

EXPERIÊNCIAS COM UM NÓVO ANTIHELMÍNTICO — TRICLORO-FENOL PIPERAZINA (CI — 416) — NO TRATAMENTO DA ANCILOSTOMÍASE, ASCARIDÍASE E TRICURIÁSE (*)

Léa Camillo-Coura (**1), Heleno Tinoco de Carvalho (**), Cléber Florêncio (***), Hugo Americano do Brasil (****) e José Rodrigues da Silva (*****)

Os autores apresentam os resultados do ensaio terapêutico de um novo antihelmíntico, o triclorofenolpiperazina (CI-416), sobre Ascaris lumbricoides, ancilostomídeos e Trichuris trichiura.

Diversos esquemas terapêuticos foram ensaiados, visando avaliar a tolerância e eficácia da droga.

Concluem os autores, em vista dos resultados apresentados, ser o CI-416 um antihelmíntico eficaz para o tratamento da ascaridíase e da ancilostomíase, especialmente quando utilizadas as doses de 2 a 3 g/dia pelo período de 4 dias consecutivos e 50 mg/kg e 80 mg/kg/dia durante 3 a 4 dias. A dose única de 3 a 5 g promoveu resultados significativos, especialmente se considerada a redução da carga parasitária.

A tolerância ao medicamento pode ser considerada boa, principalmente quando empregadas doses de 2 a 3 g ao dia e mesmo a dose única de 3-5 g; em nenhum caso se tornou necessária a interrupção do curso terapêutico.

O poliparasitismo intestinal constitui um dos mais freqüentes problemas médico-sanitários nas regiões tropicais e sub-tropicais, especialmente nas zonas rurais, onde as condições sócio-econômicas facilitam a disseminação de enteroinfecções parasitárias, principalmente daquelas transmitidas pelo solo; não obstante, em nosso meio, mesmo nas zonas urbanas e em indivíduos com boas condições higiênicas, o parasitismo intestinal é fato relativamente freqüente, como demonstram Ferreira e cols (3) e Pessoa (7).

Nestas condições, justificam-se os estudos realizados com a finalidade de combater, com uma mesma droga, o maior número possível de enteroparistas; grande número de medicamentos vem sendo ensaiado neste sentido, nenhum preenchendo, até o presente, os requisitos indispensáveis a um poliantihelmíntico ideal.

Experimentações animais realizadas por Thompson e cols (10) sugeriram a eficácia de um novo sal da piperazina — o bis 2,4,5 triclorofenol-piperazina, contendo 17,8% de piperazina e 82,2% de triclorofenol, sintetizado nos Laboratórios Parke-Davis por Short e Elslager (9).

Trata-se de um antihelmíntico com propriedades similares às do hexilresorcinol: irrita as mucosas da boca e do trato gastrointestinal, o processo inflamatório manifestando-se exclusivamente por eritema e edema das mucosas, sem o desenvolvimento de

ulcerações; também como com o hexilresorcinol, testes «in vitro» mostraram que a droga age direta e rapidamente sobre os vermes, possivelmente necrotizando e paralisando-os e não simplesmente diminuindo-lhes a postura, matando a uma concentração de 1.000 g/ml ascarídeos do porco, no período de 8 minutos. Seu espectro de ação é, todavia, como foi evidenciado em animais de laboratório, mais amplo que o do hexilresorcinol, provavelmente devido ao seu conteúdo em piperazina e à possibilidade de sua molécula fenólica atingir maior extensão do trato gastrointestinal pela dissociação do sal,

Quanto à toxicidade aguda em animais, quando administrado a ratos na dose de 1.000 mg/kg de peso, não produziu sinais de intolerância significativos; entretanto as doses de 3.000 mg/kg foram letais. Em camundongos, doses de 550 e 750 mg/kg foram razoavelmente bem toleradas, enquanto doses de 1.000 mg/kg causaram incoordenação severa e depressão, manifestações que, nos animais que sobreviveram, persistiram por 18 horas. Cães, destinados ao estudo da toxicidade crônica, receberam a dose diária de 200 mg/kg por um período de 47 dias, num total de 66 doses, apresentando, à autópsia, moderada vacuolização hidrópica das células hepáticas, alteração contudo reversível.

