

O EMPRÊGO DA 4'-(4-[3-(DIMETIL AMINO) PROPIL]-1-PIPERAZINIL) ACETANILIDA NA FASE AGUDA DA MOLÉSTIA DE CHAGAS EXPERIMENTAL DO CAMUNDONGO

Humberto MENEZES (1)

RESUMO

O Autor tratou camundongos albinos com doses variáveis de Piperamida e concluiu ser a dose de 50 mg/kg/dia a que melhores resultados oferece.

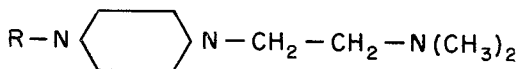
Ao cabo de 30 dias após a inoculação houve negatificação da parasitemia e sobrevida de 80% dos animais tratados com a dose acima.

Exames histológicos revelaram contudo a persistência de parasitismo tissular de grau discreto, nesse grupo.

INTRODUÇÃO

Desde a identificação da tripanossomose americana por Carlos Chagas, grande têm sido os esforços de inúmeros pesquisadores no sentido de encontrar uma droga que seja realmente eficiente contra o *Trypanosoma cruzi*, em qualquer uma das suas fases, sem que apresente efeitos colaterais desagradáveis para o organismo parasitado.

Em fevereiro de 1965, TOMCUFCIK & col.² apresentaram uma série de ensaios com substâncias de estrutura geral que se mostra-



ram altamente eficazes contra a tripanossomose experimental do camundongo. O presente trabalho é o resultado de experiências com uma dessas drogas em que R é o 4-acetamido phenyl e que tem o nome genérico de Piperamida*.

MATERIAL E METODOS

Foram empregados 50 camundongos albinos com 10 g de pêso médio, os quais foram infetados por via peritoneal com cerca de 50.000 *Trypanosoma cruzi* da cepa Y. Os parasitas infetantes eram provenientes de camundongos no 8.º dia de infestação e se achavam contidos em 0,1 ml de sangue de 3 animais.

Os animais foram então divididos em 5 grupos de 10 cada.

Quatro grupos serviram de prova e um de controle.

Os animais dos grupos de prova foram injetados, por via peritoneal, diariamente, a partir de 24 horas da infecção, com 0,1 ml de solução de Piperamida contendo = 0,4 mg/kg/dia; 2 mg/kg/dia; 10 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respectivamente. O tratamento foi feito até o 15.º dia após a infecção.

A parasitemia foi determinada nos dias 5, 8, 11, 15 e 30 após a infecção, usando-se a técnica de PIZZI, BRENER¹.

(1) Departamento de Patologia (Diretor: Prof. Fritz Köberle), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

