

# ENSAIO LABORATORIAL E CLÍNICO COM HYCANTHONE NÓVO AGENTE ESQUISTOSSOMICIDA \*

Naftale Katz e J. Pellegrino

A partir do Miracil D, um derivado hidroximetílico (Hycanthone) pode ser obtido através da atividade biológica do *Aspergillus sclerotiorum*. Este derivado mostrou-se muito ativo quando administrado a camundongos, hamsters e macacos *Cebus* experimentalmente infectados com *Schistosoma mansoni*.

Ensaio clínico com o Hycanthone foram feitos em 52 pacientes com esquistossomose mansoni ativa. A droga foi administrada, nas doses de 2 e 3 mg/kg/dia, junto com um anti-ácido, duas vezes ao dia, durante 5 dias consecutivos. Com exceção de 2 casos, todos os pacientes completaram o tratamento. Náusea e/ou vômito, anorexia, tonturas e cefaléia foram os efeitos colaterais mais comuns. Atividade terapêutica foi avaliada através de repetidos exames de fezes (4 a 6) e uma biópsia retal realizada a partir do 4.º mês após o tratamento. As percentagens de cura foram de 83,3 e 80,0% com o esquema de 2 e 3 mg/kg, respectivamente.

Os dados laboratoriais e clínicos sobre a atividade esquistossomicida do Hycanthone até agora obtidos mostram a necessidade de novos ensaios com este promissor medicamento.

É bem conhecido o fato de que o Miracil D (Lucanthone<sup>R</sup>), um derivado tioxantônico, passa por diferentes transformações metabólicas em várias espécies de vertebrados e que a sua atividade esquistossomicida está ligada a determinados metabólitos. Muitas tentativas foram feitas com o intuito de se caracterizar e isolar as possíveis frações ativas. Strufe (20), em 1963, demonstrou que os metabólitos eliminados pela urina variam de acôrdo com o hospedeiro tratado. Assim, em camundongos, o metabólito que é eliminado em maior quantidade é uma sulfona; em macacos, um sulfóxido, e, no homem, um cromopeptídeo. Recentemente, ficou demonstrado que um derivado hidroximetílico (Hycanthone<sup>R</sup>) pode ser obtido do Miracil D, através da atividade biológica de um fungo, o *Aspergillus sclerotiorum*. Este composto mostrou gran-

de atividade quando administrado por via oral ou intraperitoneal a hamsters experimentalmente infectados com *Schistosoma mansoni* e foi considerado o metabólito ativo do Miracil D (2, 18).

Este trabalho apresenta os resultados até agora obtidos com o Hycanthone (Sterling-Winthrop) em camundongos, hamsters e macacos *Cebus* experimentalmente infectados, bem como em pacientes com esquistossomose mansoni ativa. Nêles foram incluídos dados publicados (15) ou em publicação (7) sobre o mesmo agente esquistossomicida.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Infecção dos animais

Foram utilizadas cercárias eliminadas por *Biomphalaria glabrata* infectada no la-

(\*) Trabalho realizado no Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas René Rachou; no Instituto de Biologia, da Faculdade de Filosofia da UFMG; no Hospital da Polícia Militar e na Cadeira de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

QUADRO 1 - Atividade terapêutica do Hycanthono em camundongos experimentalmente infectados com Schistosoma mansoni. Alterações do oograma, distribuição dos esquistossomos e percentagem de vermes mortos no fígado.

Esquema de tratamento com Hycanthono (mg/kg/dia x 7 <u>per os</u> )	Número de Animais	Animais mortos	Média de vermes	Percentagem de vermes mortos no fígado	Distribuição de esquistossomos (%)			Percentagem de animais com alterações no oograma
					Fígado	Porta	Mesentério	
80	12	4	13,2	48,8	98,1	0,0	1,9	100,0
40	12	4	22,5	27,7	93,3	2,8	3,9	62,5
20	12	6	26,1	4,4	63,7	10,2	26,1	16,7
10	12	4	27,0	1,3	40,8	22,2	37,0	12,5
Contrôle	12	3	22,1	0,0	19,5	44,2	36,3	0,0

boratório (amostra L. E.). Camundongos, cujo pêso variou de 18 a 20 gr, foram expostos a  $100 \pm 10$  cercárias pelo método de imersão da cauda (9). Hamsters adultos (*Cricetus auratus*) foram infectados com  $60 \pm 10$  cercárias através da bolsa alimentar (14). A via transcutânea foi utilizada para infecção de *Cebus apella macrocephalus* Spix, 1823, com  $150 \pm 20$  cercárias.