Experiências relativas à toxicidade no homem foram realizadas em 24 adultos do sexo

(*) Trabalho da Cadeira de Clínica de Doenças Infectuosas e Parasitárias da F.M. da U.F.R.J., em colaboração com o DNERu, M.S. Apresentado em parte na Jornada de Debates da Soc. Bras. de Med. Trop. realizada em Ribeirão Preto, São Paulo, em nov. de 1962, sob o título "Antihelmínticos polivalentes".

(**) Assistentes; bolsistas do Conselho de Pesquisas da U.F.R.J. (1) D.C.M.T. (Lond.).

(***) Assistente.

(****) Chefe do Setor Jacarepaguá, Circunscrição Guanabara (DNERu).

(***** Professor catedrático.

masculino, alguns recebendo doses diárias de 3,0 g pelo período de 4 dias; os sintomas de intolerância mais freqüentemente observados foram alteração na consistência das fezes e dor abdominal, em nenhum caso ocorrendo parafeitos de maior importância (5).

Desde os trabalhos iniciais, o tetracloroetileno-piperazina se vem mostrando um polianthelmíntico de relativo valor, principalmente no tratamento de infecções pelo *Ascaris lumbricoides* e por ancilostomídeos.

Wagner, em 1961 (11), na Etiópia, obteve cura de 7 entre 8 pacientes portadores de ancilostomose, administrando uma dose total média de 7,6 g; 23 pacientes infectados por *Ascaris lumbricoides* receberam a dose média total de 6,5 g, 20 deles apresentando cura parasitológica; o medicamento foi administrado sob a forma de drágeas e a dose total distribuída de 1 a 5 dias. Doses únicas de 3 g foram insuficientes para determinar número significativo de curas. Além destes resultados sobre *Ascaris lumbricoides* e ancilostomídeos, Wagner também observou bons resultados no tratamento do *Strongyloides stercoralis* e do *Oxiurus vermicularis*; em relação ao parasitismo por *Trichuris trichiuris*, os resultados foram, entretanto, insatisfatórios.

Posteriormente, Burnett & Wagner (1), ainda em 1961, trabalhando em Nyasaland e usando 5 diferentes esquemas terapêuticos, confirmaram os resultados obtidos inicialmente por Wagner, na Etiópia; não observaram manifestações de intolerância de importância, mesmo com os esquemas em que foram empregadas doses de 3 a 4 g ao dia pelo período de 1 a 5 dias. Acentuam os autores a maior eficácia do CI-416 sobre *Ascaris lumbricoides* que sobre os ancilostomídeos, embora no último caso tenham obtido elevada redução do número de ovos nas fezes, ao lado, no entanto, de cura parasitológica não muito significativa evidenciada pelo exame de fezes de 1 a 10 semanas após o tratamento.

Animados por estas experiências e pelos resultados de Wagner (11) e Burnett & Wagner (1), que pela primeira vez empregaram o medicamento no tratamento de enteroparasitos humanos, iniciamos, em 1962, uma tentativa terapêutica em nosso meio, a fim de testar sua eficácia e tolerância.

Mais tarde, Waks (19), em experimentação realizada na Argentina, ensaiou a droga em 30 portadores de ancilostomídeos; 14 receberam a dose única de 40 a 60 mg/kg,

com cura de 79%, e 16, a dose total de 65 a 80 mg/kg em dois dias consecutivos, com cura de 44%. A administração ao primeiro grupo de uma segunda dose quinze dias após a primeira elevou o percentual de cura para 93%. De treze pacientes também portadores de *Ascaris lumbricoides*, doze obtiveram cura. O medicamento foi empregado em cápsulas de gelatina mole, não havendo referências a parafeitos de importância.

