

ENSAIOS CLÍNICOS NO TRATAMENTO DAS GEO-HELMINTÍASES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CLINICAL TRIALS IN THE TREATMENT OF GEOHELMINTÍASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Celso Costa da Silva Júnior

Universidade Federal da Paraíba

celsocdsj@hotmail.com

Saul Azevedo de Souza

Universidade Federal da Paraíba

saul_asouza@hotmail.com

Marina Travassos Lopes

Universidade Federal da Paraíba

mahtravassos@bol.com.br

Ana Aline Lacet Zacarra

Universidade Federal da Paraíba

anazaccara@hotmail.com

Francisca Inês de Sousa Freitas

Universidade Federal da Paraíba

fisf@bol.com.br

Solange Fátima Geraldo da Costa

Universidade Federal da Paraíba

solangefgc@gmail.com

Caliandra Maria Bezerra Luna Lima

Universidade Federal da Paraíba

caliunlima@gmail.com

RESUMO

Geo-helmintíases compõem um grupo de doenças intestinais negligenciadas. O objetivo é caracterizar as publicações relacionadas aos ensaios clínicos com ênfase na terapêutica para o tratamento das geo-helmintíases. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais de ensaios clínicos, publicados no período de 2005 a 2015, em língua portuguesa ou inglesa, acerca dos geo-helmintos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* ou ancilostomídeos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para seleção dos artigos utilizou-se o Portal de Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde. A amostra foi constituída por dez estudos, publicados em oito periódicos a partir de estudos realizados em sete países, a maioria na Tanzânia. O idioma de todos os trabalhos foi o inglês. Os medicamentos utilizados, nos estudos selecionados, foram: Albendazol; Mebendazol; Ivermectina; Oxantel Pamoato, e Nitazoxamida, com diferentes esquemas terapêuticos. Concluiu-se que os ensaios clínicos são úteis para o desenvolvimento e seleção de drogas e procedimentos no tratamento de geo-helmintíases. Todavia, são escassas as publicações acerca da temática investigada. Sendo, portanto, necessárias novas pesquisas sobre tratamento das geo-helmintíases, em particular, em nível nacional.

Palavras-chave: Ensaios clínicos. Helmintíase. *Ascaris*. *Trichuris*. *Ancylostoma*. *Necator*.

ABSTRACT

Geo-helminths comprise a group of neglected intestinal diseases. This study aimed to analyze the scientific literature on treatment of geo-helminthiasis with emphasis on therapy. The following inclusion criteria were adopted: original articles of clinical trials, published between 2005-2015, in Portuguese or English, about the soil-transmitted helminths *Ascaris*

Recebido em: 29/12/2015

Aceito para publicação em: 14/12/2016

lumbricoides, *Trichuris trichiura* or hookworm. It is an integrative literature review. To select the articles used the CAPES Journal Portal and Virtual Health Library. The sample consisted of ten studies published in eight journals from studies conducted in seven countries, mostly in Tanzania. The predominant language is English, since no studies were found in Portuguese. The drugs used in the studies selected were: Albendazole; Mebendazole; Curex; Royal Drog; Ivermectin; Oxantel pamoate, and Nitazoxamida with different treatment regimens. It was concluded that clinical trials are useful for the development and selection of drugs and procedures in the treatment of intestinal helminths. However, there is little literature on the subject investigated. It is therefore necessary new research on geo-helminthiasis treatment, particularly in the Portuguese language.

Keywords: Clinical trial. Helminths. Ascaris. Trichuris. Ancylostoma. Necator.

INTRODUÇÃO

As enteroparasitoses são doenças comuns, provocadas por helmintos e protozoários intestinais, que ocorrem em áreas rurais e urbanas, em indivíduos com precárias condições socioeconômicas (ANDRADE et al., 2010[A1] ; NASR et al., 2013, WHO, 2013a). Entre as enteroparasitoses, destacam-se as geo-helmintíases, que correspondem as doenças provocadas pelas espécies de helmintos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e pelos ancilostomídeos – *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. e estão entre as doenças negligenciadas, responsáveis por elevada morbidade, esgotamento físico e intelectual e apresentam elevada prevalência entre escolares (SANTIAGO; GAGLIANI, 2011; HOTEZ et al., 2008; BETHONY, et al., 2006).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2013b) até o final de 2011, haviam 2,5 bilhões de pessoas sem acesso a um serviço de saneamento melhorado. Destes, 761 milhões usam instalações sanitárias públicas ou partilhadas e mais de 693 milhões de instalações de uso que não cumprem as normas mínimas de higiene. O restante, 1,1 bilhão (15% da população mundial) ainda praticam defecação a céu aberto. A maioria (71%) das pessoas sem saneamento vive em áreas rurais, onde 90% de toda a defecação ocorre ao ar livre.

Devido à ausência de política específica de controle de geo-helmintíases, essas parasitoses são detectadas de forma passiva pelas unidades de saúde no Brasil. Estima-se que a prevalência de tais endemias no país varie de 2 a 36%; com maior evidência em municípios com baixo Índice de Desenvolvimento Humano – IDH – sendo que na população escolar pode alcançar 70% (BRASIL, 2013).

No território nacional poucos são os relatos de prevalência das parasitoses intestinais descritos na literatura científica e quando tais estudos são apresentados, comumente são referentes a populações específicas como crianças, escolares, idosos e pacientes imunodeprimidos refletindo apenas um panorama local, por vezes, regional. Portanto, não existe um panorama da prevalência dessas parasitoses em nível nacional (BRAZ et al., 2014).

