

TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Um grande número de medicamentos já foi ensaiado, tanto in vitro como em animais de experimentação e no homem, no tratamento etiológico da doença de Chagas. A maior parte dos medicamentos ensaiados resultou totalmente ineficaz, porém alguns evidenciaram atividade antiparasitária, de maior ou menor intensidade. Exemplificam com resultados obtidos na fase aguda e na fase crônica da doença. O autor se ocupa também da apreciação crítica dos critérios de cura.

O tratamento etiológico da doença de Chagas vem sendo tentado praticamente desde a descoberta da enfermidade.

Um número bastante grande de medicamentos já foi ensaiado, tanto "in vitro" como em animais de experimentação e até no homem: sais de bismuto, compostos iodados, emetina, compostos acridínicos, arsenicais, antimoniais, derivados quinoleínicos, diamidinas, sulfamidas, arsenobenzóis, sulfurados, antibióticos, compostos fenantridínicos, derivados, imidazólicos, piperazina, derivados purínicos, etc. Essas tentativas foram objeto de vários comentários^{1,3}.

Alguns dos ensaios acima foram simples tentativas, feitas ao acaso. Certos medicamentos foram utilizados por serem aquisição recente do arsenal terapêutico. Determinados compostos foram tentados por causa de sua eficácia em outras tripanossomíases e protozooses cujo agente etiológico tem semelhança morfológica com o T. cruzi e outras substâncias foram ensaiadas com fundamento em princípios claramente estabelecidos.

Analisando os resultados, conclui-se que a maior parte dos medicamentos é totalmente ineficaz, porém alguns (derivados quinoleínicos, arsenobenzóis sulfurados, derivados fenantridínicos, compostos nitrofurânicos estilomicina, derivados piperazínicos e compostos imidazólicos) evidenciaram nítida atividade antiparasitária (quadro I).

Cumpra assinalar que, até 1960, a metodologia empregada em ensaios terapêuticos deixava a desejar, pois os mesmos careciam de critérios, particularmente em relação aos esquemas posológicos e à avaliação dos efeitos terapêuticos. Na maioria das investigações, a duração do

QUADRO I - Medicamentos ativos contra o T. cruzi.

Derivados quinoleínicos	Derivados purínicos
"Bayer" 7602 (Ac)	Aminonucleosídeos da
M 3024 "I.C.I." (Cruzon)	Estilomicina, derivados
Pentaquina	e análogos
Isopentaquina	Nitrofuranos
Primaquina	Nitrofurazona (Furacin)
Arsenobenzóis sulfurados	Furaltadona (Altafur)
"Bayer" 9736 (As)	Furazolidona (Furoxona)
Spirotrypan	"Bayer" 2502 (Lampit)
Composto fenantridínico	Derivado nitro-imidazólico
Carbidium	Ro 7.1051 (Rochagan)

tratamento era irrisória (frequentemente, alguns dias) e os resultados expressos apenas como redução da parasitemia, encurtamento da duração da fase aguda e diminuição da mortalidade dos animais inoculados.

Era consenso geral que os medicamentos, embora ativos contra o T. cruzi, eram incapazes de curar a infecção porque a ação antiparasitária se exercia apenas sobre as formas tripomastigotas, sendo nula sobre as formas amastigotas. Em 1961, iniciou-se um novo ciclo nas tentativas de tratamento etiológico da doença de Chagas com duas significativas contribuições.

A primeira⁴ adotou administração durante períodos prolongados de medicamentos ativos sobre as formas circulantes. O autor imaginou que, empregando tais substâncias por tempo suficientemente longo, poderia conseguir a erradicação da infecção por exaustão parasitária, pois, com a destruição contínua das formas sangüíneas, não se formariam as teciduais, em virtude da rotura do ciclo "localização celular do parasito-sangue-nova localização celular" Poder-se-ia, assim, contornar a ineficácia dos medicamentos sobre as formas teciduais, uma vez

* Professor-Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

que indiretamente essas estariam sendo atingidas.

Com o intuito de testar sua hipótese, administrou nitrofurazona, cujo efeito supressivo sobre o T. cruzi já havia sido assinalado por Packchianians⁵, a dois lotes de camundongos infectados (100 mg/kg). No primeiro (65 animais), a substância foi usada durante 53 dias consecutivos e, no segundo (10 animais), durante 20 dias. Valendo-se de rigorosos métodos para avaliação dos resultados, observou a persistência da infecção em apenas 3 animais do primeiro grupo e em 8 do segundo.