Também os trabalhos de Peña-Chavarria & cols. (6), em Costa Rica, mostraram a eficácia do CI-416; empregando cápsulas de gelatina mole no tratamento de 40 pacientes hospitalizados, em esquemas terapêuticos de 50 mg/kg (dose única), 60-70 mg/kg (dose única) e 50 mg/kg ao dia durante 2 dias consecutivos, obtiveram resultados bastante satisfatórios, mesmo com o emprego da dose única de 50 mg/kg, com cura de 8 entre 10 casos de ancilostomíase e 3 entre 7 casos de ascariíase. As doses únicas de 70 mg/kg e as doses de 50 mg/kg/dia durante 2 dias produziram algumas manifestações de intolerância, principalmente vômitos, e os resultados que propiciaram não foram apreciavelmente superiores aos obtidos com as doses únicas de 50 e 60 mg/kg, melhor toleradas. Assinalam os autores resultados significativos em relação ao *Trichuris trichiura*, com redução média do número de ovos nas fezes variando de 16 a 80% nos diferentes esquemas empregados.

Pesquisas realizadas por Wagner & Anderson (12) na Nigéria, tratando 158 casos infectados na sua maioria por *Ascaris lumbricoides*, com 29 casos de infecção por ancilostomídeos, mostraram a eficácia do triclorofenol-piperazina, principalmente quando empregadas as doses de 50 mg/kg/dia em dois dias consecutivos ou com intervalo semanal.

As experiências de Grant & cols. (4), na Jamaica, comparando diferentes antihelmínticos no tratamento de várias parasitoses intestinais humanas, não confirmam, entretanto, os achados dos demais autores citados no que se refere à eficácia do triclorofenol-piperazina, notando estes autores ser o medicamento menos ativo que o befênio, no que se refere a ancilostomídeos, e que o citrato de piperazina, em relação à ascariíase.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho baseia-se no estudo de 274 pacientes (num total de 323 tratamentos) provenientes dos ambulatórios e enfermarias do Serviço, de Chácaras em Jaca-

repaguá (atendidos pelo DNERu) e da Fundação Romão Duarte, orfanato que abriga crianças e adolescentes; 139 eram de raça branca e 135 negros (incluindo pretos e mulatos); 154 crianças e 120 adultos, o período etário compreendido entre 2 e 52 anos; 132 pacientes eram do sexo feminino e 142 do masculino.

O diagnóstico parasitológico das fezes foi feito, na grande maioria dos casos, empregando-se o método de sedimentação de Hoffman-Pons-Janer, complementado pela contagem de ovos pelo método de Stoll; alguns poucos foram diagnosticados através de coproscopias pelo método do MIFC, em fezes recolhidas pelo período de 3 dias consecutivos. A infecção por ancilostomídeos esteve presente em 182 pacientes; 221 mostravam-se parasitados pelo *Ascaris lumbricoides* e 207 pelo *Trichuris trichiura*; a associação parasitária *Ascaris-ancilostomídeo* foi achado freqüente, observada em 47,1% (129) dos entermos.

O controle de cura foi realizado pelo método de Hoffman-Pons-Janer, também complementado pela contagem de ovos pelo método de Stoll, no intervalo de 7 a 20 dias após a terapêutica; procuramos realizar um mínimo de duas coproscopias após tratamento de cada caso, mas, por ser a presente casuística proveniente em parte de ambulatório, esta conduta não foi seguida em alguns pacientes, dos quais consideramos uma única coproscopia de controle dentro do período máximo de 20 dias após a terapêutica. Em um grupo de 27 fizeram-se, antes e após o tratamento, hemogramas, exames de urina e, em alguns casos, provas funcionais hepáticas, visando avaliar condições de toxicidade do medicamento.

O produto foi administrado por via oral sob a forma de drágeas açucaradas (dosadas a 250 mg na substância), cápsulas de gelatina dura (a 250 mg), e cápsulas de gelatina mole numa solução de 5% em polietileno glicol 400 (a 100 e 250 mg), na maioria das vezes em jejum, e em um pequeno grupo acompanhado por um copo de leite açucarado.

Os pacientes foram distribuídos em vários grupos e submetidos a diferentes esquemas de tratamento de modo a determinar as melhores condições de eficácia e tolerância, como se encontra exposto no Quadro I.

