

TOLERÂNCIA AO BENZONIDAZOL DURANTE A TERAPÊUTICA ETIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS

EVANIZIO ROQUE DE ARRUDA JUNIOR *

Trinta pacientes portadores de doença de Chagas foram selecionados para o presente estudo. Todos apresentavam hemaglutinação e imunofluorescência positivas para doença de Chagas, como também pelo menos um xenodiagnóstico positivo antes do início do tratamento específico antiparasitário. O benzonidazol foi empregado no esquema terapêutico de 5mg/Kg/dia, em 2 tomadas por via oral, durante 30 dias consecutivos. A média de idade dos pacientes foi 38,5 anos; 17 (56,7%) eram do sexo masculino e 13 (43,3%), do feminino. Todos os pacientes estavam na fase crônica, sendo 13 (43,3 %) na forma indeterminada, 3 (10%) na forma digestiva e 2 (6,7%) na forma mista (cardíaca e digestiva associadas). Todos os casos eram provenientes da Paraíba. A tolerância ao benzonidazol foi considerada boa em 21 casos (70%), regular em 8 (26,7%) e péssima em 1 (3,3%); ganho de peso ocorreu em 11 pacientes (37%), sendo o ganho médio entre o peso inicial e final de +0,6Kg/paciente, i.e., 3,5% do peso corporal médio. Polineuropatia ocorreu em 13 (43%), com intensidade variável, surgindo de maneira insidiosa e progressiva, agravando-se por volta do 25.º dia; houve aparente melhora quando se administrava complexo B, embora seu uso antes do tratamento não impedisse o desenvolvimento do quadro; a remissão dos sintomas foi variável após a suspensão da droga; Dermatite alérgica surgiu em 1 caso (3,3%), no 26.º dia de tratamento, sendo necessária a suspensão do benzonidazol. O fenômeno desapareceu após 15 dias. Gastralgia (10 casos, 33%) e anorexia (1 caso, 3,3%) foram também importantes manifestações clínicas. Não foram relatados casos de insônia.

O tratamento específico da doença de Chagas já é uma realidade em diversas regiões da América Latina. Anteriormente, várias drogas foram experimentadas visando a uma ação tripanosomicida, mas com resultados pouco animadores. Atualmente três desses fármacos vêm apresentando resultados comprovadamente eficazes¹⁻⁵: benzonidazol, nifurtimox e alopurinol.

Embora existam evidências de que essas drogas são deletérias para o *Trypanosoma cruzi*, a “curva” é sempre assunto controvertido, em face da tendência de ocorrer persistência de sorologia positiva após o tratamento, já na fase crônica, mesmo frente a reitera dos xenodiagnósticos negativos. Esse comportamento sorológico tem sido razoavelmente explicado⁶⁻⁸, supondo-se que o mosaico antigênico do *T. cruzi* possa estimular a

memória imunológica dos linfócitos, mesmo na ausência do parasita⁹⁻¹¹.

O presente trabalho teve por objetivo principal avaliar clinicamente os aspectos da tolerância ao benzonidazol, na dose de 5mg/Kg de peso/dia, durante 30 dias consecutivos.

MATERIAL E MÉTODOS

Dentre os indivíduos portadores de sorologia positiva por doença de Chagas, que freqüentam o ambulatório do Hospital Universitário Federal da Paraíba, foram selecionados 30 pacientes para o presente estudo; tais pacientes tinham pelo menos um xenodiagnóstico positivo antes do início da terapia antipara-

Trabalho realizado com apoio do FUNCOR (Fundo de Aperfeiçoamento e Pesquisa em Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

* Professor-Adjunto do Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário, Universidade Federal da Paraíba.

sitária específica com o benzonidazol (N-benzil-2 nitro-1-imidazolacetamida).

O medicamento (Rochagan[®]) foi utilizado durante 30 dias, na dose de 5 mg Kg/dia.

Os critérios de inclusão dos pacientes ao tratamento foram: a) voluntário e b) exames laboratoriais normais: transaminase glutâmico-oxaloacético, transaminase glutâmico-pirúvica, uréia, creatinina, glicemia, leucograma e bilirrubinas total e frações.

Durante o tratamento antiparasitário, os doentes foram acompanhados através de consultas semanais, realizando exames clínicos, bioquímicos e eletrocardiográficos.

RESULTADOS

A tabela I mostra os dados gerais dos pacientes; todos estavam na fase crônica da doença de Chagas sendo 13 (43,3%) na forma cardíaca, 3 (10%) na forma digestiva, 2 (6,7%) na forma mista e 12 (40%) na forma indeterminada.

Todos os casos eram procedentes do Estado da Paraíba, sendo 22 (73,3%) oriundos do Sertão, 3 (10%) do Agreste e 5 (16,7%) da Zona do Brejo.

A aceitabilidade do benzonidazol foi considerada boa em 21 casos (70%), regular em 8 (26,7%) e péssima em 1 (3,3%) dos casos.

