

Tratamento da fase crônica da doença de Chagas com nifurtimox associado a corticóide

Treatment of chronic Chagas' disease with an association of nifurtimox and corticoid

Anis Rassi¹, Vicente Amato Neto², Astolpho Ferraz de Siqueira³,
Francisco Ferriolli Filho³, Valdir Sabbaga Amato²,
Gustavo Gabriel Rassi⁴ e Anis Rassi Junior⁵

Resumo Dez pacientes com doença de Chagas em fase crônica foram tratados durante 60 dias, com uma única exceção, por meio de nifurtimox (8 a 9mg/kg/dia) conjuntamente com betametasona (doses progressivamente decrescentes a partir de 9mg/dia). Houve intenção de utilizar a atividade antiparasitária do nifurtimox paralelamente à capacidade antiinflamatória do corticóide que, pela possibilidade de acentuar a infecção, poderia facilitar a ação do fármaco anti-Trypanosoma cruzi. Em apenas um dos casos ocorreu negatividade prolongada dos xenodiagnósticos efetuados como controles e, quanto aos demais, ficaram evidentes os insucessos terapêuticos, corroborados pela persistência da positividade das provas sorológicas. O estudo também mostrou a necessidade de adequado e duradouro seguimento pós-tratamento para a obtenção de corretas conclusões.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Fase crônica. Tratamento. Uso concomitante de nifurtimox e corticóide.

Abstract Ten patients with chronic Chagas' disease were treated with nifurtimox (8-9mg/kg/day) associated with betamethasone (9mg/day initially and then gradually reduced) during 60 days, with one exception. It was intended to combine the respective anti-parasitic and anti-inflammatory actions of these drugs. The expected stimulating effect of betamethasone on the infection could possibly enhance the anti-Trypanosoma cruzi action of nifurtimox. Long term persistence of negative xenodiagnosis, used to control the results, was observed in only one of the cases. Regarding the other patients, post-treatment positivity of xenodiagnosis and serological testes attested the failure of this therapy. As this study has demonstrated, adequate and long term follow-up of treated cases is necessary to ensure correct conclusions.

Key-words: Chagas' disease. Chronic stage. Treatment. Concomitant use of nifurtimox and corticoid.

Para tratamento etiológico da infecção humana devida ao *Trypanosoma cruzi* contamos com dois medicamentos: o benznidazol e o nifurtimox. São os que possuem respaldo científico e, a despeito de não propiciarem os níveis de curas almejados, prestam benefícios em diversas circunstâncias e constituem os fármacos utilizáveis assistencialmente.

Tais remédios já foram alvos de muitas avaliações, abrangendo situações variadas, exemplificadas por fase da doença de Chagas, atividade conforme as idades dos pacientes ou tempo de duração da infecção, influência na evolução da parasitose e reativação parasitária especialmente em imunodeprimidos.

Estudos demonstraram que eles atuam supressivamente em relação à exacerbação da parasitemia devida ao uso de corticóide, que de fato promove esse acontecimento, pelo menos de acordo com o evidenciado por xenodiagnóstico^{8 9 10}

O binômio constituído por infecção pelo *T. cruzi* e imunodepressão tem estado comumente em foco, merecendo considerações em estudos de várias ordens, que incluem também avaliações relacionadas com pacientes^{1 2 3 5 6 7 8 9 10 11}.

Nesse contexto de apreciações diversificadas decidimos verificar o que sucede quando o antiparasitário nifurtimox é administrado concomitante com corticóide, em pessoas que recebem o hormônio

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO. 2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. 4. Laboratório Atalaia, Goiânia, GO. 5. Hospital São Salvador, Goiânia, GO.

Endereço para correspondência: Dr. Anis Rassi. Hospital São Salvador, Praça Vila Boa 333, 74110-020 Goiânia, GO.

Tel: 62 212-1044, Fax: 62 259-9839.

