

TRATAMENTO COMBINADO DA DOENÇA DE CHAGAS COM BAYER 2502 E CORTICÓIDE

(ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO)

Sonia Gumes ANDRADE (1) e Vanize MACÊDO (1)

RESUMO

Camundongos experimentalmente infetados pelo *Trypanosoma cruzi* foram tratados com Nitrofurânico (Bayer 2502) e com Corticóide (Betametasona) simultaneamente, observando-se maior sobrevivência dos animais, negatificação parasitêmica e diminuição das lesões inflamatórias, quando comparados com grupos controles de infecção, com animais tratados apenas com a droga específica (Bayer 2502) ou apenas com Corticóide. Nestes últimos observou-se acentuado aumento da parasitemia e maiores índices de mortalidade, enquanto nos tratados com Bayer 2502 apenas, houve negatificação parasitêmica porém a mortalidade foi elevada e as lesões inflamatórias eram muito intensas. Com o conhecimento destes resultados, procurou-se aplicar o tratamento combinado de Nitrofurânico e Corticóide em dois pacientes em fase aguda da infecção com sinais de grave envolvimento miocárdico. Em ambos, observou-se negatificação parasitêmica e regressão do quadro clínico. Sabendo-se de estudos experimentais que a Cortisona determina acentuada proliferação parasitária, ao lado de sua ação anti-inflamatória, parece-nos de interesse a observação de que a associação com droga específica impede esta proliferação sem prejudicar a ação anti-inflamatória. Conclui-se com o presente trabalho, que os Corticóides podem ser usados na forma aguda da doença de Chagas desde que associados com Nitrofurânico e que esta associação foi benéfica quando empregada em dois casos humanos de forma aguda da doença de Chagas.

INTRODUÇÃO

A intensa miocardite que ocorre na forma aguda da doença de Chagas, decorrente do acentuado parasitismo tissular, é uma de suas principais manifestações e pode levar o paciente à morte por insuficiência cardíaca. Sabendo-se que na terapêutica da doença de Chagas as drogas eficazes deverão destruir as formas intracelulares do parasito, como ocorre com alguns derivados nitrofurânicos^{2, 4} e que esta destruição aumenta o infiltrado inflamatório², seria útil o uso concomitante de drogas anti-inflamatórias. Des-

ta maneira se procuraria conseguir uma diminuição da miocardite, a qual decorre do próprio parasitismo e é agravada pela destruição parasitária. Recentemente um de nós (V.M.) teve a oportunidade de acompanhar um caso grave de forma aguda da doença de Chagas, com falência miocárdica, em que o tratamento com Nitrofurânico determinou acentuado decréscimo da parasitemia, porém sem melhoras clínicas, vindo a paciente a falecer no 5.º dia de tratamento¹¹. À autópsia constatou-se intensa miocardite,

Trabalho realizado no Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia e na Fundação Gonçalo Moniz, com auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas (T.C. 13320) Apresentado ao IX Congresso Brasileiro de Patologia, Rio de Janeiro, Gb., 2 a 8 de julho de 1972

(1) Professor Assistente, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

sendo entretanto relativamente pouco numerosos os parasitos nos tecidos. Este caso veio demonstrar que a diminuição do parasitismo tissular não é, por si só, suficiente para determinar a recuperação clínica, desde que a miocardite permanecia com grande intensidade. Havia, assim, indicação para o uso em casos semelhantes, de drogas anti-inflamatórias como os corticóides, associadas às drogas anti-parasitárias.

Resolvemos testar experimentalmente esta hipótese, tratando animais infetados com o *T. cruzi* com a associação de Nitrofurânico (Bayer 2502) e Corticóide (Betametasona). Os resultados obtidos nos levaram a aplicar este esquema de tratamento em pacientes com a forma aguda da doença de Chagas.

Os resultados do estudo experimental e clínico, serão relatados a seguir.

MATERIAL E MÉTODOS

I — *Estudo experimental*

1) Camundongos brancos, pesando entre 10 e 12 g foram infetados por uma cepa virulenta do *Trypanosoma cruzi*, isolada de caso humano fatal de forma aguda da doença de Chagas, já referido na introdução deste trabalho. Os inóculos eram constituídos por sangue citratado de camundongos infetados, contendo 100.000 tripanosomas em 0,2 ml, calculados segundo técnica de BRENER⁵. As características da cepa utilizada já foram descritas em trabalhos anteriores^{3, 11} e determina nos animais experimentais parasitismo predominante do miocárdio, picos parasitêmicos entre o 13.^o e o 15.^o dias de infecção e mortalidade elevada a partir do 15.^o dia de infecção.

