

A CLOROFENOXAMIDA COMO POSSÍVEL QUIMIOPROFILÁTICO ANTIAMEBIANO

I. DE CARNERI e G. COPPI

RESUMO

O autor assinala a distribuição do parasitismo pela *E. histolytica* e a incidência da disenteria amebiana no mundo, concluindo pela necessidade de tratamento quimioprolático nas áreas tropicais e subtropicais de alta endemicidade. Os medicamentos contendo arsênico ou iodo não podem ser empregados por longo tempo com finalidade quimioprolática, em virtude de sua possível toxicidade crônica e sua atividade sensibilizante. Por outro lado, os antibióticos exercem influência desfavorável sobre a flora intestinal normal.

A clorofenoxamida, ao contrário, apresenta numerosas características favoráveis. É ativa *in vitro* contra a *E. histolytica* em doses inferiores a 1 µg/ml, depois de período de contato prolongado por 24-30 horas. Esta atividade foi confirmada nos animais de experiência. Numerosas provas clínicas realizadas em várias partes do mundo mostraram que doses de 1.500 mg por dia, durante 10 ou mais dias, são altamente eficazes no tratamento das várias formas de amebíase intestinal.

Esta atividade é altamente específica; o medicamento se mostra absolutamente inócuo em relação à flora bacteriana normal do intestino. Após tratamentos prolongados, não se notam manifestações tóxicas ou alérgicas nos animais de experiência e no homem. O medicamento é estável no que se refere ao pH gástrico e intestinal e às enzimas gastrentéricas e bacterianas.

As curvas de excreção do medicamento nas fezes de 13 indivíduos foram acompanhadas diariamente durante 3 semanas, mediante dosagens químicas e microbiológicas. A clorofenoxamida é fracamente absorvida pelo intestino: após cada administração bissemanal de 500 ou de 250 mg, encontram-se nas fezes, por 24 horas ou mais, quantidades largamente excedentes às necessárias para erradicar as amebas. Administrando 250 mg, somente 20 mg (8%), constituídos principalmente por seus produtos metabólicos, são excretados com a urina.

Comparando o tempo de ação da clorofenoxamida com a velocidade de sua excreção nas fezes após uma única administração, conclui-se que, na profilaxia, os melhores resultados dever-se-ão obter adotando tratamento contínuo na base de 1 comprimido por dia ou administrando 1 comprimido durante 2 dias consecutivos de cada semana. Entretanto, amplas provas profiláticas levadas recentemente a efeito em zonas hiperendêmicas na Índia, administrando 500 mg de clorofenoxamida, em 2 dias distanciados em cada semana, deram resultados positivos em 100% dos casos.

INTRODUÇÃO

Freqüência das infecções por "E. histolytica" e da disenteria amebiana no mundo — A distribuição do parasitismo pela *Entamoeba histolytica* no mundo é bem homogênea, interessando nos vários continentes de 10 a 20% da população, para um total de algumas centenas de milhões de pessoas. A distribuição da disenteria amebiana é, ao contrário, muito diferente nas várias latitudes e não coincide, absolutamente, com a disseminação do parasita (de CARNERI⁹). Para dar um exemplo: a freqüência anual com que um portador se transforma em disentérico é de 4:1 na Ásia Central, segundo GNEZDILOV, *apud* HOARE¹⁹, de 150:1 na Armênia, segundo SARKISYAN²⁵, de 300:1 em São Domingos, segundo WESTPHAL²⁷, de 1.000.000:1 na Inglaterra, segundo HOARE¹⁸. Praticamente, a amebíase clínica só concerne às zonas tropicais e subtropicais (BRUMPT⁷).

Mesmo a freqüência da disenteria amebiana, em relação à da disenteria de origem bacilar, varia de país para país. Segundo os mapas compilados por WESTPHAL²⁹, colhendo dados diversos publicados entre 1903 e 1953, haveria freqüência de 3% no Brasil (no Rio de Janeiro), de 3,5% em Pôrto Rico, de 8-14% no Egito, de 13% em Java, de 20% na Armênia e na Índia (em Lahore), de 19-24% na Argentina e de 47% nas Filipinas. Algumas das freqüências mais elevadas, devem ser acolhidas com reservas, porquanto baseadas em observações feitas em áreas muito limitadas. Por exemplo: na Somália a *E. histolytica* seria responsável por 45% dos casos de disenteria, no Havai por 71%, no Congo Belga central por 84%. Estudos mais recentes atribuem à amebíase papel mais modesto; entretanto, eles se limitaram à disseminação das infecções intestinais entre as tropas combatentes, isto é, em ambiente em que notoriamente predominam as disenterias bacilares. Assim, segundo WESTPHAL³⁰, a *E. histolytica* foi responsável por cerca de 6% das disenterias verificadas entre as tropas alemãs na África do Norte durante o último conflito. Segundo RADKE²⁴, no mesmo período houve percentagem global não muito diferente (5%) entre as tropas americanas distribuí-