#### *Tratamento dos animais infectados*

**Camundongos:** após 10 semanas da exposição, grupos de 12 animais foram tratados com Hycanthone, per os, durante 7 dias consecutivos, com doses de 80, 40, 20 e 10 mg/kg. Outro grupo de 12 animais não foi tratado, servindo como controle (Quadro 1).

**Hamsters :** grupos de 6 animais foram tratados por 7 dias consecutivos per os, com doses de 8, 4, 2 e 1 mg/kg, 8 semanas após a infecção com cercárias de *S. mansoni*. Outro grupo de 6 animais, não tratados, serviu como controle (Quadro 2).

**Macacos:** 5 *Cebus* foram tratados com Hycanthone, 4 a 7 meses após a infecção, com doses diárias de 10 mg/kg (1 animal), 5 mg/kg (2 animais) e 2,5 mg/kg (2 animais), durante 5 dias consecutivos. Um anti-ácido (Pepsamar<sup>R</sup>—Gel) foi administrado ao *Cebus* A-13 e A-22, na dose de 100 mg/kg/dia. Dois macacos não tratados foram deixados como controle (Quadro 3).

#### *Oograma e distribuição dos esquistossomos*

Camundongos e hamsters foram sacrificados com pancada na nuca, 3 dias após o término do tratamento .

Os esquistossomos localizados nas veias mesentéricas, porta e fígado foram recuperados por perfusão, usando a técnica de Pellegrino & Siqueira (10), adaptada a camundongos e hamsters. O estudo do oograma foi feito em fragmentos retirados do intestino, comprimidos entre lâmina e lamínula e examinados microscópicamente (12). Duzentos ovos viáveis eram

contados e classificados de acôrdo com critérios previamente descritos (11, 16). 1º estágio, embrião ocupando cêrca de 1/3 do diâmetro transversal do ôvo; 2º estágio, embrião com tamanho aproximadamente igual ao diâmetro transversal; 3º estágio, 2/3 do diâmetro longitudinal do ôvo; 4º estágio, o embrião ocupa praticamente tôda a superfície interna do ôvo. Os ovos maduros contêm um miracídio completamente desenvolvido. Fragmentos retais (geralmente 4) de macacos *Cebus* foram retirados por curetagem da mucosa (13), sendo os fragmentos examinados e todos elementos esquistossomóticos contados e classificados.

Alterações do oograma, em fragmentos intestinais de camundongos e hamsters, foram consideradas significativas quando um ou mais estádios, correspondentes a ovos imaturos, estavam ausentes. Em macacos *Cebus*, a avaliação da atividade terapêutica foi baseada no desaparecimento gradual dos ovos imaturos e maduros nos fragmentos retais.

Em camundongos e hamsters, o número de vermes mortos no fígado foi rotineiramente determinado após o esmagamento completo dêste órgão entre duas placas de vidro e o exame feito com microscópio de dissecação.

#### *Seleção dos pacientes com esquistossomose e esquema terapêutico*

Dois grupos de pacientes com esquistossomose mansoni ativa foram incluídos no presente trabalho. Os pacientes do 1º grupo (27 casos) foram tratados com Hycanthone na dose de 2 mg/kg, duas vezes por dia, durante 5 dias consecutivos (Grupo A). A droga foi administrada por via oral, em forma de cápsulas contendo 25 mg, simultaneamente com 15 ml de um preparado anti-ácido (Pepsamar<sup>R</sup>—Gel). Êstes pacientes foram selecionados entre aqueles que espontaneamente procuravam o ambulatório do Hospital da Cruz Vermelha, Belo Horizonte, para tratamento médico. Os seguintes exames complementares foram feitos antes e várias vezes após o tratamento: hemograma, sumário de urina, testes de função hepática (turva-

QUADRO 2 - Atividade terapêutica do Hycanthonne em hamsters experimentalmente infectados com Schistosoma mansoni.

