

ENSAIO TERAPÊUTICO-CLÍNICO COM O BENZONIDAZOL NA DOENÇA DE CHAGAS

Humberto de Oliveira FERREIRA (1)

RESUMO

Desde 1971 o Autor vem experimentando o benzonidazol (N-Benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida) (*) em pacientes na fase aguda e na fase crônica da doença de Chagas. Utilizam-se dois esquemas posológicos parecendo ao Autor que o melhor consiste em 5 mg/kg de peso corporal/dia, durante 60 dias consecutivos, sendo a dose diária fracionada em duas tomadas com intervalo de 12 horas, uma após o café da manhã e outra após o jantar. Apresentam-se os resultados do tratamento de 20 pacientes com doença de Chagas parasitologicamente comprovada através de exame direto, em dois pacientes na fase aguda e, de xenodiagnósticos, em dezoito pacientes na fase crônica. A avaliação do efeito terapêutico foi realizada fundamentalmente por meio de xenodiagnósticos mensais sucessivos e de exames sorológicos (teste de imunofluorescência e reação de fixação do complemento). Para cada xenodiagnóstico foram utilizados 40 triatomíneos, sendo a leitura dos resultados feita em dois laboratórios distintos. O tempo de acompanhamento dos pacientes é de cerca de um ano, havendo um com 20 meses de controle pós-terapêutico. A tolerância ao medicamento foi avaliada clínica e laboratorialmente através de hemogramas, de dosagens sanguíneas da transaminase glutâmico pirúvica, da fosfatase alcalina, das bilirrubinas e de exames de urina, que se mantiveram nos limites da normalidade. Os efeitos colaterais, clinicamente observados, foram neurite palmar e/ou plantar e erupção cutânea às vezes seguida de descamação. Os resultados obtidos indicam que o benzonidazol tem eficiente ação anti-parasitária na doença de Chagas.

INTRODUÇÃO

A nitrofurazona foi utilizada pela primeira vez no tratamento de um caso agudo de doença de Chagas em 1961, por FERREIRA⁶. Se bem que as manifestações tóxicas observadas, em pacientes tratados ulteriormente, tenham desaconselhado a continuação do uso da nitrofurazona, aquela primeira tentativa de tratamento etiológico da doença de Chagas levou o Autor a realizar novos ensaios terapêutico-clínicos.

Outros compostos nitrofurânicos (levo-furaladona, levo-furaladona hidrocloreídica,

furazolidona) foram experimentados, tendo demonstrado menor toxicidade mas também menor efeito antiparasitário em relação ao *Trypanosoma cruzi*.

RASSI & FERREIRA⁹, em trabalho publicado em 1971, apresentaram os resultados do tratamento de 13 pacientes chagásicos agudos pelo nifurtimox; sete (61,5%) desses pacientes apresentaram xenodiagnósticos positivos após o tratamento. Resultados semelhantes aos de RASSI & FERREIRA foram relatados recentemente por CANÇADO & col.³.

(1) Professor Titular de Pediatria da Faculdade Federal de Medicina do Triângulo Mineiro, Brasil
(*) Ro 7-1051, fornecido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

De 53 enfermos 17 lograram terminar o tratamento pelo nifurtimox; nos outros 36 o tratamento foi interrompido por manifestações tóxicas. Dos 39 pacientes avaliados quanto à eficácia terapêutica, 27 (69,2%) tiveram o xenodiagnóstico positivo após o tratamento.

Desde 1971 o Autor vem experimentando o benzonidazol (Ro 7-1051) em pacientes na fase aguda e na fase crônica da doença de Chagas. Em fevereiro de 1974, apresentou, ao X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, os resultados do tratamento de 8 pacientes pelo benzonidazol⁷. A tolerância ao medicamento foi considerada boa e todos os xenodiagnósticos resultaram negativos após o tratamento.

Esses resultados constituíram-se em confirmação preliminar, no homem, do que Richle havia demonstrado em animais de laboratório experimentalmente infectados por *Trypanosoma cruzi*, isto é, o benzonidazol apresentava eficácia terapêutica similar à da nitrofurazona, sem efeitos tóxicos.