* Laboratório Lederle

GRÁFICO I

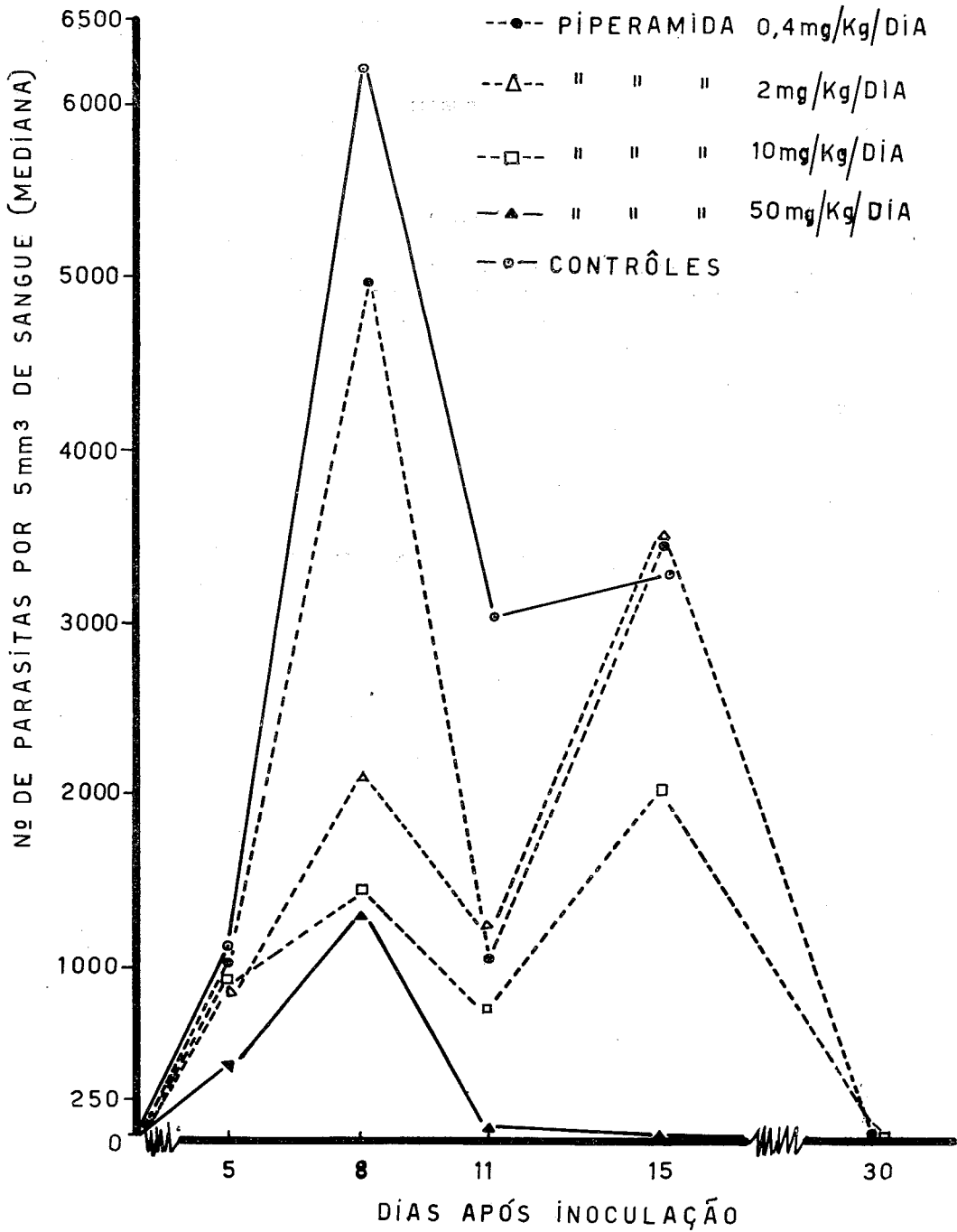
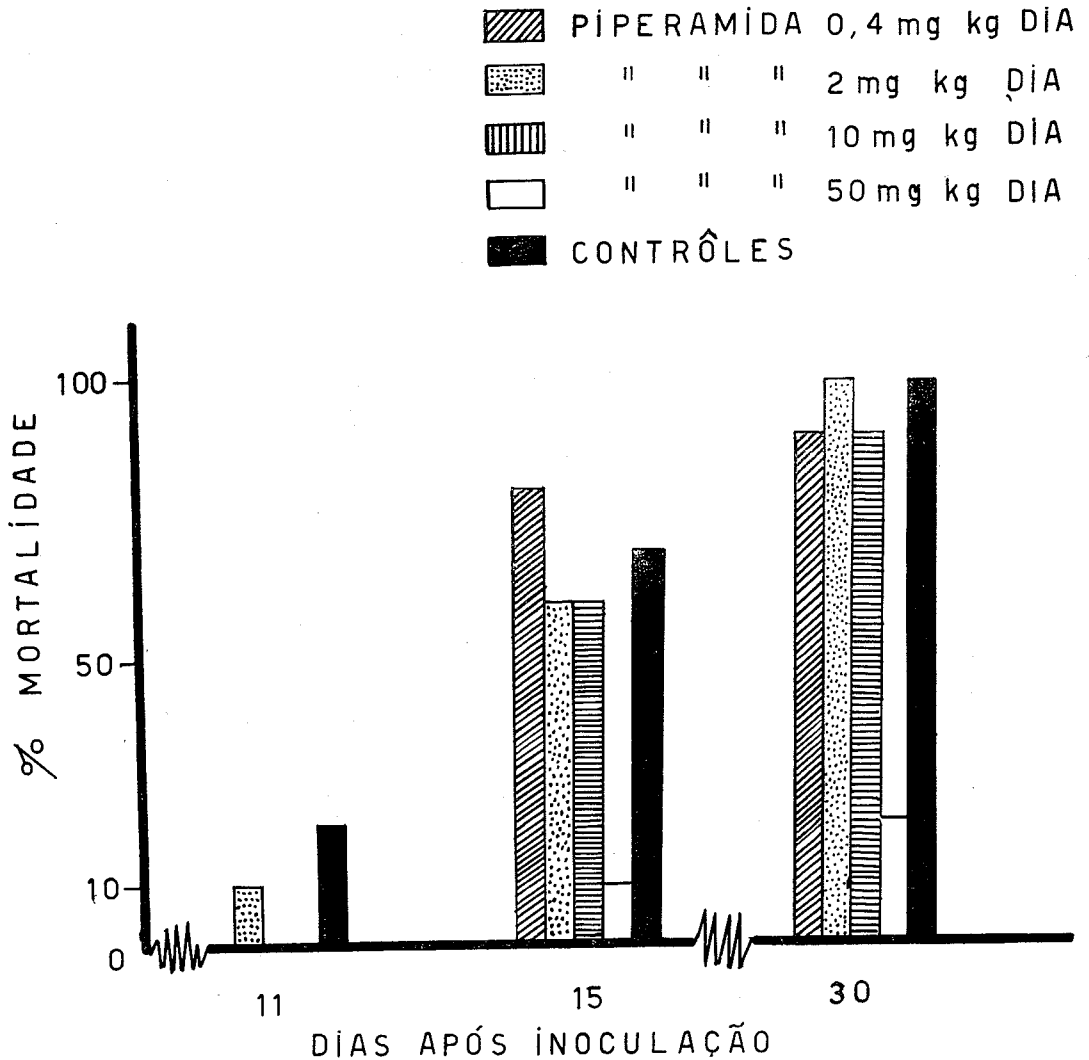