Os ensaios clínicos são estudos no qual há ativamente o planejamento e intervenção sobre uma amostra reduzindo-se os fatores de confusão e constituem-se ferramenta ideal para obtenção de evidências em saúde. Podendo a alocação dos sujeitos ocorrer de forma aleatória ou não, fato este que se positivo, configura maior robustez aos dados adquiridos. Desta forma, pode-se conhecer a magnitude de uma associação ou efeito de uma intervenção sobre as demais variáveis dependentes. Os ensaios clínicos são a matéria-prima ideal para a construção de revisões, como as sistemáticas, integrativas e meta-análises, pois suas conclusões demonstram maior precisão e confiabilidade, devido seu desenho de estudo evitar ou minimizar, ao máximo, os vieses (JUNI; ALTMAN; EGGER, 2001; COUTINHO; CUNHA, 2005; SOUZA, 2009; OLIVEIRA, PARENTE, 2010).

Diante do exposto, o objetivo desta revisão integrativa é caracterizar as publicações relacionadas aos ensaios clínicos com ênfase na terapêutica para o tratamento das geo-helmintíases.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa, método que agrupa a literatura sobre tema específico visando tecer uma síntese ou conclusões a partir dos resultados evidenciados por cada estudo, para assim fornecer uma compreensão mais abrangente de um fenômeno particular. As revisões integrativas são

uma estratégia de identificação e análise de evidências existentes para basear a produção do conhecimento (RIBEIRO et al, 2012).

Esta pesquisa foi norteadada pelo seguinte questionamento: Como são conduzidos os estudos clínicos para o tratamento das geo-helmintíases?

A segunda etapa consistiu em determinar as fontes de informações, bem como quais descritores seriam utilizados para selecionar os artigos de interesse, dessa forma os artigos selecionados constituíram a amostra na qual foram retiradas as informações relevantes ao tema proposto. Assim, a seleção dos artigos foi realizada utilizando-se o Portal de Periódicos CAPES e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) mediante os descritores Decs *clinical trial AND helminthiases*, *clinical trial AND Ascaris lumbricoides*, *clinical trial AND trichiura trichiura*, *clinical trial AND hookworm*, e os termos em português ensaio clínico e helmintíase, ensaio clínico e *Ascaris lumbricoides*, ensaio clínico e *Trichuris trichiura*, e ensaios clínicos e ancilostomídeos.

Como critérios de inclusão foram considerados os artigos publicados no período de 2005 a 2015, em língua portuguesa ou inglesa, que apresentavam algum dos geo-helmintos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* ou ancilostomídeos – *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Foram excluídos os trabalhos de revisão de literatura que não estavam inseridos na temática de tratamento, os artigos repetidos em diferentes bases de dados, os que não apresentaram resumos disponíveis e os que apresentavam as parasitoses de interesse em associações com outros agentes, tais como vírus, bactérias, protozoários ou outro helminto.

Foram localizados 200 artigos. Em seguida, procedeu-se à leitura dos artigos na íntegra e a amostra foi composta por 10 artigos.

Na etapa seguinte os artigos selecionados foram categorizados de acordo com as diferentes geo-helmintíases, país de origem e periódico publicado.

A quarta etapa consistiu em expor os resultados obtidos a partir de uma síntese das características, implicações e conclusões apresentadas nos artigos selecionados. Dessa forma foram desenvolvidas tabelas que listavam as características dos artigos pertencentes à amostra final, a saber: título do artigo, ano de publicação, autores, tipo de estudo, localidade, objetivo, resultados, conclusão e resumo. A construção do formulário serviu para extrair informações a respeito dos artigos para se analisar os dados.

A etapa seguinte agrupou e descreveu os artigos obtidos na amostra final, possibilitando a rápida observação das características que cada artigo tem em comum ou diferente do outro. A partir dessa análise inicial foi possível descrever três categorias, a saber, impacto das intervenções na ascaridíase, impacto das intervenções na tricuriase e impacto das intervenções na ancilostomíase.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos foram realizados em sete países (Malásia, Gabão, Uganda, Nepal, Tanzânia, Etiópia e Indonésia). Percebe-se que não foram realizados estudos no Brasil. As publicações estão distribuídas em oito periódicos diferentes (*Parasites & Vectors*, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *Clinical Infectious Diseases*, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *The Lancet Infectious Diseases* e *Pathogens and Global Health*) (tabela 1).

O idioma foi o inglês, uma vez que, não foram encontrados estudos na língua portuguesa. A maioria dos estudos da pesquisa proposta foi publicada em periódicos classificados como Qualis A. Tal classificação foi estabelecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior - CAPES. A finalidade de apresentar o Qualis nesse trabalho é indicar o nível de qualidade dos periódicos onde tais publicações ocorreram.

A maior parte das análises foi feita com amostras que continham exclusivamente crianças, das mais variadas faixas etárias. Apenas um dos estudos (*Current status of the efficacy and effectiveness of albendazole and mebendazole for the treatment of Ascaris lumbricoides in North-Western Indonesia*) não apresenta a idade específica das crianças, apenas informa que se trata de crianças em idade escolar.

Em relação ao ano de publicação, verificou-se que, no decênio de 2005 a 2015, destacam-se os anos de 2012, 2014 e 2015, com o maior número de publicações por ano, com o quantitativo de dois

artigos em cada um desses anos. Não ocorreram publicações nos anos de 2005, 2006, 2008, 2009. Os demais anos apresentaram apenas uma publicação.

Quanto ao delineamento metodológico, todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados. Em geral esse tipo de estudo tem uma execução considerada cara e complexa, no entanto constituem uma ferramenta essencial na construção de evidências científicas para a prática clínica e para a saúde pública (COUTINHO et al., 2003).

A Tabela 1 apresenta a descrição técnica dos trabalhos que serviram de base para esta pesquisa e a Tabela 2 apresenta as características metodológicas, bem como seus desfechos.

