

## **Estudo de dose adequada da droga Ro 42-1611 (arteflene) no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum***

A resistência crescente do *P. falciparum* aos antimaláricos habitualmente empregados, torna urgente a avaliação de novas drogas. O Ro 42-1611 é um antimalárico derivado da planta chinesa *Artabotrys uncinatus*. Usado apenas na África em três trabalhos no tratamento da malária por *P. falciparum*, tem sua ação desconhecida em sul-americanos com esta doença. Apesar do efeito antimalárico ter sido comprovado, ainda não se encontrou a dose adequada para o tratamento supressivo radical do *P. falciparum*. Avaliar a tolerância, a toxicidade e a eficácia de três diferentes doses do Ro 42-1611 no tratamento da malária por *P. falciparum* é o que objetiva este trabalho. O estudo foi realizado em Marabá, Pará, caracterizando-se por ser aberto, prospectivo e randomizado; incluiu pacientes adultos, masculinos, de peso corporal até 80kg; febris ou com outros sintomas constitucionais de malária e com gota espessa positiva para *P. falciparum* ( $\geq 200$  e  $\leq 50.000$  parasitas/mm<sup>3</sup> de sangue). Grupos de estudo: I - 1.500mg de 12/12 horas por 1 dia; II - 1.500mg de 12/12 horas por 2 dias e III - 1.500mg de 12/12 horas por 3 dias. Todos os pacientes foram tratados em regime hospitalar, sendo avaliados no pré-tratamento através de: dados pessoais e biométricos, sinais e sintomas, uso de medicação concomitante, temperatura axilar, frequência respiratória, pressão arterial, eletrocardiograma, parasitemia, exames hematológicos e bioquímicos. A partir do início da terapêutica, a avaliação destes parâmetros foi feita seguindo protocolo próprio, incluindo a anotação de efeitos colaterais. A análise de variância de Friedman foi usada para avaliar os valores obtidos nos exames hematológicos e bioquímicos. Foram selecionados 16 pacientes, sendo 5 alocados no grupo I, 6 no II e 5 no III. Idade variou de 17 a 41 anos (média: 26,6), peso corporal de 44 a 72kg (média: 54,9), parasitemia assexuada inicial de 200 a 40.000 formas/mm<sup>3</sup> de sangue, sendo os grupos homogêneos quanto a estas variáveis. A febre desapareceu no mínimo com 9 e no máximo

## **A study on the proper dose of the drug Ro 42-1611 (arteflene) in the treatment of falciparum malaria**

The increasing resistance of *P. falciparum* strains to the current antimalarial drugs makes the searching of new drugs an urgent task. The compound Ro 42-1611 is an antimalarial drug that arises from a chinese herb *Artabotrys uncinatus*. Since its synthesis, Ro 42-1611 was used in three different clinical trials to treat falciparum malaria in Africa, but how it works in the South America malaria patients is obscure. Although being an effective antimalarial, a proper therapeutic dose to achieve the suppressive cure of falciparum malaria has not been established yet. The purpose of this study is to evaluate the tolerance, the toxicity and the efficacy of 3 different dose schedules of Ro 42-1611 in the treatment of falciparum malaria. It was an open, prospective and randomized trial carried out in Marabá, Pará State in male patients with maximum 80kg bodyweight. All patients had fever or another constitutional malaria symptom and had a positive thick blood smear to *P. falciparum* ( $\geq 200$  and  $\leq 50,000$  parasites/mm<sup>3</sup>). In a hospital, they were assigned into 3 groups according to drug administration time: Group I - 1,500mg twice a day for 24 hours; Group II - 1,500mg twice a day for 48 hours and Group III - 1,500mg twice a day for 72 hours. Before treatment, the following procedures were recorded from all patients: personal data, height and weight, malarial signs and symptoms, history of simultaneous drug intake, body temperature, vital functions (respiratory rate, blood pressure), parasite count, haematology and blood chemistry assessments and electrocardiogram. During the treatment, all those parameters were followed, including adverse reactions to Ro 42-1611. Statistical analysis (Friedman variance test) were performed on laboratory tests results. Sixteen patients were enrolled in the study: 5 patients in Group I; 6 in Group II and 5 patients in Group III. Among patients, age ranged from 17 to 41 years old (mean 26.6), body weight from 44 to 72kg (mean 54.9). The asexual parasite count ranged from 200 to 40,000 parasites/mm<sup>3</sup>. Regarding

com 48 horas a partir do início da terapêutica. A avaliação do traçado eletrocardiográfico e da pressão arterial não mostrou alterações significativas. O desaparecimento da parasitemia assexuada ocorreu em média com 53,6 horas, não se evidenciando diferenças estatísticas significantes entre os grupos ( $p = 0,7264$ ). Houve uma diminuição significativa entre o pré-tratamento (D0) e o terceiro (D2) e oitavo (D7) dias de acompanhamento quanto aos níveis de hematócrito ( $p = 0,0046$ ), um aumento no número de leucócitos entre D2 e D7 ( $p = 0,0171$ ) e plaquetas entre D0 e D7, assim como entre D2 e D7 ( $p < 0,0001$ ). Entre D0 e D7 detectou-se diminuição nos níveis de bilirrubina total ( $p = 0,0024$ ), fosfatase alcalina ( $p = 0,0195$ ) e uréia ( $p = 0,0168$ ). Efeitos colaterais foram em geral leves ou moderados e de curta duração. Do total de pacientes, 87,5% obtiveram desaparecimento da parasitemia assexuada, porém apenas 2 (12,5%) curaram, ambos incluídos no grupo III. Nenhum dos esquemas posológicos usados foi adequado para a cura desta doença. Talvez em estudos posteriores usando a droga em maior dose ou por maior número de dias ou ainda associando-a a outros antimaláricos, possa obter-se eficácia adequada.

those variables, there were homogeneity in 3 groups. According to the protocol, clinical and laboratory data were evaluated, with the following results: the minimum and the maximum fever clearance time was 9 to 48 hours respectively. The mean asexual parasite clearance was 53.6 hours, without any statistical significance among the groups ( $p = 0.7264$ ). There were statistical significant difference ( $p = 0.0046$ ) in the hematocrit values before treatment (D0), and the third (D2) and the eighth (D7) day of the follow-up. It was observed an increase in the leukocyte count between D2 and D7, also of statistical significance ( $p = 0.0171$ ), as well in the platelets of D0 and D7/D2 and D7 ( $p \leq 0.0001$ ). Between D0 and D7, statistical significant reduction occurred in the values of total bilirubin ( $p = 0.0024$ ), alkaline phosphatase ( $p = 0.0195$ ) and urea ( $p = 0.0168$ ). There were no statistical significant difference nor in the evaluation of electrocardiogram results neither in the blood pressure. Short adverse reactions were mild to moderate. In the end of the treatment, 87.5% of patients were completely free of parasites, but just 2 achieved a radical cure (12.5%), both included in Group III. Any of the schedule treatment showed efficacy. Perhaps such efficacy might be attained using Ro 42-1611 in a superior dose, for a longer period of time or in association with other antimalarial in further studies.

*Rita do Socorro Uchôa da Silva*

Dissertação apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará para a obtenção do Título de Mestre.

Belém, PA, Brasil, 1997