Alterações do oograma, distribuição dos esquistossomos e vermes mortos no fígado.

Esquema de tratamento com Hycanthonne (mg/kg/dia x 7 per os)	Número de hamsters	Animais mortos	Média de vermes	Porcentagem de vermes mortos no fígado	Distribuição de esquistossomos (%)			Porcentagem de animais com alterações no oograma
					Fígado	Porta	Mesentério	
8	6	0	20,3	61,5	88,2	6,9	4,9	100,0
4	6	2	7,0	10,7	64,4	17,8	17,8	75,0
2	6	1	21,8	0,0	43,2	18,3	38,5	20,0
1	6	1	19,0	0,0	16,7	45,4	37,9	0,0
Contrôle	6	0	26,1	0 0	15,3	27,9	56,8	0,0

ção do timol, bilirrubina e transaminases séricas) e eletrocardiograma.

Os pacientes do 2º grupo (25 casos) foram selecionados entre militares da ativa, aparentando bom estado de saúde (Grupo B). O Hycanthono foi administrado como no Grupo A, sendo a dose de 3 mg/kg.

Os grupos etários, sexo, côm e formas clínicas encontram-se no Quadro 4.

#### *Crítérios de avaliação da atividade terapêutica*

A avaliação da atividade quimiote-rápica foi feita em duas etapas: a) contrô-le inicial e b) contrô-le tardio. No contrô-le inicial, foi feita uma biópsia retal (6 a 8 fragmentos retirados das válvulas de Houston), no primeiro mês após o trata-mento. A ausência de ovos imaturos viá-veis nos fragmentos retirados foi interpre-tada como evidência de interrupção da postura (4,16). O contrô-le tardio foi base-ado nos dados obtidos através de 4 a 6 exames de fezes (3) e uma biópsia retal praticada, após o tratamento, do 4º mês em diante. Os pacientes foram considera-dos como provávelmente curados quando não eram encontrados ovos viáveis nos exames de fezes ou nos fragmentos das biópsias retais.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos em camundongos experimentalmente infectados com *S. mansoni* e tratados com Hycanthono po-dem ser vistos no Quadro 1. Deslocamento dos esquistossomos para o fígado foi observado em todos os esquemas de trata-mento utilizados, chegando a 90% com a dose diária de 80 e 40 mg/kg. O oograma de todos os camundongos tratados com 80 mg/kg estava alterado. Um decréscimo progressivo na porcentagem de camundongos com alterações do oograma foi observa-do com as doses de 40 mg/kg (62,5%), 20 mg/kg (16,7%) e 10 mg/kg (12,5%).

Em hamsters (Quadro 2), a ativi-dade esquistossomicida do Hycanthono foi mais pronunciada. O oograma de todos os animais tratados com 8 mg/kg, durante 7 dias consecutivos, foi encontrado alterado. A porcentagem dos animais que apresenta-ram alterações do oograma foi de 75,0 e 20,0% nos grupos de hamsters tratados

com 4 e 2 mg/kg, respectivamente. Acentuado deslocamento dos vermes para o fígado foi observado nos animais tratados com 8,4 e 2 mg/kg. Não se detectou ativi-dade terapêutica nos animais tratados com 1 mg/kg. Na dose de 8 mg/kg., durante 7 dias consecutivos, 61,5% dos esquistos-somos foram encontrados mortos no fígado.

Cura parasitológica foi obtida nos *Cebus* A-9 e 122, tratados com Hycan-thono, per os, durante 5 dias consecutivos, com as doses de 10 e 5 mg/kg dia respec-tivamente (Quadro 3). Estes animais fo-ram sacrificados respectivamente 25 e 16 semanas após o término do tratamento. Não foram encontrados vermes vivos e apenas poucos ovos mortos e cascas foram vistos em preparações do fígado e intes-tino. Interrupção temporária da postura foi detectada no *Cebus* A-13, tratado com 5 mg/kg por dia, simultâneamente com Pepsamar, durante 5 dias consecutivos (Quadro 3). Não houve atividade tera-pêutica, que pudesse ser evidenciada pelo oograma, nos macacos A-21 e A-22, tra-tados com 2,5 mg/kg por dia (Quadro 3).