das pelas várias frentes. Em certos teatros de operações (Índia, Birmânia), a amebíase foi, todavia, a doença que mais abalou a eficiência das tropas. No exército americano houve, durante a segunda guerra mundial, 27.641 casos comprovados de disenteria amebiana, com um total de 384.209 dias de hospitalização; segundo cálculos mais realistas, os dias de hospitalização teriam sido, ao contrário, de 1.113.000. Devemos ter presente que na disenteria amebiana o período de internação é, em média, 2-3 vezes mais longo e as recaídas são bem mais freqüentes do que na disenteria bacilar.

A quimioprofilaxia da amebíase — Qualquer que seja o motivo da diferente distribuição mundial do parasita e da doença amebiana, não resta dúvida que um tratamento quimioprofilático no sentido patrocinado por CRAIG⁸ e FAUST^{13,14} resulta inútil nas zonas temperadas, mas se impõe nas zonas tropicais e subtropicais, nas quais a disenteria amebiana é freqüente. A importância mesmo econômica da quimioprofilaxia da amebíase nestas últimas zonas consta claramente de uma pesquisa efetuada por HOEKENGA²⁰ em uma plantação de bananas da United Fruit Co. em Honduras: dentre 209 indivíduos não tratados, durante um período de observação de 12 semanas, houve 12 hospitalizações por colite amebiana e 1 por abscesso hepático amebiano. Pelo contrário, em um grupo de 201 indivíduos submetidos à quimioprofilaxia não houve, no mesmo período, nenhum caso de amebíase clínica.

Segundo FISCHER & REICHENOW¹⁵ "a profilaxia, para ser eficaz, deveria ser realizada com doses terapêuticamente ativas". Este conceito, segundo nosso ponto de vista, está teoricamente errado. Não é necessário, neste caso, fazer com que o medicamento atinja concentrações ativas, não só na luz intestinal, como também nos tecidos e no material necrótico em que se aninham os trofozoítos virulentos em forma "histolytica", como no tratamento de formas clínicas de amebíase. Bastarão doses menores, calculadas de modo a assegurar, após cada administração, con-

centrações seguramente ativas apenas na luz do intestino grosso, sede dos trofozoítos em forma "minuta", que aí podem levar vida saprofítica por semanas ou meses antes de se transformarem em parasitas dos tecidos (WESTPHAL²⁸).

É natural que o uso diário do medicamento certamente poderia impedir 100% das infecções. Todavia, do que foi dito é evidente que na maior parte dos casos, mesmo a administração periódica, que por exemplo garanta, uma vez por semana, a destruição das amebas presentes na luz intestinal, poderá dar resultados equivalentes.

Medicamentos já usados na quimioprofilaxia — Ao contrário do que sucede com a malária, a quimioprofilaxia da amebíase até hoje não foi adotada em larga escala. Entretanto, já têm sido executadas provas, usando derivado orgânico do arsênico, o *milibis* (HOEKENGA²⁰, BERBERIAN & col.⁵, BEAVER & col.⁴). Os resultados foram satisfatórios, mas o uso prolongado desse composto foi franca e repetidamente desaconselhado: "ele contém 15% de arsênico metálico, que é potencialmente tóxico"^{1, 2}. O uso prolongado das hidroxiquinoleínas iodadas^{4, 1} pode provocar fenômenos de iodismo (HRENOFF & ANDERSON²¹). Na realidade, nenhum dos medicamentos antiamebianos clássicos parece adaptar-se a essa finalidade; portanto, parece justificada a pesquisa de novo quimioprofilático antiamebiano.

A clorofenoxamida como quimioprofilático — 1) *Especificidade de ação*: Em vista disso, pensamos em explorar as possibilidades oferecidas por novo antiamebiano, a clorofenoxamida, cujas características farmacológicas se aproximam extraordinariamente das exigidas. Ela, aliás, já se firmou no mundo como medicamento assaz eficiente contra as várias formas da amebíase intestinal (AMARAL & PIRES³, BESSEIGE & col.⁶, GARCÍA-VALDÉS & GÓMEZ NAVARRETE¹⁶, GUIDICINI & SPREMOLLA¹⁷, PONTES²³). Trata-se de derivado orgânico que não contém arsênico e nem iôdo: a N-(betaoxietil)-N-(p-fenoxi(4'-nitro)-benzil)-dicloracetamida, cujo nome químico abreviado é *clorofenoxamida*. É dotada de grande atividade antiamebiana. Sobre 3 cepas de *E. histolytica*