2) *Tratamento* — Drogas utilizadas: Bayer 2502 (derivado furfurilidênico) na dose de 200 mg/kg/dia durante 4 dias, seguida de 100 mg/kg/dia durante 5 dias, ministrada por via oral, em suspensão aquosa; Betametasona (Celestone) — na dose de 0,08 mg por dia, por via intraperitoneal, durante 10 dias. Início do tratamento: 12 dias de infecção, sendo iniciado simultaneamente o uso das duas drogas em alguns dos animais e em outros a Betametasona só foi

iniciada 24 horas após o início do uso de Bayer 2502.

3) *Grupos experimentais* — 100 camundongos foram subdivididos em 4 grupos experimentais: *Grupo I* — Controles de infecção; *Grupo II* — Animais infetados e tratados com Betametasona; *Grupo III* — Animais infetados e tratados com Bayer 2502; *Grupo IV* — Animais infetados e tratados com Bayer 2502 e com Betametasona.

4) *Controle de parasitemia* — Feita diariamente a contagem dos tripanosomas no sangue periférico entre lâmina e lamínula em 50 campos microscópicos 40 x 10.

5) *Mortalidade* — Excluindo-se os animais sacrificados para estudo histopatológico, foi feita a avaliação da mortalidade nos diversos grupos experimentais durante o curso da experiência.

6) *Estudo histopatológico* — Animais dos diversos grupos foram sacrificados nos seguintes prazos após infecção: 24 horas, 48 horas, 3, 5, 7, 10 e 11 dias. Os diversos órgãos foram fixados em formol a 10%, incluídos em parafina e feitos cortes de 5 micra corados pela hematoxilina e eosina.

RESULTADOS

Parasitemias — Como mostra a Fig. 1 os animais do Grupo III, tratados com Bayer 2502 e os do Grupo IV, tratados com Bayer 2502 e Betametasona, tiveram rápido decréscimo dos níveis parasitêmicos, superponível nos dois grupos, graficamente representados pela mesma curva, com negatificação em 48 horas. Quanto aos animais tratados apenas com Betametasona (Grupo II), tiveram rápida elevação da parasitemia em relação aos controles de infecção (Grupo I). *Índices de mortalidade* — Na Fig. 2 estão expressos os índices de mortalidade nos 4 grupos experimentais após o início do tratamento até 18 dias de infecção. Comparando-se o grupo tratado apenas com o Bayer 2502 com o grupo tratado com a associação Bayer e Betametasona, verifica-se que o índice de mortalidade é menor neste último.

PARASITEMIA EM ANIMAIS INFECTADOS COM T. CRUZI (CEPA SÃO FELIPE)

