

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DO COMPOSTO IMIDAZÓLICO R.P. 14539 NA AMEBÍASE INTESTINAL

Aloísio Sales da CUNHA (1), Edward Félix da SILVA (2), Pedro RASO (3) e
Sinval Martins de MELLO (4)

RESUMO

O composto imidazólico R.P. 14539, quimicamente o (hidroxi-2-propil)-1-metil-2-nitro-5-imidazol, foi ensaiado na terapêutica da amebíase intestinal, utilizando-se, para tanto, um grupo populacional de 67 pacientes da cidade de Galiléia, Minas Gerais, seguramente infectados pela *E. histolytica*, obedecendo aos rígidos controles de investigação da ordem clínica, parasitológica, laboratorial e experimental. O medicamento nas doses recomendadas promove a cura parasitológica de amebíase intestinal em 97,4% dos pacientes estudados, tomando-se como referência um grupo controle. À vista dos resultados e da boa tolerância ao medicamento, os Autores estão acordes em afirmar que o R.P. 14539 representa nova aquisição na quimioterapia da amebíase, ao lado da facilidade de seu manuseio, por se tratar de esquema posológico de curta duração.

INTRODUÇÃO

O tratamento clínico da amebíase intestinal não apresenta dificuldades à vista da eficiência dos medicamentos em uso e de sua relativa boa tolerância, como se pode constatar na literatura disponível de várias substâncias medicamentosas já usadas até o momento. Todavia, a relação dose/efeito amebicida e, particularmente, o tempo de uso dos compostos, têm se constituído em preocupação constante na quimioterapia desta protozoose. Nesse sentido, o Laboratório Specia, na França, sintetizou novo quimioterápico, o composto imidazólico R.P. 14539, que é o (hidroxi-2-propil)-1-metil-2-nitro-5-imidazol (Fig. 1), que foi amplamente estudado em animais de experimentação, de grande e pequeno portes, verificando-se a baixa toxicidade do produto, e a ausência de efeitos farmacológicos de maior monta. ANDRE & CHARMOT² obtiveram bons

resultados terapêuticos com essa substância, ainda não comercializada no Brasil, em pacientes infectados pela *Entamoeba histolytica*, tanto nas formas intestinais como extraintestinais (hepáticas), em tratamento de curta duração.

De posse desses dados, decidimo-nos a realizar um ensaio terapêutico com a referida substância medicamentosa, utilizando, para tanto, um grupo populacional de pacientes seguramente infectados pela *E. histolytica*, obedecendo aos mais rígidos controles de investigação de ordem clínica parasitológica, laboratorial e experimental.

MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

O ensaio terapêutico foi efetuado em um grupo populacional da cidade de Galiléia, Mi-

- (1) Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
- (2) Professor Assistente do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte.
- (3) Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte.
- (4) Professor Assistente do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte.

nas Gerais, representado por 67 pacientes infectados pela *E. histolytica* ⁴.

Metodologia

Exame clínico — Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico completo em hospital da localidade, em regime ambulatorial. Para a caracterização das formas clínicas da amebíase, adotamos a classificação proposta pelo Comitê de Peritos da OMS ⁸ que divide os pacientes em **assintomáticos** e **sintomáticos** (sendo as principais formas intestinais a **disentérica** e a de **colite não disenterica**).

Exame coprológico — a) O exame parasitológico das fezes foi realizado, em geral, nos levantamentos de grupos de indivíduos para seleção dos casos positivos, colhendo-se o material em líquidos conservadores, MIFC ou formol a 10%. Estabelecido o diagnóstico de *E. histolytica* e/ou *E. hartmanni*, bem como de outros parasitos, procedíamos à coloração pela hematoxilina férrica, de AMARAL & MAYRINK ¹, modificada (SILVA ⁷) de fezes purgadas colhidas e fixadas em líquido de Schaudinn; b) O isolamento de *E. histolytica* foi feito a partir da sementeira das fezes recentemente emitidas em meio de Pavlova contendo cistos e, às vezes, trofozoítos ⁷. Os cistos e trofozoítos da *E. histolytica* em preparações coradas pela hematoxilina férrica ou os trofozoítos provenientes de cultura, tiveram seus diâmetros (largura e comprimento), medidos através de ocular micrométrica, Wild; c) Em quase todos os pacientes foram igualmente colhidas as fezes em frascos estéreis com solução salina glicerinada e mantidos em geladeira, até a sementeira em meios de cultura para identificação da flora bacteriana predominante, em especial a caracterização de colônias de *Salmonella* ou *Shigella*.