Deve-se assinalar que a soma dos números distribuídos pelos diferentes esquemas não corresponde ao número global de doentes em que o produto foi ensaiado, já que alguns casos foram tratados sucessivamente por diversos esquemas; por outro lado, este número também não corresponde ao total de tratamentos, pois certos pacientes foram tratados por mais de uma oportunidade com um mesmo esquema terapêutico.

Os pacientes incluídos nos esquemas A e B receberam drágeas açucaradas; os demais fizeram uso de cápsulas de gelatina mole; os que foram tratados com CI-416 em cápsulas de gelatina dura não se acham referidos na presente casuística por terem sido estas cápsulas eliminadas «in natura» na maioria das vezes, não havendo, portanto, liberação das substâncias ativas no interior do trato gastrointestinal.

Com relação à tolerância medicamentosa, dedicamos especial atenção àquelas relativas ao aparelho digestivo, sendo a grande maioria dos pacientes minuciosamente investigada neste sentido.

QUADRO I
ESQUEMAS TERAPEUTICOS ENSAIADOS

Esquema	Dose diária	N.º dias trat.	N.º pacientes tratados
	2-3g (adultos)		
A	0,5-2g (crianças)	4	78
B	3-5g	1	46
C	20-30mg/kg	2	20
D	50 mg/kg	1	39
E	50 mg/kg	2	20
F	50 mg/kg	4	18
G	80 mg/kg	3	12
H	100 mg/kg	2	9
I	2-4g	2	26
J	50 mg/kg	1+2 (sete dias após)	19
K	2-4g	2+1 (dez dias após)	10

QUADRO II

ESTUDO COMPARATIVO DOS DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ENSAIADOS COM O TRICLOROFENOL-
PIPERAZINA NO TRATAMENTO DE ANCILOSTOMÍDEOS, ASCARIS LUMBRICOIDES E TRICHURIS TRICHIURA

APRESENTAÇÃO	ESQUEMA	Nº CASOS	ANCILOSTOMÍDEOS							ASCARIS LUMBRICOIDES							TRICHURIS TRICHIURA						
			Nº TRA- TAMENTO		Nº OVOS/ML FEZES		% DE REDUÇÃO			Nº TRA- TAMENTO		Nº OVOS/ML FEZES		% DE REDUÇÃO			Nº TRA- TAMENTO		Nº OVOS/ML FEZES		% DE REDUÇÃO		
			LIMITES	MÉDIA	100	99-75	74-50	Nº CASOS	LIMITES	MÉDIAS	100	99-75	74-50	Nº CASOS	LIMITES	MÉDIA	100	99-75	74-50				
DRÁGEAS	A	55	62	200-48300	2321	74,2	8,1	8,1	64	68	200-66000	16834	77,6	12	5,2	80	89	200-16000	1979	7,2	17,3	7,2	
	B	43	50	200-76700	5380	54	20	14	22	27	600-85800	7384	48	33	11	24	31	200-30000	3760	10	13	6,4	
CÁPSULAS DE GELATINA MOLE	C	10	10	300-11200	2100	30	10	10	11	12	900-15700	5335	8,3	8,3	16,7	9	10	300-3200	1330	-	-	-	
	D	25	25	300-10500	1908	20	4	8	37	37	100-48600	7649	19	11	17	31	31	800-19000	2800	13	3	-	
	E	9	9	100-8300	1570	44	-	-	18	18	400-95100	13387	11	17	22	18	18	600-15000	2822	11	28	11	
	F	7	7	200-2800	800	85	-	-	12	12	400-40000	7516	8,3	8,5	8,5	12	12	200-15000	2300	8	16	8	
	G	5	5	200-2000	840	100	-	-	9	9	600-40000	6327	88	-	-	10	10	200-12600	3860	40	20	-	
	H	9	9	900-2000	1544	55,5	44	-	9	9	900-14000	3511	22	44	22	8	8	1100-4200	1825	25	-	12,5	
	I	10	10	500-1500	840	80	10	10	24	24	400-8400	2300	20,8	16,8	37,5	22	22	200-3500	1758	4,5	9	13,5	
	J	19	19	900-2900	1715	63,1	-	26,5	19	19	1500-3900	2526	15,7	15,7	42,3	17	17	900-2900	1656	5,8	-	35,2	
	K	4	4	200-1700	300	75	-	25	9	9	400-7300	2311	58,6	33,5	11,1	10	10	300-1400	530	-	-	10	