Os efeitos colaterais observados nos pacientes tratados com Hycanthono po-dem ser computados no Quadro 5. A mai-oria dos sinais e sintomas estavam ligados ao aparelho gastro-intestinal. Em dois pa-cientes do Grupo B o tratamento foi inter-rompido no 2º e 4º dias, respectivamente, devido ao aparecimento de vômitos fre-quentes e severos.

Outras manifestações colaterais fo-ram de menor significado clínico e não mereceram cuidados especiais. Como pode ser visto no Quadro 5, a intolerância ao Hycanthono foi mais freqüente e pronun-ciada nos pacientes do Grupo A.

Os dados obtidos através dos exames complementares podem ser assim resumi-dos:

*Hemogramas:* eosinofilia e leucocito-se, 3 semanas após o término do tratamen-to, em 7 de 15 pacientes.

*Testes de função hepática:* aumento das transaminases séricas (pirúvica e oxalacética) e turvação do timol, na pri-meira semana após o tratamento, em 2 e 1 pacientes, respectivamente, de 20 casos examinados.

*Sumário de urinas:* traços de proteinú-ria, uma semana após o tratamento, em 4 de 26 casos controlados.

**Eletrocardiograma:** discreto achatamento do segmento ST e da onda T em 13 de 23 casos, de 1 a 4 semanas após a terapêutica.

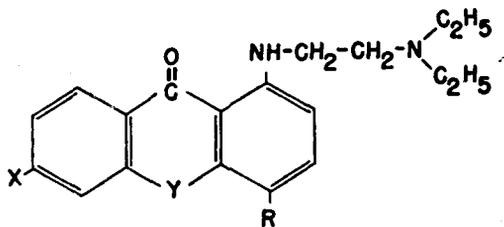
A repressão dos sintomas clínicos devidos à infecção esquistossomótica foi muito satisfatória. Poucas semanas após o tratamento, praticamente todos os pacientes apresentaram grande melhora quanto aos seguintes sintomas: diarreia com estrias sanguinolentas, constipação, dor abdominal, empachamento pós-prandial, etc. Um paciente, com profusa e freqüente enterorragia, melhorou dramaticamente após a administração do Hycanthone.

A interrupção da postura não foi detectada quando se realizou a biópsia retal uma semana após o tratamento (2 pacientes). No entanto, ovos imaturos viáveis não foram encontrados na biópsia retal em 17 de 20 pacientes quando esta foi feita 2 a 4 semanas após o tratamento. A atividade terapêutica do Hycanthone (contrôle tardio) foi aproximadamente a mesma nos grupos A e B (83,3 e 80,0% dos pacientes, respectivamente, foram considerados curados, Quadro 6).

## DISCUSSÃO

A estrutura química do Hycanthone está representada na Figura 1, sendo  $R=CH^3OH$ ,  $Y=S$  e  $X=H$ . O Hycanthone representa a maior fração metabólica quando o Miracil D (Fig. 1,  $R=CH^3$ ,  $Y=S$ ,  $X=H$ ) é biologicamente convertido pelo *Aspergillus sclerotiorum* numa mistura de novos compostos. De acordo com Rosi & Cols. (18), o Hycanthone é extremamente sensível aos ácidos. Quando exposto à ação de ácidos minerais é transformado numa substância neutra, solúvel em água, o que explica a sua não identificação por investigadores que se ocuparam do problema anteriormente (18).

Trabalhos realizados nos Laboratórios do Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, New York (19) sobre a atividade esquistossomocida do Hycanthone, demonstraram que os valores do  $ED_{50}$  para camundongos e hamsters experimentalmente infectados foram de  $15,3 \pm 2,5$  mg/kg/dia x 5 e de  $0,74 \pm 0,22$  mg/kg/dia x 5, respectivamente. Estes achados indicam que o Hycanthone é três vezes mais ativo que o Miracil D em camundongos e 10 vezes mais em hamsters. Nos



Estrutura química do Hycanthone

achados também concordam que a atividade esquistossomocida do Hycanthone é mais pronunciada no hamster do que no camundongo (aproximadamente 10 vezes.) De acordo com a relação estrutura-atividade estabelecida por Berberian & Freele(1), o Hycanthone deveria ter acentuada ação esquistossomocida no homem.

