

CONSIDERAÇÕES SÓBRE O TRATAMENTO E O CÔNTROLE DE CURA DA AMEBÍASE INTESTINAL CRÔNICA

Celso Affonso de OLIVEIRA (1), Geraldo CHAIA (1) e José Rodrigues da SILVA (2)

RESUMO

O resultado do tratamento de 297 pacientes permitiu separar os medicamentos experimentados em 3 grupos: (a) com percentagem de cura em tórno de 20%; (b) com percentagem em tórno de 40%; e (c) com percentagem em tórno de 57,7%. Neste último grupo estão a Paromomicina e a Clorofenoxamida.

Os métodos de exame utilizados no contrôle foram o do MIFC, em fezes normais, e o da coloração pela hematoxilina férrica, em fezes liquefeitas (ação purgativa), realizados em cada caso por 3 vêzes.

Os casos não curados serviram para testar a eficiência dos dois métodos no contrôle dos pacientes. As drogas mais ativas, reduzindo acentuadamente o número de amebas na luz do intestino, dão por isso mesmo menor proporção de exames positivos, logo após o tratamento, nos casos não curados (67,4% no grupo a, 54,8% no b, e 30,3% no c). Sugere-se, pois, como critério de cura, fazer com intervalos três exames de contrôle pela hematoxilina férrica, após administração de sulfato de sódio. O MIFC mostrou-se destituído de valor.

INTRODUÇÃO

Uma das dificuldades para se avaliar a eficácia de drogas contra as enteroparasitoses é a de não se dispor de um método de exame capaz de revelar, com certa margem de segurança, o desaparecimento ou a persistência do parasitismo nos casos tratados. Em relação à amebíase, as dificuldades parecem ser maiores em virtude das características biológicas do agente causal, ainda pouco conhecidas, e das falhas decorrentes dos vários métodos de exames coprológicos empregados para seu diagnóstico.

Admite-se que a eficiência de um determinado método de exame coprológico, em particular para a pesquisa da *Entamoeba histolytica* nas fezes, é função da intensidade do parasitismo no grupo estudado (AMARAL &

PIRES², BELTRAN⁶, FAUST¹¹, SAWITZ & HAMMERSTROM¹⁵). Se durante o tratamento da amebíase pode haver eliminação do parasito da luz intestinal (cura parasitológica) ou, nos casos não curados, redução, variável de acôrdo com o grau do parasitismo pré-existente e com a eficácia da droga administrada, conclui-se pela necessidade do maior cuidado na avaliação dos métodos de escolha para o contrôle parasitológico de cura.

No presente trabalho serão relatados os resultados obtidos no tratamento de 297 casos de amebíase intestinal, de uma área endêmica, com vários quimioterápicos, e dos exames de fezes de contrôle, nos casos não curados, feitos pelos métodos do MIFC e da coloração pela hematoxilina férrica após purgativo.

(1) Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte.

(2) Faculdade Nacional de Medicina da U.B. — Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os casos de amebíase tratados residiam na localidade de Barreiro de Cima, bairro de Belo Horizonte, situado ao lado da Cidade Industrial. Para sua obtenção foi realizado, pelo INERu, naquela localidade, um levantamento coprológico pelo método do MIFC, modificado por COUTINHO¹⁰. Foram feitos 2.300 exames parasitológicos de fezes em uma população estimada, na época do levantamento, em 2.800 a 3.000 habitantes, tendo-se encontrado 501 positivos (21,8%) para *E. histolytica*. No Posto Médico, instalado na própria localidade, cada paciente acometido por esta protozoose era submetido a exame clínico e tratado. Não se levou em conta, portanto, a idade, o sexo, a cor ou a profissão.

Foram empregados os seguintes medicamentos, alguns ainda em fase de experimentação e outros já existentes no mercado farmacêutico:

