

ENSAIO TERAPÊUTICO CLÍNICO COM A 5-NITRO-2-FURAL- DEÍDO-SEMICARBAZONA (NITROFUZAZONA) NA FORMA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

J. Romeu CANÇADO (1), Ulins Duval MARRA (2) e Zigman BRENER (3)

RESUMO

Cinco doentes adultos, voluntários, foram tratados pela nitrofurazona, na dose diária de 10 mg/kg. Em todos, o tratamento teve de ser interrompido, em razão do aparecimento de uma polineuropatia sensitiva periférica dos membros inferiores, e, por vezes, dos superiores, que surgiu entre o 10.º e 34.º dia de medicação, agravou-se progressivamente, regrediu por completo em três doentes, mas depois de onze meses persistia atenuada em dois, sem relação evidente com a dose. No paciente mais grave, o uso abundante e prolongado de vitaminas B₁ e B₁₂ parece ter sido infrutífero. Dois pacientes apresentaram acentuada inapetência e emagreceram 8 quilos um, e 5 quilos o outro.

A ação terapêutica do medicamento foi avaliada pela reação de Machado-Guerreiro qualitativa, que persistiu positiva em todos os doentes, e pelo xenodiagnóstico, também positivo em dois pacientes, 87 e 196 dias após concluído o tratamento. Sendo tóxica, e destituída de ação curativa nas condições deste ensaio, a nitrofurazona deve ceder lugar a outros derivados nitrofurânicos nos futuros ensaios terapêuticos clínicos, na forma crônica da doença de Chagas.

INTRODUÇÃO

SEAGER ^{apud} 4, em 1948, achou que a nitrofurazona era ineficaz na infecção do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*.

Em 1952, PACKCHANIÂN 4 relatou, pela primeira vez, a ação favorável de compostos nitrofurânicos no tratamento da doença de Chagas experimental em camundongos. De 52 nitrofuranos ensaiados, seis conseguiram transformar a infecção aguda fatal em forma crônica da doença. Nenhum dos seis era ativo sobre os tripanosomas *in vitro*, durante um período de exposição de 24 horas, ao contrário de muitos outros medicamentos, inclusive antibióticos, bastante eficientes *in vitro* mas inativos *in vivo* contra o *T. cruzi*.

Em 1957, o mesmo PACKCHANIÂN 5 empregou 47 compostos nitrofurânicos no tra-

tamento da infecção experimental do camundongo pelo *T. cruzi* e verificou que quatro, entre estes a nitrofurazona, tinham efeito supressivo, e transformavam as infecções agudas fatais em formas crônicas e latentes. Dêses compostos, 34, mesmo em altas concentrações, mostravam *in vitro* fraca propriedade tripanostática ou tripanolítica sobre o *T. cruzi* apesar de alguns produzirem *in vivo* efeitos supressivos definidos sobre o flagelado.

BRENER 1 examinou a atividade terapêutica da nitrofurazona, em esquemas de duração prolongada, na infecção experimental do camundongo pelo *T. cruzi*, administrando-a por via oral, na dose diária de 100 mg/kg, durante 53 dias consecutivos, a

(1) Catedrático de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da U.M.G.

(2) Assistente de Fisiologia e assistente voluntário de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da U.M.G., Belo Horizonte.

(3) Do Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte, Brasil.

partir do quarto dia da infecção. De 65 camundongos assim tratados, em apenas três persistiu a infecção, a julgar pelos métodos de controle terapêutico empregados, entre os quais o xenodiagnóstico e subinoculação. Em oposição, a persistência do tripanosoma foi assinalada em oito dos dez camundongos que receberam apenas 20 doses do medicamento.

FERREIRA³ usou a nitrofurazona em uma menina de seis anos na fase aguda da doença de Chagas, na dose de 30 mg/kg de peso, durante os primeiros 25 dias e 25 mg/kg nos 25 dias subsequentes. Doze horas após o início da terapêutica, a temperatura normalizou-se; o sinal de Romaña teve regressão muito rápida, e, no quarto dia, a pesquisa do tripanosoma no sangue foi negativa. O xenodiagnóstico, logo após o término do tratamento, com 10 barbeiros, também foi negativo.

COURA & col.² empregaram a nitrofurazona no tratamento de quatro pacientes adultos da forma crônica da doença de Chagas, sem verificar qualquer atuação benéfica sobre as lesões da doença, enquanto a reação de Machado-Guerreiro persistia positiva e aparecia uma polineuropatia sensitiva, em todos eles.