Endoscopia do retossigmóide — Com raras exceções os pacientes foram submetidos à retossigmoidoscopia. Procedíamos assim à raspagem do muco superficial ou de material necrótico-purulento de eventuais ulcerações, por meio de cureta especial ³, para pesquisa dos trofozoítos da *E. histolytica* e à biópsia de mucosa, ao nível das válvulas de Houston, seja para exame histopatológico (após fixação em formol a 10%), seja para exame microscópico direto entre lâminas, para pesquisa de ovos do

S. mansoni em pacientes com suspeita de esquistossomose.

Exames complementares de laboratório — Realizamos em quase todos os pacientes hemogramas completos, química de sangue (proteínas totais e frações, bilirrubinas, transaminases e colesterol).

Provas sorológicas — Utilizamos o teste de aglutinação do látex, TAL ^{5,6} com o antígeno "Serameba" fornecido pela Ames Company e o teste de difusão em gel e ágar, DGA, com o antígeno fornecido pela Hyland Company (amostra HK-9). Estas provas foram utilizadas principalmente para estudo e caracterização das formas invasivas e não-invasivas de *E. histolytica*.

As culturas de *E. histolytica* em meio de Pavlova eram mantidas em estufas reguladas as 37° ± 0,5 e repicadas a cada 48 ou 72 horas. Inoculações em animais de experimentação (hamsters e ratos albinos), foram feitas a partir de inóculos amebianos em 20 amostras estudadas e esses dados serão objeto de publicação à parte.

Tratamento — Utilizamos o composto imidazólico R.P. 14539 (Fig. 1) fornecido pelo Laboratório Specia. Adultos recebiam a dose de 1,5 g do medicamento, por dia, divididos em três tomadas, por via oral, durante três dias sucessivos; crianças receberam 30 mg/kg de peso corporal, por dia, também durante três dias. Ao todo 55 pacientes receberam o composto R.P. 14539 e 12 se constituíram no grupo controle e foram tratados com substância inerte, o amido ("Placebo"). Usamos nos dois grupos (tratados e controle) três exames parasitológicos de fezes, realizados ao 7.º, 14.º e 21.º dia após o término da medicação. As fezes eram colhidas no líquido conservador de MIFC, sendo feito o último exame após o uso prévio de purgativo salino e colheita das fezes em líquido de Schaudinn para coloração pela hematoxilina férrica.

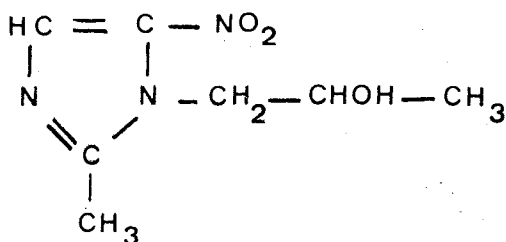


Fig. 1 — R.P. 14539 (hidroxi-2-propil)-1-metil-2-nitro-5-imidazol

Dos 67 pacientes tratados, 31 (46,2%) eram do sexo masculino e 36 (53,8%) do sexo feminino. Todos residiam em Galiléia ou em município vizinho, como Divino das Laranjeiras, excetuando-se um caso proveniente de Belo Horizonte.

O grupo etário principal constituído de crianças e jovens de 5 a 15 anos, perfazendo o total de 36 casos (53%), conforme se pode depreender:

Idade	N.º
Menores de 4 anos	6
5 a 9 anos	17
10 a 15 anos	19
16 a 20 anos	3
21 a 30 anos	7
31 a 40 anos	3
41 a 50 anos	6
51 a 60 anos	2
61 anos em diante	4
	—
	67

Cumprе ressaltar a grande variação entre os extremos de idades: de 1 ano e 2 meses a 90 anos.