Tabela 1 - Distribuição técnica de estudos segundo título, autores, periódico/ano e Qualis

Nº	Título	Autores	Periódico / Ano	Qualis
1	<i>Does vitamin A supplementation protect schoolchildren from acquiring soil-transmitted helminthiasis? A randomized controlled trial</i>	Al-Mekhlafi, H. M. et al.	<i>Parasites & Vectors</i> 2014	Inter-disciplinar Q A2
2	<i>Randomized, Controlled, Assessor-Blind Clinical Trial To Assess the Efficacy of Single-versus Repeated-Dose Albendazole To Treat Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, and Hookworm Infection</i>	Adegnika, A. A. et al.	<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> 2014	Inter-disciplinar Q B1
3	<i>Efficacy of single and double doses of albendazole and mebendazole alone and in combination in the treatment of Trichuris trichiura in school-age children in Uganda</i>	Namwanje, H.; Kabatereine, N. B.; Olsen, A	<i>Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene</i> 2011	Inter-disciplinar Q A2
4	<i>Comparative study of the quality and efficacy of originator and generic albendazole for mass treatment of soil-transmitted nematode infections in Nepal.</i>	Albonico, M. et al.	<i>Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene</i> 2007	Inter-disciplinar Q A2
5	<i>Albendazole and Mebendazole Administered Alone or in Combination with Ivermectin against Trichuris trichiura: A Randomized Controlled Trial.</i>	Knopp, S. et al.	<i>Clinical Infectious Diseases</i> 2010	Inter-disciplinar Q A1
6	<i>Assessment of Efficacy and Quality of Two Albendazole Brands Commonly Used against Soil-Transmitted Helminth Infections in School Children in Jimma Town, Ethiopia</i>	Belew, S. et al.	<i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i> 2015	Inter-disciplinar Q A1
7	<i>Current status of the efficacy and effectiveness of albendazole and mebendazole for the treatment of Ascaris lumbricoides in North-Western Indonesia</i>	Lubis, I. N.; Pasaribu, S.; Lubis, C. P.	<i>Asian Pacific Journal of Tropical Medicine</i> 2012	Inter-disciplinar Q B1
8	<i>Efficacy and safety of albendazole plus ivermectin, albendazole plus mebendazole, albendazole plus oxantel pamoate, and mebendazole alone against Trichuris trichiura and concomitant soil-transmitted helminth infections: a four-arm, randomised controlled trial</i>	Speich, B. et al.	<i>The Lancet Infectious Diseases</i> 2015	Inter-disciplinar Q B1
9	<i>Efficacy and Safety of Nitazoxanide, Albendazole, and Nitazoxanide-Albendazole against Trichuris trichiura Infection: A Randomized Controlled Trial</i>	Speich, B. et al.	<i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i> 2012	Inter-disciplinar Q A1
10	<i>Efficacy of different albendazole and mebendazole regimens against heavyintensity Trichuris trichiura infections in school children, Jimma Town, Ethiopia</i>	Mekonnen, Z. et al.	<i>Pathogens and Global Health</i> 2013	Medicina II Q B2

Fonte: dados extraídos do Portal de Periódicos CAPES e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dez. 2015.