Verificou-se ganho de peso em 11 (37%) pacientes, sendo o ganho médio entre o peso ao início e ao término do tratamento, da ordem de + 0,6 Kg por paciente, ou seja, 3,5% do peso corporal médio (tab. II).

A polineuropatia esteve presente em 13 (43%) dos casos (fig. 1). Manifestou-se com intensidade variável desde sensação de dormência, “pernas bambas”, até dores bastante intensas, principalmente nos membros inferiores, nas panturrilhas, em geral simétricas surgindo de maneira lenta e progressiva, a partir do 20.º dia de tratamento, havendo aparente melhora pela administração de complexo B. Entretanto, a administração profilática desse complexo não impediu o aparecimento das manifestações neurológicas podendo ter diminuído sua intensidade. A remissão em geral foi rápida, porém, em alguns casos, persistiu durante até dois meses após a suspensão do benzonidazol.

Dermatite alérgica surgiu em 1 (3,3%) caso, manifestando-se como uma erupção súbita do tipo morbiliforme na face, tronco e membros, semelhante a um quadro de sarampo; surgiu por volta do 26.º dia de tratamento, associado a prurido intenso, após exposição prolongada ao sol de praia. O medicamento foi suspenso e o paciente tratado com antialérgicos e antipruriginosos; o fenômeno alérgico desapareceu por completo 15 dias após.

Gastralgia (10 casos-33%) e anorexia (1 caso-3,3%) foram sintomas importantes.

Não foram relatados casos de insônia.

TABELA I - Pacientes tratados com, aproximadamente, 5mg/Kg/dia de Benzonidazol, em duas tomadas, durante trinta dias

Caso	Identificação	Sexo	Idade	Forma	Procedência
01	MRF	M	55	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
02	SRF	M	30	Indeterminada	Paraíba (Agreste)
03	JFF	M	22	Indeterminada	Paraíba (Brejo)
04	EHS	M	30	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
05	GCC	M	20	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
06	JAC	M	40	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
07	HBS	F	32	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
08	LES	F	32	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
09	MIMS	F	34	Cardíaca	Paraíba (Brejo)
10	ACM	M	27	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
11	JAS	M	38	Indeterminada	Paraíba (Agreste)
12	IBS	F	51	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
13	JGF	M	45	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
14	FF	M	36	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
15	JBN	M	64	Digestiva	Paraíba (Sertão)
16	SGL	M	44	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
17	IFC	F	22	Indeterminada	Paraíba (Brejo)
18	MJO	F	47	Mista	Paraíba (Agreste)
19	HBM	M	22	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
20	MDGS	F	64	Digestiva	Paraíba (Brejo)
21	OSN	F	40	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
22	PSC	M	36	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
23	JML	F	28	Digestiva	Paraíba (Brejo)
24	RIL	M	40	Mista	Paraíba (Sertão)
25	MSG	F	36	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
26	JFGB	M	21	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
27	DMC	F	48	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
28	AAL	F	40	Cardíaca	Paraíba (Sertão)
29	ALS	M	63	Indeterminada	Paraíba (Sertão)
30	IVSA	F	29	Indeterminada	Paraíba (Sertão)

Média 38,5

TABELA II - Variação do peso corporal em kg entre o início e o término do tratamento com o Benzonidazol

Caso	Identificação	Peso inicial	Peso final	diferença
01	MRS	64	64,7	+ 0,7
02	SRS	64	64	0,0
03	JFF	63	63	0,0
04	MHS	51	51	0,0
05	GCC	77,2	78	+0,8
06	JAC	67	67	0,0
07	ABS	67	69	+ 2,0
08	LES	51	51,5	+ 0,5
09	MLMS	693	64	+0,7
10	ACM	60	60	0,0
11	JAS	61	61	0,0
12	DBS	70	70	0,0
13	JOF	51,8	60	+ 0,2
14	FF	82,5	82,7	+ 0,2
15	JBN	47	47	0,0
16	SGL	47	46,5	- 0,5
17	IFC	49	49	0,0
18	MJO	49,2	50	+ 0,8
19	HPM	52,8	53	+ 0,2
20	HDGS	48,1	48	- 0,1
21	CSN	71,8	72,5	+ 0,9
22	PSC	86,5	66,5	0,0
23	JML	56	57,5	+ 1,5
24	RLL	51,9	60	+ 0,1
25	MSG	64	63,9	- 0,1
26	JFGB	69	69	0,0
27	DMC	66,5	66,5	0,0
28	AAL	60	60	0,0
29	AELS	50	50	0,0
30	IVSA	49	49	0,0
Média		159,9	60,5	+ 0,6