Neste trabalho, o Autor relata os resultados obtidos com o benzonidazol em recente estudo terapêutico, em pacientes com elevada parasitemia, visando avaliar a eficácia e a tolerabilidade desse derivado nitroimidazólico, especialmente, na forma crônica da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Quimicamente o benzonidazol é o N-Benzil-2-nitro-1-imidazol-acetamida, sendo apresentado sob a forma de comprimidos com 100 mg de substância ativa.

Foram selecionados 20 pacientes voluntários, com doença de Chagas, em bom estado geral e sem afecção neurológica. A idade dos pacientes estava compreendida entre 11 e 50 anos, com uma média de 30. O peso corporal variava de 21 a 81 kg (média de 55 kg). Treze pacientes eram do sexo masculino e 7 do feminino. Dezoito estavam na fase crônica (10 da forma indeterminada e 8 da forma cardíaca) e dois na fase aguda da doença (Quadro I). Os chagásicos crônicos possuíam elevada parasitemia, isto é,

todos foram submetidos a dois xenodiagnósticos antes do tratamento, tendo os resultados sido positivos em ambos os exames. Cada xenodiagnóstico correspondeu à aplicação de quatro caixas contendo cada uma dez ninfas de 3.º ou 4.º estágio do *Triatoma infestans*. Nos dois casos agudos a presença do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico foi demonstrada através de exame direto. Os pacientes se comprometeram a evitar a ingestão de álcool durante o tratamento. A maioria dos pacientes crônicos ignorava o tempo de duração de sua doença; um único paciente soube informar que estava enfermo há 14 anos. Os dois casos agudos começaram o tratamento pelo benzonidazol depois de 7 dias e de 1 mês após o início da doença, respectivamente. Todos foram tratados, durante cerca de 60 dias, segundo dois esquemas posológicos: 10 receberam 5 mg/kg de peso corporal/dia; 10 receberam 7-8 mg/kg de peso corporal/dia. As doses diárias foram divididas em duas tomadas com intervalo de 12 horas, uma após o café da manhã e outra após o jantar. Os dois pacientes na fase aguda da doença foram tratados de acordo com o esquema posológico de 5 mg/kg de peso corporal/dia. Em todos os casos o regime de tratamento foi ambulatorial; procurou-se evitar a volta dos pacientes para a zona de transmissão ativa da doença durante o tratamento e o período de controle pós-terapêutico, a fim de impedir reinfecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Outras medicações foram evitadas, sempre que possível, durante o tratamento com o benzonidazol.

O critério básico para avaliação da atividade terapêutica do benzonidazol, tanto para os casos agudos quanto para os crônicos, foi o xenodiagnóstico. Realizaram-se xenodiagnósticos mensais de acordo com a mesma técnica dos exames feitos para seleção dos pacientes com a doença crônica. Para aumentar a fidedignidade do controle parasitológico, metade das caixas de cada xenodiagnóstico era examinada por técnico da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e a outra metade era enviada para exame pela equipe do Dr. Aprígio Salgado, no Centro de Pesquisas René Rachou (INERu-Min. Saúde), em Belo Horizonte. Os pacientes foram submetidos a testes sorológicos antes e depois do tratamento, incluindo-se a rea-

QUADRO I

Casuística do ensaio terapêutico-clínico com o Ro 7-1051 (Benzonidazol) na doença de Chagas

N.º de ordem	Pacientes					Tratamento			Controle pós-terapêutico (mês do último xenodiagnóstico)
	Iniciais	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Forma clínica	Dose mg/kg/dia	Duração (dias)	Dose total (g)	
1	JDM	20	M	49	A	5	60	14,7	12.º
2	JMS	21	F	41	A	5	60	12,3	20.º
3	MLS	21	M	47	I	5	60	14,1	16.º
4	JDL	35	M	77	C	5	57	21,9	15.º
5	ARP	25	M	58	C	5	62	18,0	14.º
6	AR	28	M	54	I	5	62	16,7	14.º
7	AP	31	M	81	I	5	62	25,1	14.º
8	CM	42	M	64	C	5	62	19,8	12.º
9	LMJ	44	F	65	C	5	62	20,2	12.º
10	MDO	25	F	51	I	5	61	15,6	5.º
11	JAO	50	M	50	C	7	62	21,7	10.º
12	TNF	11	F	21	I	7	62	9,1	10.º
13	INB	23	F	45	I	8	62	22,3	10.º
14	RNB	28	M	52	I	8	62	25,8	9.º
15	ONB	37	M	54	C	8	62	26,8	9.º
16	AR	37	M	56	C	8	62	27,8	9.º
17	SMS	29	F	56	I	8	62	27,8	9.º
18	NLS	18	M	66	I	8	62	32,7	9.º
19	SGS	26	F	54	I	8	62	26,8	9.º
20	PAO	43	M	54	C	8	62	26,8	9.º