A atividade esquistossomocida do Hycanthone em macacos *Cebus* experimentalmente infectados foi muito pronunciada. De fato, não foram encontrados esquistossomos nos macacos 122 e A-9, tratados com as doses de 5 e 10 mg/kg./dia x 5, respectivamente. Somente poucas cascas e ovos mortos foram encontrados em preparação dos fragmentos do intestino e do fígado em ambos os animais, apesar de uma recidiva transitória observada no *Cebus* A-9 entre as 10<sup>a</sup> e 15<sup>a</sup> semanas após tratamento. O Pepsamar foi administrado aos *Cebus* A-13 e A-22 na tentativa de aumentar a absorção do produto ativo pela neutralização da acidez gástrica. Os resultados, todavia, foram desapontadores. É interessante salientar que os macacos usados como controle (A-15 e 112) apresentaram oograma normal em fragmentos retais retirados, respectivamente, 356 e 277 dias após a infecção. Estes achados realçam o valor do macaco *Cebus* para ensaios pré-clínicos na esquistossomose mansoni.

Após estes estudos pré-clínicos, passamos ao ensaio do Hycanthone em pacientes com esquistossomose ativa. Os resultados obtidos, sejam clínicos ou parasitológicos, podem ser considerados como altamente satisfatórios. Os efeitos colaterais foram de pouca intensidade, com exceção daqueles ligados ao aparelho gastrointestinal. Tentativas para prevenir tais efeitos deverão ser ensaiadas (outros esquemas, novas formulações da droga, medicação

QUADRO 3 - Curetagem retal feita em macacos Cebus experimentalmente infectados com Schistosoma mansoni e tratados com Hycanthon

Macaco	Esquema de tratamento com Hycanthon	Duração da infecção quando o tratamento foi iniciado	Dias antes (-) do início ou após (+) o término do tratamento	Ovos viáveis. Estádios						Ovos mortos e cascas	Total de elementos esquistossomóticos
				1º	2º	3º	4º	Maduros	Total		
A-9	10 mg/kg/dia, per os, durante 5 dias consecutivos	5 meses	- 7	3	1	6	3	14	27	4	31
			+ 7	0	0	0	0	2	2	3	5
			+ 21	0	0	0	0	0	0	2	2
			+ 35	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 49	0	0	0	0	0	0	3	3
			+ 56	0	0	0	0	0	0	7	7
			+ 70	0	0	0	7	3	10	0	10
			+ 91	2	11	8	0	7	28	5	33
			+ 105	3	0	1	3	24	31	3	34
+ 126	0	0	0	0	0	0	0	0			
+ 154	0	0	0	0	0	0	0	0			
122	5 mg/kg/dia. per os, durante 5 dias consecutivos	5 meses	- 1	4	1	30	0	29	64	0	64
			+ 5	5	11	10	0	12	38	14	52
			+ 21	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 35	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 56	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 77	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 91	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 105	0	0	0	0	0	0	0	0
A-13	5 mg/kg/dia, + Pepsenar per os, durante 5 dias consecutivos	7 meses	- 6	6	6	58	2	20	92	23	115
			+ 5	10	0	3	10	16	39	113	152
			+ 12	0	0	0	0	3	3	0	3
			+ 21	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 28	0	0	0	0	1	1	4	5
			+ 56	0	0	0	0	0	0	0	0
			+ 77	0	0	0	2	13	15	6	21
			+ 84	0	0	2	0	4	6	0	6