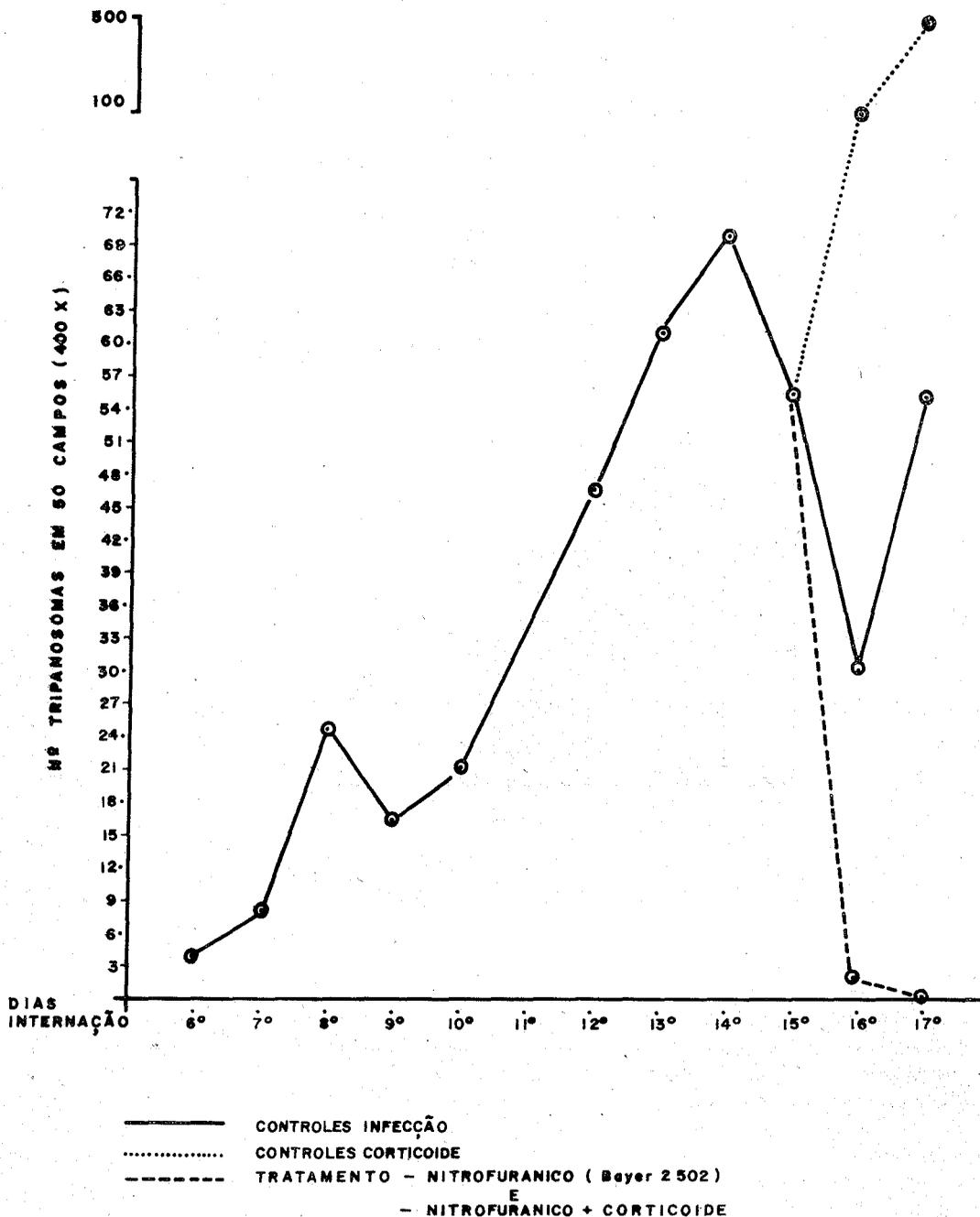


Fig. 1 — O tratamento pelo Bayer 2502 e pela associação Bayer 2502 e Betametasona determinaram rápido decréscimo da parasitemia nos animais experimentais, enquanto o tratamento apenas com Betametasona determina elevados níveis parasitêmicos.

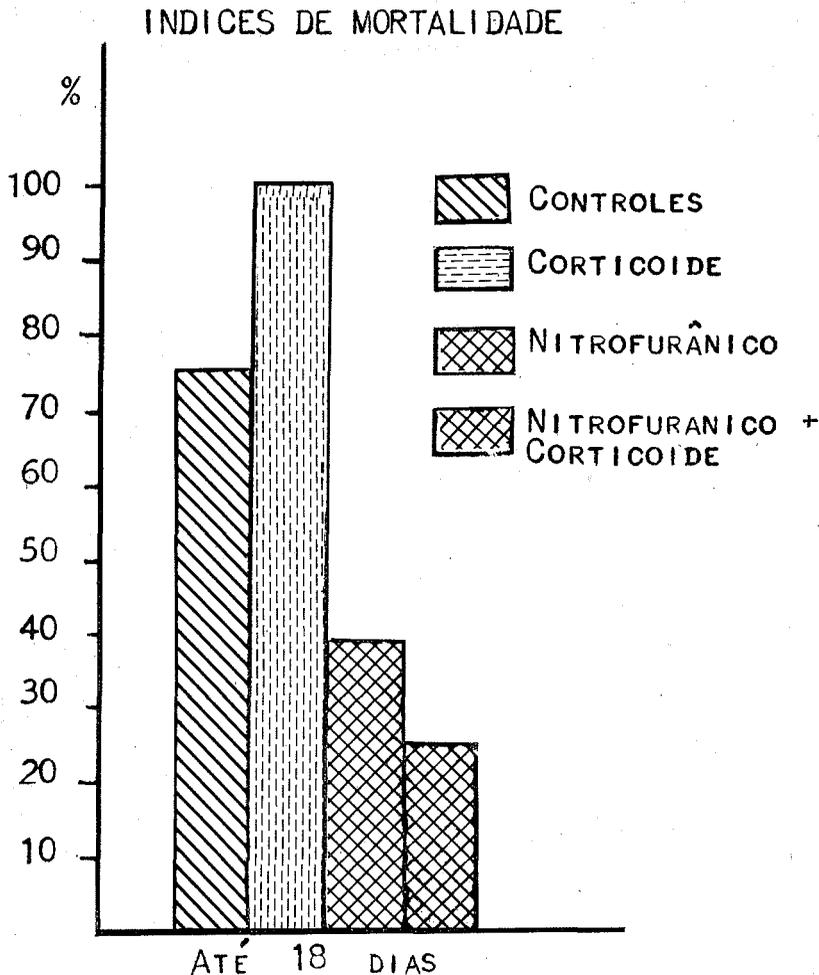


Fig. 2 — Observa-se que no grupo de animais tratados pela associação Bayer 2502 e Betametasona houve menor índice de mortalidade do que naqueles tratados apenas com o Bayer 2502 (composto nitrofurânico).

