

EDITORIAL

QUIMIOPROFILAXIA DA DOENÇA DE CHAGAS TRANSFUSIONAL – REALIDADE ATUAL

A partir dos trabalhos pioneiros de Nussenzweig^{10 11 12}, demonstrando a eficiente ação tripanosomicida da violeta de genciana (VG) e preconizando o seu emprego na quimioprofilaxia da Doença de Chagas transfusional, o referido sal vem sendo utilizado no controle desta importante forma de transmissão da tripanossomiase humana.

O desconhecimento do mecanismo de ação, o receio de efeitos colaterais e a ação tóxica sobre os elementos figurados do sangue e, principalmente, a cor violeta, limitaram o emprego sistematizado da VG e suscitaram a procura de outras drogas. Passadas três décadas daqueles estudos de Nussenzweig, período em que mais de mil compostos foram testados sem resultados satisfatórios, o comitê do Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases da WHO¹⁸, convocado para estudar tal assunto, conclui ser ainda a violeta de genciana a única substância passível de emprego no controle da Doença de Chagas transfusional e recomenda estudos sobre eventuais efeitos deletérios deste sal sobre as células sanguíneas.

Estudos retrospectivos sobre o emprego do corante em diferentes centros, nas décadas de sessenta^{13 17} e na atual^{1 15}, demonstraram a boa tolerância, a ausência de efeitos colaterais graves e a eficiente ação tripanosomicida do referido sal.

Três desses autores^{1 8 13} utilizaram a violeta de genciana na concentração de 1:4000 (125mg do sal para 500ml de sangue total), respectivamente em 2973, 21116 e 10000 transfusões de sangue e afirmaram não ter observado efeitos colaterais graves e nenhum caso de Doença de Chagas transfusional. As reações adversas referidas por esses autores restringiram-se à impregnação da pele próximo ao local de infusão e à coloração azulada de pele e mucosas, simulando cianose, nos casos de reposição rápida e/ou de grandes volumes.

A experiência acumulada pelo Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, com o emprego da VG desde 1968, demonstra que 683 das 21116 unidades de sangue violetado transfundidas, no período de 1973 a 1986, apresentavam sorologia positiva para *T. cruzi*. A recusa à aplicação do sangue

THE PRESENT STATE OF CHEMOPROPHYLAXIS IN TRANSFUSIONAL CHAGAS' DISEASE

After Nussenzweig's pioneer studies^{10 11 12} showing the efficient trypanosomicide action of gentian violet (GV) and proclaiming its use on the chemoprophylaxis of the transfusional Chagas' disease, this dye is being used to control this important form of transmission of human trypanosomiasis.

Ignorance of the mechanism of action, the fear of side effect and the toxic action upon the blood cells and especially due to the violet colour, limits its general use and stimulates the search for other drugs. Three decades after Nussenzweig's studies, more than one thousand compounds have been tested without satisfactory results. The committee of Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases of WHO¹⁸, called to study this subject, concludes that the gentian violet (GV) is still the only compound indicated for to control transfusional Chagas' disease and recommends studies about deleterious effects of this salt upon the blood cells.

Retrospective studies on the use of this dye in different centers in the decade of the sixties^{13 17} and in this actual decade^{1 15}, showed the good tolerance, the absence of severe side effects and an efficient trypanosomicide action of the above mentioned salt.

Three of these authors^{1 8 13} used gentian violet in the concentration of 1:4000 (125mg of salt to 500mg of total blood); respectively in 2973, 21116 and 10000 blood transfusions and confirm this statement. The adverse reactions mentioned by these authors were the impregnation of the skin near to the place of infusion, a bluish colouration of skin and mucosae, simulating cyanosis especially in rapid replacement conditions and the use of great volumes.

The accumulated experience of the Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro with the use of GV since 1968 shows that of 21116 units of transfused violet blood in the period of 1973 to 1986, 683 showed positive serology for *Trypanosoma cruzi*. Refusal to administer the blood by the patient or even the attending doctor was sometimes observed when this chemoprophylactic method was introduced in 1968, but not occur anymore. Side effects were not important enough to interrupt transfusion, no acute Chagas' disease or sero conversion was detected as a result of transfusion^{9 14 16}.

