

## ERITEMA POLIMORFO DEVIDO AO BENZONIDAZOL, NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Vicente AMATO NETO (1), Antonio Carlos NICODEMO (2) e Estevam de ALMEIDA NETO (3)

### RESUMO

Relatam os Autores que o benzonidazol, composto nitroimidazólico, motivou eritema polimorfo em uma paciente com doença de Chagas que vinha sendo submetida a tentativa de tratamento específico. A comunicação dessa ocorrência é realizada com o intuito de contribuir para melhor conhecimento das peculiaridades desse medicamento antiparasitário e, especificamente, das manifestações colaterais a ele atribuíveis.

### INTRODUÇÃO

Estudos estão em desenvolvimento, inclusive no Brasil, com a finalidade de obter medicamento apto a debelar a infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*. Encontram-se em foco, atualmente, de forma que encerra maior expressividade, dois compostos: o nifurtimox e o benzonidazol. Esses recursos são capazes de agir beneficentemente nas observações experimentais, efetuadas em animais, demonstrando capacidade de oporem-se à participação do parasita citado.

O benzonidazol, designado droga Ro 7-1051, é nitroimidazólico que corresponde à N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida<sup>3</sup>. Nas investigações em curso, as doses dadas às pessoas envolvidas variam, em geral, de 5 a 10 mg/kg em 24 horas, com escolha de períodos de vigência de um a dois meses.

Diversos pesquisadores, sobretudo na Argentina, no Brasil e no Chile, estão formando opiniões acerca das propriedades terapêuticas da substância em tela. Através de casuísticas de tipos e portes diferentes, procuram eles acertar quantidades e esquemas adequados, demarcando, outrossim, aspectos iminentes à toxicidade e às manifestações colaterais.

Tivemos a oportunidade, recentemente, de constatar eritema polimorfo atribuível ao benzonidazol e, logicamente, pareceu-nos judicioso divulgar tal verificação, a fim de contribuir quanto aos labores de caráter prático dependentes do emprego desse antiparasitário.

Tomamos conhecimento de que o benzonidazol será, em breve, comercializado no Brasil, possibilitando então ampla aplicação. Não desejamos questionar aqui a validade dessa atitude, pois talvez convenha, por enquanto, interpretar esse composto como capaz de justificar estudos orientadores e de suscitar recomendação em face a situações especiais pertinentes à doença de Chagas, sem permitir livre e generalizado apregoamento. Todavia, é imperioso conhecer peculiaridades que a ele dizem respeito e, valorizando esse enfoque, expusemos o que divisamos a propósito de efeito secundário traduzido por eritema polimorfo.

### RELATO DO CASO

A.R.S.; idade: 38 anos; sexo: feminino; estado civil: desquitada; cor: branca; nacionalidade: brasileira; profissão: prendas domésticas

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias

(1) Professor-titular

(2) Médico-preceptor de estagiários

(3) Professor-assistente-doutor da Disciplina de Dermatologia

cas; nasceu em localidade referida como Santa Rita, no Estado de Minas Gerais, e aí residiu durante oito anos, tendo depois morado em Piraju, no Estado de São Paulo, em zona rural e casa de pau-a-pique, até quando, há dois anos, mudou-se para São Paulo, no Estado de São Paulo; número de registro: 2 080 572C.

Ao atendimento inicial, a paciente relatou que, em virtude da doença de Chagas, iniciou tratamento com benzonidazol em instituição assistencial. Decorridos oito dias, surgiram "manchas" na face, no tronco e nos membros superiores, além de intensa febre. A anormalidade cutânea rapidamente atingiu as pernas e, ao lado dessa progressão, sucedeu também edema palpebral. Usou medicamentos não especificados, prescritos por médico, mas não melhorou e procurou, então, a Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Desde 20 dias antes do começo da utilização do benzonidazol, a doente não vinha recorrendo a qualquer remédio.

Ao exame físico detectamos os seguintes fatos dignos de menção: hipertermia (40°C); lesões cutâneas máculo-papulares, eritematosas ou vinhosas, disseminadas, mais abundantes e por vezes confluentes na face e no tronco, onde eram visíveis poucas vesículas pequenas; edema palpebral de média intensidade; sopro sistólico audível em toda a área precordial e de maior intensidade nos focos tricúspide e aórtico acessório; extra-sístoles não abundantes.

Logo em seguida à avaliação clínica efetuada na Clínica Dermatológica, a enferma foi internada na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do mesmo hospital.

Os exames subsidiários realizados (hemograma; eletroforese das proteínas séricas; dosagem da fosfatase alcalina e das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no soro) evidenciaram, como dados citáveis, neutrofilia (85%; 7 140/mm<sup>3</sup>) com desvio à esquerda (13% de bastonetes; 1 092/mm<sup>3</sup>) e hipalbuminemia (3,21 g/100 ml).

Como medida de ordem terapêutica administramos 30 mg de prednisona diariamente, pela via oral. Quarenta e oito horas posteriormente à internação havia desaparecido a febre e regrediu acentuadamente, em uma semana, a perturbação cutânea.