Estudo histopatológico — Obeve-se nos animais controles uma infecção de média intensidade, com lesões variáveis nos animais sobreviventes a partir de 12 dias de infecção. Em alguns havia acentuado parasitismo de fibras cardíacas as quais mostravam alterações degenerativas (hialinização, vacuolização e desintegração do citoplasma). Havia processo de miocardite variável de caso para caso, sendo intenso naqueles em que o parasitismo era mais acentuado e era constituído por células mononucleares que infiltravam difusamente o interstício e formavam adensamentos focais em torno de fibras em degene-

ração (Fig. 3). Os animais que foram tratados por Betametasona apenas, mostravam lesões inflamatórias menos intensas que no grupo de controles, observando-se no interstício detritos celulares, resultantes de células inflamatórias em desintegração. Observou-se neste grupo, nítido aumento do parasitismo em relação aos controles. Nos animais tratados pelo Bayer 2502, observou-se a partir de 48 horas de tratamento, destruição focal de fibras parasitadas as quais estavam envolvidas por densas coleções de células mononucleares (Fig. 4). O infiltrado inflamatório intersticial era proeminente. Houve

Fig. 3 — Grupo controle mostrando acentuado parasitismo do miocárdio e difuso processo de miocardite. H. & E., 500 ×

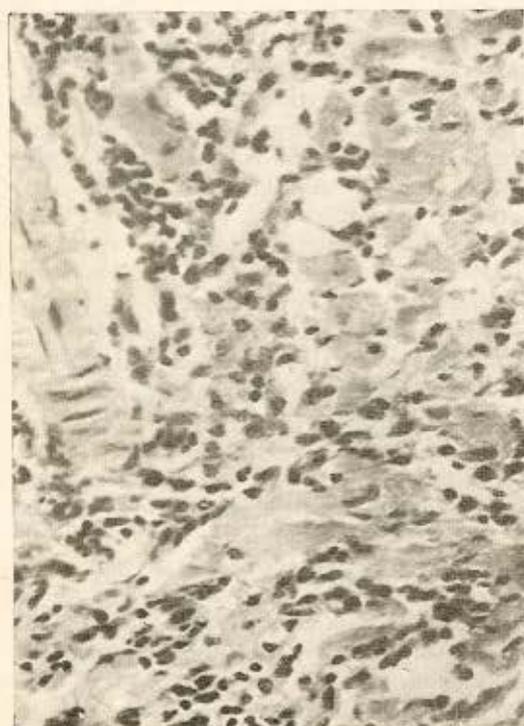
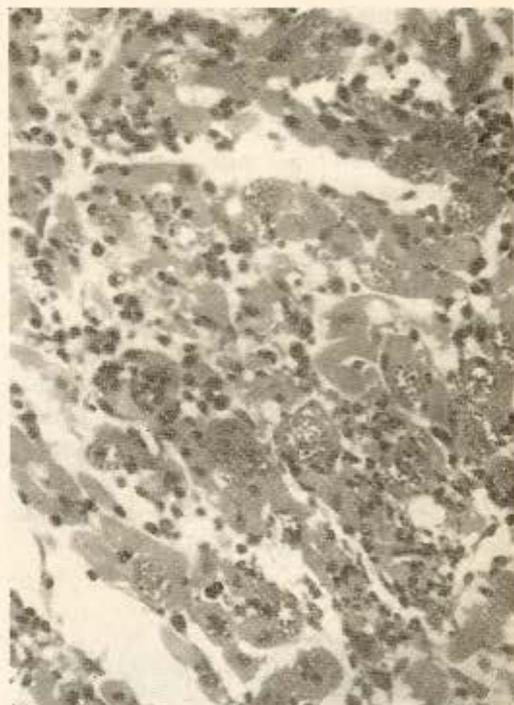