frente às quais foi estudada em laboratório, mostrou-se perto de 10 vezes mais ativa do que a emetina ou a fumagilina, matando as amebas até mesmo em concentrações de cerca de 0,5 µg/ml (DE CARNERI¹¹). Essa atividade é específica; ela é ativa em menor grau (16-32 µg/ml) contra outras espécies pertencentes ao gênero *Entamoeba* (*E. moshkovskii*, *E. invadens*), mas é totalmente inativa contra amebas pertencentes a outros gêneros, como *Hartmannella castellani*, *Amoeba discoides*, *Amoeba spumosa* (DE CARNERI, dados não publicados). É inativa contra todos os outros protozoários estudados *in vitro* (*Trichomonas vaginalis*, *T. hominis*, *Tritrichomonas foetus*, *Trypanosoma cruzi*, *Balantidium coli*) e *in vitro* (*Lamblia* sp. do *Cricetus auratus*, *Trypanosoma gambiense*, *Plasmodium berghei*) e também contra helmintos (oxiuros e tênias do camundongo, *Schistosoma mansoni*, *Litomosoides carinii*). Além disso, é desprovida de qualquer ação antibacteriana e antimicótica (DE CARNERI^{9, 10, 11, 12}). Esta especificidade de ação é atributo indispensável em composto destinado à quimioprofilaxia da amebíase. Em virtude de seu largo espectro de ação, que se estende mesmo às enterobactérias, medicamentos como as tetraciclina, embora largamente usados no tratamento da disenteria amebiana, não são aconselháveis em uso prolongado, como profiláticos. Isto se deve ao fato de que, ao perturbar o equilíbrio normal da flora bacteriana intestinal, eles provocam o aparecimento de fenômenos de avitaminose e favorecem a implantação, no intestino, de cogumelos e bactérias mais resistentes, às vezes patogênicos.

2) *Ausência de toxicidade*: Outra característica essencial para composto destinado a prolongada administração é a baixa toxicidade. A clorofenoxamida é praticamente atóxica; a DL 50 *per os* no camundongo é superior a 5.000 mg/kg; por via endoperitoneal é de cerca de 2.000 mg/kg. A administração ao homem, de doses de 1.500 mg por dia durante 20 dias (GARCÍA-VALDÉS & GÓMEZ NAVARRETE¹⁶) é perfeitamente tolerada. GUIDICINI & SPREMOLLA¹⁷ controlaram, por meio de diversos testes, a função hepática, o comportamento da crase sanguínea e o quadro protéico do sôro em 15 indivíduos tratados com 1.500 mg por dia, du-

rante 10 dias, sem notar alteração alguma. Em vários países e, particularmente no Brasil, foram tratados milhares de casos de amebíase aguda e crônica, nunca se tendo verificado distúrbio algum.

3) *Ação eletiva no intestino*: Esta falta de toxicidade, em parte, provavelmente, é devida também à pouca solubilidade do medicamento em meio aquoso (cêrca de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$) e à relativamente fraca absorção intestinal da clorofenoxamida.

Esta última característica também é indispensável a quimioprolático destinado a agir na luz do intestino grosso, sede da infecção amebiana primária. De fato, medicamentos como a emetina, ativíssimos *in vitro* contra a *E. histolytica* (cêrca de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) e bastante eficazes contra as amebas aninhadas nos tecidos (disenteria amebiana aguda, hepatite amebiana), não têm efeito algum sobre as amebas em forma "minuta", que infestam a luz do ceco e do cólon, porque não as atingem, em virtude de serem completamente absorvidos no delgado (KUENEN & SWELLENGREBEL²²).

4) *Velocidade de ação*: Como a fumaçilina, a emetina e outros medicamentos (DE CARNERI¹¹), ela acarreta a morte das amebas depois de contato mantido pelo menos por 24 horas. Todo tratamento deve, por isso, garantir na luz do intestino grosso, concentrações ativas por suficiente período de tempo. Para poder estabelecer posologia que ofereça garantia de sucesso, parece-nos indispensável seguir a curva de eliminação da droga nas fezes.

MATERIAL E MÉTODOS

A clorofenoxamida utilizada neste trabalho foi o produto denominado "Mebinol" da Casa "Carlo Erba".

As provas no homem foram executadas em voluntários sãos de várias idades.