**QUADRO 3 - Continuação**

Macaco	Esquema de tratamento com Hycanthon	Duração da infecção quando o tratamento foi iniciado	Dias antes (-) do início ou após (+) o término do tratamento	Ovos viáveis.				Estádios		Ovos mortos e cascas	Total de elementos esquistossomóticos
				1º	2º	3º	4º	Maduros	Total		
A-22	2,5 mg/kg/dia, + Pepsamar <u>per os</u> , durante 5 dias consecutivos	4 meses	- 7	33	13	26	29	161	262	20	282
			- 6	52	43	86	18	112	311	79	390
			+ 3	8	1	15	5	25	54	76	130
			+ 7	19	9	29	4	103	164	64	228
			+ 21	42	5	49	19	95	210	94	304
A-21	2,5 mg/kg/dia, <u>per os</u> , durante 5 dias consecutivos	4 meses	- 10	73	52	78	33	264	500	48	548
			- 7	4	1	29	21	41	96	30	126
			+ 3	22	13	22	9	35	101	17	118
			+ 7	0	0	3	1	17	21	9	30
			+ 21	24	3	3	0	8	38	25	63
A-5	Contrôle	77 <sup>+</sup>	20	5	6	3	34	68	4	72	
		144	2	11	15	3	38	69	5	74	
		194	2	3	20	8	12	45	43	88	
		224	64	18	14	10	75	181	17	198	
		254	5	13	5	7	54	84	23	107	
		356	3	11	5	10	140	169	10	179	
112	Contrôle	60	1	2	10	20	2	35	5	40	
		90	0	2	15	1	11	29	3	32	
		110	8	4	0	0	2	14	7	21	
		157	1	0	2	2	77	82	9	91	
		181	21	2	9	9	29	70	2	72	
		277	1	7	0	0	4	12	4	16	

<sup>+</sup> Dias após exposição a cercárias de S. mansoni

**QUADRO 4** - Distribuição quanto a grupo etário, sexo, cor e formas clínicas nos Grupos A e B

Grupos		Grupo A	Grupo B
Esquema do tratamento		2 mg/kg/dia x 5	3 mg/kg/dia x 5
Número de pacientes		27	25
Grupo etário	Crianças (11-15 anos)	11	0
	Adultos (16-37 anos)	16	25
Sexo	Masculino	15	25
	Feminino	12	0
Côr	Branca	15	8
	Preta	3	6
	Parda	9	11
Forma clínica	Hépto-intestinal	25	25
	Hépto-esplênica	2	0

sintomática). Saliente-se que manifestações psiconeurológicas, tais como convulsões, observadas durante a administração do Miracil D (17), não ocorreram no presente ensaio. Como pode ser visto no Quadro 5, manifestações colaterais foram frequentes e pronunciadas no Grupo A, apesar da menor dosagem utilizada (2mg/kg). Esta aparente discrepância pode ser em parte explicada se considerarmos que os pacientes do Grupo A procuravam espontaneamente cuidados médicos e eram portadores de associações mórbidas, enquanto que os do grupo B apresentavam boa saúde.

As alterações das provas de função hepática e a presença de proteinúria observadas em alguns pacientes, bem como discretas alterações do traçado eletrocar-

diográfico, podem ser consideradas como de origem tóxica mas foram de significado limitado do ponto de vista clínico. Alterações transitórias do traçado eletrocardiográfico podem ocorrer com outros agentes esquistossomicidas atualmente em uso (5, 6, 8).

Como outros derivados tioxantônicos, o Hycanthonne atua de modo relativamente lento. De fato, no grupo estudado, a interrupção da postura iniciou-se, aparentemente, a partir da 2ª semana após a terapêutica.

Recidiva parasitológica temporária foi observada em dois pacientes no segundo mês após o tratamento, pois foram encontrados ovos maduros nas fezes. Exames de fezes seriados e uma biópsia retal, realizados 3 e 4 meses após, não mais revela-