A = aguda

C = cardíaca

I = indeterminada

ção de fixação do complemento ou de GUERREIRO & MACHADO⁴ e a reação de imunofluorescência¹. Além dos controles parasitológico e sorológico, fez-se também o controle clínico, radiológico e eletrocardiográfico. O controle da tolerabilidade compreendeu exames clínicos e laboratoriais. Avaliou-se globalmente a tolerabilidade de cada paciente ao medicamento e, quando ocorreram efeitos secundários, anotaram-se nas respectivas fichas individuais seus tipos, intensidade, data de início, data de remissão e medidas terapêuticas adotadas. Os exames de laboratório foram realizados antes e depois do tratamento e incluíram exames hematológicos, de função hepática e de urina.

RESULTADOS

Os dois pacientes, na fase aguda da doença de Chagas, apresentaram evidente melhora do quadro clínico 48 horas após o início

do tratamento pelo benzonidazol. A febre e o edema dos membros inferiores desapareceram por completo e a hepatomegalia discreta observada em um dos pacientes regressiu progressivamente até desaparecer ao final de duas semanas.

A avaliação clínica, radiológica e eletrocardiográfica dos pacientes crônicos não revelou diferenças significativas antes e depois do tratamento pelo benzonidazol.

Os resultados do controle parasitológico dos 20 pacientes, através de xenodiagnóstico constam do Quadro II. Durante um tempo médio de 11,3 meses de controle pós-terapêutico foram aplicadas 870 caixas de xenodiagnóstico das quais apenas uma foi positiva para o *Trypanosoma cruzi*. A positividade das caixas aplicadas depois do tratamento pelo benzonidazol foi de 0,1%, enquanto a das caixas aplicadas no período pré-terapêutico foi de 64,6%. Em termos

QUADRO II

Ensaio terapêutico-clínico com o Ro 7-1051 (benzonidazol) na doença de Chagas: resultados dos xenodiagnósticos

Nº de ordem	Pacientes (iniciais)	Exames Pré-terapêuticos	EXAMES PÓS-TERAPÊUTICOS																		Exames Pré-terapêuticos Exames Pós-terapêuticos total de caixas	
			(meses subsequentes ao final do tratamento)																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		19
1	JDM	Exame direto positivo	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/48
2	JMS	Exame direto positivo	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	0/78
3	MLS	2/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	5/8 0/62	
4	JDL	3/4 3/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	5/8 1/58	
5	ARP	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	6/8 0/54	
6	AR	2/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	4/8 0/54	
7	AP	2/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	4/8 0/54	
8	CH	3/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	5/8 0/46	
9	LMJ	3/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	5/8 0/46	
10	MDO	2/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2														4/8 0/18	
11	JAO	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	6/8 0/38	
12	THF	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2	6/8 0/38	
13	INB	3/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2						5/8 0/38	
14	RNB	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2						5/8 0/34	
15	ONB	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2						6/8 0/34	
16	AR	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2						6/8 0/34	
17	SMS	3/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2						5/8 0/34	
18	NLS	2/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2							5/8 0/34	
19	SGS	3/4 2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2							5/8 0/34	
20	PAO	3/4 3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/2							6/8 0/34	

Cada fração corresponde a um xenodiagnóstico; o numerador indica o número de caixas positivas e o denominador o número de caixas aplicadas.

de xenodiagnósticos, a positividade foi de 100% antes do tratamento e 0,5% depois do uso do benzonidazol. Nove dos 10 pacientes correspondentes ao esquema posológico de 5 mg/kg/dia vêm sendo controlados com xenodiagnósticos mensais há pelo menos um ano. A única caixa positiva dentre as 870 aplicadas no período pós-terapêutico corresponde ao xenodiagnóstico imediato ao término do tratamento de um paciente que desde então vem se mantendo com resultados negativos há 15 meses.

