

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TERAPÊUTICA DO ITRACONAZOL NAS INFECÇÕES CRÔNICAS, EXPERIMENTAL E HUMANA, PELO *TRYPANOSOMA CRUZI*

Antonio Augusto Baillot MOREIRA (2), Hertha Barbara Wüllert Telles de SOUZA (2), Vicente AMATO NETO (1), Luís MATSUBARA (2), Pedro Lutz Silva PINTO (2), José Eduardo TOLEZANO (3), Elizabeth Vizione NUNES (3) & Masayuki OKUMURA (2)

RESUMO

Alguns pesquisadores demonstraram que o itraconazol, "in vitro" e na infecção aguda de animais, possui atividade antiparasitária referente ao *Trypanosoma cruzi*. Diante dessas observações, decidimos empreender estudo sobre a etapa crônica da parasitose devida a esse protozoário, considerando que ela é mais proeminente sob o ponto de vista médico-assistencial. A propósito, efetuamos apreciações baseadas em modelo composto por camundongos infectados e, também, relacionadas com indivíduos acometidos de doença de Chagas. Usamos 100 mg/kg/dia, por meio de sonda gástrica, durante três meses, e 100 ou 200 mg/dia, pela via oral, respectivamente, no decurso de igual período, sem evidenciarmos efeitos benéficos, pelo menos conforme a metodologia adotada.

UNITERMOS: *Trypanosoma cruzi*; Infecções crônicas, experimental e humana; Tratamento; Itraconazol.

INTRODUÇÃO

O itraconazol é derivado imidazólico primeiramente sintetizado em 1980, que desde os ensaios preliminares mostrou-se possuidor de largo espectro de atividade terapêutica pertinente a agentes causais de micoses superficiais e profundas; ao lado disso, boa tolerância e incidência reduzida de efeitos adversos ficaram constatadas^{1,7,8,9}.

McCABE et al., em 1986, documentaram capacidade desse quimioterápico no sentido de debelar infecção aguda, experimental, motivada em animais pela cepa Y do *Trypanosoma cruzi*, tendo também evidenciado efetividade "in vitro"⁴.

Vale lembrar que esses mesmos pesquisadores comprovaram eficácia do cetoconazol, outro composto imidazólico, no tratamento de igual parasitose de camundongos, outrossim, na fase aguda^{3,5}.

Levando em conta que em países latino-americanos a forma clínica mais proeminente, em termos médico-assistenciais, é a crônica, decidimos empreender avaliações utilizando o itraconazol, como decorrência das deduções auspiciosas antes relatadas. Sem dúvida, há necessidade de aprimorar as possibilidades curativas relacionadas com tal parasitose, sobretudo procurando obter recursos mais eficientes e inócuos, assim como administráveis através de maior simplicidade^{2,6}. Convém ainda ressaltar que o fármaco cogitado já foi alvo de amplas apreciações, vinculadas com outras doenças, tendo então sido apuradas perspectivas que autorizam empregos até prolongados.

Nesta publicação, consignamos o que sucedeu em investigações praticadas com camundongos intencionalmente infectados e também referentes a doentes, sempre tendo como base a etapa crônica da protozoose.

Trabalho do Laboratório de Investigação Médica - Parasitologia, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(1) Chefe do Laboratório.

(2) Membro do Laboratório.

(3) Membro do Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Estado da Saúde, de São Paulo.

Endereço para correspondência: Antonio Augusto Baillot Moreira. Laboratório de Investigação Médica - Parasitologia. Avenida Doutor Arnaldo, 455. CEP 01246. São Paulo, SP, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Duas partes, sempre vinculadas a parasitismos crônicos, compuseram o estudo: A) tratamento de camundongos; B) tratamento de indivíduos com doença de Chagas.

A) Tratamento de camundongos.

Início com 160 animais "Swiss", com 20 dias de idade. Infecção pela via intraperitoneal. Inóculo: 500 formas sangüícolas da cepa Y do *T. cruzi*, obtidas de camundongos mantidos infectados através de repiques sucessivos; confirmação da efetividade pela presença de elementos tripomastigotas no sangue retirado da cauda, uma semana depois da infecção. Cronificação: conseguida por manutenção dos roedores durante três meses, permanecendo vivos 60.

