

## OBSERVAÇÕES SÔBRE O TRATAMENTO DE PACIENTES COM A FORMA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS, MEDIANTE EMPREGO DO COMPOSTO NITROFURÂNICO "BAYER 2502" OU "LAMPIT"

Guido Carlos LEVI<sup>(1)</sup> e Vicente AMATO Neto<sup>(2)</sup>

### R E S U M O

Utilizando o composto nitrofurânico identificado como "Bayer 2502", trataram os Autores 12 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. O esquema terapêutico usado consistiu na administração de quantidades progressivas da droga, de 5 a 17 mg/kg, durante 120 dias, se bem que nem todos os doentes receberam a posologia total prevista.

Manifestações colaterais ocorreram freqüentemente e os contrôles pós-tratamentos, executados através de avaliações clínicas, eletrocardiográficas, radiológicas e sorológicas, não revelaram atividades benéficas imputáveis ao medicamento.

As apreciações efetuadas depois de terminados os tratamentos prolongaram-se por dois a três anos e incluíram repetições periódicas da reação de fixação do complemento, que sistematicamente persistiu positiva.

### I N T R O D U Ç Ã O

Em virtude dos estudos de PACKCHANI<sup>1</sup>, pertinentes à quimioterapia experimental da doença de Chagas, ficou destacada a atividade supressiva de compostos nitrofurânicos relativamente ao *Trypanosoma cruzi*. No entanto, concreto estímulo ao uso terapêutico dessas substâncias decorreu de pesquisas realizadas por BRENER<sup>2</sup>, que destacaram a conveniência de utilização de esquemas de duração prolongada, capazes de agir, repetidamente, sôbre diversos ciclos parasitários. Com base nessa recomendação, múltiplas investigações tiveram lugar, envolvendo o tratamento de pacientes acometidos pela parasitose, em suas fases aguda ou crônica.

Nesse período em que mais judiciosa e enfaticamente passou a ser abordada a terapêutica específica da protozoose, diversas drogas foram usadas, mas aos nitrofurânicos, representados pela nitrofurazona, fura-

zolidona e furaltadona, incluindo seu derivado levógiro, foi concedida, sem dúvida, proeminência. Infelizmente, a impossibilidade de prescrever doses semelhantes às úteis experimentalmente, os freqüentes distúrbios colaterais e o desconhecimento dos mecanismos ligados à toxicidade, impediram a obtenção de expressivos êxitos, sendo que, acreditamos, nesses aspectos convirá concentrar interêsses e prioridades de abordagens.

A administração de nitrofurânicos proporciona benefícios a indivíduos infetados e nos quais está em desenvolvimento a fase aguda da doença (FERREIRA<sup>3</sup>; CERISOLA<sup>4</sup>), se bem que a concretização de curas definitivas, indicáveis com convicção e segurança, continua a representar questão em foco. No que concerne ao estágio crônico, informações muito discordantes, entretanto, foram registradas; ao lado de algumas mais

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira". Serviço de Doenças Transmissíveis, São Paulo, Brasil

(1) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis

(2) Médico-chefe do Serviço de Doenças Transmissíveis

otimistas, apresentadas por BUSTOS & col.<sup>2</sup>, CICHERO & col.<sup>6</sup> e SCHENONE & col.<sup>13</sup>, por exemplo, deparamos com outras que se contrapõem a elas, como as consignadas por CANÇADO & col.<sup>3</sup>, EDSEN<sup>7</sup>, MAEKELT<sup>10</sup> e VALECILLOS<sup>14</sup>. Tais discrepâncias são explicadas, muito provavelmente, pelas diversidades de métodos de execução e de critérios de avaliação dos resultados, adotados pelos diferentes pesquisadores. Lembramos, a respeito, que diferenças regionais de patogenicidades chegaram a ser indicadas como fatores capazes de justificar as conclusões díspares.

É fácil reconhecer que muitas facetas relacionadas com a doença de Chagas já foram alvo de especulações numerosas e, até mesmo, bastante profundas e destacadas; assim, aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos, profiláticos e ligados à transmissão e ao apoio fornecido por exames subsidiários sofreram múltiplas análises, com participação saliente de investigadores brasileiros. Terapêutica e imunização específicas são temas, no entanto, que agora devem merecer prioridade e é auspicioso perceber que êles, na verdade, não estão esquecidos em vários núcleos de pesquisas.

Desde há alguns anos temos efetuado observações sôbre tratamentos eventualmente aptos a condicionar eliminação da infecção motivada pelo *Trypanosoma cruzi*. Nessa ordem de preocupação, realizamos também apreciações concernentes à droga denominada "Bayer 2502", nitrofurânico atualmente encarado com maior entusiasmo no âmbito das investigações terapêuticas relativas à doença de Chagas. Na presente publicação, relatamos os resultados que tivemos a oportunidade de coletar.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Administramos a droga "Bayer 2502" a 12 pacientes adultos e de ambos os sexos. Êsses doentes, acometidos de doença de Chagas, em sua forma crônica, indeterminada ou cardíaca não descompensada, receberam o medicamento de acôrdo com o esquema a seguir indicado:

Dose diária, em mg, por quilograma de peso corporal	Duração, em dias
5 a 7	14
7 a 9	14
9 a 11	14
11 a 13	14
13 a 15	14
15 a 17	até completar 120

Usamos comprimidos contendo 100 mg, a quantidade ingerida em 24 horas foi fracionada em três ou quatro tomadas e os indivíduos considerados, a salvo de reinfeções, não permaneceram internados.