Níveis fecais — Para a determinação dos níveis fecais do medicamento, como experiência inicial, 11 indivíduos isentos de distúrbios intestinais foram tratados por via oral com 500 mg de clorofenoxamida 2 vezes por semana, durante 3 semanas. Numa

segunda experiência, dois dos indivíduos do grupo precedente foram tratados com 250 mg por dia, durante 10 dias consecutivos e, em seguida, com a mesma dose 2 vezes por semana. As fezes eliminadas, a cada 24 horas eram reunidas individualmente e se procedia à dosagem química e microbiológica da droga em amostra homogênea colhida diariamente.

Níveis sanguíneos — Para a dosagem dos níveis sanguíneos, 125, 250, 500, 1.500 mg foram administrados pela manhã após o café, a 4 grupos de 4 voluntários cada um. Retiraram-se 10 ml de sangue da veia cubital de cada indivíduo, após 2, 5, 10, 18, 26, 36, 48 horas e o medicamento presente no sôro foi dosado somente pelo método químico. Foram feitas também dosagens cromatográficas em papel.

Quantidade excretada pela urina — Dois indivíduos de cêrca de 30 anos de idade foram tratados com 250 mg. Recolheu-se toda a urina de 56 horas e foi feita a dosagem por via química. Na urina recolhida após as 56 horas não mais se encontra a droga, nem seus derivados.

Dosagem química — Para pôr em evidência a clorofenoxamida presente nas fezes, 5 g delas foram tratados com 20 ml de álcool etílico absoluto. Sobre parte do extrato executa-se a dosagem química, reduzindo o nitro grupo aromático da clorofenoxamida com tricloreto de titânio, diazotando a arilamina que assim se forma, copulando o sal de diazônio com a alfa-naftiletildenodiamina e lendo a densidade óptica a 570 milimicron com espectrofotômetro Beckman DU. Para a dosagem no sôro e na urina, desproteínia-se com álcool etílico e depois procede-se como acima.

Dosagem cromatográfica — Boa separação da clorofenoxamida de sua base secundária, da clorofenoxamida reduzida e da base secundária reduzida, obtém-se sobre papel Whatman nº 1 com isopropanol-água 80:20, usando o método ascendente. As respectivas Rf são 0,95 — 0,68 — 0,88 — 0,40.

Dosagem microbiológica — Cinco ml do extrato alcoólico fecal foram transferidos para uma proveta de bacteriologia, e secos à

temperatura ambiente em dessecadores a vácuo. O resíduo foi retomado com 0,2 ml de álcool absoluto e uma gota de Tween 80, removido para o meio monofásico de Pavlova para a cultura de amebas (proporção da diluição, com respeito às fezes de partida — 1/5) e diluído em série. Procedeu-se, assim, à determinação da atividade antiamebiana *in vitro*, usando a cepa EdM da *E. histolytica* e lendo os resultados ao microscópio após 48 horas de incubação a 37°C (DE CARNERI¹¹). É de notar que, em correspondência com diluições compreendidas entre 1/5 e 1/10, as amebas são freqüentemente inibidas pelo álcool e pelo Tween presentes, e também por outras substâncias extraídas das fezes. Por isso, não se pode atribuir com certeza à presença da droga, atividade que se limite a esse nível.

RESULTADOS

A clorofenoxamida nas fezes humanas após a administração de 500 mg duas vezes por semana — A figura 1 ilustra o andamento da eliminação do medicamento nas fezes de indivíduo tratado duas vezes por semana com 500 mg do medicamento. Quadros semelhantes também se obtiveram nos outros 10 casos estudados. Os dados das dosagens químicas são expressos em $\mu\text{g/g}$ de fezes; os das dosagens microbiológicas representam a proporção máxima de diluição do extrato fecal ainda dotado de atividade antiamebiana.

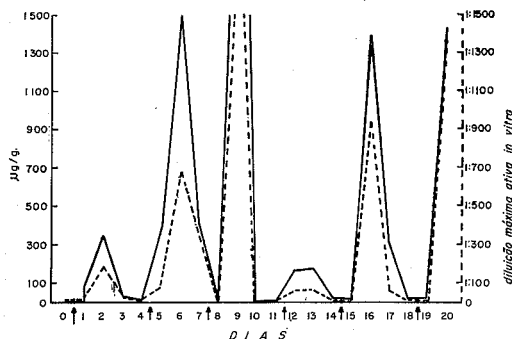


Fig. 1 — Paciente tratado com 500 mg de clorofenoxamida por dia, duas vezes por semana (nas datas indicadas pelas setas). Atividade antiamebiana das fezes: a linha cheia representa o teor de R-NO_2 em $\mu\text{g/g}$ de fezes; a linha interrompida representa a diluição máxima do extrato fecal ativo *in vitro*.

na esterilizante. Naturalmente, este último tipo de dosagem é menos preciso do que o primeiro.