- 1) 2-de-hidroemetina racêmica, isômero Δ II (Ro-1-9334), produzido por F. Hoffmann-La Roche & Cia. e apresentado em comprimidos de 10 mg.
- 2) De-hidro-orto-metil-psicotrina racêmica (Ro-1-9332), de F. Hoffmann-La Roche & Cia., em cápsulas de 50 mg.
- 3) Iodeto de de-hidroemetina e bismuto (Ro-4-3076), de F. Hoffmann-La Roche & Cia., em cápsulas de 50 mg.
- 4) Iodeto de emetina e bismuto, produzido por Vicente Amato — Usafarma S.A. e apresentado em drágeas de 200 mg.
- 5) 5,7 dibromo-8-hidroxiquinoleína e 5,7 dibromo-8-hidroxiquinaldina (AI-306), produzido por Sandoz S.A. e apresentado em comprimidos de 250 mg.
- 6) Quinono-fenantrolina (Entobex), produzido por Produtos Químicos Ciba S.A. em drágeas de 50 mg.
- 7) Clorbetamida (Diantil), de Winthrop Products, Inc., em comprimidos de 500 mg.
- 8) Associação composta de Diiodo-oxiquinoleína (300 mg), Yatren (50 mg) e Resoquina (250 mg), registrada como Resotren, de A Chimica Bayer S.A.

- 9) Clorofenoxamida (Mebinol), de Carlo Erba S.A., em comprimidos de 250 mg.
- 10) Sulfato de paromomicina (Humatin), de Parke Davis & Co., em cápsulas de 250 mg.
- 11) Sulfato ferroso (com placebo), do Laboratório Farmacêutico Internacional S.A., em drágeas de 300 mg.

Os medicamentos eram ministrados logo após o exame clínico e todos os casos foram tratados ambulatoriamente, por via oral. Cada paciente só recebeu um tratamento.

Foram medicados 357 pacientes de amebíase, tendo-se conseguido o controle de 297 (82,7%). Foram desprezados 17,3% dos casos tratados ou porque não tomaram a medicação como deviam, ou porque não voltaram para controle ou ainda porque não foi possível executar o controle de cura como havia sido planejado.

O sulfato ferroso foi empregado na dose de 3 comprimidos por dia, para os indivíduos de idade abaixo de 15 anos, e de 4 comprimidos para os de acima dos 15 anos, durante 10 dias consecutivos.

O Resotren foi administrado nas doses recomendadas pelo laboratório fabricante, de acordo com a idade: crianças menores de 5 anos, $\frac{1}{2}$ comprimido duas vezes ao dia; crianças de 5 a 9 anos, $\frac{1}{2}$ comprimido três vezes ao dia; crianças de 10 a 15 anos, 1 comprimido duas vezes ao dia; maiores de 15 anos, 1 comprimido três vezes ao dia.

Um grupo de pacientes recebeu essa posologia durante 7 dias e um outro grupo durante 14 dias consecutivos e seus resultados foram computados separadamente.

A dosagem usada para os outros medicamentos, baseada no peso corporal, pode ser vista no Quadro I.

Após o tratamento, cada paciente era controlado com três exames coprológicos: o primeiro era feito dentro da primeira semana do término do tratamento; o segundo, entre a segunda e terceira semanas; o terceiro, em torno do 30.º dia do tratamento. Em cada um deles faziam-se, simultaneamente, um exame em fezes passadas normalmente, pelo método do MIFC, e um exame em fezes liquefeitas por purgativo salino, coradas pela

QUADRO I

Doses diárias de cada medicamento, de acôrdo com o pêso corporal, repartidas em 2 ou 3 tomadas, empregadas no tratamento da amebíase intestinal crônica

Medicamentos	Pêso corporal e dose diária (em mg) correspondente					Duração do tratamento em dias
	de 7 a 14 kg	de 15 a 20 kg	de 21 a 30 kg	de 31 a 40 kg	41 kg ou mais	
De-hidroemetina	20	30	40	60	90	7-10
De-hidro-orto-metil-psicotrina Iodeto de de-hidroemetina e bismuto	100	150	200	300	450	7-10
Iodeto de emetina e bismuto	—	—	—	—	200	10
Quinono-fenantrolina (Entobex)	50	75	100	150	300	10
Paromomicina (Humatin)	250	375	500	750	1.000	5
Clorbetamida (Diantil) Clorofenoxamida (Mebinol) Dibromo-hidroxiquinoleína e dibromo-hidroxiquinaldina	250	375	500	750	1.500	10

hematoxilina férrica. Para isto, forneciam-se ao paciente, para cada controle, um vidro com o preservativo do MIFC, um vidro com o líquido de Schaudinn e o purgativo salino (sulfato de sódio). Colhiam-se, primeiro, no vidro com o preservativo do MIFC, fezes normalmente emitidas. À noite ou na manhã do dia seguinte, o paciente tomava o purgativo salino e, no vidro com líquido de Schaudinn, colhia parte das fezes purgadas, imediatamente após a emissão. O material, assim obtido, era entregue no Pôsto e, posteriormente, levado para o laboratório.