Tabela 2 - Características metodológicas e desfechos

Nº	Caracterização	Parasitas avaliados	Intervenção	Resultados	Conclusão
01	Randomizado Duplo-cego Placebo-controlado	<i>A. lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e ancilostomídeos	Vitamina A	As taxas de reinfeção de geo-helmintos foram semelhantes às encontradas pré-tratamento.	A suplementação não mostrou impacto positivo na taxa de reinfeção de geo-helmintos, e isto pode ser devido à alta endemicidade desses helmintos nesta comunidade.
02	Randomizado Simples-cego	<i>A. lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e ancilostomídeos	Albendazol	O tratamento com dose única de albendazol reduziu consideravelmente a infecção de <i>A. lumbricoides</i> , mas apresentou apenas um efeito moderado sobre ancilostomíase e <i>T. trichiura</i> .	A opção de dose única pode ainda ser o regime preferido porque equilibra eficácia, segurança e harmonia durante a administração de medicamentos em massa, tendo em mente que casos assintomáticos de baixo nível de transmissão de helminto pode também ter efeitos benéficos.
03	Randomizado	<i>Trichuris trichiura</i>	Albendazol e Mebendazol	Todos os esquemas testados de ALB e MBZ tiveram baixas taxas de cura contra <i>T. trichiura</i> em Uganda, mas ambos os tratamentos combinados mostraram taxas de redução de ovos satisfatórios 3 semanas após o tratamento.	A combinação de ALB + MBZ oferecida em dose simples ou dupla é melhor do que cada fármaco administrado isoladamente em doses simples ou duplas no tratamento de <i>T. trichiura</i> . No entanto, mesmo os regimes de combinação de ALB + MBZ apresentaram baixas taxas de cura contra <i>T. trichiura</i> .
04	Randomizado Duplo-cego	<i>A. lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e ancilostomídeos	Albendazol (GSK), Albendazol (Curex) e Albendazol (Royal Drog)	Apesar de sua baixa eficácia, o produto mais barato Curex alcançou bons resultados no controle da morbidade por infecções por helmintos transmitidos pelo solo.	A dissolução é um parâmetro importante na avaliação da qualidade de drogas de formas sólidas orais, incluindo comprimidos mastigáveis. No entanto, mostra que o custo-benefício das drogas anti-helmínticas utilizadas em campanhas de desparasitação em massa nunca pode ser presumida com base em um único parâmetro de teste de qualidade.
05	Randomizado Duplo-cego Placebo-controlado	<i>T. trichiura</i>	Albendazol + Ivermectina, Mebendazol + Ivermectina, Mebendazol e o Albendazol	A maior taxa de cura contra <i>T. trichiura</i> foi conseguida com a combinação de MBZ+ivermectina (56%). Assim como mais taxa de redução de ovos.	A associação com ivermectina melhora os resultados terapêuticos tanto ABZ como do MBZ contra <i>T. trichiura</i> e podem ser considerados para uso em programas de controle de geo-helmintos e gestão individual do paciente
06	Randomizado	<i>A. lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e ancilostomídeos	Albendazol Bendex e Albendazol Ovis	Ambas as drogas foram altamente eficazes contra <i>A. lumbricoides</i> (> 97%), mas mostraram pouca eficácia contra <i>T. trichiura</i> (~ 20%). Para ancilostomídeos, Ovis foi significativamente ($p < 0,05$) mais eficaz em comparação com Bendex (98,1% vs 88,7%). Bendex tem dissolução mais lenta do que Ovis.	Os resultados do estudo ressaltam a importância de avaliar a qualidade química e físico-química de drogas antes de realizar qualquer avaliação de eficácia em ensaios clínicos, para garantir a eficácia terapêutica adequada e para excluir a má qualidade de drogas seja um fator que reduzida eficácia da droga, diferente de resistência anti-helmíntica. Os medicamentos são feitos de maneira diferentes de acordo com as definições do fabricante.
07	Randomizado	<i>A. lumbricoides</i>	Albendazol e Mebendazol	As taxas de cura dos grupos de tratados com ABZ e MBZ foram 96,7% e 100,0%, respectivamente. A taxa de redução de ovos de ABZ é de 99,3%, enquanto o MBZ é de 100,0%	Embora ambos os fármacos tenham mostrado efeitos ovicidas insatisfatórios, ABZ de dose única apresentou melhor desempenho que o MBZ na esterilização de ovos de <i>A. lumbricoides</i> .
08	Randomizado	<i>T. trichiura</i>	Albendazol + Ivermectina; Albendazol + Oxantel Pamoato; Mebendazol + Oxantel Pamoato ou Mebendazol sozinho	Na análise comparativa de três quimioterapias combinadas apresentaram a maior eficácia para Albendazol Pamoato + Oxantel teve taxa de cura de 68,5% e redução de ovos de 99,2%. Já Albendazol + Ivermectina taxas de cura de 27,5% e de redução de ovos de 94,5%.	Os dados indicam que a associação de ABZ + Oxantel Pamoato apresentaram maior eficácia para o tratamento da infecção por <i>T. trichiura</i> devendo ser investigada mais a fundo de modo que possa ser considerada para programas de controle helmintíase transmitida pelo solo.
09	Randomizado Duplo-cego Placebo-controlado	<i>T. trichiura</i>	Nitazoxanida, Albendazol e Nitazoxanida + Albendazol	Taxas de redução de ovos foram de 54,9% para a combinação nitazoxanida + ABZ, 45,6% para o único ABZ, e 13,4% para o único nitazoxanida	Nitazoxanida não mostra nenhum efeito sobre <i>T. trichiura</i> infecção. A baixa eficácia do albendazol contra <i>T. trichiura</i> no cenário atual caracterizada por pressão alta medicamento anti-helmíntico é confirmada. Há uma necessidade urgente de desenvolver novos anti-helmínticos contra tricuriase.
10	Randomizado	<i>T. trichiura</i>	Albendazol e Mebendazol	As eficácias por meio de redução na contagem de ovos fecais (FECs) foram de 29,3%, 60,0%, 73,5% e 87,1% para ABZ dose única por 1 dia, MBZ dose única por 2 dias, ABZ dose única por 2 dias e MBZ dose única por 2 dias respectivamente.	Ambas as drogas apresentam eficácia limitada contra <i>T. trichiura</i> e repetidas doses de MBZ são as mais eficazes. Essa observação destaca que a avaliação da eficácia anti-helmíntico de compostos novos ou já existentes contra <i>T. trichiura</i> deve ser avaliada sob diferentes níveis de intensidade de infecção.

Fonte: dados extraídos do Portal de Periódicos CAPES e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dez. 2015.

Os resultados encontrados nos estudos foram organizados em três categorias de acordo com a doença apresentada: ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase. Dos 10 estudos selecionados, observou-se a seguinte distribuição quanto a intervenção: quatro avaliaram medicamentos e vitamina A contra *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomídeos; cinco avaliaram a ação de medicamentos contra *T. trichiura*, e; um estudo avaliou a ação de dois medicamentos contra *A. lumbricoides*.

Os medicamentos utilizados, nos estudos selecionados, foram: Albendazol (ABZ); Mebendazol (MBZ); Ivermectina; Oxantel Pamoato, e Nitazoxamida, com diferentes esquemas terapêuticos.

A duração de tempo de coleta dos estudos da amostra variou de 48 horas a 11 meses e a quantidade de indivíduos observada variou de 175 a 1277, de faixas etárias diferentes, sendo a 8 exclusivamente com crianças.

Impacto das Intervenções na Ascaridíase

A ascaridíase foi avaliada em cinco estudos, dos quais, quatro (1, 2, 4 e 6) em associação com as outras geo-helmintíases e um (7) sem associações.

O estudo 01 (AL-MEKHLAFI et al., 2014), realizado na Malásia, investigou se a suplementação de vitamina A apresentava efeito protetor quanto a novas infecções parasitárias. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 250 crianças com idade de 7 a 12 anos, completamente desparasitadas, por um período de 6 meses. Duas avaliações foram feitas nesse período. Aos 3 meses, a intensidade de *A. lumbricoides* foi de 32% e aos 6 meses 86%. A suplementação não mostrou impacto positivo na taxa de reinfecção com o *A. lumbricoides*, e isto pode ser devido à alta endemicidade desses helmintos na comunidade avaliada.