Fig. 4 — Animais tratados com Bayer 2502 observando-se desaparecimento dos parasitos nos tecidos e focos de infiltração mononuclear em torno de fibras miocárdicas vacuolizadas. H. & E., 500 ×

acentuada diminuição dos parasitos nos tecidos a partir de 24 horas de tratamento. Nos animais tratados pela associação Bayer 2502 e Betametasona observou-se decréscimo nítido do parasitismo tissular, diferindo do grupo anterior por não apresentar focos de adensamento do infiltrado inflamatório, sendo o infiltrado intersticial pobre em células, com presença de detritos celulares e edema (Fig. 5). Examinando-se na fase mais adiantada do tratamento (8 a 10 dias) observou-se nos animais tratados tanto do Grupo III como do Grupo IV, o mesmo quadro histopatológico, com negatificação parasitária e ausência de inflamação. Entretanto, alguns dos animais tratados com Betametasona apresentavam microabscessos e sinais de infecção bacteriana secundária.



Fig. 5 — Animais tratados com a associação de Bayer 2502 e Betametasona; cortes de miocárdio mostrando ausência de parasitos, vacuolização das fibras cardíacas e discretos infiltrados focais mononucleares, de menor intensidade do que no grupo anterior. H. & E., 500 x

II — Estudo clínico

Dois pacientes procedentes de uma mesma área endêmica para doença de Chagas (São Felipe — Bahia), foram internados com a forma aguda da doença e submetidos a tratamento com a associação de Bayer 2502 e Corticóide (Dexametasona). Os principais dados clínicos serão resumidos a seguir:

Caso 1 — N.C.S., 5 anos, masculino. Febre e edema palpebral bilateral há duas semanas. Astenia, anorexia, mialgias, tosse seca. Temperatura — 37,8°C. Pulso e frequência cardíaca 100 batimentos/minuto. T.A. 90/60. Nódulos cervicais e submandibulares palpáveis. Choque da ponta no 4.º espaço intercostal esquerdo, na linha médio-clavicular, impulsivo (++). Bulhas cardíacas normofonéticas e taquicárdicas. Aparelho respiratório — estertores crepitantes nas bases. Fígado a 2 cm da reborda costal direita e a 4 cm do apêndice xifoide, liso, doloroso à palpação. Baço a 3 cm da reborda costal esquerda. Tecido celular subcutâneo: edema maleolar bilateral (+). Pesquisa de tripanosomas no sangue periférico: 2.000 tripanosomas em uma gota espessa. Teste do latex para doença de Chagas: instantâneo (+++). Xenodiagnóstico — positivo. Radiografia do tórax: aumento moderado da área cardíaca (Fig. 7). Eletrocardiograma: extrassístoles nodais. Alterações difusas da repolarização ventricular. Evolução — no 7.º dia do internamento apresentou sinais de insuficiência cardíaca, com dispnéia, cansaço, estase jugular a 45°, refluxo hépato-jugular, taquicardia, ritmo de galope, hipofonese de bulhas creptos nas bases e aumento súbito do tamanho do fígado. O eletrocardiograma realizado então mostrou: taquicardia sinusal. P-R longo para a frequência. Alterações primárias da repolarização ventricular.

Tratamento — No 4.º dia de internamento foi iniciado o uso de Bayer 2502 na dose de 15 mg/kg/dia; 24 horas depois foi iniciado o uso de Dexametasona na dose de 3 mg por dia durante 17 dias com diminuição gradativa da dose até suspensão no 30.º dia. A dose do Bayer 2502 foi diminuída para 12 mg/kg/dia após 8 dias até 120 dias. Fez uso também de digital e diuréticos.