Após a Reunião de Debates sobre a Doença de Chagas, realizada de 19 a 21 de março de 1962, no Rio de Janeiro, constituiu-se um grupo de estudos para o tratamento daquela tripanosomíase, assim composto: A. Rassi (Goiânia), H. de Oliveira Ferreira (Uberaba), Z. Brener e J. Romeu Cançado (Belo Horizonte), V. Amato Neto (São Paulo), J. Rodrigues Coura (Rio de Janeiro) e A. Prata (Salvador). Os participantes do grupo concordaram em somar trabalhos, trocar informações, procurar padronizar métodos de controle de cura e programar os ensaios de novos medicamentos.

Coube-nos o estudo do tratamento da forma crônica da tripanosomíase americana. Desta primeira comunicação, constam os resultados do emprego da nitrofurazona em cinco pacientes da forma crônica da doença, selecionados pelo critério do diagnóstico parasitológico, isto é, além do diagnóstico clínico e sorológico comprovados, tinham também o xenodiagnóstico positivo.

MATERIAL E MÉTODOS

1.º — *Seleção dos pacientes.* Todos os doentes do ambulatório de Terapêutica Clínica, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.M.G., em Belo Horizonte, se submetem à reação de Machado-Guerreiro, feita no Laboratório dos Drs. J. Pellegrino e J. Raimundo Machado. Aqueles em que a reação é positiva vão a minucioso exame clínico, no ambulatório de Doença de Chagas. Buscam-se, em especial, informações sobre todos os lugares de residência anterior do paciente, quando e onde possivelmente entrou em contato com o barbeiro, apurada história familiar e dados colhidos de anamnese dirigida para o lado dos aparelhos circulatório e digestivo. Em seguida, faz-se estudo radiológico do coração e vasos da base, radiografias do esôfago e do cólon (enema opaco), eletrocardiograma, V.D.R.L., exame parasitológico de fezes, em alguns curvas de tolerância à glicose, xenodiagnóstico (feito no Centro de Pesquisas de Belo Horizonte do Instituto Nacional de Endemias Rurais). Embora todos os doentes voltem à Clínica Terapêutica, somente os de xenodiagnóstico positivo, que satisfaçam as outras condições para o ensaio, são internados para o tratamento, tenham ou não lesões da Doença de Chagas.

Antes, fazem-se também exame neurológico cuidadoso e hemograma, exame de urina e provas funcionais hepáticas, que são repetidos no decurso do tratamento, o primeiro, todos os dias, e os outros, quinzenalmente.

2.º — *Esquema terapêutico.* O esquema planejado era administrar a nitrofurazona na dose diária de 10 mg/kg de peso, por um prazo prolongado, de sete semanas no mínimo.

Durante o tratamento, o doente não recebeu outra medicação senão a nitrofurazona, a fim de se poder verificar não só a ação terapêutica do medicamento mas também possivelmente a incidência, a intensidade e o grau de reversibilidade da neuropatia sensitiva, dentro do esquema terapêutico proposto.

Somente M.L. (caso II) recebeu vitaminas B₁ e B₁₂ depois de manifestar a polineurite.

3.º — *Controle do tratamento.* Fêz-se pelo xenodiagnóstico, pois só tratamos doen-

tes com xenodiagnóstico positivo. Fizeram-se também, durante e após o tratamento, reações de Machado-Guerreiro pela técnica *qualitativa* e *quantitativa*. Esta última foi depois abandonada, porque julgamos não daria informações mais seguras que a primeira.

Cumpre assinalar que o xenodiagnóstico de rotina é feito com dez barbeiros e assim foram feitos os anteriores à medicação, ao passo que os feitos depois do tratamento quase sempre o foram com trinta barbeiros.

4.º — *Casística*. Cinco chagásicos (dois, da forma digestiva e três com acometimento cardíaco e digestivo), dois homens e três mulheres, de idade entre 24 e 50 anos, procedentes de zonas endêmicas e internados na

Enfermaria, receberam a nitrofurazona (furaracín), segundo o esquema acima mencionado, depois de exames clínico e subsidiários já referidos. No quadro I se resumem alguns dados significativos, como duração do tratamento, dose total, toxicidade. A observação dos doentes, durante o uso do medicamento, revelou a inexistência de alteração das provas de função hepática, do exame hematológico e do exame de urina, mas todos os doentes apresentaram sintomas de polineurite periférica (parestesia e dores nos pés, pernas, mãos e braços) de intensidade, início e duração variáveis, ao mesmo tempo em que o exame neurológico revelava alterações, como diminuição da sensibilidade tátil e térmica nos pés, pernas, mãos e braços, e