No laboratório, o MIFC era feito segundo a técnica de BLACC & col.⁷, modificada por COUTINHO¹⁰. Para a hematoxilina férrica, centrifugavam-se cêrca de 5 ml do material contido no vidro com o líquido de Schaudinn e, do centrifugado, preparava-se um esfregaço segundo a técnica preconizada por AMARAL & MAYRINK¹. De cada paciente, computavam-se, separadamente, os resultados obtidos pelo MIFC e pela hematoxilina fér-

rica. Diante de um resultado positivo por um dos métodos ou por ambos, cessava-se o controle.

Foram considerados curados os pacientes que apresentavam os exames de controle negativos, isto é, três exames negativos pela hematoxilina férrica e três exames negativos pelo MIFC. Como em alguns casos não foi possível obter três exames após purgativo, foram considerados curados também os pacientes que tinham dois exames negativos pela hematoxilina férrica e três exames negativos pelo MIFC. Os casos tratados e não submetidos a êste controle foram desprezados, como também os casos em que os exames de controle de cura foram feitos além do quadragésimo dia do término do tratamento, excetuando-se, naturalmente, os com resultados negativos. Procedeu-se assim para a exclusão de casos nos quais as possibilidades de reinfeção eram maiores, capazes, portanto, de falsear os resultados da investigação.

Para este trabalho não se levou em conta o tamanho dos cistos ou dos trofozoítos, considerando-se ambas as raças ou subespécies como *Entamoeba histolytica*.

RESULTADOS

Todos os 297 casos tratados e controlados foram incluídos na forma intestinal crônica

da amebíase, não tendo sido observados dados clínicos que levassem à suspeita de amebíase extraintestinal ou manifestações de disenteria amebiana aguda.

No Quadro II estão os resultados dos exames de controle feitos, simultaneamente, pelo MIFC e pela hematoxilina férrica, nos 28 casos tratados com o sulfato ferroso.

QUADRO II

Resultados dos exames de controle dos pacientes com amebíase intestinal crônica tratados por diferentes medicamentos, curados e não curados

Medicamentos	Nº de casos tratados	Curados		Nº de casos não curados, revelados em cada exame de controle			
		Nº	%	1º ex.	2º ex.	3º ex.	Total
<i>Contrôle</i>							
Sulfato ferroso (placebo) ..	28	—	—	21	6	1	28
A) <i>Com baixa percentagem de cura</i>	120	25	20,8	64	24	7	95
De-hidroemetina	12	3	25,0	4	4	1	9
De-hidro-orto-metil-psicotrina	24	4	16,7	19	1	—	20
Iodeto de emetina e bismuto	16	3	18,7	7	5	1	13
Iodeto de de-hidroemetina e bismuto	23	5	21,7	9	7	2	18
Oxiquinoleína halogenada (Resotren, 7 dias)	17	4	23,5	9	3	1	13
Dibromo-hidroxiquinoleína e dibromo-hidroxiquinaldina (AI-306)	28	6	21,4	16	4	2	22
B) <i>Com média percentagem de cura</i>	71	29	40,8	23	12	7	42
Quinono-fenantrolina (Entobex)	22	8	36,4	9	3	2	14
Clorbetâmida (Diantil) ..	22	9	41,0	4	7	2	13
Oxiquinoleína halogenada (Resotren, 14 dias)	27	12	44,4	10	2	3	15
C) <i>Com maior percentagem de cura</i>	78	45	57,7	10	16	7	33
Paromomicina (Humatin) ..	41	25	61,0	5	9	2	16
Clorofenoxamida (Mebinol)	37	20	54,0	5	7	5	17

O primeiro exame de controle revelou apenas 21 dos casos infectados e foi necessário um terceiro exame para comprovar a infecção em um caso. Como se vê, mesmo sem o emprego de um quimioterápico específico, o primeiro exame de controle só revelou

75% dos casos infectados. Para comprovar a infecção em todos os 28 casos tratados com o sulfato ferroso, foram feitos 36 exames de controle, mediante a execução simultânea dos métodos de MIFC e da hematoxilina férrica em todos eles. Com a média de

1,28 exames, foi possível demonstrar todos os casos infectados.

No Quadro II (item A) estão incluídos os medicamentos que promoveram baixa percentagem de cura. Além de um índice terapêutico de 20,8%, os resultados dos exames de controle, nos casos não curados, sugerem pequena redução de parasitos da luz intestinal: o primeiro exame revelou 67,4% dos casos não curados.