Diferente do primeiro estudo, a pesquisa 02 (ADEGNKA et al., 2014), realizada no Gabão, avaliou a eficácia do albendazol. Para tanto, foi empregado ensaio clínico randomizado, com 175 crianças de idades entre 4 e 14 anos. Taxas de cura de 85% e as taxas de redução de ovos acima de 85% foram encontradas em resposta a tratamento com dose única de ABZ. Isto é, uma única dose de ABZ reduziu consideravelmente a infecção por *A. lumbricoides*.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, coletou amostras de fezes de 1277 crianças e as examinou antes e 21 dias após o tratamento com albendazol de diferentes marcas, no delineamento do estudo 4 (ALBONICO et al., 2007). A média de idade das crianças foi de 11,6 anos (com DP de 2,9 anos). As taxas de cura para *A. lumbricoides* foram significativamente melhores em crianças tratadas com a ABZ da marca GlaxoSmithKline (97,0%) e o ABZ da marca Royal Drog (95,0%) em comparação com ABZ da marca Curex (82,6%), o mais barato dos três. No entanto, as taxas de redução de ovos foram semelhantes para os três produtos (> 90%). O estudo concluiu que apesar de sua eficácia mais baixa, o produto mais barato Curex alcançou bons resultados no controle da morbidade por infecções de helmintos transmitidos pelo solo.

Assemelhando-se ao estudo anterior, o estudo 06 (BELEW et al., 2015), realizado na Etiópia, avalia a eficácia de duas marcas de ABZ, o ABZ Bendex (produzido na Índia) e o ABZ Ovis (produzido na Coreia do Sul), ambos adquiridos em farmácia comunitária privada em Jimma, Etiópia. Foi realizado ensaio clínico randomizado, cuja amostra contou com 388 crianças e adolescentes que tinham de 5 e 18 anos de idade. A comparação da eficácia entre as duas marcas mostrou um alto desempenho contra *A. lumbricoides* (Bendex: 98,7% e Ovis: 97,8%, $p = 0,64$) de ambas. Assim como não houve diferença significativa na contagem de redução de ovos entre Bendex (8.706 ovos por grama de fezes) e Ovis (7935, $p = 0,69$). O estudo demonstrou que ambas as marcas testadas garantem um excelente efeito contra a espécie *A. lumbricoides*.

Realizado na Indonésia, o sétimo estudo (LUBIS, PASARIBU, LUBIS, 2012), foi realizado com uma amostra composta por 229 crianças de escola primária (de idade não especificada) que foram positivos para *A. lumbricoides*. Dessas, 123 receberam uma dose única de 400 mg de ABZ e 106 receberam a dose única de 500 mg de MBZ. Embora ambos os fármacos tenham mostrado efeitos ovicidas insatisfatórios, ABZ de dose única apresentou melhor desempenho que o MBZ na esterilização de ovos de *A. lumbricoides*.

Diante dos estudos realizados, observou-se que a suplementação de vitamina A não diminui a taxa de reinfecção de *Ascaris lumbricoides*. O albendazol, de várias marcas, mostrou-se eficaz e no tratamento da ascaridíase e foi o fármaco mais investigado. O mebendazol, apesar de ser investigado

em apenas um estudo, apresentou resultados inferiores em relação ao albendazol. A dose de referência de Albendazol preconizada pela OMS (2013) é uma única dose de comprimido mastigável de 400 mg, ou meia dose (200 mg) para crianças de 1-2 anos. A recomendação para Mebendazol é de um comprimido de 500 mg. Espera-se uma taxa de redução de ovos $\geq 95\%$ para ambos os fármacos nas respectivas condições. Os estudos mostrados anteriormente apresentam resultados em concordância com os esperados pela OMS, assim como o estudo de Gyorkos (2013) no qual a eficácia de albendazol foi satisfatória para as infecções de *Ascaris lumbricoides* que obteve uma taxa de cura de 99,6% e taxa de redução de ovos de 99,8%, valores altos semelhantes aos encontrados nos estudos selecionados.

Impacto das Intervenções na Tricuríase

A tricuriase foi avaliada em nove dos dez estudos, dos quais, quatro (01, 02, 04 e 06) em associação com as outras geo-helmintíases e cinco (03, 05, 08-10) sem associações.

O estudo realizado na Malásia (AL-MEKHLAFI et al., 2014), com características descritas anteriormente para a doença ascaridíase, avaliou se a vitamina A apresenta efeito protetor também quanto a novas infecções de *T. trichiura*. 3 meses após a administração do suplemento vitamina A, a intensidade de *T. trichiura* foi de 38% e aos 6 meses 75%. E assim como para *A. lumbricoides*, a taxa de reinfeção, prevalência e intensidade foram altas e semelhantes aos níveis pré-tratamento. Sendo assim a suplementação não mostrou impacto positivo na taxa de reinfeção por *T. trichiura*.

O estudo 02 (ADEGNKA et al., 2014), realizado com 175 crianças de idades entre 4 e 14 anos, 3 doses de ABZ padrão foram necessárias para combater a infecção por *T. trichiura* e reduzir o número de ovos, mesmo assim a taxa de cura não chegou aos 85% esperado pelos pesquisadores que conduziram a pesquisa, chegando apenas a 83% e apresentou uma redução de ovos de 90%. Em comparação com os resultados da infecção do *A. lumbricoides*, o ABZ apresentou apenas um efeito fraco a moderado.