Do gráfico, resulta que por um ou dois dias, às vezes três após a administração, estão presentes nas fezes quantidades do medicamento seguramente ativas contra a *E. histolytica*. Durante os 20 dias levados em consideração, ele foi administrado 6 vezes, depois de cada uma das quais sua quantidade se elevou mais ou menos rapidamente, até um máximo compreendido entre 167 $\mu\text{g/g}$ e 3.500 $\mu\text{g/g}$. Cada máximo é seguido do declínio mais ou menos rápido, que foi estudado após 5 dentre as 6 administrações. Em um caso, em correspondência com o mínimo compreendido entre dois máximos, a concentração de clorofenoxamida era certamente ainda suficiente para matar as amebas. Em correspondência com 2 outros mínimos, certa quantidade da droga foi posta em evidência somente por via química; em correspondência com os outros 2 mínimos, ela estava ausente. Sobre um total de 20 dias de tratamento, em 3 (15%) o medicamento estava ausente; em outros 4 dias (20%) ele se achava presente em concentrações provavelmente eficazes; em 13 (65%) estava presente em quantidades francamente abundantes.

Presença nas fezes, após administração diária e posteriormente bissemanal de 250 mg — Em 2 desses indivíduos, foi em seguida experimentado tratamento diferente, consistindo na administração de um comprimido (250 mg) por dia, durante 10 dias e depois um comprimido 2 vezes por semana. A figura 2 mostra a eliminação do medicamento nas fezes do mesmo indivíduo de que trata a figura 1. A administração diária de 250 mg, prolongada por mais alguns dias, garante níveis muito altos do medicamento durante todo o período de tratamento. A administração bissemanal dá um quadro de máximos e mínimos correspondente ao já descrito para as doses duplas.

Estado da droga nas fezes — Mesmo com doses diárias de 250 mg, grande quantidade do medicamento permanece sem se dissolver, mas desempenha a função de corpo residual, garantindo na luz intestinal concentração

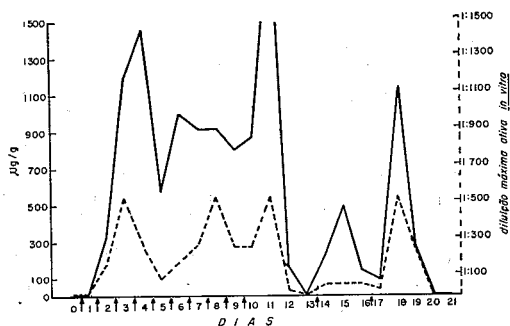


Fig. 2 — Paciente tratado com 250 mg de clorofenoxamida por dia, durante 10 dias seguidos e, depois, duas vezes por semana (nas datas indicadas pelas setas).

ativa constante. A maior parte do medicamento expelida com as fezes ainda se acha em forma cristalina. Isso foi confirmado, suspendendo, num pouco d'água, fezes com maior ou menor teor de clorofenoxamida, submetendo-as a vigorosa agitação mecânica e passando-as logo depois por filtros bacteriológicos com poros do diâmetro de 1 micron. A concentração de nitro-derivados aromáticos no filtrado oscila entre 7 e 9 µg por grama de fezes. Não obstante, a análise cromatográfica em papel revela que mais da metade do total é constituída por base secundária (que deriva do fármaco por hidrólise do radical dicloracético e é inativa sobre as amebas), ao passo que a droga está sempre presente em concentração constante, vizinha de 3 µg/ml. A dosagem colorimétrica também revela no filtrado a presença de certa quantidade de arilaminas aromáticas (8-15 µg/g de fezes). Estas derivam, em grande parte, da clorofenoxamida reduzida (isto é, com o nitrogrupo transformado em aminogruppo) e da base secundária reduzida: o primeiro composto é dotado de atividade antiamebiana da mesma ordem da do medicamento e exerce, por isso, ação terapêutica; o segundo composto é inativo.

Níveis sanguíneos — A dosagem dos níveis sanguíneos, após uma única administração de diferentes quantidades, também confirma que doses bem baixas são suficientes para saturar o intestino. Evidentemente, o excesso de medicamento não dissolvido não pode influir na absorção intestinal e, portanto, em sua concentração sanguínea. Já

com 125 mg se obtém no homem níveis sanguíneos da droga e derivados, praticamente idênticos aos obtidos com as doses de 250, 500 ou 1.500 mg (vide quadro 1). A cromatografia em papel mostra que no sôro ela se apresenta juntamente a alguns de seus derivados metabólicos.