A tolerância foi considerada boa com a de-hidro-orto-metil-psicotrina e com o AI-306 e regular (náuseas e/ou vômitos em cerca de 30% dos casos) com a de-hidroemetina e o Resotren. Dos trinta e nove pacientes medicados com o iodeto de de-hidroemetina e bismuto e com o iodeto de emetina e bismuto, apenas três não relataram manifestações de intolerância. Foram comuns: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, não raras vêzes bastante acentuados.

Nos 120 pacientes tratados com as drogas que promoveram baixa percentagem de cura, foram realizados 208 exames de controle. Com a média de 1,73 exames, foi possível demonstrar que 95 pacientes (79,2%) ainda continuavam parasitados. Dos 25 pacientes considerados curados, conseguiram-se três exames de controle pelo MIFC e três pela hematoxilina férrica em 10 (40,0%). Nos outros 15 (60,0%) só foi possível obter dois exames pela hematoxilina férrica além de três pelo MIFC.

No Quadro II (item B) estão incluídos os medicamentos que promoveram média percentagem de cura: a quinono-fenantrolina, a clorbetamida e a oxiquinoleína halogenada (Resotren) administrada durante 14 dias consecutivos. Os resultados dos exames de controle, nos casos não curados, sugerem maior redução de parasitos da luz intestinal: o primeiro exame revelou 54,8% de casos não curados.

A tolerância foi considerada regular para êsses três medicamentos. Nos 71 pacientes tratados com êsses medicamentos, foram feitos 155 exames de controle. Com a média de 2,18 exames, pôde-se verificar que 42 casos (59,2%) ainda continuavam parasitados. Dos 29 pacientes considerados cura-

dos, conseguiram-se três exames de controle pelo MIFC e três pela hematoxilina férrica em 17 (58,6%). Nos outros 12 (41,4%), só foi possível obter dois exames pela hematoxilina férrica além de três pelo MIFC.

No Quadro II (item C) estão os dois medicamentos, Paromomicina e Clorofenoxamida, que foram os mais eficientes no tratamento da amebíase intestinal crônica.

Ao lado de um índice terapêutico em torno de 57,7%, os exames de controle sugerem que são capazes de reduzir bastante os parasitos da luz intestinal nos casos em que não se verificou a cura parasitológica: o primeiro exame de controle só revelou 30,3% dos casos não curados. Os dois medicamentos foram bem tolerados, sem efeitos colaterais de monta.

Os 78 pacientes tratados com êsses dois medicamentos foram submetidos a 198 exames de controle. Com a média de 2,54 exames, pôde-se demonstrar que apenas 33 (42,3%) não estavam curados. Dos 45 casos considerados curados, conseguiram-se três exames pelo MIFC e três pela hematoxilina em 33 (73,3%). Nos outros 12 (26,7%), só foi possível obter dois exames após purgativo além de três pelo MIFC.

No total dos 297 casos tratados e controlados foram feitos 597 exames de controle. Em 546 desses exames (91,5%) fizeram-se, simultaneamente, o MIFC e a hematoxilina férrica. Cinquenta e um foram submetidos somente ao MIFC, sem o exame após purgativo (material não enviado, material não se prestou para o exame ou preparação hidratada), e isto ocorreu tanto no primeiro exame de controle (em 15 pacientes), como no segundo (em 16 pacientes) e no terceiro (em 20 pacientes). Não se observou nenhum resultado positivo nestes 51 exames. Com a média de 2,01% exames de controle, nos 297 casos tratados e controlados, conseguiu-se demonstrar a persistência da infecção em 198 pacientes.

Quanto aos 198 casos não curados, o primeiro exame de controle revelou 59,6%, o segundo 29,3% e o terceiro apenas 11,1%.

No Quadro III estão os resultados dos exames de controle feitos, simultaneamente,

pelo MIFC e pela hematoxilina férrica após purgativo. O método do MIFC revelou 39,3% dos casos infectados e a hematoxilina férrica 89,3%, entre os 28 casos "tratados" com o sulfato ferroso.

Entre os 170 casos tratados com as drogas amebicidas e que não se curaram, o método do MIFC revelou a persistência da infecção em apenas 19,4% e a hematoxilina férrica em 97%.