Praticamos, em um mês, três revisões clínicas no Ambulatório e comprovamos a remissão e o não recrudescimento do eritema. Ao final dessa fase de controle providenciamos a execução de algumas provas (hemograma; eletroforese das proteínas séricas; dosagem das bilirrubinas, da fosfatase alcalina, da mucoproteína e das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no soro; determinação de velocidade de hemossedimentação; testes sorológicos para o diagnóstico da sífilis; análise radiológica do tórax e parasitológica das fezes; eletrocardiograma) e apuramos, como únicas irregularidades que requerem menção, as seguintes: eosinofilia (5%; 485/mm<sup>3</sup>), aumentos da mucoproteinemia (4,5 mg/100 ml) e da hemossedimentação (46 mm em uma hora), existência de ovos de ancilostomídeo e extra-sístoles ventriculares polifocais, hemibloqueio anterior esquerdo e distúrbio na condução intraventricular do estímulo. As reações concernentes à doença de Chagas (fixação do complemento, hemaglutinação e imunofluorescência indireta), efetivadas com soro, denotaram positividade.

## DISCUSSÃO

A injúria cutânea que acometia a doente que mereceu cuidados de nossa parte recebeu o rótulo de eritema polimorfo, após a observação especializada levada a efeito. Trata-se de distúrbio desencadeado por múltiplos agentes e, conforme documentamos, igualmente pelo benzonidazol. Não deparamos com outros eventuais fatores causais e a suspensão do tratamento, com paralela prescrição de corticóide, conduziu ao desaparecimento do processo que se assentou na pele.

Esse agente antiparasitário, nas apreciações de RASSI<sup>4</sup>, causou polineuropatia sensitiva e distúrbio cutâneo que recebeu o rótulo de dermatite pigmentar progressiva, como manifestações colaterais mais importantes. Doses diárias maiores, de 10 mg/kg, dadas em período de 60 dias, tornaram-se mais implicadas, mas BOAINAIN<sup>1</sup>, que ao lado de anorexia, emagrecimento, polineuropatia, gastralgia, náusea, vômito, insônia, confusão mental, hipoacusia e dano no leito ungueal com onicolise, comprovados segundo frequências variáveis, registrou a participação de dermatite expressa como eritema descamativo, erupção morbiliforme bolhosa ou tipo púrpura com prurido, não percebeu menos comum desencadeamento de le-

são cutânea quando houve uso de 5 mg/kg. Por seu turno, LEVI & col.<sup>2</sup> depararam também com cefaléia, tontura, febre e taquicardia, entre os efeitos secundários adversos; quanto ao tegumento, viram máculo-pápulas não pruriginosas, primeiramente nas mãos e depois inclusive em outras regiões e até com generalização, convindo frisar que essas perturbações dermatológicas quase sempre fizeram-se presentes uma semana após o princípio do tratamento, duraram dois ou três dias quando indicaram suspensão do mesmo e regressão ao perdurar a tentativa terapêutica chegou a ser positivada em certas ocasiões, apesar de nunca terem adotado qualquer atitude destinada a corrigir ou atenuar o inconveniente surgido no setor orgânico citado.

Nas publicações sob responsabilidade dos profissionais mencionados o comprometimento cutâneo esteve consignado segundo diversas modalidades e eritema polimorfo não foi assinalado. Talvez alguma configuração imprecisa tenha acontecido, já que as observações por vezes, com certeza, decorreram de análises consumadas por pessoas não especializadas. Não obstante, o que constatamos é, sem dúvida, registrável, para demarcar contribuição imanente a melhor conhecimento do emprego do benzonidazol, com fitos ligados mormente a trabalhos assistenciais rotineiros e à interpretação patológica, porquanto a reação de hipersensibilidade que comprovamos reflete atividade anti-parasitária e imunologicamente aparece.

## S U M M A R Y

### Erythema multiforme due to benzonidazole in the management of Chagas' disease

The Authors report benzonidazole, a nitroimidazolic derivative, as the cause of erythema multiforme in a female patient with Chagas' disease submitted tentatively to specific treatment with the referred drug. The present communication is a contribution to the knowledge of the new anti-parasitic drug peculiarities and, specially, to report a side-effect due to it.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BOIANAIN, E. — Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. *Rev. Goiana Med.* 25: 1-60, 1979.
2. LEVI, G. C.; AMATO NETO, V. & SANT'ANNA, I. F. A. B. — Análise de manifestações colaterais devidas ao uso do medicamento Ro 7-1051, nitroimidazólico preconizado para tentativas de tratamento específico da doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 49-54, 1975.
3. ROCHE RESEARCH DEPARTMENT — Data sheet on Ro 7-1051, a new compound for oral treatment of Chagas' disease. Mimeografado, sem data.
4. RASSI, A. — Tentativas de tratamento etiológico da doença de Chagas com o composto Ro 7-1051 — Resultados preliminares. Apresentado no X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Curitiba, de 3 a 6 de fevereiro de 1974.

Recebido para publicação em 9/10/1979.