Referring to the knowledge of the action mechanism of the gentian violet it's worth pointing out the contribution of Docampo and colleagues^{4 5 6}. These authors, working on the same research line since 1978,

Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Uberaba (MG).

Recebido para publicação em 20/3/89.

pelo paciente ou mesmo pelo médico assistente, algumas vezes observada quando da introdução deste método quimioprofilático em 1968, não mais ocorreu. Manifestações adversas, raras, não foram em nenhum momento suficientemente importantes para justificar a suspensão da transfusão e, como já se referiu, não foi observado nenhum caso de Doença de Chagas aguda, ou de viragem sorológica naqueles em que foi possível o seguimento clínico-laboratorial^{9 14 16}.

Quanto ao conhecimento do mecanismo de ação da violeta de genciana merece destaque a importante contribuição de Docampo e cols.^{4 5 6}. Esses autores, trabalhando numa mesma linha de pesquisa desde 1978, demonstraram experimentalmente que este sal, no interior do microorganismo, é reduzido enzimaticamente a radicais livres do carbono central através da doação de elétrons pelo NADH ou NADPH do parasita. Tanto esses metabólitos, quanto os ânions superóxido (O₃) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂), formados pela sua reoxidação, são tóxicos ao parasita. O tropismo da VG para os tripomastigotas deve-se à composição da membrana citoplasmática desses, que por ser rica em ergosterol, é permeável ao referido corante⁷.

Mais recentemente, ficou demonstrado que a associação do ascorbato de sódio ao sangue violetado^{6 16} reduz sensivelmente o tempo de esterilização do sangue chagásico, sendo necessários entretanto alguns passos para a definição de sua aplicabilidade na prática hemoterápica.

No que se refere a eventuais efeitos deletérios da violeta de genciana sobre os elementos figurados do sangue preservado, tivemos a oportunidade de testar especificamente a sua ação sobre os eritrócitos durante todo período de estocagem do sangue de doadores, colhido em CPD e concluímos que, até o final da 3ª semana, o mesmo encontra-se apropriado para transfusão^{9 14}.

A inexistência de um método sorológico sensível, específico, de baixo custo e de fácil manuseio, para ser aplicado pelos pequenos serviços e/ou comunidades, faz com que sejam realizadas transfusões, com frequência, sem qualquer medida profilática². Bastante ilustrativo desta realidade foi o estudo desenvolvido por Dias e cols.³ através da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. No inquérito em 613 dos 723 municípios mineiros, apenas em 268 eram realizadas transfusões de sangue; em somente 121 procedia-se seleção dos doadores e unicamente em 36 eram realizados mais de um teste sorológico.

Creemos que o emprego do VG, na concentração de 1:4000, por um período mínimo de 24 horas, deve ser a opção para o controle da Doença de Chagas transfusional, quando não se dispuser de sorologia confiável, como, infelizmente, é comum nas pequenas comunidades de vastas regiões da América Latina.

showed through experiments that this salt inside the microorganism, is enzymatically reduced to free radicals of central carbon through the donation of electrons by NADH or NADPH of the parasite. As much as these metabolites and the superoxide anions (O₃) and hydrogen peroxide (H₂O₂), formed by its reoxidation are poisonous to parasite. The tropism of GV to trypomastigotes is due to its cytoplasmic membrane composition which being rich in ergosterol is permeable by the dye⁷.

More recently, it was shown that the association of sodium ascorbate to the violet blood^{6 16} reduces the time of sterilization of the blood of a person with Chagas' disease, although some steps for the definition of its applicability in hemotherapy still need to be clarified.

Referring to casual deleterious effects of gentian violet upon the preserved figured blood components, we've had the opportunity to test specifically its action upon the erythrocytes during the period of stocking blood of donors, obtained in CPD and we conclude that, until the end of the third week, the blood is appropriate for transfusional use^{9 14}.

We should point out the lack of a serologic method sensitive and specific, cheap and of easy management, able to be used by simple clinics in many communities, make difficult the blood donor selection². The study development by Dias et al³ through the Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais illustrated well this reality. A survey in 613 municipalities from 723 of the State of Minas Gerais, there were blood transfusions in only 268, with a selection of donors in only 121, and not more than 36 of these had more than one serologic test.