Antes do início da prescrição do composto, submetemos as pessoas a serem observadas a detalhado exame clínico e executamos, em relação a cada uma delas, avaliação radiológica da área cardíaca, eletrocardiograma e reação de fixação do complemento quantitativa, de acôrdo com a técnica recomendada por FREITAS & ALMEIDA<sup>9</sup>. Não recorremos, sistematicamente, a provas subsidiárias apropriadas para informar sôbre a existência de megaesôfago ou de megacolo, mas os sintomas relatados fizeram com que considerássemos pouco provável a presença dessas alterações.

Para detectar eventuais virtudes curativas da substância empregada, realizamos o teste sorológico citado e contrôlê clínico cada 30 ou 60 dias depois do término do tratamento; as demais provas subsidiárias foram repetidas a intervalos variáveis, na dependência das conclusões paulatinamente coletadas. Lógicamente, catalogamos cuidadosamente as manifestações colaterais referidas pelos pacientes.

#### RESULTADOS

Mantivemos, até o momento, os pacientes em observação, conforme as normas antes indicadas, durante dois a três anos. As durações dessas fases de avaliações podem ser encaradas como plenamente satisfatórias e durante elas não notamos melhorias clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas. As reações de fixação do complemento persistiram positivas e, só muito raramente, intercalaram-se ocasionais negativas, mas elas não indicam eficácia da conduta medicamentosa empregada, pois podem ter lugar espontaneamente, como RASSI & col.<sup>12</sup> de-

monstraram. Em outras palavras, êsses isolados resultados negativos praticamente nada significam ao ser abordada a apreciação da cura da parasitose.

Quanto aos diferentes casos em particular, os conjuntos de provas sorológicas revelaram habituais e persistentes manutenções das positivities, tradutoras de ausência de definitiva e cabal ação do nitrofurânico usado, pelo menos no que diz respeito a êsse comportamento do exame laboratorial.

Para serem expressos os resultados, não foram estabelecidos os títulos finais, que podem ser indicados pela reação, após trabalhosas determinações; por isso, deixamos de analisar os aspectos quantitativos da atuação da droga sôbre os níveis de anticorpos.

Registramos reações colaterais freqüentes e expressivas. Sômente quatro pacientes (33,3%) completaram o esquema posológico de início programado e, quanto aos demais (66,6%), fomos obrigados a interromper os tratamentos, pois os fenômenos de intolerância adquiriram intensidades preocupantes, decorridos prazos variáveis de duas a 14 semanas e, em média, de 12 a 16. Polineurite (66,6%), distúrbios psíquicos (58,3%), anorexia severa (50%), emagrecimento considerável (50%) e sensação de fraqueza (41,6%), ocorreram como manifestações mais comuns. Outras queixas, mais raras, estiveram representadas por vômitos (25%), salivação excessiva (16%) e erupção cutânea (8,33%).

A regressão dêsses distúrbios, depois da suspensão do uso da droga, processou-se após período de tempo variável, constituído de poucas semanas até alguns meses, mas não permaneceram seqüelas.

#### DISCUSSÃO

As verificações relatadas permitem, acreditamos, efetuar os comentários a seguir especificados.

1) Sob os pontos de vista clínico, electrocardiográfico e radiológico não evidenciamos alterações denunciadoras de efeitos benéficos imputáveis ao uso da droga administrada.

2) A tolerância ao medicamento foi muito pouco satisfatória. Freqüentes, in-

tensas e até mesmo preocupantes manifestações colaterais estiveram presentes e, muitas vêzes, impediram o término dos planos posológicos previamente estabelecidos.

Essas constatações precisam ser destacadas, pois trata-se de agente terapêutico recentemente licenciado, em termos comerciais, na República Argentina, o que possibilita utilizações amplas e indiscriminadas, capazes de conduzir a efeitos danosos, desproporcionais aos não devidamente acertados méritos curativos.

3) Realizamos contrôles parasitológicos mediante realização exclusiva da reação de fixação do complemento e não recorremos a xenodiagnósticos. Os resultados apurados, quase que sistematicamente positivos, mostraram ineficácia por parte do composto nitrofurânico prescrito.

A nossa maneira de agir pode sofrer crítica, baseada em hipotética e ainda não comprovada alegação de que anticorpos, detectados pela técnica citada, seriam persistentes, mesmo em face a eliminações categóricas dos parasitos causadores da infecção. De qualquer forma, repetimos, essa suposição deve ser alvo de concreta documentação e, por outro lado, frisamos a circunstância de termos executado a prova sorológica de maneira bastante reiterada e durante períodos prolongados, nas fases pós-terapêuticas.