RESULTADOS

Pela análise do Quadro II, observamos que, em relação à infecção por ancilostomídeos, o número médio de ovos eliminados por grama de fezes variou de 500 a 5.380, nos diferentes esquemas terapêuticos, com os valores limite de 100 e 76 700. Com os esquemas A, F, G, I e K obtiveram-se resultados satisfatórios em relação ao número de curas parasitológicas, com percentagem de cura de 74,2, 85, 100, 80 e 75% respectivamente. Resultados significativos, considerando os esquemas em que houve redução numérica de ovos nas fezes igual ou superior a 50% em 50% ou mais dos casos tratados, foram obtidos com a grande maioria dos esquemas terapêuticos ensaiados, excetuando-se aqueles em que o triclorofenol foi empregado na dose diária de 50 mg/kg/dia durante um ou dois dias consecutivos; também no que se refere à cura parasitológica estes esquemas não condicionaram resultados apreciáveis, especialmente quando a dose de 50 mg/kg/dia foi empregada em um só dia.

Com referência ao parasitismo pelo *Ascaris lumbricoides*, em que os valores limite de infecção foram de 100 e 95 100 ovos por grama de fezes — valores médios variando de 2 311 a 16 834 — os esquemas A, F e G foram os que apresentaram melhores resultados, com negatificação dos exames de fezes para *Ascaris lumbricoides* em 77,6, 83 e 88% respectivamente. Redução significativa do número de ovos nas fezes foi observada empregando 8 dos diversos esquemas ensaiados, com exceção de C, (20 a 30 mg/kg/dia durante 2 dias consecutivos) e D e E (50 mg/kg/dia durante 1 e 2 dias, respectivamente).

Os resultados obtidos no tratamento do *Trichuris trichiura* foram precários, já que boa redução do número de ovos nas fezes foi obtida com os esquemas E e G, unicamente. Não houve dados significativos quanto à cura parasitológica com qualquer das séries instituídas, sendo os melhores resultados os do esquema G, em que se curaram 4 dos 10 tratados.

Com relação à associação parasitária *Ascaris lumbricoides*-ancilostomídeos, o medicamento, quando empregado em drágeas, na dose diária de 0,5 a 2 g para crianças e 2 a 3 g para adultos, durante 4 dias, curou 27 de 38 casos tratados, com redução numérica de 50 a 99% dos ovos nas fezes ocorrendo em 18,6% dos casos restantes. A dose diária única de 3 a 5 g também proporcionou

resultados bastante satisfatórios no que se refere à associação parasitária, com cura de 54,5% de 22 casos de infecção por *Ascaris lumbricoides*, de 41,5% dos casos parasitados por ancilostomídeos e de 31,2% de ambos os parasitos (Quadro III).

As manifestações de intolerância ao CI-416 encontram-se relacionadas no Quadro IV. Náuseas e vômitos ocorreram com o emprego do medicamento em qualquer dos esquemas terapêuticos ensaiados, sendo mais intensas e freqüentes quando administradas as doses de 50 mg/kg/dia durante 4 dias e 80 mg/kg/dia durante 3 dias. Doses de 2 a 4 g durante 2 dias, utilizando-se a apresentação de cápsulas de gelatina mole, produziram náuseas em 47,6% e vômitos em 53,8% dos 26 casos tratados. Fezes amolecidas observaram-se com os esquemas A e I e alguns pacientes acusaram dor abdominal, manifestação, no entanto, relativamente incomum. Mencionaram-se, ainda, astenia, tonteiras, disúria, fezes líquidas, cefaléia, meteorismo, nervosismo e mal-estar, manifestações, no entanto, de pouca importância e referidas ocasionalmente. Em nenhum caso tornou-se necessária a interrupção do curso terapêutico, mesmo naqueles que receberam a dose diária de 80 ou 100 mg/kg/dia.