A segunda contribuição diz respeito à formação no Brasil em 1962, de um grupo de estudos para tratamento da doença de Chagas *.O objetivo era a padronização da metodologia de trabalho; estabelecimento de critérios para triagem de drogas, seleção de candidatas a tratamento, esquemas terapêuticos e avaliação dos resultados.

Nesse novo período, as tentativas de tratamento etiológico da doença de Chagas combinaram. esquemas terapêuticos de duração prolongada com as novas normas metodológicas de trabalho. Foram levados a efeito muitos ensaios, em infecções agudas e crônicas, com nitrofurazona (Eaton), levo-furaltadona (Eaton), furazolidona (Eaton), nifurtimox (Bayer), benzonidazol (Roche); alguns, com o composto quinoleínico BW 349.c.59 (Wellcome), metronizadol (Rhodia) e com o composto piperazínico CL 71.366 (Lederle).

Os resultados desses ensaios, levando-se em conta o binômio tolerância/eficácia, apontam dois medicamentos que merecem a atenção dos pesquisadores: o nifurtimox e o benzonidazol, ambos já comercializados, mas com sua capacidade curativa em parte ainda sob judiciosa avaliação

A avaliação é feita através do xenodiagnóstico (critério parasitológico) e das provas sorológicas (critério sorológico), em avaliação repetidas.

Tais exames têm sido, até o presente, os critérios de avaliação dos ensaios terapêuticos, pois o critério clínico, dadas algumas particularidades da história natural da doença de Chagas, é de valor bastante limitado, tanto na fase aguda como na crônica.

Na fase aguda, talvez servissem para os casos com manifestações intensas ou de mau prognóstico, como os de meningencefalite e de insuficiência cardíaca, mas, na grande maioria, ocorre regressão espontânea das manifestações.

Na fase crônica, o valor do critério clínico é mais limitado ainda. Basta lembrar que as lesões viscerais são, de regra, irreversíveis e às vezes nota-se espontaneamente ou com tratamento sintomático, regressão de algumas manifestações.

O seguimento dos casos tratados não seria decisivo para a avaliação convincente, dada a possibilidade de indivíduos infectados não apresentarem evidências de evolução da doença, mesmo sem tratamento até algumas décadas do início da observação. Só seria conclusivo o

reconhecimento da evolução da doença após a terapêutica específica para reconhecer o fracasso da mesma.

Outras variantes do critério parasitológico (exame direto e hemocultura) também são limitados.

A pesquisa do T cruzi no sangue, por exame direto, só é positiva na fase aguda, em geral até o final do primeiro mês da doença. Não serve, portanto, como critério de cura, mesmo nessa fase. Presta-se, porém, para indicar a realização de provas mais sensíveis, conforme o resultado obtido.

A hemocultura está a merecer estudos com vistas ao aumento de sua sensibilidade pois, comparada com o xenodiagnóstico, é menos laboriosa, menos onerosa e de resultados, às vezes, mais precoces. Sua sensibilidade, porém, é menor.

Argentina, Brasil e Chile são os países onde as últimas drogas mencionadas foram iniciais largamente empregadas em ensaios clínicos, tanto na fase aguda como na crônica, após o cumprimento da fase de terapêutica experimental, empregando métodos comparáveis. Vários esquemas posológicos foram testados, procurando-se o máximo de eficiência compatível com a tolerância.

O nifurtimox (3-metil-4 (5, nitrofurfurilideno-amino)-tetrahydro-4 H-1, 4-tiazima-1,1 dióxido), primitivamente chamado de Bayer 2502, foi sintetizado pela Bayer e encontra-se comercializado com o nome de Lampit, em comprimidos contendo 120 mg de substância-base.

Em 1965, iniciou-se um ativo ciclo de ensaios clínicos com o nifurtimox. Os resultados obtidos na Argentina e no Chile diferiram dos que foram obtidos no Brasil. Naqueles países, a droga mostrou acentuada atividade antiparasitária, revelada pelo número expressivo de xenodiagnósticos reiteradamente negativos após o tratamento na grande maioria dos casos, ao passo que, no Brasil, esse comportamento do xenodiagnóstico só foi observado numa parcela muito menor de pacientes. No Rio Grande do Sul, porém, os resultados verificados são semelhantes aos relatados na Argentina e no Chile, conforme revisão publicada⁶.