QUADRO III

Resultado comparativo dos exames pelo método do MIFC e pelo da hematoxilina férrica após purgativo (HF), em cada exame de controle feito em 28 casos de amebíase intestinal crônica tratados com sulfato ferroso (placebo) e em 170 casos não curados, que tinham sido tratados com drogas amebicidas. Diante de um resultado positivo pelo MIFC, pela HF ou por ambos, cessava-se o controle

Exames de controle	Nº de resultados positivos com ao menos um dos métodos				Nº de resultados positivos de cada método	
	MIFC+ HF-	MIFC- HF+	MIFC+ HF+	Total	MIFC+	HF+
Casos tratados com placebo	3	17	8	28 100,0 %	11 39,3 %	25 89,3 %
1º exame	3	14	4	21 75,0 %	7	18
2º exame	—	2	4	6 21,4 %	4	6
3º exame	—	1	—	1 3,6 %	—	1
Casos tratados com amebicidas	5	137	28	170 100,0 %	33 19,4 %	165 97,0 %
1º exame	2	76	19	97 57,0 %	21	95
2º exame	2	44	6	52 30,6 %	8	50
3º exame	1	17	3	21 12,4 %	4	20

DISCUSSÃO

Dentre os métodos empregados para a pesquisa direta da *Entamoeba histolytica* nas fezes, o de Faust & col., da centrífugo-flutuação em sulfato de zinco, tem sido amplamente adotado. (FAUST¹¹). COUTINHO¹⁰, estudando comparativamente o método do MIFC, por êle modificado, e a técnica de Faust e col., em 200 exames realizados, verificou a semelhança entre os resultados obtidos pelos dois métodos, quando empregados para o diagnóstico da amebíase. Entretanto, o exame em fezes liquefeitas por ação de

purgativo, fixadas imediatamente após a sua emissão e coradas pela hematoxilina férrica, é o que tem revelado melhores resultados para essa finalidade (AMARAL & PIRES², BARRETO³).

No estudo comparativo do valor dos diversos métodos coprológicos utilizados para o diagnóstico da amebíase, deve-se levar em conta, entre outros fatores, a intensidade do parasitismo. SAWITZ & HAMMERSTROM¹⁵ observaram que a relativa eficiência de um determinado método de exame de fezes depende, em grande parte, da intensidade do parasitismo no grupo estudado. Dêste mo-

do, numa população altamente parasitada, pode-se obter, às vezes, apenas pequenas diferenças percentuais, mesmo entre o exame direto e os métodos de concentração. Segundo FAUST¹¹, se a frequência da amebíase não atinge 10% num determinado grupo, a probabilidade de se descobrir a infecção, pelo exame direto, decrescerá consideravelmente, desde que, provavelmente, será menor o número de organismos presente em cada indivíduo infectado. Se a frequência na população é muito superior a 10%, o valor do exame aumentará correlativamente. BELTRAN⁶, comparando a eficiência do exame direto (a fresco simples e corado pelo lugol) com a do método de concentração de Faust & col. e com a da coloração pela hematoxilina férrica, em fezes passadas normalmente, observou, em 200 crianças altamente parasitadas pela *E. histolytica* (63,5% de casos positivos), que a positividade foi de 26,5% pelo exame direto, 23,0% pelo método de Faust & col. e de 20,5% pela hematoxilina férrica. Após três repetições, a positividade pelo exame direto foi de 48,5%, ainda superior, em número absoluto, aos outros dois métodos.

Em nosso material, nos 28 pacientes tratados com o sulfato ferroso (usado como placebo), sem, portanto, provável redução de parasitos da luz intestinal, verificou-se que o MIFC foi positivo em 39,3% dos casos infectados e a hematoxilina férrica em 89,3%. Nos 170 pacientes não curados, que tinham sido medicados com as drogas amebicidas, observou-se que o MIFC só revelou 19,4% dos casos não curados enquanto a hematoxilina férrica demonstrou a persistência da infecção em 97,0%. Verifica-se, pois, que possivelmente devido a uma redução de parasitos (*E. histolytica*) da luz intestinal, pela administração de quimioterápicos específicos, a eficiência do método do MIFC foi reduzida em cerca de 50%. A diferença nos resultados obtidos por este método é estatisticamente significativa. Isto é indicativo de que o critério de diagnóstico, como controle de cura, deve ser muito mais rigoroso do que o critério usado para a descoberta de casos parasitados. O método do MIFC mostrou-se, assim, ineficiente para o controle de cura da amebíase intestinal, só sendo positivo em 33 dos 170 casos não curados. A diferença nos resultados obtidos pelo método