Quantidade excretada na urina — Administrando doses únicas de 250 mg a duas pessoas de 25 e 32 anos, encontraram-se na urina somente 20 mg de seus derivados metabólicos, isto é, 8% da dose ingerida. A cromatografia em papel mostra que o medicamento está praticamente ausente da urina: acha-se presente quase exclusivamente um seu derivado, cuja atividade e identidade estão em fase de estudo.

COMENTARIOS E CONCLUSÕES

Pelo que acabamos de ver, a administração ao homem, de um comprimido de 250 mg de clorofenoxamida, garante em seu intestino concentrações seguramente amebicidas, muitas vezes por mais de 2 dias, mas, às vezes, por apenas 24 horas. Tal período de tempo útil está condicionado à velocidade de evacuação do conteúdo intestinal; mesmo dobrando a dose (administração contemporânea de 2 comprimidos), a duração de concentrações eficazes do medicamento não aumenta obrigatoriamente. Levando em conta o longo tempo de contato (24-30 horas) necessário para êste derivado dicloracetamídico acarretar com segurança a morte de tôdas as amebas, pode-se prever que uma única dose semanal, na grande maioria dos casos, deveria ser suficiente para eliminar as amebas recém-instaladas na luz intestinal, após a ingestão de cistos, mas de vez em quando poderia resultar insuficiente. Se isto acontecesse, a esterilização do intestino não se procederia a cada semana, porém num ritmo irregular, diferente de indivíduo para indivíduo e praticamente incontrollável.

Dever-se-ia, ao contrário, obter efeito profilático seguro administrando aos indivíduos expostos à infecção um comprimido por dia, durante dois dias consecutivos de cada semana, por todo o período de permanência na zona endêmica. Entretanto, em caso de

QUADRO I

Média dos níveis sanguíneos de nitroderivados aromáticos no homem após uma única administração de diferentes doses de clorofenoxamida por via oral. (Valores expressos em $\mu\text{g/ml}$ de soro)

Dose única em mg	Nº de casos	Dados obtidos após						
		2 horas	5 horas	10 horas	18 horas	26 horas	36 horas	48 horas
125	4	2,3 \pm 0,3	4,9 \pm 0,4	4,3 \pm 0,4	3,3 \pm 0,3	3,0 \pm 0,3	1,8 \pm 0,0	0,0
250	4	3,0 \pm 0,2	5,5 \pm 0,2	4,6 \pm 0,6	3,4 \pm 0,6	2,6 \pm 0,4	1,8 \pm 0,2	0,0
500	4	2,6 \pm 0,3	5,0 \pm 0,5	4,9 \pm 0,4	3,6 \pm 0,4	2,8 \pm 0,3	1,9 \pm 0,1	0,0
1500	4	2,1 \pm 0,2	5,6 \pm 0,5	5,1 \pm 0,9	3,0 \pm 0,8	2,2 \pm 0,4	1,4 \pm 0,1	0,0

As diferenças entre os níveis hemáticos averiguados após os tempos correspondentes, em consequência da administração de doses variando entre 125 e 1500 mg de clorofenoxamida, analisadas mediante o *t* de Student, não são, até as 26 horas, estatisticamente expressivas.

Em virtude de a clorofenoxamida ser pouco solúvel em meio aquoso, mesmo as doses menores são suficientes para saturar o conteúdo intestinal, deixando sempre uma certa quantidade de fármaco não dissolvida, que vem expelida nas fezes como tal.

Os níveis hemáticos, portanto, não são proporcionais às doses administradas, e sim, à quantidade constante do fármaco dissolvida no intestino.

diarréia seria prudente repetir mais de uma vez, durante cada um dos 2 dias, a administração de 1 comprimido, para evitar que a dose total diária seja rapidamente evacuada com as fezes.

Como foi amplamente referido em precedente trabalho (DE CARNERI⁹), os dados encontrados na literatura sobre o ritmo ótimo para a administração de antiamebianos com finalidades profiláticas em zonas endêmicas confirmam a eficácia desse esquema de tratamento. Isto significa que, na maior parte dos casos, a vida puramente comensal da *E. histolytica* na luz intestinal se prolonga bastante, de modo que as infecções adquiridas nos cinco dias compreendidos entre dois tratamentos, não têm tempo de interessar os tecidos da parede intestinal.

No caso da clorofenoxamida, a falta de toxicidade, a alta seletividade de ação e as outras características acima descritas, permitem levar em consideração também um tratamento contínuo, na base de um comprimido por dia, a adotar-se em caso de epidemias ou em zonas nas quais a disenteria amebiana seja particularmente freqüente.