Considerando-se que, experimentalmente, Andrade e col.⁷ e Brener e col.⁸ demonstraram nítidas diferenças de suscetibilidade entre cepas distintas de T cruzi frente ao nifurtimox, se poderia invocar a existência de cepas diversas nas áreas em questão para explicar a discrepância dos resultados.

O benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida), primitivamente chamado Ro 7-1051, foi sintetizado pela Roche e encontra-se comercializado com o nome de Rochagan, em comprimidos contendo 100 mg de substância ativa.

Em 1971, tiveram início os ensaios clínicos com o benzonidazol. Os resultados acumulados nos três países referidos nesse caso são concordantes. Esse medicamento apresenta apreciável atividade antiparasitária revelada pelos xenodiagnósticos repetidamente negativos no período pós-terapêutico em grande parte dos pacientes, conforme informações especializadas⁶.

* Anais da reunião de debates sobre a doença de Chagas. Rev. Goiana. Med. 9 (supl.): 1-300, 1963.

O nifurtimox, atualmente, é empregado na dose de 8 a 10 mg/kg de peso corporal/dia em adultos e 15 mg/kg de peso corporal/dia em crianças, em três administrações diárias, durante 60, 90 ou 120 dias, conforme a tolerância. Os efeitos indesejáveis mais importantes (todos reversíveis) são: hiporexia, perda de peso, náuseas, vômitos e neuropatia periférica.

O benzonidazol é usado na dose de 5 mg/kg de peso corporal/dia em adultos e 10mg/kg de peso corporal/dia em crianças, em duas administrações diárias, durante 60 dias. Os principais efeitos indesejáveis são alergia cutânea (geralmente eritema polimorfo não bolhoso) e neuropatia periférica, ambos reversíveis.

A influência da terapêutica específica na parasitemia é notável, traduzindo-se por xenodiagnósticos negativos, tanto na fase aguda como na crônica. As provas sorológicas, na experiência de todos os investigadores, não têm comportamento uniforme em ambas as fases da infecção.

Na fase aguda, tanto os resultados das provas sorológicas como do xenodiagnóstico tornam-se negativos, atestando a cura da infecção (quadros II e III) ou ambos continuam positivos, indicando fracasso terapêutico (quadros IV e V).

QUADRO II - Caso agudo tratado com Ro 7.1051.

120.165 - VCN		Xenodiagnóstico							
Período	Ano	Resultado *							
Antes do tratamento	1973	•							
Após o tratamento	1973	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	00	00	0000	0000	00	00
	1974	0	0	00	00	0000	0000	00	00
1975	0000	0000	0000	0000	0000				
	0000	0000	0000	0000					

* Cada conjunto de círculos representa um xenodiagnóstico e cada círculo representa uma caixa com 10 triatomíneos.

• Caixa positiva; o Caixa negativa.

Na fase crônica, os resultados têm sido divergentes: comumente, as provas sorológicas persistem positivas

QUADRO VI - Caso crônico tratado com Ro 7.1051.

424/72 - MAS		Xenodiagnóstico										Total **							
Período	Ano	Resultado *																	
Antes do tratamento	1972	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
1974	a	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
	1974	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/16
Após o tratamento	1975	oo	oooo	oooo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/50
	1976	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/40
1977	oo	oooo	oooo	oooo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/20
	1978	oooo	oooo	oooo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/28

* Cada conjunto de círculos representa um xenodiagnóstico e cada círculo representa uma caixa com 10 triatomíneos.

• Caixa positiva; o Caixa negativa; * N.º de caixas positivas; / N.º de caixas aplicadas.

Às vezes, na fase crônica após o tratamento as reações sorológicas resultam transitoriamente negativas, entremendo-se resultados positivos em casos com xenodiagnóstico repetidamente negativo (quadro VII e IX).

QUADRO III - Caso agudo tratado com Ro 7.1051.

120-164 - VCN		RFC e TIF		Resultado						
Período	Ano	Exame								
Antes do tratamento	1973	RFC	>2,3							
		TIF	20							
Após o tratamento	1973	RFC	1,5	1,6	> 2,6					
		TIF	20	10	10					
	1974	RFC	1,7	1,5	N	N	1,5	N	N	N
		TIF	10	N	N	10	N	N	N	N
1975	RFC	N	N	N						
	TIF	N	N	N						

Reações praticadas com intervalo de mês ou meses, simultaneamente com o xenodiagnóstico.