Nos 27 pacientes em que se realizaram exames laboratoriais visando a avaliar a toxicidade de triclorofenol-piperazina, todos incluídos no esquema A de tratamento, portanto submetidos ao tratamento com drágeas, não se observaram alterações que fizessem supor manifestações tóxicas da droga. Em 18 casos houve nítida melhora dos valores da hematimetria e da hemoglobimetria, independente de terapêutica marcial; em 15 observamos também, após a terapêutica, uma queda com tendência à normalização na contagem relativa dos eosinófilos. Os exames de urina e as provas funcionais hepáticas mantiveram-se dentro dos limites normais.

COMENTARIOS E CONCLUSÕES

Os dados da presente investigação, ensaiando grande número de esquemas terapêuticos, evidenciaram resultados bastante satisfatórios quanto à cura parasitológica da ancilostomíase e da ascaridíase, quer com o emprego do produto em drágeas, quer em cápsulas de gelatina mole.

Os resultados conseguidos com os esquemas A, F e G, em que se utilizaram respectivamente as doses de 2 a 3 g para adul-

QUADRO III

AÇÃO DO TRICOROFENOL-PIPERAZINA SOBRE A ASSOCIAÇÃO PARASITÁRIA
ASCARIS LUMBRICOIDES — ANCILOSTOMÍDEOS

Esquema Terapêutico	N.º de casos	Ancilostomídeos			Ascaris			Associação		
		% de redução do n.º ovos/ml fezes			% de redução do n.º ovos/ml fezes			% de redução do n.º ovos/ml fezes		
		100	99-75	74-50	100	99-75	74-50	100	99-75	74-50
A	38	77.5	7.9	2.6	86.9	7.9	2.6	71	13.4	5.2
B	22	41.5	22.2	18.1	54.5	31.8	22.4	31.8	27.3	31.8
C	9	55.6	11.1	11.1	11.1	—	11.1	11.1	—	11.1
D	24	16.6	4.1	8.3	20.8	4.2	25	4.1	—	4.1
E	7	42.8	—	—	14.2	—	28.4	14.2	—	—
F	4	100	—	—	100	—	—	100	—	—
G	2	100	—	—	100	—	—	100	—	—
H	9	55.5	44.5	—	22.2	44.4	22.2	22.2	44.4	22.2
I	8	75	12.5	12.5	25	37.5	—	25	37.5	—
J	19	63.1	—	26.2	15.7	15.7	36.8	15.7	10.6	36.8
K	3	66.7	33.3	—	66.7	—	33.3	66.7	33.7	—

QUADRO IV

MANIFESTAÇÕES DE INTOLERANCIA

T i p o	Esquemas Terapêuticos											
	%	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Náuseas	16.6	13			8	10	61	91	44	57.6	5.3	50
Vômitos	12.8	17.4	20		12	10	61	91	44	53.8	5.3	30
Fezes moles	11.5									3.8		
Dor abdom.	20.5	4.3			4					3.8		
Tonteadas	16.6				4							
Mal-estar	7.8											
Asténia	3.8											
Disúria	5.1											
Meteorismo	2.5				4							
Cefaléia	1.2											
Nervosismo	1.2											
Fezes líq.	3.8											
TOTAL CASOS		51.2	35	10	16	10	61	91	44	65.3	5.3	50

tos pelo período de 4 dias e 50 mg/kg e 80 mg/kg ao dia durante 3 a 4 dias, foram os melhores, considerando a cura da infecção por *Ascaris lumbricoides* e por ancilostomídeos; deve-se assinalar, além do mais, que os casos mais densamente infectados foram tratados pelo esquema A; os dois últimos esquemas citados produziram, no entanto, manifestações de intolerância do tipo de náuseas e vômitos com relativa freqüência. Contrariando os resultados de Peña-Chavarria (6), observamos que as doses de 50 mg/kg ao dia foram mais eficazes quando administradas por um período mais prolongado e que as doses de 80 mg/kg ao dia durante 3 dias consecutivos curaram os 5 casos de ancilostomíase tratados e 88% dos casos de ascaridíase, embora náuseas e vômitos fossem referidos, no entanto, pela grande maioria dos pacientes submetidos a estes esquemas terapêuticos.