Recebido para publicação em 16/4/2001.

mesmo sem ser por enfermidade associada à doença de Chagas. Corticóide, na vigência da tripanossomíase, é tido como capaz de exercer várias ações, entre as

quais lembramos o aumento da parasitemia, a capacidade antiinflamatória, com conseqüente redução do número de macrófagos, e a imunodepressão^{1 2 6 7 8}.

MATERIAL E MÉTODOS

Compuseram a casuística dez pacientes acometidos da doença Chagas em fase crônica. Todos eram adultos, com idades variando de 25 a 48 anos (média: 37,7 ± 8,7); quanto ao sexo a composição foi a seguinte: cinco homens e cinco mulheres. Permaneceram sempre ao abrigo da contaminação por triatomíneos. A confirmação do diagnóstico sistematicamente dependeu da positividade de xenodiagnósticos e de provas sorológicas (imunofluorescência indireta e fixação do complemento quantitativas).

Efetuamos xenodiagnósticos e exames sorológicos mensalmente antes do tratamento; após o mesmo geralmente os referidos exames também foram

praticados a cada mês (no decurso dos dois primeiros anos) e, posteriormente, a intervalos maiores. O encontro de xenodiagnóstico positivo encerrava a investigação. As Tabelas 1 e 2 detalham os resultados dos xenodiagnósticos. Em cada xenodiagnóstico utilizamos quatro caixas, cada uma com dez ninfas de terceiro estágio do *Triatoma infestans*; a procura de *T. cruzi*, em três lâminas com o pool de fezes de cinco insetos, ocorreu em 30 e 60 dias após os repastos sangüíneos, havendo sacrifício deles por ocasião do exame final. Eventualmente o xenodiagnóstico foi realizado com 20 triatomíneos (2 caixas) por falta momentânea de insetos.

Tabela 1 - Tratamento com nifurtimox e corticóide de pacientes com doença de Chagas em fase crônica: xenodiagnósticos efetuados prévia e posteriormente.

Caso nº	Idade (anos)	Prévios ao tratamento		Posteriores ao tratamento		Seguimento (meses)
		nº de caixas positivas	nº de caixas usadas	nº de caixas positivas	nº de caixas usadas	
1	27	2	16	0	312	303
2	27	1	16	2	198	138
3	48	7	20	1	70	16
4	32	4	16	1	66	16
5	48	2	16	1	64	12
6	25	1	16	1	46	12
7	45	5	24	7	20	5
8	42	9	20	13	28	6
9	45	2	14	7	24	8
10	38	3	16	2	20	21
Total		36 (20,7%)*	174	35 (4,1%)	848	-

*p<0,001 (qui-quadrado) versus posteriores ao tratamento.

Tabela 2 - Tratamento com nifurtimox e corticóide de pacientes com doença de Chagas em fase crônica: controles efetuados por xenodiagnóstico após tratamento.

Caso nº	Época dos controles nos quais ocorreram as positivities		Nº de controles realizados
1	sempre negativos		78
2	46º		50
3	12º		17
4	13º		17
5	7º		14
6	10º		12
7	1º, 2º e 3º		6
8	2º, 3º, 4º, 5º e 8º		8
9	2º e 3º		6
10	3º		5

Para realizar os testes com soros utilizamos as técnicas descritas por Camargo³ (imunofluorescência indireta), por Freitas e Almeida⁵ (fixação do complemento), por Cerisola e cols⁴ (hemaglutinação indireta) e por Voller e cols¹² (ELISA).

A administração do nifurtimox (*Lampit*, Bayer S.A.) e do corticóide (betametasona; *Celestone*, Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough S/A), pela via oral, teve início simultaneamente, desta maneira: nifurtimox: 8 a 9mg/kg/dia, em três tomadas nas 24

horas, durante 60 dias; betametasona: de acordo com doses progressivamente decrescentes, em duas tomadas nas 24 horas, durante 60 dias (9mg/dia/ 5 dias; 8mg/dia/5 dias; 7mg/dia/5 dias; 6mg/dia/5 dias; 5mg/dia/5 dias; 4mg/dia/5 dias; 3mg/dia/5 dias; 2mg/dia/5 dias; 1mg/dia/20 dias).