**QUADRO 5 - Efeitos colaterais observados durante o tratamento com Hycanthonne em 52 pacientes**

EFEITOS COLATERAIS	GRUPO A (27 casos)					GRUPO B (25 casos)				
	Leve	Moderado	Moderadamente Severo	Severo	Total e (%)	Leve	Moderado	Moderadamente Severo	Severo	Total e (%)
Anorexia	0	4	4	2	10 (37,0)	1	1	0	1	3 (12,0)
Náusea	3	5	3	1	12 (44,4)	6	6	0	2 <sup>+</sup>	14 (56,0)
Vômito	5	4	4	0	13 (48,1)	3	5	0	2 <sup>+</sup>	10 (40,0)
Cólica	0	6	0	0	6 (22,2)	0	0	0	0	0 (0,0)
Constipação	0	1	3	0	4 (14,8)	0	0	0	0	0 (0,0)
Sialorréia	0	0	1	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0 (0,0)
Cefaléia	5	0	1	0	6 (22,2)	1	1	0	0	2 (8,0)
Tontura	3	3	0	0	6 (22,2)	1	2	0	0	3 (12,0)
Insônia	2	0	0	0	2 (7,4)	0	0	0	0	0 (0,0)
Parestesia	0	1	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0 (0,0)
Mialgia	3	1	0	0	4 (14,8)	0	1	0	0	1 (4,0)
Astenia	0	3	1	0	4 (14,8)	0	1	0	0	1 (4,0)
Prurido	0	1	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0 (0,0)
Lacrimejamento	0	1	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0 (0,0)
Taquicardia	4	0	0	0	4 (14,8)	NC	NC	NC	NC	
Perda de peso > 1 kg	4	0	0	0	4 (14,8)	NC	NC	NC	NC	
Sem efeitos colaterais	-	-	-	-	9 (33,3)	-	-	-	-	9 (36,0)

<sup>+</sup> Tratamento foi suspenso

NC - Não controlado

**QUADRO 6** - Contrôles da atividade terapêutica do Hycanthono em 24 pacientes do Grupo A e 20 pacientes do Grupo B

Grupos	Contrôle inicial (biópsia retal)	Contrôle tardio		
		Biópsia retal	Exame das fezes	Pacientes considerados curados / Total
A	5/22 <sup>+</sup>	2/16 <sup>+</sup>	3/20 <sup>++</sup>	20/24
B	NF	3/7	1/17	16/20

<sup>+</sup> Pacientes com ovos viáveis imaturos no fragmento retal / total de casos examinados

<sup>++</sup> Casos com ovos viáveis / total de casos examinados

NF - Não feito.

ram ovos viáveis. Aliás, achados semelhantes foram observados no *Cebus* A-13.

No presente ensaio, um anti-ácido foi simultaneamente administrado ao Hycanthono para prevenir possíveis alterações da droga pelo suco gástrico. Ensaios com cápsulas de desintegração entérica e com for-

mulação parenteral do Hycanthono já estão em andamento.

Os dados laboratoriais e clínicos sobre a atividade esquistossomicida do Hycanthono até agora obtidos, mostram a necessidade de novos ensaios com este promissor medicamento.

#### SUMMARY

Starting from Miracil D (Lucanthono), a hydroxymethyl derivative (Hycanthono) can be obtained through the biological activity of the microorganism *Aspergillus sclerotiorum*. This compound was claimed to be the antischistosomal metabolite of Miracil D and was found very active when administered to mice, hamsters and *Cebus* monkeys experimentally infected with *Schistosoma mansoni*.

Clinical trials with Hycanthono were performed on 52 patients with active schistosomiasis *mansoni*. The drug was administered, per os, at the dose levels of 2 and 3 mg/kg/day with an antacid preparation, twice a day, for 5 consecutive days. In all but 2 patients treatment could be completed. Nausea and/or vomiting, anorexia, vertigo and headache were the commonest side effects. Therapeutic activity was evaluated by repeated stool examinations (4 to 6) and one rectal biopsy performed at least 4 months after treatment. The percentages of patients considered as cured were 83.3 and 80.0 for the schedules of 2 and 3 mg/kg, respectively.

Laboratory and clinical data on the antischistosomal activity of Hycanthono obtained so far emphasize need for further clinical trials with this compound.