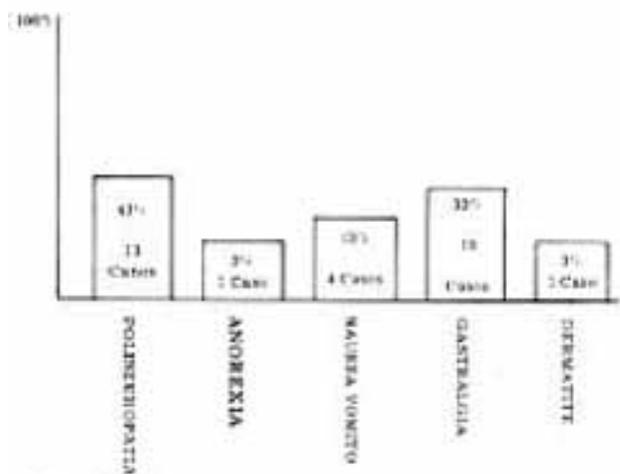


Fig. 1 — Para efeitos registrados com o uso de benznidazol 5mg/kg durante 30 dias em duas tomadas diárias.

COMENTÁRIOS

Efeitos colaterais graves ocorrem habitualmente quando o benznidazol é empregado para o tratamento da doença de Chagas na dose de 10mg/Kg/dia por 60 dias; são relatados freqüentemente polineuropatias (81%), dermatite (50%), anorexia (37%), náuseas e vômitos (25%), insônia (25%), confusão mental (12%), hipoacusia (6%) e gastralgia (6%). Boianain¹ verificou incidências ainda apreciáveis: polineuropatia (43%), dermatite (50%) anorexia (24%) e insônia (6%), diminuindo a dose para 5mg/Kg/dia durante 60 dias. Em nosso estudo verificamos os seguintes parafefeitos utilizando 5 mg/Kg/dia durante 30 dias: polineuropatia (43%), gastralgia (33%), dermatite (3,3%) e anorexia (3,3%). Concluimos, então que essa posologia reduzida diminuiu a freqüência da dermatite alérgica que seria uma indicação para a suspensão da droga; de um modo geral, os demais efeitos colaterais não foram significativos.

Não está ainda confirmada, entretanto, a eficácia do benznidazol na posologia de 5mg/Kg ao dia durante 30 dias na supressão da parasitemia do T. Cruzi. Assim, neste trabalho preliminar, acreditamos possa ser este esquema o mais apropriado em termos de tolerância clínica para uso rotineiro em regime ambulatorial; torna-se necessário um estudo complementar

em que se comprove a supressão da parasitemia pelo esquema terapêutico proposto.

SUMMARY

Thirty patients with chronic Chagas' disease received benznidazole orally (5mg/kg/daily) for one month. Tolerability was good in 70%, regular in 26.7% and poor in 3% of the cases.

Twelve (36%) patients were in the indetermined stage of the disease. Thirteen (43.3%) had cardiac, three (10%) had digestive and two (6.7%) had mixed (cardiac plus digestive) forms of the disease.

On the basis of tolerance, benznidazole appears to be a reasonable chemotherapeutic agent in the treatment of Chagas' disease.

REFERÊNCIAS

- Boianain, E. - Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. Rev. Goiana Med. 25: 1, 1979.
- Richlie, R. - Chemotherapy of experimental acute Chagas disease in mice: Beneficial effect of Ro 71051 (benznidazole) in parasitaemia and tissue parasitism. Comunicação ao XII Congresso Internacional de Terapêutica, Genebra, 1973.
- Ferreira, H. O. - Ensaio terapêutico clínico com o benznidazol na doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 18: 357, 1976.
- Meirovich, C. I.; Montrull, H. L.; Gallerano, R. F. ; Sosa, R. R. - Alopurinol en el tratamiento de la enfermedad de Chagas cronica. Arq. Bras. Cardiol. 45: 217, 1985.
- Cardoso, J. E.; Brener, Z. - Ação do alopurinol 3-hidroxipirazol. 3, 4 d pirimidina em camundongos inoculados com diferentes cepas de Trypanosoma cruzi. Comunicação ao XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 1983. p. 31.
- Prata, A. - Possibilidade de tratamento na doença de Chagas. Rev. Ass. Med. Bras. 24: 1, 1978.
- Prata, A. - Tratamento específico na doença de Chagas. Diálogo Médico, 5: 24, 1980.
- Brener, Z. - Therapeutic activity and criterion of cure mice experimentally infected with trypanosoma cruzi. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 4: 389, 1962.
- WHO. Meeting on the development of trypanocidal compounds for sterilization of blood. TDR/CHA/BS/84.3, Genebra, 1984.
- Maekelt, B. A. - Evaluación clinica y serológica de la droga Bay 2502 (nifurtimox) en pacientes, con infección chagásica crónica. Bol. Chil. Parasitol. 24: 95, 1969.
- Schenome, H.; Concha, L.; Aranha, R. et al. - Valor do xenodiagnóstico na avaliação do tratamento da infecção crônica pelo Trypanosoma cruzi. Rev. Goiana Med. 16: 179, 1970.