Diferente do estudo anterior, o estudo 03 (NAMWANJE; KABATEREINE; OLSEN, 2011) é um ensaio clínico randomizado controlado, realizado em Uganda, teve por objetivo comparar as eficácias de doses individuais e duplas de uma combinação de ABZ e MBZ com doses individuais e duplas de cada medicamento administrado isoladamente. Participaram da pesquisa 611 crianças de 5 a 14 anos de idade. Os participantes do estudo foram distribuídos aleatoriamente em seis grupos de tratamento: (1) dose única de ALB 400 mg; (2) dose única de MBZ 500 mg; (3) 2 doses de ALB 400 mg com intervalo de 8h entre as doses; (4) 2 doses de MBZ 500 mg com intervalo de 8h entre as doses; (5) ALB 400 mg + MBZ 500 mg; e (6) 2 doses de ALB 400 mg + 2 x MBZ 500 mg com intervalo de 8h entre as doses. Todos os esquemas testados de ALB e MBZ tiveram baixas taxas de cura contra *T. trichiura*, mas ambos os tratamentos combinados mostraram taxas de redução de ovos satisfatória 3 semanas após o tratamento. O estudo demonstrou que a combinação de ALB + MBZ oferecida em dose simples ou dupla é melhor do que cada fármaco administrado isoladamente no tratamento de *T. trichiura*. No entanto, mesmo os regimes de combinação de ALB + MBZ apresentaram baixas taxas de cura contra *T. trichiura*.

No estudo 04 realizado no Nepal (ALBONICO et al., 2007), quanto à eficácia dos medicamentos, os resultados das análises para *T. trichiura* mostraram taxas de diminuição de ovos significativamente mais baixas (63,2%) do ABZ Curex do que os outros medicamentos avaliados. Este estudo mostra que o custo-benefício de medicamentos utilizados em campanhas de desparasitação em massa não devem ser escolhidos com base em um único parâmetro de teste de qualidade.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado na Tanzânia (KNOPP et al., 2010), conforme descrito no estudo 05, analisa a eficácia da associação de MBZ + ivermectina, visto que a associação de ABZ com ivermectina mostra bons resultados quando comparados à eficácia limitada de ABZ ou MBZ em dose única frente à *T. trichiura*. As 548 crianças participantes do estudo, com infecção confirmada para tricuriase, foram divididas em 4 grupos aos quais foram administrados respectivamente: ABZ (400 mg) + placebo; ABZ + ivermectina (200 mg / kg); MBZ (500 mg) + placebo, e; MBZ + ivermectina (200 mg / kg). O estudo demonstrou que a associação com ivermectina melhora os resultados terapêuticos tanto ABZ como do MBZ contra *T. trichiura* e podem ser considerados para uso em programas de controle de geo-helmintos e gestão individual do paciente.

Realizado na Etiópia, o estudo 06 (BELEW et al., 2015) avalia a eficácia de duas marcas de ABZ, o ABZ Bendex e o ABZ Ovis no Nepal. Observou-se baixa eficácia de ambas contra *T. trichiura* (Bendex: 24,4% e Ovis: 20,4%, $p = 0,81$). Quanto à redução da taxa de ovos não houve diferença significativa ($p = 0,45$) entre Bendex (909 ovos por grama de fezes) e Ovis (769 ovos por grama de fezes). O estudo concluiu que ambas as marcas tiveram baixa eficácia contra tricuriase.

O estudo 08 (SPEICH et al., 2015) um ensaio clínico randomizado controlado, realizado na Tanzânia, teve como amostra 431 crianças, com idade entre 6 e 14 anos, infectadas com *T. trichiura*. Essas crianças foram alocadas aleatoriamente em um dos quatro grupos de tratamento: ABZ (400 mg) + ivermectina (200 ug / kg); ABZ (400 mg) + MBZ (500 mg); ABZ (400 mg) + Oxantel Pamoato (20 mg / kg); ou só o MBZ (500 mg). Os dados indicam que a associação de ABZ + Oxantel Pamoato apresentaram maior eficácia para o tratamento da infecção por *T. trichiura* devendo ser investigada mais a fundo de modo que possa ser considerada para programas de controle helmintíase transmitida pelo solo.

Assim como o estudo anterior o estudo 09 (SPEICH et al., 2012), um ensaio clínico randomizado controlado, duplo-cego, foi realizado na Tanzânia com 533 crianças, com idade de 7 a 15 anos, infectadas por *T. trichiura*. As terapias testadas foram a associação de nitazoxamida + ABZ, ABZ sozinho e nitazoxamida sozinho foram comparadas com um grupo que recebeu placebo. As taxas de cura contra *T. trichiura* foram muito baixas, independentemente do tratamento (nitazoxanida + ABZ, 16,0%; ABZ, 14,5%; e nitazoxanida, 6,6%). Taxas de redução de ovos foram de 54,9% para a combinação nitazoxanida + ABZ, 45,6% para o único ABZ, e 13,4% para o único nitazoxanida. Concluiu-se que a nitazoxamida não apresentou efeito relevante contra infecções de *T. trichiura* e que tanto o ABZ sozinho e a associação entre as duas drogas apresentam resultados muito fracos.

Também realizado na Etiópia, o estudo 10 (MEKONNEN et al., 2013) refere-se a um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia do ABZ (400 mg) e MBZ (500 mg), administrados em dose única durante 1 dia e por dois dias consecutivos, na diminuição da taxa de ovos de *T. trichiura*. A amostra foi composta de 385 crianças com alta intensidade (mais de 1000 ovos por grama de fezes) de *T. trichiura*. A média de idade foi de 11 anos (10,8 – 11,2). Catorze dias após o primeiro tratamento uma amostra de fezes por sujeito foi re-examinada. Os resultados encontrados mostram que as eficácias por meio de redução na contagem de ovos fecais (FECs) foram de 29,3%, 60,0%, 73,5% e 87,1% para ABZ dose única por 1 dia, MBZ dose única por 2 dias, ABZ dose única por 2 dias e MBZ dose única por 2 dias respectivamente. Conclui-se que ambas as drogas apresentam eficácia limitada contra *T. trichiura* e repetidas doses de MBZ são as mais eficazes.