O Quadro III mostra os resultados dos testes sorológicos realizados antes e depois do tratamento pelo benzonidazol. Fizeram-se em média 7,3 testes sorológicos pós-terapêuticos por paciente, sendo metade reações de fixação do complemento e metade reações de imunofluorescência. Todos os testes sorológicos a que foram submetidos os pacientes antes do tratamento pelo benzonidazol resultaram positivos para infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Deixaram de se submeter a teste sorológico pré-terapêutico dois pacientes: em um não se fez nenhum teste e em outro não se fez a reação de imunofluorescência. De um total de 146 testes soroló-

gicos pós-terapêuticos, 72 (49,3%) resultaram negativos. Os pacientes na fase aguda da doença apresentaram resultados sempre negativos nos dois tipos de testes (ao todo 48 testes) a que foram submetidos depois de tratados pelo benzonidazol. Cerca de 79% das reações de fixação do complemento realizadas após o tratamento dos pacientes crônicos com o benzonidazol, apresentaram títulos inferiores aos observados na fase pré-terapêutica de seleção; a reação de fixação do complemento resultou "não reagente" em 32,6% dos testes pós-terapêuticos. A reação de imunofluorescência, cujos resultados foram dados somente em termos qualitativos, resultou negativa em 16,3% dos exames pós-terapêuticos realizados nos pacientes na fase crônica da doença.

A tolerabilidade ao benzonidazol foi boa, em 11 dos 20 pacientes tratados; nos 9 restantes surgiram efeitos secundários, sendo a tolerabilidade considerada regular (Quadro IV). Ocorreram dois tipos de efeitos secundários: neurite periférica palmar e/ou plantar e erupção morbiliforme. Dentre os 10 pacientes tratados segundo o esquema posológico de 5 mg/kg/dia, surgiram efeitos se-

QUADRO III

Ensaio terapêutico-clínico com o Ro 7-1051 (benzonidazol) na doença de Chagas: número de resultados positivos e negativos nos testes sorológicos realizados antes e depois do tratamento, segundo o tipo da reação e por paciente

Pacientes (iniciais)	Reação de fixação do complemento				Reação de imunofluorescência			
	Pré-terapêuticos		Pós-terapêuticos		Pré-terapêuticos		Pós-terapêuticos	
	R	NR	R	NR	P	N	P	N
JDM	-	-	0	15	-	-	0	15
JMS	1	0	0	9	1	0	0	9
MLS	1	0	7	0	1	0	7	0
JDL	1	0	2	1	1	0	2	1
ARP	1	0	2	2	1	0	3	1
AR	1	0	1	2	1	0	2	1
AP	1	0	2	3	1	0	3	2
CM	1	0	3	0	1	0	3	0
LMJ	1	0	2	0	1	0	2	0
MDO	1	0	1	0	-	-	1	0
JAO	1	0	0	1	1	0	1	0
TNF	1	0	2	1	1	0	2	1
INB	1	0	3	0	1	0	3	0
RNB	1	0	0	2	1	0	1	1
ONB	1	0	1	1	1	0	2	0
AR	1	0	0	2	1	0	1	1
SMS	1	0	1	1	1	0	2	0
NLS	1	0	2	0	1	0	2	0
SGS	1	0	2	0	1	0	2	0
PAO	1	0	2	0	1	0	2	0

R = reagente
P = positivo

NR = não-reagente
N = negativo

cundários em dois; sete que tomaram 7-8 mg/kg/dia do benzonidazol apresentaram efeitos secundários. Em nenhum caso as manifestações colaterais exigiram a suspensão do tratamento ou mesmo sua interrupção temporária. As neurites surgiram em geral, por volta do 50.º dia do início do tratamento e tiveram duração média de 44 dias. As erupções morbiliformes apareceram, regra geral, no início do tratamento (antes do 20.º dia) e sua duração foi em média 18 dias, aí incluído o período de descamação lamelar pós-eruptiva. Usaram-se anti-histamínicos para combater as manifestações da erupção cutânea. Os exames hematológicos, de função hepática e de urina mantiveram-se dentro dos limites da normalidade.