da hematoxilina férrica após purgativo não é estatisticamente significativa e isto se deve, provavelmente, ao fato de ter sido o único método eficiente que foi empregado para a descoberta dos casos não curados. Entretanto, a análise do número de casos não curados, segundo os exames de controle, nos três grupos de drogas, mostra uma redução da eficiência do primeiro exame de controle à medida que aumenta a eficácia das drogas amebicidas. Assim, com as drogas de baixa eficácia, o primeiro exame de controle revelou 67,4% dos casos não curados, enquanto com as drogas que promoveram média percentagem de cura, o mesmo exame revelou 54,8% dos casos não curados. Finalmente, com as que foram mais ativas, apenas 30,3% dos casos não curados foram revelados pelo primeiro exame de controle. As diferenças entre os percentuais de casos não curados, revelados pelo primeiro exame de controle, nos três grupos de drogas, são estatisticamente significativas. Isto mostra a necessidade da repetição dos exames de controle, com técnicas mais eficientes, para revelar maior número de casos não curados. Como, para os medicamentos que foram mais ativos, foi necessária a média de 2,54 exames de controle para demonstrar a persistência da infecção em 42,3% dos casos tratados, os dados obtidos sugerem que para se estudar a eficácia de uma nova droga amebicida deve-se lançar mão de, pelo menos, três exames de controle em fezes liquefeitas por purgativo salino, coradas pela hematoxilina férrica.

A reinfeção dos casos tratados é uma possibilidade em toda experiência desta natureza, sendo, entretanto, difícil determinar os casos em que ela ocorreu. Admitindo-se como pouco provável sua ocorrência imediatamente após o término do tratamento, não devem traduzir reinfeção os resultados do primeiro exame de controle, feito logo após o término da terapêutica. Assim, para as drogas que promoveram baixa percentagem de cura, não haveria alterações de monta em seus índices terapêuticos, para as quais o primeiro exame de controle revelou 67,4% dos casos não curados. Baseando-se nos resultados dos exames de controle, nos casos tratados com as drogas amebicidas, pode-se pensar em reinfeção em alguns casos. Na primeira coluna e última linha (3.º exame

de controle) do Quadro III, verifica-se um caso que apresentou três exames sucessivamente negativos pela hematoxilina férrica e positivo no 3.º exame pelo MIFC. Na penúltima linha (2.º exame de controle) notam-se, também, dois casos com dois exames sucessivamente negativos pela hematoxilina férrica e positivos no 2.º exame pelo MIFC. Dêsses três casos, possivelmente reinfetados, dois correspondem ao tratamento feito com a clorofenoxamida e o outro com a clorbetamida. Considerando-se, mais amplamente, que a reinfecção pudesse ocorrer em todos os casos não curados revelados pelo 3.º exame de controle e, ainda, nos dois casos positivos sômente pelo MIFC do 2.º exame, ter-se-iam os seguintes números de casos curados a mais para cada medicamento e as respectivas percentagens de cura: clorofenoxamida — mais 6 casos curados (70,3%); paromomicina — mais 2 casos curados (65,8%); oxiquinoleína halogenada — administrada durante 14 dias — mais 3 casos curados (55,5%); clorbetamida — mais 3 casos curados (54,5%); quinono-fenantrolina — mais 2 casos curados (45,4%).

Para as drogas que promoveram baixa percentagem de cura, esta seria mantida em torno de ou inferior a 30%.

Observa-se, então, que, mesmo admitindo-se como reinfecção todos os casos revelados pelo 3.º exame de controle e mais os dois do segundo exame, não houve alteração na classificação dos medicamentos, como anteriormente fôra feito.

Verifica-se, também, pelos resultados finais, que os dois amebicidas — paromomicina e clorofenoxamida — que foram os mais eficientes no tratamento da amebíase intestinal crônica, isoladamente e com um só tratamento, não foram capazes de curar todos os casos tratados, como também já observaram outros autores (BELL & WOODRUFF⁵, PONTES & col.¹⁴, SHAH & col.¹⁶). Na dose dada, quando se dobrou o tempo de administração da oxiquinoleína halogenada (Resctren), sua percentagem de cura passou de 23,5% para 44,4%, sem considerar a possibilidade de reinfecção. Os dados obtidos com o iodeto de emetina e bismuto e com o iodeto de de-hidroemetina e bismuto, divergem consideravelmente dos obtidos por autores ingleses, notadamente por WOODRUFF¹⁷ e WOODRUFF & col.¹⁸, que julgam