A análise das intervenções avaliadas demonstrou que a tricuriase se mostrou resistente aos mais variados tratamentos. Verifica-se que fármacos como ivermectina e nitazoxanida foram avaliados para infecções por *Trichuris trichiura*. A OMS (2013) orienta que deve haver um percentual $\geq 50\%$ de taxa de redução de ovos tanto para albendazol quanto para mebendazol após a administração das doses de referência. Estes são os dois fármacos de referência no enfrentamento da tricuriase. Dos nove estudos analisados anteriormente sete estudaram a ação individual do albendazol no combate a tricuriase. Destes, apenas três (estudos 02, 09 e 10) apresentaram baixos valores de redução de ovos nas fezes no tratamento com dose única de albendazol. O mebendazol de mostrou menos eficaz que o albendazol no estudo 03, mas se mostrou mais eficaz nos estudos 05 e 10. Albendazol e mebendazol tiveram seus efeitos aumentados quando associados entre si (estudo 03), em associação com a ivermectina (estudo 05) e quando suas doses foram dobradas (estudo 10).

Impacto das Intervenções na Ancilostomíase

A ancilostomíase foi avaliada em quatro estudos (01, 02, 04 e 06) em associação com as outras geo-helmintíases. Não foram realizados estudos sobre a ancilostomíase na ausência de outra geo-helmintíase. A descrição das características dos estudos apresentados nesta categoria foi feita anteriormente para a doença ascaridíase.

O estudo realizado na Malásia (AL-MEKHLAFI et al., 2014), além de avaliar se a suplementação vitamina A apresenta efeito protetor quanto as novas infecções de *A. lumbricoides* e *T. trichiura*, investigou se tal efeito é observado também para os ancilostomídeos. Contudo, a taxa de reinfeção, prevalência e intensidade foram altas e semelhantes aos níveis pré-tratamento. Aos 3 meses, a intensidade de ancilostomídeos foi de 29% e aos 6 meses 42%. Sendo assim a suplementação não mostrou impacto positivo na taxa de reinfeção por ancilostomídeos.

Realizado com 175 crianças e adolescentes com idade entre 4 e 14 anos, o estudo 02 (ADEGNKA et al., 2014), demonstrou que duas doses de ABZ padrão foram necessárias para combater a infecção de ancilostomídeos e reduzir o número de ovos a uma taxa superior à 85% (taxa de cura de 92% e redução de 92% de ovos). Estadosefoi maior que a utilizada contra *A. lumbricoides* que respondeu eficientemente a apenas uma dose de ABZ e também da dose contra *T. trichiura*. Um tratamento com dose única de ABZ reduziu consideravelmente infecção *Ascaris lumbricoides*, mas teve apenas um efeito moderado sobre ancilostomíase e tricuriase. A opção de dose única pode ainda ser o regime preferido porque equilibra eficácia, segurança e harmonia durante a administração de medicamentos em massa, tendo em mente que casos assintomáticos de baixo nível de transmissão de helminto pode também ter efeitos benéficos.

Para as infecções por ancilostomídeos, testes realizados no estudo 04 (ALBONICO et al., 2007), no Nepal, mostraram que o ABZ GSK apresentou desempenho significativamente melhor do que os outros medicamentos avaliados, tanto em termos de cura (74,3% GSK, 53,3% Real Drog e 50,7% Curex) quanto taxa de diminuição de ovos (87,1% GSK, 80,8% Real Drog e 73,1% Curex). Este ensaio sugere que a dissolução é um parâmetro importante na avaliação da qualidade de drogas de formas sólidas orais, incluindo comprimidos mastigáveis.

O sexto estudo (BELEW et al., 2015) analisa, para as infecções por ancilostomídeos, o ABZ da marca Ovis foi mais eficaz do que o da marca Bendex, embora a diferença foi fracamente significativa (Bendex: 88,7% vs Ovis: 98,1%, $p = 0,05$). Quanto a redução da taxa de ovos de ancilostomídeos, não houve diferença significativa ($p = 0,79$) ABZ Bendex (355 ovos por grama de fezes) assim como Ovis (335 ovos por grama de fezes). O estudo mostrou que as diferenças encontradas quanto à eficácia das drogas estavam ligadas às diferenças no perfil de libertação do fármaco *in vitro*. Ressalta também a importância de avaliar a qualidade química e físico-química de drogas antes de realizar qualquer avaliação de eficácia em ensaios clínicos para garantir a eficácia terapêutica adequada e assim excluir vieses relacionados a má qualidade da droga.

Dos quatro estudos que investigam a ação de drogas contra ancilostomíase, o primeiro mostra que as intervenções com suplementação de vitamina A não diminui a taxa de reinfecção por ancilostomídeos. Os outros três estudos analisaram a eficácia de variações da posologia de albendazol com a comparação entre a eficácia de variadas marcas.

A OMS (2013) indica um percentual $\geq 90\%$ de taxa de redução de ovos para albendazol e $\geq 70\%$ para mebendazol como efeito da administração das doses de referência. No estudo 03, a taxa de redução de ovos só veio a ser adequada, em relação ao valor preconizado pela OMS, com a administração de 2 doses de albendazol. As três drogas testadas no estudo 04 tiveram desempenho menor que 90%. No estudo 06 a marca Ovis teve desempenho melhor que que Bendex, sendo que este último não alcançou os 90% de taxa de redução de ovos. Nenhum dos estudos analisou a utilização de mebendazol sozinho ou a associação de fármacos para a intervenção na ancilostomíase.

CONCLUSÕES

Os trabalhos apresentados mostram que entre os ensaios clínicos randomizados dos últimos 10 anos não há padrão de definição do perfil das amostras estudadas, bem como da quantidade de indivíduos que as compõem, nem de faixa etária estudada mesmo havendo a totalidade de estudos com crianças. Além do mais, não foram encontrados estudos brasileiros acerca da temática investigada, no período selecionado para a pesquisa proposta.