Mesmo quando usado na dose única de 3,5 g e, neste caso, indicado para tratamento em massa, o CI-416 mostrou, corroborando os resultados assinalados por Waks (13) e Peña-Chavarria (6), boa atividade contra ancilostomídeos e ascarídeos, reduzindo significativamente o número de ovos em respectivamente 88 e 92% dos casos tratados, com cura de 26 entre 50 casos de ancilostomíase e de 17 entre 27 de ascaridíase. A tolerância ao medicamento pode ser considerada boa com este esquema terapêutico, já que ocorreram náuseas em unicamente 13% dos casos, vômitos em 17,4% e dor abdominal em 4,3%.

Não parece haver, pois, acentuada vantagem no aumento das doses, exceto se considerarmos os casos de tratamentos individuais, já que a dose única de 3-5 g proporcionou bons resultados, principalmente quanto à redução da carga parasitária, condição indispensável ao êxito das campanhas de tratamento em massa.

Comparando estes resultados com os obtidos com o emprego de Alcopar em grânulos ou em microcomprimidos, podemos afirmar que o triclorofenol-piperazina, considerando os melhores resultados assinalados, mostrou-se mais eficaz que o hidroxinaftoato de befênio no tratamento da ascaridíase e da ancilostomíase (8,2), mesmo quando esta droga foi empregada pelo período de 3 dias consecutivos; a tolerância ao befênio foi, no entanto, sempre superior à observada com os diferentes esquemas terapêuticos ensaiados com o CI-416.

Resultados superiores aos obtidos com o CI-416 foram aqueles que tivemos no tratamento da ancilostomíase com o tetracloroetileno, na dose única de 0,2 ml/kg de peso, máximo de 5 ml (2); por outro lado, o CI-416 mostrou-se melhor tolerado que o tetracloroetileno, exceto quando empregado em doses superiores a 50 mg/kg/dia ou em esquemas empregando esta mesma dose por período mais prolongado.

Com relação ao tratamento da ascaridíase, nossa experiência permite dizer que, dentre os sais de piperazina habitualmente empregados, o citrato de piperazina, na dose única de 100 mg/kg de peso, condicionou maior número de curas que as obtidas com o CI-416 na dose única de 3-5 g; já o número de curas conseguidas com os esquemas A, F e G, administrando-se o medicamento durante 3 ou 4 dias, pode ser considerado superior aos resultados dos sais de piperazina administrados em dose única, mesmo quando utilizada a piperazina na dose de 150 mg/kg (dados não publicados).

Em relação ao parasitismo pelo *Trichuris trichiura*, o triclorofenol-piperazina mostrou-se praticamente ineficaz, como praticamente a totalidade das drogas até hoje ensaiadas, mesmo quando administrado em esquemas terapêuticos prolongados (4 dias) ou em doses diárias bastante elevadas (100 mg/kg).

Finalizando, os resultados obtidos com o triclorofenol-piperazina no tratamento da ancilostomíase, ascaridíase e tricuriase confirmam aqueles assinalados pela maioria dos autores quanto à eficácia e tolerância da droga. O triclorofenol-piperazina mostrou-se não somente capaz de promover bons índices de cura radical, como também de reduzir significativamente a carga parasitária de *Ascaris lumbricoides* e de *Ancylostomidae* nos pacientes tratados; neste sentido, pode ser empregado visando a reduzir a transmissão da infecção por *Ascaris lumbricoides* e ancilostomídeos em determinadas zonas, assim interferindo decisivamente na cadeia epidemiológica destas parasitoses. Ainda sob este aspecto, no entanto, os resultados obtidos com a piperazina e o tetracloroetileno administrados em dias sucessivos nos parecem superiores, de modo que, em campanhas de massa, acreditamos ser esta associação medicamentosa a mais indicada até o momento para o tratamento destas parasitoses, como assinalamos em trabalho anterior (2).

S U M M A R Y

The authors present the results of trials carried out with trichlorophenol piperazine (C-416) in the treatment of *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostomidae* and *Trichuris trichiura* infections.

Several therapeutic schedules were tried in order to evaluate tolerance and efficacy of the drug.