RESULTADOS

Os 67 pacientes infectados pela *E. histolytica* tiveram confirmado o diagnóstico após coloração pela hematoxilina férrica e, em 12% (6 casos), detectamos a associação da *E. hartmanni*, cuja diferenciação, além de morfológica, baseou-se na mensuração dos diâmetros dos cistos pela ocular micrométrica. Pudemos constatar, em alguns casos, a presença de trofozoítos da *E. histolytica* no muco removido com cureta do retossigmoide (8% dos pacientes sintomáticos). Da mesma forma, nos 67 pacientes, as culturas em meio de Pavlova revelaram-se positivas 38 vezes, ou seja, em 32 pacientes dos 50 sintomáticos (64%) e em 6 pacientes dos 17 assintomáticos (35%). Todos os pacientes apresentavam a associação de outros parasitos intestinais, como: *A. lumbricoídes*, *Ancilostomídeos*, *T. trichiurus*, *S. mansoni* e *S. stercoralis*. As coproculturas revelaram, em sua imensa maioria, a presença de enterobactérias não-patógenas, como a *Escherichia coli* e *Proteus sp.* Somente em 1 caso foi encontrada a associação de *Shigella*.

As formas clínicas observadas foram, em sua maioria, de pacientes sintomáticos, na forma de colite não-disenterica (50 casos ou 74%), enquanto 17 pacientes eram assintomáticos (26%).

As principais manifestações clínicas observadas nos 50 pacientes sintomáticos estão relacionadas na Tabela I.

Na Tabela II, confrontamos os resultados dos exames coprológicos (parasitológico, bacteriológico e cultura para *E. histolytica*) com os achados da microscopia direta do material obtido por raspagem do muco superficial da mucosa retossigmoideana, nos pacientes sintomáticos e nos assintomáticos.

Na Tabela III, apresentamos os resultados dos testes de aglutinação do látex (TAL) e difusão em gel e ágar (DGA) realizados em 65 dos 67 pacientes infectados pelo amebídeo, de acordo com a forma clínica, se sintomático ou assintomático.

Por fim, a Tabela IV nos mostra os resultados do tratamento com o R.P. 14539 na amebíase intestinal nos 67 pacientes infectados, sendo que 55 casos receberam o medicamento e 12 foram tratados com uma substância inerte (amido), e se constituíram no grupo controle.

DISCUSSÃO

Dos 67 pacientes, 50 (74,6%) eram sintomáticos e apresentavam a forma clínica de colite não disenterica, enquanto 17 (25,4%) eram assintomáticos.

As manifestações clínicas mais importantes estão relacionadas na Tabela I, predominando períodos de crises diarreicas, com evacuações com muco e sangue, frequentemente intercalados por períodos de funcionamento intestinal normal. Cumprе lembrar neste grupo populacional a alta incidência de esquistossomose mansoni, posto que Galiléia está situada no Vale do Rio Doce, zona de alta endemicidade da doença. Assim, é provável que, em alguns casos, a esquistossomose possa assumir participação importante, pois a sintomatologia intestinal desse parasito pode superpor-se perfeitamente à da amebíase, em sua forma de colite não-disenterica.

T A B E L A I

Frequência das principais manifestações clínicas observadas em 50 pacientes com amebíase, na forma de colite não disintérica

Manifestações		Frequência (%)
Gerais	Mal-estar	52
	Fadiga	32
	Cefaléia	32
	Nervosismo	30
Digestivas	Diarréia	98
	Fezes de consistência moles/pastosas	90
	Presença de muco	72
	Presença de sangue	50
	Presença de pus	2
	Alternância diarréia/normal	72
	Alternância diarréia/constipação	4
	Cólicas intestinais	94
	generalizadas	84
	andar superior	8
	andar inferior	4
	Inapetência	50
	Náuseas	30
	Vômitos	36
Plenitude gástrica	20	
Eructação	16	
Dados pessoais	Condições de trabalho — precária	60
	— boa	14
	Tratamento anterior para parasitoses intestinais	51
	Tratamento anterior para amebíase	8
	Alcoolismo	0
	Tabagismo	10
Alimentação —	deficiente	64
	normal	36
Exame físico	Exame geral — bom	51
	— regular	44
	— ruim	4
	Emagrecimento (2 a 6 kg)	50
	Palidez (+ a ++)	18
	Mucosas hipocoradas (+ a ++)	36
	Hepatomegalia (+ a ++)	52