Lógicamente, o apoio avaliador fornecido pelos xenodiagnósticos só pode ser encarado como valioso, mas o comportamento da reação de fixação do complemento, por nós notado, é digno de atenção e, sem dúvida, corresponde a circunstância valorizável em tarefas de caráter prático.

Em publicação muito recente, de autoria de CERISOLA & col.<sup>5</sup>, a correlação entre benéficos efeitos antiparasitários e negativas dos testes séricos de fixação do complemento, hemaglutinação e imunofluorescência foi enfaticamente comunicada, se bem que a respeito de tratamentos de indivíduos acometidos pela doença de Chagas, na fase aguda do processo. É sensato supor que no estágio crônico devam suceder acontecimentos congêneres.

4) Distúrbios secundários comuns e eficácia não confirmada, fazem com que a droga "Bayer 2502" não deva ser recomen-

dada, rotineiramente, para o tratamento de pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. Como outras promissoras substâncias do mesmo grupo, ela precisará ainda ser empregada em múltiplas pesquisas, para que diferentes posologias, toxicidade e avaliações curativas fiquem definitivamente analisadas, para que seus eventuais e reais méritos possam ser conclusivamente apontados.

#### SUMMARY

*Observations on the treatment of patients with chronic Chagas disease, employing the nitrofuranic compound "Bayer 2502" or "Lampit"*

Using a nitrofurane compound, coded "Bayer 2502", the Authors treated 12 carriers of chronic Chagas' disease. Treatment was scheduled for as long as 120 days, at increasing doses of 5 to 17 mg/kg, though not all the patients received the total foreseen dosage.

Untoward reactions occurred quite frequently, while control studies following treatment-clinical evaluation, electrocardiograms, X-ray and blood tests showed no benefits that could be ascribed to the drug's activity.

After-treatment observation was kept on for two or three years, including periodically performed reactions of complement fixation, which remained consistently positive.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRENER, Z. — Atividade terapêutica do 5-nitro-2-furaldeído-semi-carbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 3:43-49, 1961.
2. BUSTOS, A. G.; SOSA L., E. V.; CONSTANZO, S.; WYBERT, L. A.; De LUCIA, A. & CARRIZO, F. A. — Evolución clínica y de laboratorio en niños y adolescentes con infección chagásica crónica tratados con Bay 2502 y con placebo. *Bol. Chile. Parasit.* 24: 63-65, 1969.
3. CAÑADO, J. R.; MARRA, U. D.; LOPES, M.; MOURÃO, O.; FARIA, C. A. F.; ALVARES, J. M. & SALGADO, A. A. — Toxicidad y valor terapéutico del Bay 2502 en la enfermedad de Chagas crónica en tres esquemas posológicos. *Bol. Chile. Parasit.* 24:28-32, 1969.
4. CERISOLA, J. A. — Evolución serológica de pacientes con enfermedad Chagas aguda tratados con Bay 2502. *Bol. Chile. Parasit.* 24: 54-59, 1969.
5. CERISOLA, J. A.; ALVAREZ, M. & De RISSIO, A. M. — Imunodiagnóstico da doença de Chagas. Evolução sorológica de pacientes com doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 12:403-411, 1970.
6. CICHERO, J. A.; SEGURA, E. & QUATROCHI, J. C. — Evolución clínico-parasitológica y tolerancia a la droga de 33 niños con infección chagásica crónica tratados con Bay 2502. *Bol. Chile. Parasit.* 24:59-62, 1969.
7. EJDEN, J. — Efecto del Bay 2502 en adultos asintomáticos con infección chagásica crónica. *Bol. Chile. Parasit.* 24:99-100, 1969.
8. FERREIRA, H. O. — Forma aguda da doença de Chagas tratada pela nitrofurazona. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 3:287-289, 1961.
9. FREITAS, J. L. P. & ALMEIDA, J. O. — Nova técnica de fixação do complemento para moléstia de Chagas (Reação quantitativa com antígeno gelificado de culturas de *Trypanosoma cruzi*). *Hospital (Rio)* 35: 787-800, 1949.
10. MAEKELT, G. A. — Evaluación clínica y serológica de la droga Bay 2502 en pacientes con infección chagásica crónica. *Bol. Chile. Parasit.* 24:95-96, 1969.
11. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurane compounds. *Antibiot. Chemother.* (Basel) 7: 13-23, 1957.
12. RASSI, A.; AMATO NETO, V. & SIQUEIRA, A. F. — Comportamento evolutivo da reação de fixação do complemento na fase crônica da moléstia de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:430-435, 1969.
13. SCHENONE, H.; CONCHA, L.; ARANDA, R.; ROJAS, A. & ALFARO, E. — Experiencia terapéutica con el Bay 2502 en la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Bol. Chile. Parasit.* 24:66-69, 1969.
14. VALECILLOS V., R. I. — Investigación terapéutica del Bay 2502 en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica. Observaciones sobre tolerancia clínica y de los parenquimas. *Bol. Chile. Parasit.* 24:96-97, 1969.

Recebido para publicação em 2/2/1971.