

ANÁLISE DE MANIFESTAÇÕES COLATERAIS DEVIDAS AO USO DO MEDICAMENTO Ro 7-1051, NITROIMIDAZÓLICO PRECONIZADO PARA TENTATIVAS DE TRATAMENTO ESPECÍFICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Guido Carlos LEVI⁽¹⁾, Vicente AMATO NETO⁽²⁾ e Ivalda Francisca de Araújo Bezerra SANT'ANNA⁽³⁾

RESUMO

Administraram os Autores o composto Ro 7-1051 a 31 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. Esquemas diversos foram usados e as maiores posologias recomendadas corresponderam a 5 a 10 mg/kg em 24 horas, durante 60 dias. Na presente comunicação relataram as manifestações colaterais observadas, sendo que elas estiveram representadas por insônia, tontura, cefaléia, intolerância digestiva, febre, alterações psíquicas, taquicardia, erupção cutânea e neurite periférica. Os exames laboratoriais executados não revelaram anormalidades e os distúrbios mencionados ocorreram mais comum e intensamente quando o esquema terapêutico persistiu por dois meses. O nitroimidazólico em questão permite, no entanto, a realização de investigações referentes ao tratamento específico da infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi*, apesar de não ser totalmente inócuo e de motivar alguns efeitos secundários, entre os quais os comprometimentos da pele e neuropático surgiram de maneiras proeminentes.

INTRODUÇÃO

A importância da doença de Chagas em muitos países americanos e, infelizmente, também no Brasil, motivou a compreensível realização de grande número de pesquisas com ela relacionadas, sendo que o significado dessa afecção decorre da elevada quantidade de pessoas acometidas e da presença, não excepcional, de acentuados distúrbios orgânicos em apreciável parcela dos indivíduos parasitados. É inegável que durante certa etapa houve predomínio de estudos referentes a determinados aspectos ligados à infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi* e, entre eles, lembramos os relativos à etiologia, à transmissão, à epidemiologia, aos diagnósticos clínico e laboratorial e, por fim, à profilaxia dependente do combate aos insetos vetores.

Certas questões como a terapêutica específica e a imunidade, por exemplo, sofreram abordagens menos intensivas e adequadas, mas é auspicioso salientar que nos últimos anos está ocorrendo perceptível mudança dessa situação, já que essas duas facetas passaram a merecer melhores atenções por parte de vários cientistas.

Até 1960, as observações realizadas acerca do tratamento da protozoose agora em foco conduziram a progressos pouco sensíveis e algumas circunstâncias influíram negativamente a respeito; acreditamos que elas podem ser sistematizadas em quatro tipos de eventos fundamentais: a) o uso de drogas curativas de leishmanioses, tais como os compostos antimoniais, sem ser valorizado o fato de que semelhanças morfológicas entre for-

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis (Diretor: Prof. Vicente Amato Neto)

(1) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis
(2) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis

(3) Professora-assistente de Parasitologia, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

mas de leishmânia ou amastigotas não correspondem a identidades biológicas e metabólicas; b) a preconização de emprego de remédios benéficos quanto à doença do sono, ficando olvidado o conhecimento de que o parasita responsável por essa moléstia não evolui através de etapa de localização tecidual; c) a triagem de substâncias eventualmente valiosas por meio de seleção efetivada com microrganismos desenvolvidos, "in vitro", em meios artificiais de cultivo; d) o desprezo de informações que traduziram acontecimentos clínico-laboratoriais pertinentes à fase aguda da doença de Chagas e, em especial, das deduções que mostraram a comum regressão espontânea da febre, de várias alterações notadas à avaliação semiológica e da parasitemia sanguínea revelada por métodos diretos.

De maneira sintética, lembramos que diferentes agentes terapêuticos, entre os quais é lícito incluir os quinolínicos Bayer 7602 e o M3024 "I. C. I.", o arsenobenzol sulfuroso "Spirotrypan", o sulfato de carbídiu, a pentaquina, a isopentaquina e a primaquina, possuem a capacidade de influir sobre a existência do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, tornando-a indetectável à utilização de técnicas parasitológicas adequadas. A administração desses medicamentos, por serem eles dotados de indiscutíveis toxicidades, não deve ter lugar durante períodos prolongados; além disso, não conduz a curas definitivas, conforme atestaram as avaliações praticadas, servindo apenas para auxiliar no sentido de propiciar remissão mais rápida de manifestações contraditórias no estágio inicial da infecção e de diminuir, por vezes, a gravidade delas, evitando a tramitação para êxito letal que, porém, é extremamente rara e quase sempre vinculada à modalidade congênita e aos lactentes.