LEVI & col.⁸ administraram o benzonidazol a 31 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Esquemas diversos foram usados e as maiores posologias recomendadas corresponderam a 5 a 10 mg/kg em 24 horas, durante 60 dias. Foram observadas manifestações colaterais, representadas por insônia, tontura, cefaléia, intolerância digestiva, febre, alterações psíquicas, taquicardia, erupção cutânea e neurite periférica.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

CERISOLA & col.⁵ afirmam que os xenodiagnósticos praticados seriadamente, durante longo tempo, constituem a melhor garantia

da cura parasitológica de pacientes na fase crônica da doença.

CANÇADO & col.² consideram que o prazo de controle parasitológico de um ano poderia ser o bastante para demonstrar o desaparecimento do *Trypanosoma cruzi*, desde que os pacientes revelem elevada parasitemia na fase anterior ao tratamento. Para isso recomendam que se estabeleça, antes de iniciar o tratamento, o padrão de comportamento de cada paciente face ao xenodiagnóstico.

Por outro lado, CERISOLA & col.⁵ observando 20 pacientes chagásicos crônicos que receberam placebo e nos quais foram aplicadas 2056 caixas de xenodiagnósticos, durante 13 meses, em média, verificaram que o nível de parasitemia de cada um dos pacientes permanecia praticamente constante ao longo de todo o tempo do estudo.

Em relação ao critério de cura parasitológica, CANÇADO & col. são mais exigentes do que CERISOLA & col. Aqueles Autores

julgam indispensável que as reações sorológicas negativamente ou caiam a títulos mais baixos que os da fase anterior ao tratamento, para que se possa afirmar ter havido desaparecimento do *Trypanosoma cruzi*.

Cumpra salientar a importância epidemiológica da eliminação do *Trypanosoma cruzi* da corrente sanguínea dos pacientes chagásicos crônicos como uma das medidas que poderão contribuir para a interrupção da cadeia de transmissão da doença em áreas endêmicas.

Os critérios de seleção e controle parasitológico dos pacientes chagásicos incluídos em nosso ensaio terapêutico-clínico com o benzonidazol assemelham-se em rigor aos preconizados por CANÇADO & col. Se bem que o número de xenodiagnósticos pré-terapêuticos tenha sido inferior ao recomendado pelos Autores citados, somente entraram no estudo pacientes com 100% de exames positivos, isto é, dois xenodiagnósticos positivos em dois xenodiagnósticos realizados. Segun-

QUADRO IV

Ensaio terapêutico-clínico com o Ro 7-1051 (benzonidazol) na doença de Chagas: avaliação global da tolerabilidade e efeitos secundários por paciente tratado

Pacientes (iniciais)	Avaliação global da tolerabilidade	Efeitos secundários
JDM	B	
JMS	B	
MLS	B	
JDL	R	Neurite plantar
ARP	B	
AR	B	
AP	R	Neurite plantar e erupção morbiliforme
CM	B	
LMJ	B	
MDO	B	
JAO	R	Erupção morbiliforme
TNF	B	
INB	R	Neurite palmar e plantar
RNB	R	Neurite palmar e plantar
ONB	B	
AR	R	Neurite plantar
SMS	R	Neurite plantar e erupção morbiliforme
NLS	R	Neurite plantar
SGS	B	
PAO	R	Neurite palmar e plantar e erupção morbiliforme

B = boa

R = regular

do CANÇADO & col. os pacientes crônicos que apresentem positivos pelo menos 60% de uma série de seis xenodiagnósticos seriam considerados como de elevada parasitemia.