GRAFICO II



O percentual de mortalidade foi relacionado sempre ao fim de cada um dos períodos acima referidos.

Os animais sobreviventes foram examinados para a pesquisa direta de parasitas no sangue periférico (que resultou negativa em todos os animais) e em seguida foram sacrificados para exame histológico. Foram examinados fragmentos do cérebro, cerebelo, pulmão, fígado, rim, baço, esôfago, intestino delgado, intestino grosso, coração e testículo. Os órgãos foram fixados em Formalina a 10%, incluídos em parafina e corados os cortes pela Hematoxilina-Eosina.

RESULTADOS

Os resultados se acham resumidos nos Gráficos I e II onde se observa, respectivamente, a curva de parasitemia e o percentual de mortalidade.

A dose que se mostrou mais eficiente, dando no 30.º dia um percentual de mortalidade de apenas 20%, foi a de 50 mg/kg/dia.

A parasitemia nesse grupo não foi além de 35 parasitas por 5 mm³ de sangue, no 15.º dia, quando já existiam 5 animais negativos. Os restantes negativaram, sem mais terapêutica, ao cabo do 30.º dia.

TABELA I

Parasitemia em 5 mm³ de sangue
(Mediana)

Dias pós infecção	0,4 mg/kg/dia		2 mg/kg/dia		10 mg/kg/dia		50 mg/kg/dia		Contrôles	
	N.º animais	Mediana	N.º animais	Mediana	N.º animais	Mediana	N.º animais	Mediana	N.º animais	Mediana
5	10	1.050	10	840	10	910	10	560	10	1.125
8	10	4.977	10	2.082	10	1.435	10	1.312	10	6.212
11	10	1.085	9	1.260	10	752	10 +	280	8	3.027
15	2	3.490	4	3.500	4	1.977	9 + +	35	3	3.290
30	1	0	0	—	1	0	8	0	0	—

+ 3 animais negativos
++ 5 animais negativos

No Gráfico I se acham os valôres medianos da parasitemia dos vários grupos nos períodos considerados.