CI-416 proved to be a valuable *antihelminthic* in the treatment of *Ascaris lumbricoides* and hookworms, specially when given in doses of 2-3 g daily for 4 days and 50 and 80 mg/kg/body weight daily for 3 to 4 days. Good results were obtained with a single dose of 3-5 g, specially regarding the worm burden reduction.

Tolerance to the drug was relatively good; none therapeutic course had to be interrupted even with daily doses of 80-100 mg/kg/body weight.

BIBLIOGRAFIA

1. BURNETT, H.S. & WAGNER, E.D. — Trichlorophenol piperazine salt in the treatment of *Ascaris*, Hookworm, *Trichuris* and *Strongyloides*. *Antibiotics & Chemotherapy*. New York, 11: 698-704, 1961.
2. CAMILLO-COURA, LÉA; CARVALHO, H.T.; FLORENCIO, C.; BRASIL, H.A. & RODRIGUES DA SILVA, J. — O hidroxinaftoato de befênio (pellets) no tratamento de algumas parasitoses intestinais humanas. *O Hospital*, 69: 981-989, 1966.
3. FERREIRA, L.F.; NEGRISOLI, D.; BRASIL, H.A.; ALONSO D.; COUTINHO, S. & RODRIGUES DA SILVA, J. — Incidência de enteroparasitoses em diferentes grupos populacionais do Estado da Guanabara. *J. Bras. Med.*, 6: 258-269, 1962.
4. GRANT, L.S.; BECK, J.W.; CHEN, W.N. & BELLE, E.A. — A survey of parasitic infection in two communities in Jamaica and a drug trial on positive cases. *West Indian Med. J.*, 12:185-189, 1963.
5. PARKE-DAVIS LABORATORY — Basic research summary of Trichlorophenol piperazine salt.
6. PEÑA-CHAVARRIA, A.; LIZANO, CECILIA; COURTNEY, K.O. & THOMPSON, P.E. — The effects of trichlorophenol piperazine in patients parasitized by hookworms, ascarids or trichurids. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 12: 378-382, 1963.
7. PESSOA, S.B. — *Parasitologia Médica*. Edit. Guanabara, R. Janeiro, 1954.
8. RODRIGUES DA SILVA, J.; CAMILLO-COURA, LÉA; RODRIGUES, Y.T.; FLORENCIO, C.; LOPES, P.F.A. & FERREIRA, L.F. — O hidroxinaftoato de befênio no tratamento da ancilostomíase, ascaridiase e tricuriase. *J. Bras. Med.*, 6: 270-288, 1962.
9. SHORT, F.W. & ELSLAGER, E.F. — Intestinal antihelminthics. I — The preparation of Bis (2,4,5 trichlorophenol) piperazine salt and other phenol-piperazine salts. *J. Med. & Pharm. Chem.*, 5: 642-646, 1962.
10. THOMPSON, P.E.; WORLEY, D.E. & Mc CLAY, PRISCILLA — Effects of Bis (2,4,5 — trichlorophenol) piperazine salt against intestinal nematodes in laboratory animal. *J. Parasitol.*, 48: 572-577, 1962.
11. WAGNER, E.D. — Trichlorophenol piperazine salt in the treatment of intestinal infections in Ethiopia. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 10:521-522, 1961.
12. WAGNER, E.D. & ANDERSON, H.G. Jr. — Treatment of intestinal helminths in Nigeria with trichlorophenol piperazine. *Trans. Roy. Soc. Med. & Hyg.*, 57:293-296, 1963.
14. WAKS, J. — The hookworm problem in the greater Buenos Aires area with particular referenc to the therapeutic efficacy of trichlorophenol-piperazine. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 12:56-59, 1963.

AGRADECIMENTO

Os Autores agradecem ao Laboratório Parke-Davis pelo fornecimento do CI-416 e ao Dr. Elias Teixeira e às Irmãs da Fundação

Romão M. Duarte pelas facilidades prestadas. Reverenciam a memória do Dr. José Ward, ex-interno do Serviço, cuja colaboração foi prestimosa para a execução deste trabalho.