T A B E L A I I

Resultados dos exames coprológicos (parasitológico, bacteriológico e cultura) dos 67 pacientes com amebíase intestinal e relação com os achados do raspado retal do muco para trofozoítos de *E. histolytica* e biópsia de mucosa para ovos do *S. mansoni*

Natureza do exame		Pacientes sintomáticos 50 casos		Pacientes assintomáticos 17 casos	
		Nº de vezes	%	Nº de vezes	%
Parasitológico de fezes	<i>E. histolytica</i> — cistos	48	96	17	100
	— trofozo	2	4	0	0
	<i>E. hartmanni</i> — cistos	6	12	0	0
	<i>S. mansoni</i>	14	28	0	0
	<i>A. lumbricoides</i>	17	34	5	29
	Ancilostomídeos	11	22	3	17
	<i>S. stercoralis</i>	2	4	0	0
	<i>T. trichiurus</i>	3	6	1	6
Bacteriológico de fezes	<i>E. coli</i>	26	52	7	41
	<i>Proteus</i> sp	3	6	3	17
	<i>Citrobacter</i>	3	6	0	0
	<i>Paracoli</i>	0	0	0	0
	<i>Klebsiella</i>	0	0	1	6
	<i>Shigella</i>	1	2	0	0
Cultura positiva para <i>E. histolytica</i>		32	64	6	35
Raspado do muco positivo <i>E. histolytica</i> (trof.)		4	8	0	0
Biópsia de mucosa positiva <i>S. mansoni</i>		19	38	4	23

T A B E L A I I I

Resultados dos testes de aglutinação do latex (TAL) e difusão em gel e ágar (DGA) nos 65 pacientes com amebíase intestinal, de acordo com a forma clínica

Forma clínica	Número de casos	Prova sorológica			
		TAL		DGA	
		Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Sintomática	48	15 (31%)	33 (69%)	5 (10%)	43 (90%)
Assintomática	17	1 (6%)	16 (94%)	0 (0%)	17 (100%)
Total	65	65		65	

T A B E L A I V

Avaliação terapêutica do preparado RP 14539 na amebíase intestinal, tendo como referência o grupo controle medicado com uma substância «Placebo»

Medicamento	Nº de pacientes tratados	Nº de pacientes controlados	Eficácia terapêutica	
			Cura	Fracasso
14 539 R.P.	55	38	37 (*) (97,4%)	1 (2,6%)
«Placebo»	12	12	1 (8,3%)	11 (91,7%)
Total	67	50		

(*) Em 3 casos o primeiro exame de fezes pelo MIF foi positivo para *E. histolytica* e os dois exames seguintes resultaram negativos

As provas sorológicas para anticorpos amebianos, como o teste de aglutinação do látex (TAL) e a difusão do gel e ágar (DGA), não forneceram resultados positivos em número apreciável de casos. O TAL mostrou-se positivo em 31% dos casos sintomáticos, contra apenas 10% da DGA. Todavia, nos pacientes assintomáticos, tanto o TAL como o DGA forneceram elevados percentuais de provas negativas. Estes fatos estão a indicar que, se de um lado as provas sorológicas do TAL e da DGA não são positivas em todos os pacientes sintomáticos de amebíase, por outro lado, nos pacientes assintomáticos, as mesmas provas foram negativas, evidenciando a ausência de anticorpos amebianos, fato que se correlaciona perfeitamente com a forma clínica da amebíase.