We believe that the use of gentian violet in the concentration of 1:4000, during a minimum period of 24 hours, is still the choice for controlling transfusional Chagas' disease. Since we can't rely on serology – a very common situation in the small communities of Latin America – it may have to be applied indiscriminately in highly endemic areas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciâncio MA. Método del cristal violeta para la prevención de Chagas por transfusion sanguínea. Conferencia. Reunión sobre Enfermedad de Chagas, Córdoba (Argentina), 1984.
2. Dias JCP, Brener S. Chagas' disease and blood transfusion. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 79 (Supl.): 139-147, 1984.
3. Dias JCP, Brener S, Nunes RMB. Perspectivas de transmissão da doença de Chagas transfusional em Minas Gerais, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 17 (Supl.): 65, 1984.
4. Docampo R. Efecto tripanocida del cristal violeta y otros colorantes catiónicos. In: Resumos do Congreso Argentino de Protozoología e Reunión sobre Enfermedad de Chagas, Córdoba (Argentina), 1984.
5. Docampo R, Moreno SNJ. Light-enhanced free radical formation and trypanocidal action of gentian violet (Crystal violet). Science 220: 1292-1295, 1983.
6. Docampo R, Moreno SNJ, Cruz FS. Enhancement of the cytotoxicity of cristal violet against *Trypanosoma cruzi* in the blood by ascorbate. Molecular and Biochemical Parasitology 27: 241-248, 1988.
7. Korn ED, Von Brand T, Tobie EJ. The sterols of *Trypanosoma cruzi* and *Crithidia fasciculata*. Comparative Biochemistry and Physiology 30: 601-610, 1969.
8. Moraes-Souza H, Cervi T. Estudo retrospectivo sobre o emprego da violeta de genciana no Banco de Sangue do Hospital Escola da FMTM – Uberaba. In: Resumos da V Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, Araxá, p. 84, 1988.
9. Moraes-Souza H, Kerbauy J, Barreto OCOP, Pühler GMP, Nonoyama K, Juliano Y. Metabolism and preservation of fresh and stored erythrocytes in blood treated with gentian violet. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 21: 241-246, 1988.
10. Nussenzweig V, Amato Neto V, Mellone O. Novos dados sobre o emprego da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da Doença de Chagas por transfusão de sangue. O Hospital 55: 183-188, 1959.
11. Nussenzweig V, Biancalana A, Amato Neto V, Sonntag R, Freitas JLP, Kloetzel J. Nota Prévia – Ação da violeta de genciana sobre *T. cruzi* in vitro: sua importância na esterilização do sangue destinado à transfusão. Revista Paulista de Medicina 42: 57-58, 1953.
12. Nussenzweig V, Sonntag R, Biancalana A, Freitas JLP, Amato Neto V, Kloetzel J. Ação de corantes tri-fenil-metânicos sobre o *Trypanosoma cruzi* “in vitro” – Emprego da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da moléstia de Chagas por transfusão de sangue. O Hospital 44: 731-744, 1953.
13. Rezende JM, Zupelli W, Bafutto MG. O problema da transmissão da Doença de Chagas por transfusão de sangue. Emprego da violeta de genciana como medida profilática. Revista Goiana de Medicina 11: 35-47, 1965.
14. Souza HM, Kerbauy J, Martins PRJ, Novo NF. Quimioprofilaxia da Doença de Chagas transfusional. Fragilidade osmótica como método indireto de determinação da viabilidade eritrocitária do sangue violetado. Revista Goiana de Medicina 32: 149-159, 1986.
15. Souza HM, Morais CA, Mineo JR. Prevalência da infecção chagásica em doadores de sangue no Triângulo Mineiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18: 11-16, 1985.
16. Souza HM, Pühler GMP. Quimioprofilaxia da Doença de Chagas transfusional. Utilização do ascorbato de sódio e luz na ativação do efeito tripanosomicida da violeta de genciana. In: Resumos do XXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical p. 12, 1989.
17. Vilaseca GC, Cerisola JA, Olarte JA, Zothener A. The use of crystal violet in the prevention of the transfusional transmission of Chagas' disease. Vox Sanguinis 11: 711-716, 1986.
18. WHO – Special Programme for Research and Training in Tropical Disease. Meeting on development of trypanocidal compounds for sterilization of blood. Geneva, 13-14 December, 1984.

Helio Moraes de Souza
Faculdade de Medicina do
Triângulo Mineiro