QUADRO IV - Caso agudo tratado com Ro 7.1051.

117.160 - VRQ		Xenodiagnóstico					
Período	Ano	Resultado *					
Antes do tratamento	1973	•	•	•	•	•	•
Após o tratamento	1973	•	•	•	•	•	•
		•	•	•	•	•	•

* Cada conjunto de círculos representa um xenodiagnóstico e cada círculo representa uma caixa com 10 triatomíneos.

• Caixa positiva; o Caixa negativa.

QUADRO V - Caso agudo tratado com Ro 7.1051.

117.160 - VRQ		RFC e TIF		Resultado			
Período	Ano	Exame					
Antes do tratamento	1973	RFC	>2,1	1,5			
		TIF	160	160			
Após o tratamento	1973	RFC	>1,8	1,6	>2,6	>3	0
		TIF	160	160	40	40	40

Reações praticadas com intervalo de mês ou meses, simultaneamente com o xenodiagnóstico.

perante xenodiagnóstico reiteradamente negativo em um considerável número de pacientes (quadros VI e VII). Fazem exceção a essa regra os casos crônicos recentes, isto é, aqueles em que o período inicial de infecção ocorreu poucos anos antes: o comportamento é semelhante ao assinalado para a fase aguda.

Essa é a razão pela qual já foi dito que a capacidade de cura dos medicamentos citados, em parte, continua em avaliação.

Esperar-se-ia que, eliminando o antígeno (T. cruzi), não mais fossem detectados os anticor-

QUADRO VII - Caso crônico tratado com Ro 7.1051.

424/72 - MAS

Período	Ano	Exame	RFC e TIF									
			Resultado									
Antes do tratamento	1972	RFC										
	a	TIF	>2,8	>3,0	>3,0	>2,6	>3,0					
	1974		...	320	320	640	640					
	1974	RFC	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0						
		TIF	640	1280	1280	640						
	1975	RFC	>3,0	>2,6	>3,0	>3,0	>3,0	>2,8	>2,8	>3,0		
		TIF	640	320	320	320	160	40	320	160		
Após o tratamento	1976	RFC	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0	>2,6	>3,0	>3,0		
		TIF	160	320	320	160	320	160	320	320		
	1977	RFC	>3,0	>2,7	>2,8							
		TIF	320	160	160							
	1978	RFC	>3,0	2,0								
		TIF	256									

Reações praticadas com intervalo de mês ou meses, simultaneamente com o xenodiagnóstico.

Quadro VIII - Caso crônico tratado com Ro 7.1051.

452/68 - GBT

Período	Ano	Xenodiagnóstico										Total **
		Resultado *										
Antes do tratamento	1973	•	o	•	•	•	•	•	•	•	•	
	e	•	o	•	o	•	•	•	•	•	•	13/16
	1974											
	1974	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/24
	1975	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oo	0/42
Após o tratamento	1976	oo	oo	oooo	oo	oo	oo	oo	oooo	oo	oo	0/52
	1977	oo	oo	oo	oo	oo	oo	oooo	oo	oo	oo	0/44
	1978	oo	oo	oo	oooo	oooo	oo	oo	oo	oo	oo	0/40
	1979	oooo	oo	oo	oooo	oooo	oooo	oooo	oooo	oooo	oooo	0/48
	1980	oo	oo	oooo								0/16
		1980	oo	oo	oooo							

*Cada conjunto de círculos representa um xenodiagnóstico o cada círculo representa uma caixa com 10 triatomíneos.

• Caixa positiva; o Caixa negativa; ** N.º de caixas positivas; / N.º de caixas aplicadas.

Quadro IX - Caso crônico tratado com Ro 7.1051.