Conforme se depreende do exame da Tabela IV o medicamento R.P. 14539, composto imidazólico, foi ensaiado na terapêutica da amebíase. Dos 67 pacientes estudados, 55 receberam o medicamento nas doses e esquemas já mencionados e 12 pacientes foram tratados com placebo, constituindo o grupo controle. Dos 55 pacientes tratados com o R.P. 14539, apenas dois referiram tonturas, enjoos e mal-estar. Como se tratava de pacientes com a forma assintomática da amebíase, é possível que as manifestações de intolerância, embora discretas, tivessem relação com o medicamento. Os demais nada acusaram de anormal.

Quanto à avaliação terapêutica do composto imidazólico, podemos verificar que, dos 55 pacientes tratados, 38 foram controlados conforme as normas padronizadas para avaliação de novos medicamentos na amebíase (*), tendo-se obtido a cura parasitológica em 37 (97,4%) e registrado 1 caso de insucesso (2,6%). Todos os 12 pacientes tratados com a substância "placebo", à guisa de controle, foram controlados e em 11 casos (91,7%) os exa-

(*) Metodologia para avaliação terapêutica de drogas antiparasitárias. I — Parasitos Intestinais. Recomendações aprovadas no X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, no dia 6 de fevereiro de 1974, Curitiba, Paraná.

mes parasitológicas de fezes permaneceram positivos para *E. histolytica*.

S U M M A R Y

Clinical trial with the imidazol compound R.P. 14539, in intestinal amebiasis

The imidazol compound, R.P. 14539, (hidroxi-2-propil) -1-methyl-2-nitro-5-imidazol, was used to treat 67 patients infected with *Entamoeba histolytica*, exhibiting the chronic intestinal form.

The patients were divided in two groups: Group I — 55 patients; each received 1.5 gm/day "per os", during three days; children received 30 mg/kg/day for the same period; Group II — 12 Patients; control group. They received a "placebo" (starch).

Parasitological examination of the feces was performed in all patients at days 7, 14 and 21 after the last day of therapy.

E. histolytica was not detected in 94.4% of the patients who received the drug, whereas 11 out of 12 patients treated with placebo still had the parasite in their feces at the end of the clinical trial. The results show that compound R.P. 14539 is effective in the treatment of intestinal amebiasis.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Rhodia Indústrias Químicas e Textéis S.A. São Paulo, o envio do medicamento R.P. 14539 para o ensaio terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMARAL, A. D. F. & MAYRINK, W. — Diagnóstico de laboratório de protozoos intestinais: modalidade prática para emprego do fixador de Schaudinn. *Rev. Paul. Med.* 50: 1-3, 1957.
2. ANDRE, L. J. & CHARMOT, G. — Traitement de l'amebíase por seconidazole. *Méd. Trop.* 33: 311-315, 1973.
3. CANÇADO, J. R.; HADAD, E.; MINEIRO, E. M. & FALEIROS, U. — Contribuição para a diagnose da esquistossomose mansônica: a raspagem retal com cureta. *Hospital (Rio)* 52: 333-346, 1957.

4. CUNHA, A. S. — **Patogenia da Amebíase**. [Tese de concurso para Professor Titular de Clínica Médica]. Belo Horizonte, Minas Gráfica Editora, 1975, 160 pp.
5. MORRIS, M. N.; POWELL S. J. & ELSDON-DEW, R. — A rapid latex agglutination test for invasive amebiasis. *South Africa Med. J.* 44: 594-595, 1970.
6. MORRIS, M. N.; POWELL, S. J. & ELSDON-DEW, R. — Latex agglutination test for invasive amebiasis. *Lancet* 1: 1362-1363, 1971.
7. SILVA, E. F. — *Entamoeba moshkovskii* Tshalaia, 1941: Novos focos na América do Sul. Aspectos da morfologia e biologia em comparação com a *E. histolytica* Schaudinn, 1903 e a *E. ranarum* (Grassi, 1879). [Tese de mestrado]. Belo Horizonte, 1972, 141 pp.
8. WHO EXPERT COMMITTEE — Amoebiasis. Technical series, nº 421. *Wld Hlth Org.*, 1969.

Recebido para publicação em 6/5/1976.