

CL 71.366 1-(3-DIMETILAMINOPROPIL)-4-(P.METOXIFENIL) DIHIDRO CLORIDRATO DE PIPERAZINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS.

Vanize Macêdo *, Aluizio Prata *, Iracema Santos ** e Stella Costa ***

Os autores trataram 13 indivíduos com a doença de Chagas, 4 na fase aguda e 9 na fase crônica, forma indeterminada, com o CL 71.366 do Laboratório Lederle, usando diferentes esquemas terapêuticos nos dois grupos.

Embora a droga fosse relativamente bem suportada pela maioria dos indivíduos, todos os chagásicos, após o tratamento, continuavam com parasitemia demonstrável pelos xenodiagnósticos, apesar do controle de cura não ter sido rigoroso. Concluem os autores pela ineficácia do medicamento no tratamento da doença de Chagas, nos esquemas utilizados.

A importância da doença de Chagas justifica a continuação de ensaios clínicos com novas drogas, na tentativa da cura parasitológica. Com esta finalidade usamos o CL 71.366, também chamado composto anti-Chagas, do laboratório Lederle, no tratamento de um grupo de indivíduos com a doença de Chagas. Trata-se do composto 1(3 dimetilaminopropil)-4 (p.metoxifenil) dihidrocloridrato de piperazina que mostrou atividade terapêutica contra as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*, "in vitro" e em várias espécies de animal. Os estudos sobre absorção, toxicidade e outros efeitos clínicos e metabólicos em voluntários mostraram que a droga é relativamente bem tolerada e portanto podia ser usada em investigação clínica.

MATERIAL E METÓDOS

Foram selecionados para o tratamento 13 indivíduos com a doença de Chagas,

sendo quatro da fase aguda e nove da fase crônica, forma indeterminada. Todos tinham *T. cruzi* no sangue periférico, demonstrado ou pelo exame direto ou pelo xenodiagnóstico. A reação de Machado Guerreiro foi positiva em um e negativa em três doentes da fase aguda e positiva em seis, negativa em dois e não realizada em um paciente da fase crônica.

As idades dos indivíduos na fase aguda eram respectivamente 5, 18, 29 e 43 anos; três eram do sexo feminino e um do sexo masculino e pesavam respectivamente 18, 50, 51 e 62 quilos. Na fase crônica, as idades variaram de 10 a 19 anos, sendo cinco do sexo feminino e quatro do sexo masculino (Tabela 1). Todos os chagásicos permaneceram internados durante o período de uso da medicação, exceto um que fora acompanhado em ambulatório e que abandonou o tratamento.

Cada indivíduo, antes de iniciar a medicação, submeteu-se a exame clínico com-

* Universidade de Brasília.

** Fundação Gonçalo Moniz, Bahia.

*** Hospital Santa Izabel (Bahia).

Recebido para publicação em 20.5.1975.

pleto, inclusive neurológico e oftalmológico. Foram realizados os seguintes exames: leucograma, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito e da velocidade de sedimentação das hemácias, teste de Hanger, reação de floculação do timol, dosagem de uréia, determinação da glicemia, das transaminases e exame de urina, reação de Guerreiro Machado, radiografia do tórax, tempo de esvaziamento do esôfago e eletrocardiograma.

Em nenhum paciente havia aumento da área cardíaca ou alteração no tempo de esvaziamento do esôfago. Na fase aguda o eletrocardiograma mostrou taquicardia sinusal em três doentes e bloqueio completo do ramo direito em um. Na fase crônica, dos oito pacientes que fizeram eletrocardiogramas não havia alterações dos traçados, exceto distúrbio da repolarização ventricular em um deles. Esta avaliação clínica e laboratorial foi repetida no curso do tratamento e no final do mesmo. Diariamente eram observadas as queixas clínicas.

Foram instituídos esquemas terapêuticos diversos para a fase aguda e para a fase crônica da doença de Chagas, todos com longa duração, como sugere Brener (2).

Na fase aguda, três pacientes usaram 5mg/kg/dia em dose única, durante 30 dias em dois doentes e durante 60 dias em um paciente. Um doente tomou 12mg/kg/dia divididos em três doses diárias, no período de 82 dias. Na fase crônica, experimentaram-se esquemas terapêuticos de 10-15mg/kg/dia, durante 62 dias, exceto um que tomou a droga somente em 35 dias (Tabela 1). A dosagem foi subdividida em três tomadas diárias.

O controle foi realizado através de xenodiagnósticos semanais durante o tratamento e mensais após o mesmo. Foram feitos em média sete xenos por paciente, durante um período de 10 meses. Cada xenodiagnóstico foi realizado com dez ninfas do 4.º estágio de *Rhodnius prolixus* sendo os triatomíneos examinados aos 30 e 60 dias após a picada.

RESULTADOS

Os chagásicos na fase aguda suportaram bem a medicação exceto um, que apresentou dores abdominais e tremores involuntários no final do tratamento. Este indivíduo fez uso da droga por 82 dias. Os

TABELA 1 — Identificação dos pacientes e esquema do tratamento da fase crônica de doença de Chagas com o CL 71.366.