## BIBLIOGRAFIA

1. BERBERIAN, D. A. & FREELE, H. Chemotherapeutic effect of antischistosomal drugs in experimentally induced *Schistosoma mansoni* infections in Swiss mice and Syrian Hamsters. *J. Parasit.* 50: 435-440, 1964.
2. BERBERIAN, D. A. & FREELE, H. Single dose parenteral therapy of *Schistosoma mansoni* infection in mice and hamsters with Hycanthon. 41st Annual Meeting Am. Soc. Parasit. San Juan. Abstracts, p. 49, 1966.
3. BLAGG, W., SCHLEDEGEL, E. L., MANSOUR, N. S. & KHALAF, G. F. A new concentration technic for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 4: 23-28, 1955.
4. CUNHA, A. S., CANÇADO, J. R., PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C. A. Valor do oograma para a seleção e avaliação de medicamentos na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5: 75-84, 1963.
5. DIAS, C. B. — Quimioterapia Antimonial na Esquistossomose Mansônica. Belo Horizonte, Tese, 209 pp., 1949.
6. KATZ, N., BITTENCOURT, D., OLIVEIRA, C. A., DIAS, R. P., FERREIRA H., GRINBAUM, E., DIAS, C. B. & PELLEGRINO, J. — Clinical trials with CIBA 32,644-Ba (Ambilhar) in schistosomiasis mansoni. *Fôlha Méd.*, 53: 561-567, 1966.
7. KATZ, N., PELLEGRINO, J., FERREIRA, M. T., OLIVEIRA C. A. & DIAS, C. B. Preliminary clinical trials with Hycanthon, a new antischistosomal agent. *Bull. World Health Org*, 1967. Em publ.
8. LAMBERT, C. R., IMHOF, P. R. & ATTAR, H. J. Modifications du tracé électrocardiographique (ECG) sous l'influence du traitement au nitrothiazolyimidazolidinone (CIBA 32,644-Ba). *Acta Tropica*, 9: 269-274, 1965.
9. OLIVIER, L. & STIREWALT, M. A. An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*. *J. Parasit.*, 38: 19-23, 1952.
10. PELLEGRINO, J. & SIQUEIRA, A. F. Técnica de perfusão para colheita de *Schistosoma mansoni* em cobaias experimentalmente infestadas. *Rev. Brasil. Malariol. & Doenças Trop.*, 8: 589-593, 1956.
11. PELLEGRINO, J., OLIVEIRA, C. A., FARIA, J. & CUNHA, A. S. New approach to the screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. *Am. J. Trop. Med. & Hèg.*, 11: 201-215, 1962.
12. PELLEGRINO, J. & FARIA, J. The oogram method for the screening of drugs in schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 14: 363-369, 1965.
13. PELLEGRINO, J., KATZ, N., OLIVEIRA, C. A. & OKABE, K. Rectal biopsy and mucosal curettage in *Cebus* monkeys experimentally infected with *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum*. *J. Parasit.*, 51: 617-621, 1965.
14. PELLEGRINO, J., DE MARIA, M. & FARIA, J. Infection of the golden hamster with *Schistosoma mansoni* cercariae through the cheek pouch. *J. Parasit.*, 51: 1015, 1965.
15. PELLEGRINO, J., KATZ, N. & SCHERRER, J.F. — Oogram studies with Hycanthon<sup>R</sup>, a new antischistosomal agent. *J. Parasit.*, 53: 55-59, 1967.
16. PRATA, A. Biópsia retal na esquistossomose mansoni. Bases e aplicações no diagnóstico e tratamento. Tese. Serviço Nacional de Educação Sanitária. Rio de Janeiro, 197 pp., 1957.
17. RODRIGUES DA SILVA, J. O Miracil D no tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Bras. Med.*, 9: 577-581, 1952.
18. ROSI, D., PERUZZOTTI, G., DENNIS, E. W., BERBERIAN, D. A., FREELE, H. & ARCHER, S. A new, active metabolite of "Miracil D". *Nature*, 208: 1005-1006, 1965.
19. STERLING-WINTHROP RESEARCH INSTITUTE. A Summary of laboratory data on Hycanthon (Win 24,933-a), a schistosomicidal agent. Rensselaer, New York. 26 pp., 1964.
20. STRUFE, R. Stoffwechsel-Untersuchungen mit Miracil D. *Medizin u. Chemie*. 7: 337-366, 1963.