Os estudos acerca das geo-helmintíases podem acontecer analisando-as sozinhas ou isoladas. Dentre os dez apresentados, a maioria investigou a espécie *T. trichiura* sozinha. Não foram encontrados estudos que investigassem a ancilostomíase isoladamente indicando a necessidade da realização de estudos com esta parasitose.

Quanto à eficácia dos fármacos estudados, observou-se que a utilização de vitamina A não se mostrou eficaz na redução das taxas de reinfecção de geo-helminthos. ABZ se mostrou mais eficaz no tratamento de *A. lumbricoides* e menos eficaz contra os ancilostomídeos e *T. trichiura*. O *T. trichiura* se mostrou significativamente resistente a vários tratamentos. Fármacos como ivermectina e nitazoxanida foram avaliados apenas para a tricuriase, sendo necessários estudos referentes as demais geo-helmintíases. A Nitazoxanida não apresentou importantes impactos sobre a infecção por

T. trichiura, sugerindo que novos anti-helmínticos sejam desenvolvidos para combater eficientemente a tricuriase.

Os ensaios clínicos são úteis para o desenvolvimento e seleção de drogas e procedimentos no enfrentamento de geo-helmintíases intestinais. Todavia, são escassas as publicações acerca da temática investigada. Sendo, portanto, necessárias novas pesquisas sobre tratamento de geo-helmintíases, em particular a nível nacional.

REFERÊNCIAS

- ADEGNIKA, A. A. et al. Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single- versus repeated-dose albendazole to treat *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, and hookworm infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2535-2540, may 2014.
- ALBONICO, M. et al. Comparative study of the quality and efficacy of originator and generic albendazole for mass treatment of soil-transmitted nematode infections in Nepal. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, p. 454-460, 2007.
- AL-MEKHLAFI, H. M. et al. Does vitamin A supplementation protect schoolchildren from acquiring soil-transmitted helminthiasis? A randomized controlled trial. **Parasites & Vectors**, v. 7, n. 367, aug. 2014.
- ANDRADE, E. C. et al. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Rev. APS**, Juiz de Fora, MG, v. 13, n. 2, p. 231-240, abr./jun. 2010.
- BELEW, S. et al. Assessment of efficacy and quality of two albendazole brands commonly used against soil-transmitted helminth infections in school children in Jimma Town, Ethiopia. **PLoS Negl Trop Dis**, v.9, n.9, 15 p. 2015.
- BETHONY, J. et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. **Lancet**, v. 367, p. 1521–1532, mai. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. **Informe Técnico da Campanha Nacional de Hanseníase e Geohelmintíases**. Brasília, fev. 2013.
- BRAZ, A. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. **Rev Bras Reumatol**, v. 55, n. 4, p. 368-380, 2014.
- COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 2, p. 146-151, 2005.
- COUTINHO, E. S. F.; HUF, G.; BLOCH, K. V. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1189-1193, 2003.
- HOTEZ, P. J. et al. The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 2, n. 9, e-300, p. 1-11, sep. 2008.
- JUNI, P.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M. Assessing the quality of controlled clinical trials. **BMJ**, v. 323, n. 7, jul. 2001.
- KNOPP, S. et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against *Trichuris trichiura*: a randomized controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 12, p. 1420-1428, 2010.
- LUBIS, I. N. D.; PASARIBU, S; LUBIS, C. P. Current status of the efficacy and effectiveness of albendazole and mebendazole for the treatment of *Ascaris lumbricoides* in North-Western Indonesia. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n. 8 p. 605-609, ago. 2012.
- MEKONNEN, Z. et al. Efficacy of different albendazole and mebendazole regimens against heavy-intensity *Trichuris trichiura* infections in school children, Jimma Town, Ethiopia. **Pathogens and Global Health**, v. 107, n. 4, p 207-209, 2013.

NAMWANJE, H.; KABATEREINE, N. B.; OLSEN, A. Efficacy of single and double doses of albendazole and mebendazole alone and in combination in the treatment of *Trichuris trichiura* in school-age children in Uganda. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, p 586-590, 2011.

NASR, A. N. et al. Towards an effective control programme of soil-transmitted helminth infections among Orang Asli in rural Malaysia. Part 1: Prevalence and associated key factors. **Parasites & Vectors**, v. 6, n. 27, 12 p. jan. 2013.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Entendendo Ensaio Clínico Randomizados. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 4, p. 176-180, 2010.

RIBEIRO, R. P. et al. O adoecer pelo trabalho na enfermagem: uma revisão integrativa. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 495-504, abr. 2012.

SANTIAGO, A. C.; GAGLIANI, L. H. Estudo da prevalência de enteroparasitas em areia de praia no município de São Vicente-SP, **Brasil Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 8, n. 15, jul./dez. 2011.

SOUZA, R. F. **O que é um estudo clínico randomizado?** Medicina, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

SPEICH, B. et al. Efficacy and safety of albendazole plus ivermectin, albendazole plus mebendazole, albendazole plus oxfentel pamoate, and mebendazole alone against *Trichuris trichiura* and concomitant soil-transmitted helminth infections: a four-arm, randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, 2015.

SPEICH, B. et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide, Albendazole, and Nitazoxanide-Albendazole against *Trichuris trichiura* Infection: a randomized controlled trial. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 6, e. 1685, 8 p. 2012.

WHO, World Health Organization. **Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases**. Geneva, Switzerland. 2013a.

WHO, World Health Organization. UNICEF. **Progress on sanitation and drinking-water - 2013 update**, 40 p. 2013b. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81245/1/9789241505390_eng.pdf. Acesso em 21 de dez. 2015.