Em uma paciente houve interrupção do tratamento no quadragésimo-quarto dia em virtude da intensidade dos efeitos adversos, imputáveis ao nifurtimox (caso 10).

A caracterização clínica foi completada por eletrocardiograma, além de exames radiológicos do tórax, do esôfago e do colo. Com isso, estabelecemos

estas formas da fase crônica da doença: indeterminada (1); cardíaca (2); digestiva (2); cardiodigestiva (5).

De todos os pacientes obtivemos consentimento informado.

Os tratamentos tiveram lugar de março de 1974 a março de 1975.

O acompanhamento pós-tratamento perdurou 303 meses no caso número 1 enquanto 78 xenodiagnósticos não evidenciaram presença do *T. cruzi*; quanto aos demais nove casos foi interrompido ao serem conhecidos os resultados dos exames dos triatomíneos indicando persistência da parasitose.

RESULTADOS

Os relacionados com os xenodiagnósticos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Em conjunto, não houve negatização das provas sorológicas e apenas ocasionalmente constatamos alguma negatividade transitória ou eventual resultado inconclusivo.

Nos dez pacientes, efeitos adversos estiveram presentes e dependeram sobretudo do nifurtimox. Eles estão especificados na Tabela 3.

Quanto à evolução, pudemos obter as informações que detalhamos a seguir. Caso número 1: persistência da negatividade do xenodiagnóstico (78 exames) após 25 anos, eletrocardiograma inalterado (bloqueio completo do ramo direito do feixe de His), exame radiológico do tórax e do

esôfago (aperistalsis do grupo I) também inalterado, tendo havido correção cirúrgica, sem recidiva, do megacolo preexistente, com provas sorológicas no final do período citado indicando hemaglutinação indireta negativa, imunofluorescência indireta positiva (1/80) e teste imunoenzimático positivo (2,2); demais nove pacientes nos quais xenodiagnósticos documentaram fracasso terapêutico: aparecimento de cardiopatia ou piora da pré-existente em quatro, decorridos seis, nove, 11 e 26 anos, óbito de causa não-cardíaca em dois no decurso de um e três anos, além de ausência de piora eletrocardiográfica ou radiológica em três (passados 14, 18 e 25 anos), persistindo também positivas as provas sorológicas em todos eles.

Tabela 3 – Tratamento com nifurtimox e corticóide de pacientes com doença de Chagas em fase crônica: efeitos adversos.

Efeito adverso	Nº de casos*
Insônia	9
Hiporexia	5
Vômitos	3
Epigastalgia	3
Neurite periférica sensitiva	2
Acne	2
Vertigem	1
Excitação psíquica	1
Tremores	1

* Em alguns pacientes houve mais de um efeito adverso.

DISCUSSÃO

A conduta terapêutica por nós avaliada não promoveu nenhuma cura, de acordo com a conclusiva documentação adotada, que teve base nas pesquisas do *T. cruzi* e em apreciações sorológicas. Quanto ao caso número 1, os 78 xenodiagnósticos realizados na fase de controle, com duração de 303 meses, não detectaram a presença do parasita no sangue; contudo, o seguimento por meio de três tipos de provas sorológicas revelou positividade de duas (imunofluorescência indireta e imunoenzimática, com títulos baixos) e negatividade de uma (hemaglutinação indireta), caracterizando impossibilidade de considerarmos a ocorrência de sucesso do tratamento.

Nos demais nove casos os xenodiagnósticos sempre demonstraram persistência do parasitismo, paralelamente às permanentes positivities das reações de fixação do complemento e de imunofluorescência indireta.

