Nos casos não curados, a redução do número de ovos por grama de fezes é bastante significativa, tanto com o Albendazole quanto com o Mebendazole.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam seus agradecimentos ao Dr. Osiris Costeira, Diretor Científico dos Laboratórios Smith Kline Enila, pelas facilidades oferecidas na execução deste trabalho e ao analista Luiz Armando de Medeiros Frias pela avaliação estatística dos resultados obtidos.

SUMMARY

The authors undertake a comparative study with two broad-spectrum anthelmintics, benzimidazole derivatives — Albendazole and Mebendazole in the treatment of *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* and *Trichuris trichiura* infections. The subjects of the trial were eighty-nine patients, forty-eight of them treated with Albendazole and forty-one with Mebendazole. Mebendazole was given orally, 100 mg. twice daily, for three consecutive days, and Albendazole in a single oral dose of 400 mg. Tolerance was uniformly excellent and no side-effects were reported. Statistical analysis of the performed study showed that Albendazole is as efficacious as Mebendazole in the treatment of *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* and *Trichuris trichiura* infections. The advantage of Albendazole is the single oral dosage. In patients not cured parasitologically, significant reduction of number of eggs per gram of stool was observed with both drugs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARANSKI, M. C.; SILVA, A. F.; GUIMARÃES, L. M. — *Tratamiento de las helmintiasis intestinales con Albendazol, un nuevo antihelmintico del grupo de los benzimidazoles. Estudio doble ciego.* Compendium de Investigaciones Clinicas Latinoamericanas 1, Supp 1, 82-89, 1981.
2. BRUGMANS, J. P.; THIENPONT, C. D.; VAN WIJNGAARDEN, I.; VANPARIJS, O. F.; SCHUERMANS, V. L.; LAUWERS, H. L. — *Mebendazole in enterobiasis. Radio-chemical and pilot clinical study in 1.278 subjects.* JAMA 217: 313-316, 1971.
3. CAMILLO-COURA, L.; SOLI, A. S. V.; LIMA, N. S.; PEIXOTO, T. C.; WILLCOX, H. P. F. — *Tratamiento de las helmintiasis intestinales con Albendazol, un derivado benzimidazolico nuevo. Estudio doble ciego.* Compendium de Investigaciones Clinicas Latinoamericanas 1, Supp 1, 67-73, 1981.
4. CAMILLO-COURA, L. e col. — *Ensayo con Albendazol en el tratamiento de las helmintiasis intestinales de los niños.* Compendium de Investigaciones Clinicas Latinoamericanas 1, Supp 1, 75-81, 1981.
5. CHAIA, G.; CUNHA, A. S. — *Therapeutic action of mebendazole (R 17.635) against human helmintiasis.* Folha Medica 63:67-76, 1971.
6. DAVIS, A. — *Drug treatment in intestinal helmintiasis.* Geneva, World Health Organization, 1973. pp. 115-120.
7. FERNANDES, P.; BARANSKI, M. C.; PRATA, A.; CASTRO, C. N. — *Comparação da eficácia terapêutica de diferentes preparados de Mebendazole.* Folha Médica 82:431-433, 1981.
8. GATTI, F.; KRUBWA, F.; LONTIE, M.; VANDEPITTE, J.; THIENPONT, D. — *The clinical experience with Mebendazole, a new broad-spectrum anthelmintic.* In VIIth International Congress of Chemotherapy, Prague, August 1971. Minuch, Urban & Schwazenberg.
9. HARADA, Y.; MORI, O. — *Método simplificado para o cultivo de ovos de Ancilostomídeos (em japonês).* Igaku Seibtsu 20, 66-67, 1951.
10. HOFFMAN, W. A.; PONS, J. A.; JANER, J. L. — *The sedimentation concentration method in Schistosomiasis mansoni.* Puerto Rico J. Public Health and Trop. Med. 9, 283-291, 1934.

11. KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A. — *Simple device quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni*. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 14, 397-400, 1972.
12. KATZ, N.; ZICKER, F. — *Ensaio clínico do Mebendazole nas teníases*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 7, 225-229, 1973.
13. LUTZ, A. — *O Schistosomun mansoni e a schistosomatose segundo observações feitas no Brasil*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 11, 121-155, 1919.
14. PARISH, R. C.; THEODORIDES, V. J.; GYRIK, R. J.; DI CUOLLO, C. J. — *Introduction al Albendazol*. Compendium de Investigaciones Clinicas Latinoamericanas 1, Supp 1, 51-55, 1981.
15. SASA, M. et al. — *Application of test-tube cutication method on the survey of hookworms and related human nematode infections*. Jap. J. Exp. Med. 8, 129-137, 1958.