PARASITEMIA EM PACIENTES COM FORMA AGUDA DA D. CHAGAS EFEITO DA ASSOCIAÇÃO NITROFURANICO & CORTICOIDE

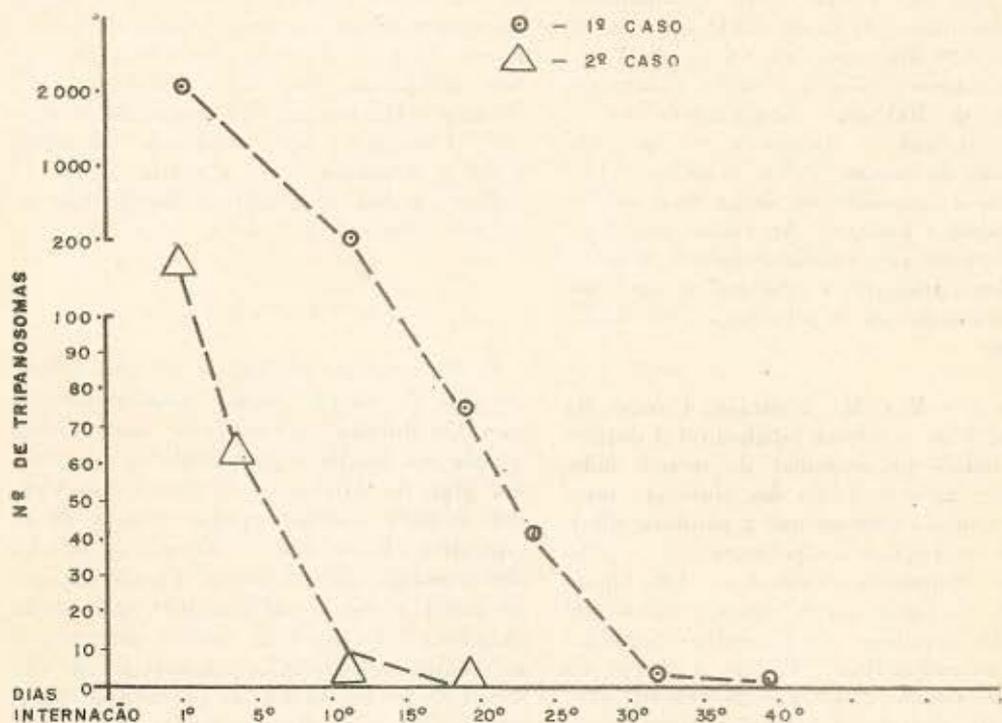


Fig. 6 — Em ambos os pacientes observou-se rápido decréscimo da parasitemia após o início do tratamento.

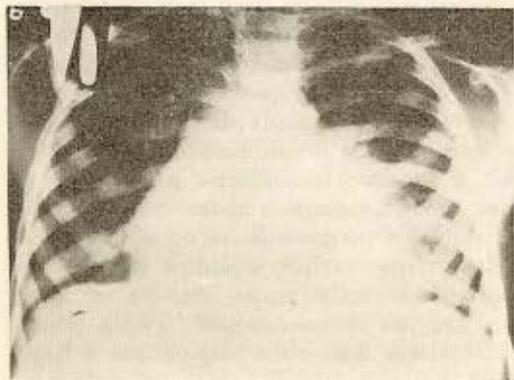


Fig. 7 — Aumento da área cardíaca no paciente do caso 1, na fase de descompensação cardíaca.

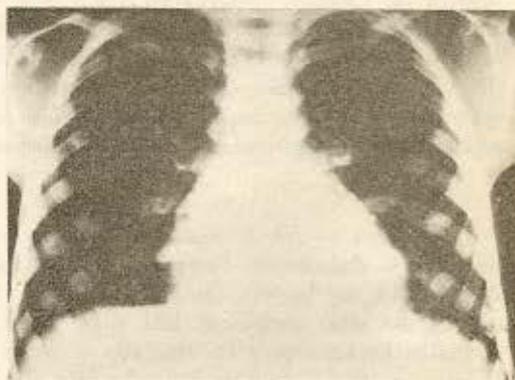


Fig. 8 — Mesmo caso anterior, 3 meses após o término do tratamento.

Resultados — Rápido decréscimo da parasitemia (Fig. 6). Regressão do quadro clínico no 4.º dia de tratamento com melhoras das condições hemodinâmicas, regressão dos edemas, diminuição do fígado, apresentando-se o paciente eupnéico e apirético. Teve alta hospitalar no 40.º dia de internamento, voltando para São Felipe, sendo acompanhado em ambulatório. O Bayer 2502 foi mantido durante 120 dias com boa tolerância a não ser por náuseas, vômitos e dores abdominais a partir de 100 dias. Xenodiagnósticos repetidos, durante o tratamento e logo após suspensão do mesmo, foram negativos. Três meses após suspensão da droga teve um xenodiagnóstico positivo. Ao exame radiológico apresentou área cardíaca normal (Fig. 8) e o eletrocardiograma mostrou apenas discreta alteração da repolarização na região anterior.

Caso 2 — R.C.H., feminino, 4 anos. Há 15 dias, febre e edema bipalpebral à esquerda e nódulo pré-auricular do mesmo lado. Oito dias após o início dos sintomas apresentou erupção cutânea que a genitora admitiu ser sarampo. Temperatura — 37,2°C. Pulso e frequência cardíaca — 120 b.p.m. Choque da ponta no 4.º espaço intercostal esquerdo, impulsivo (+). Bulhas taquicárdicas, normofonéticas. Fígado a 3 cm do apêndice xifoide e 1,5 cm da reborda costal direita, doloroso à palpação. Baço ao nível da reborda costal esquerda. Tecido celular subcutâneo — ausência de edema de membros inferiores. Pesquisa de tripanosomas no sangue periférico: 195 tripanosomas em uma gota espessa. Teste do latex para doença de Chagas: instantâneo (+++). Radiografia do tórax — discreto aumento da área cardíaca. Eletrocardiograma: taquicardia sinusal. Bloqueio sino-atrial. Desvio do eixo elétrico para a esquerda. Alterações da repolarização ventricular. Xenodiagnóstico — positivo.