Constituímos então três grupos. I - número de animais: 45; esquema terapêutico: 100 mg/kg/dia de itraconazol ("Janssen Farmacêutica"), em uma única administração, por meio de sonda gástrica metálica e seringa apropriada, estando a droga em polietilenoglicol 400 (Farmácia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), numa preparação homogeneizada mediante permanência, no decurso de duas a três horas, em banho-maria a 56°C, para conservação em geladeira comum, processando-se aviamento semanal e acondicionamento de molde a separar as quantidades destinadas aos empregos cotidianos; duração: 90 dias. II - número de animais 15; controle da evolução natural da infecção. III - número de animais: 20, não infectados e idênticos aos dos outros lotes.

À estimativa pós-tratamento, recorreremos aos processos adiante especificados, praticando-os nos sobreviventes dos grupos I e II, cinco meses posteriormente ao término. Hemocultura: com sangue de cada animal, em meio LIT. Subinoculação: com sangue total de cada animal, em dois Balb-C; demarcação da parasitemia a partir do quinto dia subsequente. Exame histopatológico: de baço, coração, esôfago, intestino grosso e músculo esquelético; coloração pela hematoxilina-eosina; incluídos igualmente os animais do grupo III.

B) Tratamento de indivíduos com doença de Chagas.

Número de indivíduos: 18, sendo 11 do sexo

masculino e sete do feminino. Idades: entre 21 e 58 anos. Diagnóstico: por positividade de provas sorológicas de fixação do complemento, hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta, além de xenodiagnóstico confirmatório cumprido previamente, com dez ninfas de terceiro estágio do *Triatoma infestans*. Exclusão de grávidas, mulheres em período de lactação, existência de comprometimento hepático ou de antecedentes da presença dele, consumo concomitante de rifampicina ou anterior de outros produtos indicados em tentativas para debelar a protozoose, como o benzonidazol e o nifurtimox. Formas clínicas, crônicas: indeterminada ou cardíaca incipiente sem manifestações expressivas, correspondentes a oito e dez pessoas, respectivamente. Exame clínico e determinações subsidiárias, constituídas por eletrocardiograma, radiografias do coração ou do esôfago, hemograma, análise rotineira da urina, dosagens de glicose, bilirrubinas, sódio, potássio, uréia, creatinina e enzimas hepáticas no sangue, além de eletroforese de proteínas séricas, tiveram lugar precedendo à estimativa terapêutica.

Constituímos então dois grupos. I - número de indivíduos: 14; esquema terapêutico: 100 mg diariamente, em uma única tomada após refeição e sem ingestão de remédios que diminuam a secreção gástrica; duração: 90 dias. II - número de indivíduos: sete, havendo inclusão de três fracassos do grupo I; esquema terapêutico: 200 mg diariamente, respeitados os cuidados que obedecemos no plano com 100 mg; duração: 90 dias.

Para escolhermos as doses, respaldamo-nos em experiências de outros e no que se faz reiteradamente na assistência aos que sofrem de determinadas micoses profundas.

Foi fundamental para formar juízo a respeito do valor do itraconazol o xenodiagnóstico feito a cada dois meses, conforme a evolução, com 40 ninfas; simultaneamente, providenciamos os testes sorológicos específicos.

RESULTADOS

Quanto à etapa atinente à infecção experimental, verificamos os fatos à frente expostos. I - sobreviventes: 22; hemocultura: nove positivas (41%); subinoculação: cinco positivas (22%); exame histopatológico: presença de infiltrado inflamatório de caráter crônico, de intensidade variável, em 20 (90%). II - sobreviventes: 11; hemocultura:

uma positiva (9%); exame histopatológico: aspecto como o descrito, em nove (81%). III - sobreviventes: nove; exame histopatológico exclusivamente: aspecto como o descrito, em dois (22%).

Ao abordarmos o que se deu com os casos de doença de Chagas, detectamos os comportamentos desta maneira sintetizados: I - positividade do xenodiagnóstico em 13, desde precocemente até seis meses depois do fim do tratamento, notando-se uma exceção, de negatividade persistente por dois anos e oito meses, quando cessamos o seguimento. II - positividade do xenodiagnóstico em seis, desde dois a 12 meses depois do fim do tratamento, notando-se uma exceção, de negatividade persistente por 14 meses, quando o integrante do grupo desistiu do seguimento.

O medicamento não provocou distúrbios dignos de menção no que tange à tolerância e à toxicidade, pelo menos consoante as providências que empreendemos para julgamento, efetivadas mensalmente até o final dos 90 dias. A par disso vimos que clínica, eletrocardiográfica e radiologicamente modificações não aconteceram, nos enfoques semestrais ou anual, quando tratava-se dos radiográficos, com interrupção ao ficar concluída a pesquisa.