CASO	IDADE	SEXO	PESO (mg/kg)	DOSE DIÁRIA (mg/kg)	DURAÇÃO (dias)
I	14	F	35	12	62
II	10	F	28	12	62
III	13	F	40	10	62
IV	15	F	42	15	62
V	14	F	37	10	62
VI	12	M	33	12	62
VII	16	M	53	15	62
VIII	16	M	51	15	62
IX	17	M	50	12	35

TABELA 2 — Manifestações tóxicas e efeitos colaterais do tratamento da fase crônica da doença de Chagas com CL 71.366.

REAÇÕES COLATERAIS	N.º pacientes	%
Insônia	9	100,0
Cefaléia	9	100,0
Tonturas	9	100,0
Náuseas	8	88,8
Dores abdominais	6	66,6
Vômitos	6	66,6
Anorexia	5	55,5
Diarréia	4	44,4
Tremores	3	33,3
Perda de Peso	1	11,1

exames complementares ou eram compatíveis com a fase da doença ou eram normais.

Na fase crônica, os efeitos colaterais foram: insônia, cefaléia e tonturas em todos os pacientes; náuseas, exceto em um, dores abdominais e vômitos em dois terços e perda de peso, em um doente. (Tabela 2). Os vômitos foram queixas dos dois primeiros dias de medicação cedendo com anti-eméticos. Apenas um chagásico teve necessidade de sedação e hidratação. Neste caso a dose foi suspensa por dois dias e em seguida diminuída de 12 para 10 mg até o 62.º dia. Nos demais, as doses foram diminuídas por dois dias e a seguir retornaram à dose inicial.

Os exames eletrocardiográficos feitos durante o tratamento foram normais. Nos exames laboratoriais as anormalidades verificadas foram: eosinofilia e granulações tóxicas nos neutrófilos em sete indivíduos voltando à normalidade no final do tratamento. O teste de Hanger passou de + ou ++ em quatro chagásicos e de +++ a + em um. O resultado do teste voltou ao normal no final do tratamento. Os outros exames não revelaram anormalidades.

Todos os quatro chagásicos da fase aguda tinham xenodiagnóstico positivo após o tratamento. Dos nove chagásicos da fase crônica, sete apresentaram xenodiagnósticos positivos no final do uso da droga. Três destes apresentaram todos os xenodiagnósticos positivos durante o tratamento. Apenas dois indivíduos apresentaram todos os xenodiagnósticos controle negativos durante o tratamento. Apenas dois indivíduos apresentaram todos os xenodiagnósticos controle negativos durante o seguimento (Tabela 3). Posteriormente, ambos os pacientes vieram a apresentar, também, resultados positivos no xenodiagnóstico.

DISCUSSÃO

O "composto anti-Chagas"-CL 71.366 do laboratório Lederle, usado no tratamento da doença de Chagas, embora relativamente bem tolerado, mostrou ser ineficaz na cura parasitológica da infecção. Na fase aguda pareceu-nos de ação supressiva, diminuindo a parasitemia na fase inicial e atenuando a sintomatologia. Na fase crônica somente dois pacientes tiveram todos os xenodiagnósticos negativos após o tratamento, tornando-se positivos posterior-

TABELA 3 — Resultados dos Xenodiagnósticos após o tratamento com o CL 71.366 na fase crônica da doença de Chagas.

CASO	XENODIAGNÓSTICO	
	Positivo	Negativo
I	8	0
II	2	7
III	3	4
IV	3	4
V	8	0
VI	0	6
VII	0	7
VIII	2	6
IX	1	1

mente. Tais resultados foram obtidos mesmo com número de triatomíneos muito aquém dos usados nos critérios de cura ultimamente aceitos como bons.

Vale a penas lembrar que Andrade e cols (1) mostraram, experimentalmente, que o CL 71.366 tem ação supressiva em doses

altas mas não apresentou nenhuma ação sobre os amastigotos intracelulares.

Em resumo, o CL 71.366 não produz a cura parasitológica da doença de Chagas, nos esquemas que usamos. Tudo indica que se trata de mais uma droga ineficiente no tratamento da parasitose.

SUMMARY

The authors treated 13 individuals with Chagas disease, 4 in the acute phase and 9 in the indeterminate form of the chronic phase with a compound CL 71.366 of Lederle Laboratory. Different dosage schemes for the two groups were used.

While the drug was relatively well tolerated by the majority of individuals all the chagasic patients after treatment continued with parasitaemia demonstrable by xenodiagnosis, although the control of cure was not the best. It is concluded that this drug is ineffective in the treatment of Chagas disease in the dosages utilised.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANRADE, S., FIGUEIRA, MRC. & CARVALHO, N. L. — Tratamento da doença de Chagas experimental (Estudos com a droga CL 71.366) *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 14: 135-145, 1972.
2. BRENER, Z. — Atividade terapêutica de 5-nitre-2-furaldin-semicarbazoma (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental de camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 3: 43-49, 1960.