ser aquela droga o medicamento de escolha para o tratamento da amebíase intestinal. Segundo GOODMAN & GILMAN¹³, o iodeto de emetina e bismuto não é tão eficaz, clinicamente, como o Carbarstone, o Yatren ou a iôdo-hidroxiquinoleína, mas pelo fato da emetina estar ligada ao iôdo, diminuindo sua absorção intestinal, torna-o um amebicida mais poderoso. Os casos tratados por WOODRUFF¹⁷ e WOODRUFF & col.¹⁸ foram controlados pela técnica de Ritchie — da centrifugo-sedimentação em formol-éter — que, segundo FERRIOLLI & SIÉSSERE¹², oferece resultados inferiores aos do processo de Faust e col. e, segundo BARRETO⁴, comparáveis aos do método do MIFC, quando empregados para a descoberta de casos parasitados. Não se pode também, no que toca ao iodeto de emetina e bismuto, afastar a hipótese da divergência de resultados, decorrentes de diferenças na qualidade do produto empregado.

Os resultados obtidos com a de-hidroemetina e com a de-hidro-orto-metil-psicotrina vêm apenas confirmar, apesar dos dados em contrário de BLANC & col.⁸, a observação já notória de que a emetina é destituída de valor no tratamento da amebíase intestinal crônica (GOODMAN & GILMAN¹³). Deve ser acentuado aqui, que a substância utilizada neste ensaio representa uma das primeiras preparações orais de de-hidroemetina fornecidas para estudos clínicos. Pesquisas mais recentes levaram à confecção do Ro-1-9334/9, que constitui, segundo os fabricantes, forma oral de liberação lenta ao nível distal do íleo, que possibilitaria melhor absorção do princípio ativo sem provocar efeitos colaterais digestivos.

A clorbetamida, embora possa promover acentuada redução de parasitos da luz intestinal, foi, em doses equivalentes, menos ativa que a clorofenoxamida, sua similar, no sentido de promover a cura parasitológica, como também já se observou *in vitro* (CAMPOS & PONTES⁹).

SUMMARY

Treatment and control tests in chronic intestinal amoebiasis.

The results obtained in the treatment of 297 patients suffering from chronic intestinal

amebiasis, in a small community, using different drugs, are hereby presented. The patients in question were submitted after treatment to stool examination in 3 different opportunities and in each one were examined simultaneously stools passed normally, employing the MIFC method, and loose stools following purgation with sodium sulphate submitted to iron-hematoxylin stain.

After treatment, the drugs administered were classified in three groups:

a) drugs which brought forth a low percentage of cure (average of 20.8%): 2-racemic dehydroemetine, racemic dehydro-orthomethyl-psicotrine, dehydroemetine-bismuth iodide, emetine-bismuth iodide, halogenated oxyquinoline (administered during 7 consecutive days), and dibromhydroxyquinoline-dibromhydroxyquinaldine;

b) drugs which brought forth a moderate percentage of cure (average of 40.8%): quinonephenantroline, chlorbetamide and halogenated oxyquinoline (administered during 14 consecutive days);

c) drugs which promoted the highest percentage of cure (average of 57.7%): paromomycine sulphate and chlorophenoxamide.

The results of control tests, in cases where cure was not attained, were used for determining the relative value of the two methods employed in view of the criteria for the cure of amoebiasis and also to determine the decrease of parasites (*E. histolytica*) of the intestinal lumen. It was observed that the higher the efficiency of a drug, the lower the number of not cured cases revealed through the first control examination. Thus, on patients treated with drugs of a low efficiency, the first control test revealed 67.4% of uncured cases. Among the patients treated with the drugs promoting a moderate percentage of cure, the first control examination revealed 54.8% of uncured cases. Among those patients treated with the most active drugs, the first control examination proved positive in only 30.3% of the uncured cases. This suggests that the higher the efficiency of a drug, the higher the reduction of parasites of the intestinal lumen would be in uncured cases. It also demonstrates the necessity of a repetition of the control test, employing more efficient techniques, in or-