QUADRO I

Sinopse dos resultados do tratamento de 5 pacientes da forma crônica da doença de Chagas pela nitrofurazona, com dose diária de 10 mg/kg de peso, via oral. Todos os pacientes apresentavam xenodiagnóstico e reação de Guerreiro-Machado positivos, antes do tratamento

Pacientes	Tratamento			Sintomas				Xenodiagnóstico após o tratamento	Reação de Guerreiro-Machado após o tratamento	
	Duração (dias)	Dose em g		Início (dia)	Polineurite		Emagrecimento (kg)			
		Diária	Total		N.º de dias para regressão					
						Parcial				Total
I — O.F.M.	34	0,6	20,4	33.º	4	10	—	Negativo aos 9, 14, 53, 55, 134 e 283 dias	Sempre positiva, decorridos 288 dias	
II — M.L.	33	0,7	23,1	32.º	50	?	8	Negativo aos 8, 13 e 73 dias; positivo aos 87 dias	Sempre positiva, decorridos 156 dias	
III — M.J.C.	10	0,5	5,0	10.º	114	?	—	Negativo aos 30, 123 e 125 dias	Sempre positiva, decorridos 122 dias	
IV — A.B.C.	28	0,5	14,0	28.º	12	25	—	Negativo aos 8, 38, 64 e 123 dias; positivo aos 196 dias	Sempre positiva, decorridos 119 dias	
V — M.J.J.	32	0,7	22,4	31.º	30	41	5	Negativo aos 22, 40, 62, 113, 152 e 198 dias	Negativa aos 9, 14 e 70 dias; mas positiva aos 3, 6, 8, 10, 18, 21, 22, 41, 42, 43, 62, 64 e 154 dias	

diminuição ou abolição dos reflexos patelares e aquileus. No caso I, tais sintomas surgiram no 33.º dia de tratamento; no caso II, no 32.º dia; no caso III, no 10.º dia; no caso IV, no 28.º dia e no caso V, no 31.º dia. No caso II, de extrema gravidade, usaram-se as vitaminas B₁ e B₁₂, em grandes doses e por longo tempo, sem resposta imediata convincente.

Todos os pacientes permanecem em observação. Em três, desapareceram os sintomas nervosos e normalizou-se o exame neurológico; em dois, onze meses após findo o tratamento, persistia parestesia dos pés.

RESULTADOS

Acham-se resumidos no quadro I.

DISCUSSÃO

BRENER¹ sugeriu prolongar o tempo de administração do medicamento na esperança de obter a cura parasitológica da infecção tripanosômica, dizendo, textualmente: "A presença de ciclo sangüíneo do *T. cruzi* e a existência de drogas capazes de destruir um grande número ou a totalidade das formas circulantes do parasito, sugerem a possibilidade teórica de erradicação dêsse tripanosoma através da manutenção de uma concentração ativa da substância tripanosomicida por tempo suficientemente longo no sangue, a fim de que a eliminação contínua das formas sangüícolas leve à exaustão do parasitismo".

Por outro lado, COURA & col.², em quatro chagásicos adultos, tratados com doses diárias de nitrofurazona de 20 a 30 mg/kg de peso, observaram em todos o aparecimento de uma polineuropatia sensitiva, em torno da terceira semana de tratamento.

Considerando que a dose de 20 a 30 mg/kg por dia, no homem, é empírica; não podendo ministrar o medicamento em dose já sabidamente capaz de provocar a polineuropatia; mas, desejando pôr à prova no homem a idéia de BRENER — tratamento prolongado — decidimos empregar a nitrofurazona na dose diária de 10 mg por quilo de peso, por um prazo mínimo de sete semanas. Com tal esquema poderia-

mos esperar que não surgisse a polineuropatia, ou, pelo menos, que se lhe retardasse o aparecimento, de modo a permitir o tratamento a longo prazo.

Tendo em vista a dificuldade de se obterem elementos seguros para avaliar a ação terapêutica de uma droga na doença de Chagas crônica, restringimos o uso do medicamento a casos em que se estabeleceu o diagnóstico parasitológico, isto é, em que o xenodiagnóstico foi positivo. Embora essa exigência dificultasse o trabalho, por causa do reduzido número de casos que poderíamos usar e da lentidão dos resultados, além das outras dificuldades próprias de um ensaio terapêutico no homem, como o voluntariado, a internação em hospital por longo prazo, a residência na cidade e outros, seria essa a única maneira segura, no estado atual dos nossos conhecimentos sobre essa doença, de avaliar a terapêutica: o desaparecimento ou a persistência do agente etiológico.