Tratamento — No 2.º dia de internação foi iniciado o tratamento com Bayer 2502 na dose de 15 mg/kg/dia durante 8 dias e 12 mg/kg/dia até completar 120 dias. Vinte e quatro horas depois foi iniciado o uso de Dexametasona na dose de 3 mg/kg/dia diminuindo gradativamente até suspensão no 30.º dia.

Resultados — Rápido decréscimo da parasitemia com negatificação no 12.º dia à pesquisa direta no sangue periférico (Fig. 6). No 4.º dia de tratamento tornou-se apirética, com regressão do edema palpebral, redimensão do fígado e pulso de 100 batimentos por minuto. Teve alta hospitalar no 20.º dia de tratamento voltando para São Felipe, sendo acompanhada em ambulatório. O uso do Bayer 2502 foi mantido por 120 dias, com boa tolerância. Fez dois xenodiagnósticos durante o tratamento, com resultados negativos. Três meses após suspensão do tratamento o xenodiagnóstico persistia negativo e o Eletrocardiograma mostrou: taquicardia sinusal e bloqueio A-V do 1.º grau.

COMENTÁRIOS

O estudo experimental de animais infetados pelo *T. cruzi* e tratados simultaneamente com Nitrofurânico e Corticóide mostrou destruição dos parasitos intracelulares, com menor grau de inflamação do que o observado nos animais tratados apenas com a droga específica (Bayer 2502). Numerosos estudos têm mostrado que os corticóides são capazes de inibir a reação inflamatória na infecção chagásica experimental, porém determinam acentuada multiplicação parasitária com elevação da parasitemia e do parasitismo tissular^{1, 9, 12, 13, 16, 18}. No presente trabalho ficou evidenciado que, quando usado juntamente com droga capaz de destruir os parasitos, é anulada a exagerada multiplicação parasitária, podendo-se assim aproveitar sua ação anti-inflamatória. Observou-se inibição do processo inflamatório, com maior sobrevivência dos animais infetados e tratados com a associação Nitrofurânico e Corticóide em relação aos outros grupos experimentais. Em vista da fase adiantada da infecção em que se encontravam os animais ao serem tratados, o processo inflamatório preexistente estava ainda presente, embora com rarefação de células e predominância de edema intersticial, o que explica o índice de 25% de mortalidade neste grupo, embora bem menor que nos demais grupos. Vários estudos clínicos têm sido feitos empregando o Bayer 2502 no tratamento de casos agudos de doença de Chagas^{6, 8, 15, 19} com bons resultados clínicos. Dificilmente, entretanto casos com

grave insuficiência cardíaca como o referido na introdução deste trabalho¹¹, poderiam se beneficiar com a simples destruição parasitária, desde que o estudo anátomo-patológico de casos semelhantes tem mostrado intensa miocardite^{10, 17} a qual pode ser agravada pela destruição dos ninhos parasitários no interior das fibras miocárdicas, provocado pelo nitrofurânico². Os dois casos humanos de forma aguda da doença de Chagas aqui tratados, evidenciaram a utilidade desta associação, principalmente se levarmos em conta o 1.º caso em que havia nítida falência miocárdica, que poderia ter levado o paciente à morte. Evidentemente os dados clínicos isolados não são suficientes para a avaliação do efeito terapêutico, desde que há casos agudos em que a sintomatologia pode regredir sem nenhuma medicação, como mostra a casuística de RASSI & col.¹⁴ e FERREIRA⁷ em cujos casos houve apenas um óbito que atribuiu à miocardite. O acompanhamento dos pacientes até 3 meses após o término do tratamento, mostrou persistente melhora clínica e eletrocardiográfica. Em um dos casos observou-se positividade de um dos xenos entre vários negativos, após volta à zona endêmica. Neste caso permanece a dúvida se houve uma reinfeção ou se o tratamento específico foi insuficiente para determinar cura parasitológica.

Basicamente podemos concluir com o presente trabalho que: a) os corticóides podem ser usados na forma aguda da doença de Chagas sem o risco de uma elevação parasitêmica e do parasitismo tissular, desde que associados com nitrofurânico (Bayer 2502); b) a associação de Nitrofurânico e Corticóide foi benéfica quando empregada em dois casos humanos de forma aguda da doença de Chagas.