der to detect a higher percentage of uncured cases. The MIFC proved to be of little value for the control of the cure of amoebiasis having only proved positive in 33 (19.4%) out of 170 uncured patients, while the iron-hematoxylin-stained films after purgation proved positive in 97% of the cases. In order to judge the efficiency of any anti-amoebic drug, the utilization of at least three control test, in different days, on loose stools purgation and submitted to iron-hematoxylin stain is considered necessary.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL, A. D. F. & MAURYNK, W. — Diagnóstico de laboratório de protozoários intestinais; III. Modalidade prática para o emprego do fixador de Schaudinn (resumo). *Rev. paul. Med.* 50:460, 1957.
2. AMARAL, A. D. F. & PIRES, C. D. A. — Estudo comparativo entre o método da centrifugo-flutuação no sulfato de zinco e o da coloração pela hematoxilina férrica de fezes obtidas sob purgativo, no diagnóstico da amebiose. *Rev. paul. Med.* 30:307-319, 1947.
3. BARRETO, M. P. — Diagnóstico da amebiose crônica; II. Estudo comparativo da eficiência do método da centrifugo-flutuação no sulfato de zinco, em amostras sucessivas de fezes normalmente emitidas, e do exame de fezes obtidas mediante catártico, usados sós ou combinadamente. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:1-11, 1962.
4. BARRETO, M. P. — Diagnóstico da amebiose intestinal pelo exame coprológico. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:269-285, 1962.
5. BELL, S. & WOODRUFF, A. W. — Humatin in intestinal amebiasis. *Amer. J. trop. Med. & Hyg.* 9:155-157, 1960.
6. BELTRAN, E. — Resultados comparados de diversos métodos para el diagnóstico de protozoários intestinales. *Rev. Inst. Salub. & Enferm. trop.* 5:175-184, 1944.
7. BLAGG, W.; SCHLOEGEL, E. L.; MANSOUR, N. S. & KHALAF, G. I. — A new concentration technic for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces. *Am. J. trop. Med. & Hyg.* 4:23-28, 1955.
8. BLANC, F.; NOSNY, Y.; ARMENGAUD, M.; SANKALE, M.; MARTIN, M.; CHARMOT, G. & NOSNY, P. — La 2-déhydroemetine dans le traitement de l'amébiase. *Bull. Soc. Path. exot.* 54:29-38, 1961.

9. CAMPOS, R. & PONTES, J. F. — Estudo comparativo da atividade da Clorofenoxamida e da Clorbetamida sobre cepas brasileiras de *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba moshkovskii*. *Rev. bras. Gastroent.* 12: 81-86, 1960.
10. COUTINHO, J. O. — Notas sobre modificações do "MIFC" na conservação de fezes para pesquisa de cistos de protozoários. *Arq. Fac. Hig. & Saúde públ. São Paulo* 10: 65-70, 1956.
11. FAUST, E. C. — Amebíase: métodos diagnósticos. *Rev. Med. Córdoba* 38:59-75, 1950.
12. FERRIOLLI Fº, F. & SIESSERE, F. — Pesquisa de cistos de protozoários nas fezes: estudo comparativo do valor dos métodos da centrífugo-flutuação em sulfato de zinco e da centrífugo-sedimentação em formol-éter. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5: 53-61, 1963.
13. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — *The pharmacological basis of therapeutics*. 2ª ed. New York, Macmillan, 1956.
14. PONTES, J. F.; KUSMINSKY, N. & PODOLSKY, W. — Tratamento da amebíase intestinal por um derivado da dicloroacetamida (clorofenoxamida). *Rev. Brasil. Gastroenterologia* 11:177-182, 1959.
15. SAWITZ, W. G. & HAMMERSTROM, R. J. — The statistical significance of a negative stool examination in the diagnosis of amebiasis. *Am. J. Hyg.* 38:1-7, 1943.
16. SHAH, J. R.; MEHTA, R. H.; PATEL, K. H. & PHUTANE, P. N. — Studies on amebiasis; II. Further report on treatment of intestinal amebiasis with Mebinol, a new dichloracetamide compound. *Indian J. Med. Sci.* 14:92-97, 1960.
17. WOODRUFF, A. W. — Amoebicides. *The Practitioner* 183:92-98, 1959.
18. WOODRUFF, A. W.; BELL, S. & SCHOFIELD, F. D. — The treatment of intestinal amebiasis with emetine bismuth iodide, glaucarubin, dichloroacete-hidroxy-metil-anilide, camoform and various antibiotics. *Tr. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg.* 56:114-127, 1956.

Recebido para publicação em 15 fevereiro 1964.