As principais alterações histológicas observadas nos órgãos examinados se acham resumidas no Gráfico II.

No fígado e nos rins havia grande congestão passiva. Lesões regressivas característi-

cas de fenômenos tóxicos não foram observadas em nenhum destes dois órgãos. Os espaços portais mostravam, em geral, maior infiltração linfoplasmocitária que a normal.

Hepatócitos binucleados eram aparentemente mais numerosos que os habitualmente encontrados em animais normais.

O citoplasma dos hepatócitos tinha aspecto granular grosseiro.

TABELA II

Principais lesões encontradas nos animais sobreviventes

DISCUSSÃO

	0,4 mg kg (dia)	10 mg kg (dia)	50 mg kg (dia)
Meningite localizada	++	+	±
Granulomas cerebrais	+	+	+
Pseudocistos cerebrais	+	0	±
Destruição de células ganglionares. Células de Purkinje, do cerebello.	+++	+++	+
Pseudocistos no cerebello	+	0	±
Infiltrado linfoplasmocitário no coração	-	+	+
Granulomas no miocárdio	-	0	0
Granulomas no fígado	+	+	±
Pseudocistos no fígado	0	0	±
Pseudocistos no baço	-	+	0

O aparecimento da Piperamida no arsenal terapêutico da tripanossomose americana se reveste de grandes esperanças. A sua ação na tripanossomose experimental do camundongo já fôra demonstrada por TOMCUCIK & col. ² e nós agora confirmamos aquelas observações. Os Autores citados também verificaram ser a droga ativa contra a tripanossomose experimental do cão.

A droga apresenta a vantagem de poder ser empregada, com sucesso, tanto por via oral, como subcutânea, como intraperitoneal e de, aparentemente, ser destituída de efeitos tóxicos graves.

Embora, como dissemos acima, constitua uma arma terapêutica de grandes possibilidades, a Piperamida não é ainda, pelo menos na forma em que a utilizamos, uma medicação de eficiência absoluta, pois em todos os animais que sobreviveram até o 30.º dia, foram encontrados pseudo-cistos nos tecidos. Estes, evidentemente, foram mais raros naqueles animais que receberam maior dose da droga. Estudos ulteriores se fazem necessários para determinar o esquema terapêutico adequado para obter a destruição completa dos parasitas no hospedeiro, se isso fôr possível.

CONCLUSÃO

A 4'-(4-[3-dimetil amino) propil]-1-piperazinil) acetanilida, na dose de 50 mg/kg/dia foi capaz de negativar o exame direto do sangue de 80% dos camundongos tratados que foram sacrificados no 30.º dia após infecção.

Os animais contrôles tiveram parasitemia positiva durante tôda a experiência e estavam todos mortos ao fim daquele período. Apesar da negatificação do exame de sangue e do grande percentual de sobrevida, a esterilização

não foi conseguida como o provaram os exames histológicos de vários órgãos, dos animais tratados.

Aparentemente a droga não tem efeitos tóxicos graves.

SUMMARY

Experimental chemotherapy of the acute stage of experimental Chagas' disease in mice, with 4'-(4-[3-(dimethylamino) propyl]-1-piperazinil) acetanilide (Piperamide)

Administration of 4'-(4-[3-dimethylamino) propyl]-1-piperazinil) acetanilide (Piperamide) at the dosage of 50 mg/kg/day, intraperitoneally, during 14 days promotes 80 per cent survival (8/10) of mice infected with strain Y of *Trypanosoma cruzi*.

At the end of the 30th day pos-infection the animals had negative parasitemia and were sacrificed.

Histological examination showed pseudocysts in different organs of each animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas*. Tese. Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1961.
2. TOMCUFCIK, A. S.; HEWITT, R. I.; FABIO, P. F.; HOFFMAN, A. M. & ENTWISTE, J. — N⁴-substituted — N¹ — (3 — Dimethyl amino propyl) piperazines: A new series of compounds active against *Trypanosoma cruzi* infections in mice. *Nature* (London) 205:605-606, 1965.

Recebido para publicação em 1/7/1966.