S U M M A R Y

Combined treatment of Chagas Disease with Bayer 2502 and corticoid (Experimental and clinical study)

Mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi* were treated with Bayer 2502 and Corticoid, simultaneously. This treatment was more effective than the use of Bayer 2502 only, the animals developing less

intense inflammatory lesions and a lower mortality rate. Two patients with acute Chagas Disease and cardiac involvement were treated with the association of Bayer 2502 & Corticoid; we could observe an improvement in clinical conditions, parasitemic negatvation and regression of radiologic and electrocardiographic alterations. It is suggested that Corticoid therapy can be associated with Nitrofuranic compounds (Bayer 2502) in the treatment of acute Chagas Disease.

A G R A D E C I M E N T O S

Agradecemos à Indústria Química e Farmacêutica Schering S/A., por nos ter fornecido amostras de Celestone (betametasona) utilizadas no presente trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, S. G. & ANDRADE, Z. A. — Estudo histopatológico comparativo das lesões produzidas por duas cepas do *Trypanosoma cruzi*. *Hospital* (Rio) 70:101-112, 1966.
2. 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* 11:222-228, 1969.
3. ANDRADE, S. G.; CARVALHO, M. L. & FIGUEIRA, R. M. — Caracterização morfológica e histopatológica de diferentes cepas do *Trypanosoma cruzi*. *Gaz. Méd. Bahia* 70:32-42, 1970.
4. BOCK, M.; GÖNNERT, R. & HABERKORN, A. — Studies with Bayer 2502 on animals. *Bol. Chil. Parasitol.* 24:13-18, 1969.
5. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas*. Tese. Belo Horizonte, 1961.
6. FERNANDES, J. J.; CEDILLOS, R. A. & GODOY, G. A. — Tratamento de la enfermedad de Chagas agudo con Bayer 2502. *Bol. Chil. Parasitol.* 24:51-53, 1969.
7. FERREIRA, H. O. — Fase aguda da doença de Chagas. *Hospital* (Rio) 61:307-311, 1962.
8. FERREIRA, H. O. — Tratamento da doença de Chagas (fase aguda) com Bayer 2502. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 9:343-345, 1967.

9. GUIMARÃES, N. F. & LAGE, H. A. — Ação da cortisona e da betametasona na doença de Chagas experimental. I — Camundongos. *Hospital* (Rio) 77:119-132, 1970.
10. LARANJA, F. S.; DIAS, E.; NOBREGA, G. & MIRANDA, A. — Chagas disease — a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 14:1035-1060, 1956.
11. MACÊDO, V.; BRITO, E.; ANDRADE, S. G. & ABREU, W. — Reinfecção em doença de Chagas. Relato de um caso (a ser publicado).
12. PIZZI, T.; RUBIO, M.; PRAGER, R. & SILVA, R. — Acción de la cortisona en la infección experimental por *Trypanosoma cruzi*. *Bol. Chil. Parasitol.* 7:22-24, 1952.
13. PIZZI, T. & CHEMKE, J. — Acción de la cortisona sobre infección experimental en la rata por *Trypanosoma cruzi*. *Biologica* 21:3-30, 1955.
14. RASSI, A.; BORGES, C.; REZENDE, J. M.; CARNEIRO, O.; SALUM, J.; RIBEIRO, I. B. & PAULA, H. O. — Fase aguda da doença de Chagas (Aspectos clínicos observados em 18 casos). *Rev. Goiana Med.* 4:161-189, 1958.
15. RASSI, A. & FERREIRA, H. O. — Tentativa de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com Nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 5:235-262, 1971.
16. RUBIO, M. — Influencia del acetato de cortisona sobre la virulencia y localización tissular de una nueva cepa de *Trypanosoma cruzi*. Estudio de la persistencia de los cambios observados. *Biológica* 21:75-89, 1955.
17. TEIXEIRA, A. R. L.; ROTERS, F. A. & MOTT, K. E. — Acute Chagas' disease. *Gaz. Méd. Bahia* 3:176-186, 1970.
18. THIERMANN, E. I. & CHRISTEN, R. A. — Influencia del acetato de Cortisona y de la Aureomicina como agente agravador de la infección chagásica atenuada. *Bol. Inf. Parasit. Chilenas* 7:53-55, 1952.
19. TOURRES, C. L. B. — La enfermedad de Chagas en periodo agudo y su tratamiento con el Bayer 2502. *Bol. Chil. Parasitol.* 24: 24-27, 1969.

Recebido para publicação em 21/2/1973.