452/68 - GBT

Período	Ano	Exame	RFC e TIP										
			Resultado										
Antes do tratamento	1973	RFC											
	e	TIP	> 3,0	>3,0	>2,6								
	1974		40	640	640								
	1974	RFC	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0					
		TIF	1280	320	320	80	320	320					
	1975	RFC	> 3,0	>2,6	1,9	>2,5	>2,6	>2,3	>2,6	>2,6	>2,8	N	1,6
		TIF	320	20	20	40	20	80	40	40	160	40	40
Após o tratamento	1976	RFC	AC	>2,5	>2,6	AC	>3,0	>2,6	>2,5	AC	N	>2,5	
		TIP	160	320	320	320	N	N	N	160	160	320	
	1977	RFC	1,9	>2,6	>2,2	1,9	AC						
		TIF	80	160	160	160	256						
	1978	RFC	2,0	>3,0	>2,7	AC	>2,6						
		TIF	64	32	N	1,7							
	1979	RFC	>3,0	>3,0	1,7	80							
		TIP	32	32	64								
1980	RFC	AC	1,8										
	TIP	N	80										

Reações praticadas no Intervalo de mês ou meses, simultaneamente com o xenodiagnóstico.

pos, tornando-se negativos os resultados das provas sorológicas. Ou haveria, como querem Schenone e col⁹ e Cerisola e col¹⁰, memória sorológica, mecanismo pelo qual as provas permaneceriam positivas por um longo período (talvez para sempre), mesmo erradicada a infecção?

Apesar de tudo, o tratamento específico da doença de Chagas oferece, atualmente, resultados muito mais animadores do que há alguns anos.

Atualmente, sabe-se que nifurtimox e benzonidazol

destróem também as formas teciduais¹¹⁻¹³. Tem sido observado o mesmo com mitofurazona¹⁴, posteriormente à hipótese formulada por Bremer⁴. Apesar disso, os esquemas terapêuticos de duração prolongada são usados, mesmo quando se empregam os medicamentos citados.

Conquanto tenha havido progressos no tratamento específico da doença de Chagas nas duas últimas décadas, são necessárias novas pesquisas em busca de medicamentos mais ativos e menos tóxicos.

SUMMARY

A great number of drugs has been assayed for the etiologic treatment of Chagas' disease, by in vitro, in vivo animal studies and in man. The great majority were totally useless, but some showed evident antiparasitic effects. Some of the results obtained during acute and chronic phases and a critical analysis of cure criteria are presented

REFERÊNCIAS

1. Brener, Z. - Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doenças de Chagas. Tese. Fac. Odont. Farm. Univ. Minas Gerais, Belo Horizonte, 1961.
2. Goble, P. C. - Tratamiento de la enfermedad de Chagas. Bol. Of. Sanit. Panamier. 51: 439, 1961.
3. Prata, A. - Estado atual da terapêutica específica da doença de Chagas; revisão dos medicamentos até hoje utilizados Rev. Goiana Med. 9 (supl.): 109, 1963.
4. Brener, Z. - Atividade terapêutica do 5-nitro-furaldeído-semicarbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo Trypanosoma cruzi. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 3: 43, 1961
5. Packchianian, A. - Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurán compounds. Antib & Chemo. 7: 13, 1957.
6. Boainain, E.; Rassi, A. - Terapêutica etiológica da doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol. 32: 395, 1979.
7. Andrade, S. G.; Figueira, R. M.; Carvalho, M. L.; Gorini, D. P. - Influência da cepa, do Trypanosoma cruzi na resposta. à terapêutica. experimental pelo Bay 2502 (Resultados de tratamento a longo prazo) Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 17: 380, 1975.
8. Brener, Z.; Costa, C. A. G.; Chiari, C. - Differences in the susceptibility of Trypanosoma cruzi strains to active chemotherapeutic agents. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 18:450,1976.
9. 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, 1969.
10. Ceisola, J. A.; Lugones, H.; Rabinovich, L. B. - Tratamiento de la enfermedad de Chagas, Buenos Aires. Talleres Gráficos Elías Porter. 1972. P. 75.
11. Bock, M.; Gönner, R.; Haberkorn, A. - Studies with Bay 2502 on animals Bol. Chile Parasit. 24: 13, 1969.
12. Brener, Z.; Tafuri, W. L.; Almeida Maria, T. - An electron microscope study of Trypanosoma cruzi intracellular forms in mice treated with an active nitrofurán compound Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 11: 245, 1969.
13. Andrade, S. G.; Figueira, R. M. - Estudo experimental sobre a ação terapêutica da droga. Ro 7-1051 na infecção por diferentes cepas do Trypanosoma med. Ver. Inst. Med. trop São Paulo 19: 335, 1977.
14. Andrade, Z. A.; Brener, Z. - Ação da nitrofurazona, (5-nitro-2-furaldeído-semicarbazona) sobre as formas intracelulares do Trypanosoma cruzi na doença de Chagas. experimental. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 11:222, 1969.