Estas são as conclusões a que nos leva o nosso estudo preliminar, mas é evidente que a confirmação definitiva sobre a eficácia deste medicamento como quimioprolático antiamebiano e sobre a dosagem e ritmo ótimo de administração, só se poderá obter depois de exaustivas provas práticas em zonas endêmicas. Se estas derem resultado positivo, teremos nesse medicamento elemento favorável ao largo emprêgo em zonas tropicais e subtropicais economicamente débeis, dado o baixo preço em que pode ser pôsto no mercado.

NOTA — Muito recentemente, SHAH (trabalho em curso de impressão) estudou cuidadosamente a eficácia da clorofenoxamida como quimioprolático antiamebiano em um bairro de Bombaim, onde 34% dos indivíduos de um grupo de controle não tratado estavam afetados por *E. histolytica*.

Depois de 15 semanas de profilaxia bissemanal, em dias distanciados, com 500 mg de clorofenoxamida, nenhum dos submetidos ao tratamento profilático mostrou-se infetado. Este esquema que, de acôrdo com as pesquisas laboratoriais aqui relatadas, deveria ser o menos seguro, teve resultados positivos em 100% dos casos.

SUMMARY

Chlorophenoxamide as a possible anti-amoebic chemoprophylactic agent.

Present knowledge regarding the frequency of parasitoses due to *E. histolytica* and the distribution of amoebic dysentery in the world are briefly reviewed. It is concluded that chemoprophylactic treatment is necessary in highly endemic tropical and subtropical areas. Drugs containing arsenic or iodine, commonly used in chemotherapy of amoebiasis, cannot be administered for long periods in chemoprophylaxis because of their possible chronic toxicity and sensitizing activity; furthermore, antibiotics have an unfavourable effect on the normal intestinal flora. Chlorophenoxamide, to the contrary, reveals numerous favourable characteristics.

This drug is active *in vitro* on *E. histolytica* at doses of less than 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after a period of 24 to 30 hours contact. This activity has been confirmed in laboratory animals. A large number of clinical experiments carried out in various parts of the world have demonstrated that doses of 1,500 mg daily, for 10 or more days, are extremely efficacious in the treatment of the various forms of intestinal amoebiasis. This activity is highly specific; the drug is absolutely innocuous to the normal intestinal bacterial flora. No toxic or allergic reactions are observed in laboratory animals or in man, even after prolonged administration of the drug.

The drug is stable at the gastric and intestinal pH and is not affected by bacterial and gastroenteric enzymes. The excretion curves in the feces of 13 subjects were followed daily for three weeks, by means of chemical and microbiologic tests. Chlorophenoxamide is only poorly absorbed from the intestine: quantities much higher than those necessary to kill the amoebae are found in the feces for 24 hours or longer after every twice-a-week administration of 500 mg, or even after a single 250 mg tablet.

On administering 250 mg of the drug to man, only 20 mg (8%), consisting mainly of the metabolites, are excreted in the urine.

Comparing chlorophenoxamide's speed of action with the rate of its excretion in the

feces after a single dose, it can be concluded that the best results in prophylaxis should be obtained by basing treatment on 1 tablet daily or else on 1 tablet daily for two consecutive days, every week. However, recent field experiments in India have shown that twice-a-week doses of 500 mg chlorophenoxamide on separate days also give excellent results. In fact, it was possible to obtain 100% prophylaxis in areas where 34% of the subjects of a non-treated group were found to be infected with *E. histolytica*.

REFERÊNCIAS

- 1 — Prophylaxis of amoebiasis. J. Am. Med. Assoc. 164:505-506, 1957. (Editorial)
- 2 — Prophylaxis of amoebiasis. J. Am. Med. Assoc. 166:430, 1958. (Editorial)
- 3 — AMARAL, A. D. F. & PIRES, C. D. de A. — Ação da dicloroacetamida sobre a *Entamoeba histolytica*. Rev. Med. Cir. São Paulo 18:205-219, 1958.
- 4 — BEAVER, P. C.; JUNG, R. C.; SHERMAN, H. J.; READ, T. R. & ROBINSON, T. A. — Experimental chemoprophylaxis of amoebiasis. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 5:1015-1021, 1957.
- 5 — BERBERIAN, D.; DENNIS, E.; KORNS, R. & ANGELO, C. — Drug prophylaxis of amoebiasis. J. Am. Med. Assoc. 148:700-704, 1952.
- 6 — BESSEIGE, H.; RIGAUD, J. L. & TRAPET, P. — Quelques réflexions sur l'amibiase asiatique à propos de l'emploi d'un dérivé de la dichloroacétamide. Gazz. sanit., éd. franç. 8:31-36, 1959.
- 7 — BRUMPT, E. — Précis de Parasitologie. 6e éd. Paris, Masson, 1949.
- 8 — CRAIG, C. F. — The medicinal prophylaxis of amoebiasis. Am. J. Trop. Med. 20:799-801, 1940.
- 9 — de CARNERI, I. — Le basi biologiche della chemioprolifassi dell'amebiasi. (No prelo)
- 10 — de CARNERI, I. — Due novi antiamebici: la N-(beta-ossietil)-N-(p-fenossi-(4'nitro)-benzil)-dicloroacetamide ed il suo etere etilico. Giorn. Mal. infett. e parass. 10:850-852, 1958.
- 11 — de CARNERI, I. — Spezifität und Geschwindigkeit der Wirkung zweier verschiedener Reihen von Dichloroacetamid-Derivaten auf 3 *Entamoeba*-Arten. Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol. 9:32-42, 1958.