Os resultados do ensaio terapêutico-clínico com o benzonidazol levam o Autor a concluir: 1) O benzonidazol tem eficiente ação anti-parasitária na doença de Chagas; 2) Nos casos agudos o benzonidazol determinou remissão ou melhora rápida do quadro clínico, negatividade dos xenodiagnósticos e das reações sorológicas; 3) A negatividade dos xenodiagnósticos nos casos crônicos não se acompanhou de negatificação das reações sorológicas, embora tenha havido queda dos títulos em cerca de 79% das reações de fixação de complemento; 4) O esquema posológico de 5 mg/kg/dia, durante 60 dias, mostrou-se eficaz e produziu menos efeitos secundários que o esquema de 7-8 mg/kg/dia; 5) A tolerabilidade do benzonidazol provavelmente será melhor se a duração do tratamento for reduzida. Estão em curso tentativas terapêuticas com o benzonidazol na dose de 5 mg/kg/dia durante 30 dias a fim de confirmar esta hipótese.

SUMMARY

Clinical trial of benzonidazole for treatment of Chagas Disease

Since 1971 the Author has been treating acute and chronic cases of Chagas Disease with benzonidazole. Two posologic schedules have been tried, namely, 5 mg/kg/day (10 cases) and 8 mg/kg/day (10 cases), daily. With either schedule treatment was given for 60 consecutive days. The daily dosis is halved and the halves swallowed after breakfast and after the evening meal, respectively.

Twenty patients were treated. The presence of *Trypanosoma cruzi* was ascertained by direct microscopy in two acute cases and by xenodiagnosis in the remaining eighteen chronic cases. Following treatment, xenodiagnostic control was performed monthly in all cases. For each xenodiagnostic examin-

ation 40 triatomine bugs were employed and the readings were done simultaneously by two different laboratories. In sixteen cases xenodiagnostic control has been done for periods from 9 to 14 months. In addition, complement fixation and fluorescent antibody tests were also carried out. Tolerance was investigated by blood counts, SGPT, alkaline phosphatase, bilirubin and urinalysis, all of which remained within normal limits. Adverse effects stroke mostly patients on the 8 mg/kg dosis, and consisted of plantar or palmar neuritis and skin rash sometimes with desquamation.

The therapeutic results indicate an effective anti-parasitic activity of benzonidazole in Chagas' disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMARGO, M.E. — Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of American Trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slid test. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:227-234, 1966.
2. CANÇADO, J.R.; MARRA, U.D.; MOURÃO, O.G.; ALVARES, J.M.; MENDES DE OLIVEIRA, J.P.; MACHADO, J.R. & SALGADO, A.A. — Base para a avaliação do tratamento específico da doença de Chagas humana segundo a parasitemia. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 7:155-166, 1973.
3. CANÇADO, J.R.; SALGADO, A. de A.; MARRA, U.D.; ALVARES, J.M. & MACHADO, J.R. — Ensaio terapêutico clínico da doença de Chagas crônica com o nifurtimox em três esquemas de duração prolongada. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17:111-125, 1975.
4. CERISOLA, J.A. — Diagnóstico de Laboratorio de la enfermedad de Chagas. Subsecretaria de Salud Pública — Division Imprenta-Ministerio de Bienestar Social, Buenos Aires, 1972.
5. CERISOLA, J.A.; LUGONES, H. & RABINOVICH, L.B. — *Tratamiento de la Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Fundacion Rizzuto, 1972.
6. FERREIRA, H.O. — Forma aguda da doença de Chagas tratada pela nitrofurazona. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 3: 287-289, 1961.

7. FERREIRA, H.O. — Tratamento da infecção chagásica com Ro 7-1051. Comunicação feita ao X Congresso da Soc. Brasil. Med. Trop., Curitiba, 3-6 fevereiro 1974.
8. LEVI, G.C.; AMATO NETO, V. & SANT'ANNA, I.F. de 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.
9. RASSI, A. & FERREIRA, H.O. — Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 5:235-262, 1971.
10. RICHLE, R. — Chemotherapy of experimental acute Chagas' disease in mice: Beneficial effect of Ro 7-1051 on parasitaemia and tissue parasitism. Apresentado ao XII Congrès International de Therapeutique. Genebra, 25-28 setembro, 1973.

Recebido para publicação em 14/10/1975.