DISCUSSÃO

Com freqüência, não se afigura fácil formar juízo sobre a capacidade curativa de fármacos, quando em foco as infecções crônicas, experimental e humana, a cargo do *T. cruzi*. Em animais influem para tanto a obrigatoriedade de compor vários parâmetros, por vezes incapazes de permitirem conclusão categórica; nas pessoas com doença de Chagas, há dependência básica, atualmente, na feitura do xenodiagnóstico através de fase prolongada de acompanhamento e convicção de que pequenas parasitemias escapam ao método⁶.

Na presente investigação, conseguimos deduções claras, em virtude da patente ineficiência, revelada pelas hemoculturas, subinoculações ou alterações histopatológicas sugestivas, se bem que não categóricas, quando estimadas as ocorrências pertinentes aos camundongos, e pelos xenodiagnósticos, se computados os evidentes informes esclarecedores dados por eles.

Deduzimos, portanto, que o itraconazol não se mostrou ativo, de acordo com a programação que

cumprimos. Não se repetiu, então, o sucesso registrado por McCABE et al.⁴, "in vitro" e "in vivo", laboratorialmente, a propósito da parasitose aguda.

É lógico que as perspectivas criadas em torno da eventual ação do itraconazol e de composto congênere, o cetoconazol, instigaram nosso interesse e estimularam a concretização deste estudo, alusivo à parasitose crônica, em termos médico-assistenciais sem dúvida mais proeminente. Não demarcamos boas perspectivas, infelizmente, e apenas sugerimos que talvez outras posologias propiciem verificações diversas, mas salientamos a circunstância de termos trabalhado com quantidades costumeiramente propostas.

SUMMARY

Evaluation of the therapeutic activity of itraconazole in human and experimental chronic infection by *Trypanosoma cruzi*.

Other authors have demonstrated that itraconazole has antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* both in vitro and in animal acute infection. Because of these observations, we decided to evaluate the chronic phase of this protozoal disease, since it is the most important form under a clinical and assistential point of view. We studied an infected mouse model as well as human cases of Chagas' disease. One hundred mg/kg/day by gastric tube, and 100 or 200 mg/day orally were given, respectively, during three months, without showing any beneficial effect, at least with the adopted methods.

AGRADECIMENTOS

Consignamos a Antonia Francisca dos Santos, Carmem do Socorro Guilherme, Lucia Maria Almeida Braz, Marcia Aparecida da Silva, Maria Cristina Tomáz Branco, Maria de Fátima dos Santos Silva e Sergio Antonio Barbosa do Nascimento pela valiosa colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORELLI, D. - A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. Rev. infect. Dis., 9 (Supl. 1): 557-563, 1987.
2. CANÇADO, J.R. & BRENER, Z. - Terapêutica. In: BRENER, Z. & ANDRADE, Z.A. - *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p. 362-424.

3. McCABE, R.E.; REMINGTON, J.S. & ARAUJO, F.G. - Ketoconazole inhibition of intracellular multiplication of *Trypanosoma cruzi* and protection of mice against lethal infection with the organism. *J. infect. Dis.*, 150: 594-601, 1984.
4. McCABE, R.E.; REMINGTON, J.S. & ARAUJO, F.G. - In vitro and in vivo effects of itraconazole against *Trypanosoma cruzi*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 35: 280-284, 1986.
5. McCABE, R.E.; REMINGTON, J.S. & ARAUJO, F.G. - Ketoconazole promotes parasitological cure of mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 81: 613-615, 1987.
6. PRATA, A. - Possibilidade de tratamento na doença de Chagas. *Rev. Ass. méd. bras.*, 24: 140-142, 1978.
7. VAN CAUTEREN, H.; HEYKANTS, J.; DE COSTER, R. & CAUWENBERGH, G. - Itraconazole: pharmacologic studies in animals and humans. *Rev. infect. Dis.*, 9 (Supl. 1): 543-546, 1987.
8. VAN CUTSEM, J.; VAN GERVEN, F. & JANSSEN, P.A.J. - Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models. *Rev. infect. Dis.*, 9 (Supl. 1): 515-532, 1987.
9. VIVIANI, M.A.; TORTORANO, A.M.; WOENSTENBORGH, R. & CAUWENBERGH, G. - Experience with itraconazole in deep mycoses in Northern Italy. *Mykosen*, 30: 233-244, 1987.

Recebido para publicação em 15/8/1991
Aceito para publicação em 06/1/1992