É preciso ressaltar que a estimativa do tratamento etiológico relativo à fase crônica da doença de Chagas exige, conforme os conhecimentos bem estipulados, prolongada etapa controladora, sendo insuficientes períodos curtos, dependentes também da execução de poucos xenodiagnósticos e de escassos exames sorológicos. Os dados que coletamos, mais uma vez, atestam a validade dessa assertiva. De acordo com os informes contidos nas Tabelas 1 e 2 é possível perceber

demoras para detectar as falhas e, por vezes, a escassez de xenodiagnósticos positivos num contexto constituído pela realização de muitos exames. Os casos números 2, 3, 4 e 5 mostram isso claramente.

Paralelamente à evidência da não-obtenção de cura, é inegável a atividade antiparasitária do nifurtimox, que motiva diminuição da quantidade de protozoários no sangue, demonstrada pelo expressivo número de xenodiagnósticos negativos nos longos períodos de acompanhamento. Talvez com ressalva, em virtude da heterogenicidade das cifras e períodos envolvidos, cremos que alguns parâmetros são ilustrativos: 20,7% (36) das caixas concernentes a 174 aplicadas antes do tratamento foram positivas, enquanto que só 4,1% (35) daquelas da fase pós-tratamento indicaram

positividades, dentre 848 usadas ($p < 0,001$). Portanto, o fármaco contrapôs-se ao parasita, sem eliminá-lo cabalmente (Tabela 1), o que configura sua atividade supressiva na dose em que foi empregado.

O uso concomitante do corticóide sem dúvida não cooperou para obtenção de melhor resultado terapêutico e, outrossim, não se mostrou proveitoso no sentido de beneficiar os infectados a respeito do aparecimento ou piora dos distúrbios orgânicos existentes, segundo a tática avaliatória que empregamos.

Este estudo pode ter colaborado para a percepção de que a utilização concomitante de nifurtimox e betametasona não conduziu a progressos no âmbito da terapêutica etiológica da doença de Chagas crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abath FGC, Gomes YM, Coutinho EM, Montenegro SML, Melo MEB, Carvalho AB. Effects of betamethasone on the course of experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 19: 161-164, 1986.
2. Andrade SG, Andrade ZA, Sadigursky M. Combined treatment with a nitrofuranic and a corticoid in experimental Chagas' disease in the dog. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 29: 766-773, 1980.
3. Camargo ME. Fluorescent antibody test for the sero-diagnosis of Chagas' disease. Technical modification employing preserved cultural forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 26: 192-204, 1984.
4. Cerisola JA, Chaben MF, Lazzari JO. Test de hemaglutinação para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Prensa Médica Argentina 49: 1761-1767, 1962.
5. Freitas JLP, Almeida JO. Nova técnica de fixação do complemento para moléstia de Chagas (Reação quantitativa com antígeno gelificado de cultura de *Trypanosoma cruzi*. O Hospital 35: 787-800, 1949.
6. Okumura M, Amato Neto V, Kitagawa MM, Takamatsu NK, Ishikawa PS, Iizuka FH, Iriya K. Atividade terapêutica do benzonidazol em camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e imunodeprimidos por associação de ciclosporina com prednisona. Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 45: 260-262, 1990.
7. Pizzi PT. Inmunología de la enfermedad de Chagas: estado actual del problema. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 51: 450-464, 1961.
8. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF, Doles J, Leite MSB, Silva OQ, Cardoso VM. Influência de corticóide, na doença de Chagas crônica, administrado em virtude de afecções associadas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30: 93-99, 1997.
9. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF, Ferrioli Filho F, Amato VS, Rassi Junior A. Efeito protetor do benznidazol contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 32: 475-482, 1999.
10. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF, Leite MSB. Efeito protetor do nifurtimox contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 31: 249-255, 1998.
11. Vichi FL, Albuquerque RD, Santos J, Soubiê NV, Moreira AC, Gil Netto J. The effect of oral treatment with prednisone on *T. cruzi* parasitemia of patients with chronic Chagas' heart disease. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 11: 280-284, 1969.
12. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. Lancet 1 (7904): 426-428, 1975.