- 12 — de CARNERI, I. — The use of specific anti-amoebic drugs for comparative taxonomic studies. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 53:120-121, 1959.
- 13 — FAUST, E. C. — Amebiasis. Springfield, Charles C. Thomas, 1954.
- 14 — FAUST, E. C. & RUSSEL, P. F., ed. — Craig and Faust's Clinical Parasitology. 6th. ed. London, Kimpton, 1957.
- 15 — FISCHER, L. & REICHENOW, E. — Amoebiasis. (In MOHR, L. & STAEHELIN, R. — Handbuch der inneren Medizin. Berlin, Springer, 1952. 2:616-666)
- 16 — GARCIA-VALDES, V. M. & GÓMEZ NAVARRETE, H. — Tratamiento de la amebiasis intestinal con un nuevo amebicida: el N-(beta-oxietil)-N-p-fenoxibencil-(4'nitro)-dicloroacetamida. Prensa med. mexic. 24(6):I-II, 1959.
- 17 — GUIDICINI, F. & SPREMOLLA, G. — Tratamiento dell'amebiasis intestinale con N-(beta-ossietil)-N-(p-fenossi-(4'nitro)-benzil)-dicloroacetamide o chlorophenoxamide. Osservazioni cliniche. (No prelo, em Gazz. sanit.)
- 18 — HOARE, C. A. — Amoebiasis in Great Britain, with special reference to carriers. Brit. Med. J. 2:238-241, 1950.
- 19 — HOARE, C. A. — The commensal phase of *Entamoeba histolytica*. Exper. Parasitol. 1:411-427, 1952.
- 20 — HOEKENGA, M. — The prophylaxis of malaria and amebiasis with Milibis-Aralen. J. Lab. & Clin. Med. 39:267-270, 1952.
- 21 — HRENOFF, A. K. & ANDERSON, H. H. — Treatment of amebiasis: toxicity to macaques of the suppressive drug dicholorosalicylanilide. Antibiot. Ann. p. 95-103, 1958/59.
- 22 — KUENEN, W. A. & SWELLENGREBEL, N. H. — Die Entamoeben des Menschen und ihre praktische Bedeutung. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I., Originale 71:378-410, 1913.
- 23 — PONTES, J. F., KUSMINSKY, N. & PODOLSKY, W. — Tratamento da amebiose intestinal por um derivado da dicloroacetamida (clorofenoxamida). Rev. brasil. Gastroenterol. 11:177-182, 1959.
- 24 — RADKE, R. A. — The military significance of amebiasis. Mil. Surg. 112:18-31, 1953.
- 25 — SARKISYAN, M. A. — Amebiasis morbidity and the carriage of *Entamoeba histolytica* in an endemic focus. Med. Parazitol., Moscou (4):311-315, 1955. (res. em Biol. Abstr. 32(6746), 1958)
- 26 — SHAH, J. R. — Chemo-prophylaxis in amoebiasis with Mebinol. (no prelo)
- 27 — WESTPHAL, A. — Amöbenruhr auf Santo Domingo. Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol. 1:225-230, 1949.
- 28 — WESTPHAL, A. — Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen zur Virulenz der *Entamoeba histolytica* beim Menschen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 41:262-279, 1937.
- 29 — WESTPHAL, A. — Globale Verbreitung der Amöbenruhr und *E. histolytica* 1903-1953. Welt-Seuchen Atlas 2(II):113-116 e 64-046/I. Hamburg, Fulte-Verlag, 1956.
- 30 — WESTPHAL, A. — Zur Epidemiologie und Pathogenese der Amöbenruhr in Nordafrika 1941-42. Z. Hyg. 128:73-86, 1948.

Recebido para publicação em 6 outubro 1959.