Os cinco casos tratados tiveram, até esta data, um período de "follow up" de 6 meses e 15 dias a 11 meses (caso I, 9 meses e 18 dias; caso II, 11 meses; caso III, 11 meses; caso IV, 6 meses e 16 dias e caso V, 6 meses e 20 dias).

O plano terapêutico proposto, de duração prolongada, não pôde ser completado por causa do aparecimento de polineurite em todos os doentes, em quatro, no início da quinta semana e em um, na segunda (V. Quadro I). Neste último, a polineurite apareceu no 10.º dia, após apenas cinco gramas do remédio, e persistia ainda onze meses após o tratamento. Isso revela que a lesão nervosa não depende sempre da dose ingerida, num doente aparecendo com cinco gramas e em três outros, só surgindo após 20 gramas.

Quanto à duração do tratamento, quatro dos cinco doentes tomaram o medicamento por um período em torno de 30 dias, dois dos quais já tiveram o xenodiagnóstico positivo depois do tratamento.

A respeito da persistência da lesão nervosa, não se observa relação entre a dose ingerida e o tempo decorrido até a regressão total da polineurite, já que a paciente que só pôde tomar cinco gramas ainda apresentava sintomas de parestesia dos pés onze meses após o término do tratamento de dez

dias, com 500 mg por dia. É verdade também que o doente que teve o quadro neurológico mais grave ainda apresentava os sintomas nos membros inferiores onze meses após findar o tratamento. Este doente fez uso abundante mas sem resultado, a partir da quarta semana de polineurite, de vitaminas B₁ e B₁₂, o que deixa entrever a inexistência de correlação entre essa polineurite nitrofurânica e o beri-beri ou a anemia perniciosa.

Quanto à eficácia terapêutica, tomando como critério de avaliação apenas o xenodiagnóstico, vê-se que êle foi positivo em dois dos cinco doentes: o caso II, que havia tomado a maior dose do remédio e que teve positivo o quarto xeno, feito no 87.º dia do período pós-tratamento; e o caso IV, que teve positivo o seu quinto xeno, feito seis meses após findar a terapêutica, doentes êsses que usaram o medicamento por 33 e 28 dias, respectivamente. É lícito, pois, inferir que, nas condições do ensaio, a nitrofurazona é incapaz de curar a forma crônica da tripanossomíase americana e deve ceder lugar a compostos nitrofurânicos menos tóxicos, que possam ser ensaiados no homem dentro do esquema de duração prolongada.

SUMMARY

Clinical trial of 5-nitro-2-furaldehyde-semicarbazone (nitrofurazone) in chronic form of Chagas' disease.

Five volunteer adult patients were treated with nitrofurazone orally in doses of 10 mg/kg daily. In all, the treatment had to be interrupted due to the appearance of a sensitive polyneuritis of both upper and lower limbs, which showed itself between the 10th and the 34th day of treatment, and which became progressively worse but had completely vanished in three patients and persisted attenuated in the other two, eleven months after finishing treatment, without relation to the employed dosage. In one patient with the most severe form of

polyneuritis the generous and protracted use of thiamine and cyanocobalamin was apparently without beneficial effects. Two patients experienced pronounced anorexia and lost eight kilograms one, and five kilograms the other.

The therapeutic value of the drug was assessed by the Machado-Guerreiro test, which remained positive, and the xenodiagnosis, which in two patients was positive on the 87th and the 196th day after stopping treatment. Since it is toxic to man, causing a polyneuritis of unpredictable appearance and course, and is devoid of curative action, the authors feel that nitrofurazone should give way to other derivative nitrofurans in future clinical trials in the chronic form of Chagas' disease.

AGRADECIMENTOS

Desejamos agradecer aos Laboratórios Eaton do Brasil pelo fornecimento de compostos nitrofurânicos e pelo apoio e interesse demonstrados desde março de 1962.

REFERÊNCIAS

1. BRENER, Z. — Atividade terapêutica da 5-nitro-furaldeído-semicarbazona (nitrofurazona) em esquema de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 3:43-49, 1961.
2. COURA, J. R.; FERREIRA, L. F.; SAAD, E. A.; MORTEO, R. E. & SILVA, J. R. — Tentativa terapêutica com a nitrofurazona (furacin) na forma crônica da doença de Chagas. O Hospital 60:81-85, 1961.
3. FERREIRA, H. O. — Forma aguda da doença de Chagas tratada pela nitrofurazona. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 3:287-289, 1961.
4. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurans compounds. Antib. & Chemoth. 7:13-23, 1957.
5. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurans compounds. J. Parasitol. 38:30, 1952.

Recebido para publicação em 28 agosto 1963