No ano citado, processou-se notória mudança do panorama antes em vigor. BRENER¹ sugeriu a adoção de nova e racional tática, estribada na aplicação, em fase prolongada, de compostos ativos, com o intuito de atuar sobre os flagelados do sangue e não obrigatoriamente nos protozoários dos tecidos, tentando assim extinguir o parasitismo, com influência em repetidos ciclos do agente causal da tripanossomíase em tela.

Em camundongos infetados com a cepa "Y", altamente virulenta, o mencionado parasitologista, servindo-se de nitrofurânicos, documentou destacados sucessos curativos e preconizou esquema com duração de 50 dias.

Iniciada então outra época, a furazolidona, a nitrofurazona, derivados levógiros da furaltadona identificados como NF-602 e NF-902, o nifurtimox e o 8-aminoquinolínico rotulado como 349 C 59 ficaram mais enfaticamente em cena e, indiscutivelmente, ao penúltimo antiparasitário relacionado propiciaram maior atenção os investigadores preocupados com o tema. Mais recentemente, entretanto, tornou-se disponível o Ro 7-1051, nitroimidazólico conseguido pelo "Roche Research Department" e possuidor de ação anti-tripanosômica que o tornam credenciado a merecer cuidadosas indagações, segundo justificativas obtidas em experimentações praticadas com animais e observações concretizadas com doentes (FERREIRA²; RASSI³). Esse composto, terapeuticamente muito promissor, está em destaque na programação de pelo menos uma dezena de médicos da Argentina e do Brasil que se preocupam com a expressiva questão concernente à eventual cura da doença de Chagas, em termos de eliminação do flagelado causador. Nós também procuramos coletar informes a respeito da nova substância e, nesta oportunidade, relatamos os fatos que apuramos quanto às manifestações colaterais por ela desencadeáveis. Acreditamos que estas notificações são oportunas, já que podem amparar, mesmo que modestamente, observações em andamento em diferentes instituições.

MATERIAL E MÉTODOS

O Ro 7-1051 é o N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida. Utilizamos comprimidos com 250 mg, de acordo com as especificações que fazem parte do Quadro I.

Como não dispúnhamos a princípio de detalhes suficientes, o que é compreensível se frisarmos que fomos dos primeiros a empreender prescrições do medicamento em cena, limitamos a dez dias a persistência do esquema adotado; só mais tarde o prazo de dois me-

ses ficou determinado, em coerência com o que é aconselhável, como anteriormente relembramos.

Características da nossa casuística, composta apenas de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, figuram no Quadro II, enquanto que no Quadro III indicamos a natureza das provas, avaliadoras de toxicidade, que escolhemos.

QUADRO I

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: esquemas posológicos empregados

Duração (em dias)	Dose diária
10	250 mg (um comprimido) duas vezes
10 (placebo, durante igual período, antes ou a seguir)	250 mg (um comprimido) duas vezes
60	5 a 10 mg/kg (um ou dois comprimidos de 250 mg)

Para registrar distúrbios de ordem clínica executamos interrogatórios e verificações semiológicas repetidamente, estando internados ou assistidos em Ambulatório os indivíduos tratados.

Dez doentes receberam placebo, antes ou em seqüência ao uso do nitroimidazólico, para estabelecimento de conclusões mais rigorosas.

RESULTADOS

Nos Quadros IV, V e VI anotamos o que pudemos comprovar.

Na pele, percebemos máculo-pápulas não pruriginosas, primeiramente nas mãos e depois inclusive em outras regiões e até com generalização; essas perturbações dermatológicas quase sempre fizeram-se presentes uma semana após o princípio do tratamento, duraram dois ou três dias quando indicamos suspensão do mesmo e regressão ao perdurar a tentativa terapêutica chegou a ser positiva em certas ocasiões, apesar de nunca termos adotado qualquer atitude destinada a corrigir ou atenuar o inconveniente surgido no tegumento.

Sensações parestésicas nas extremidades expressaram a neurite, que não imitou quanto à exuberância a produzida pelo nifurtimox, não conduziu a "deficit" motor, teve evolução prolongada e não foi medicamentosamente abordada por nós.

QUADRO II

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: casuística de acordo com os esquemas posológicos empregados

Modalidade clínica	Duração (em dias)			Total
	10	10 (placebo, durante igual período, antes ou a seguir)	60	
Indeterminada	2	3	6	11
Digestiva	1	2	1	4
Cardíaca	8	6	4	18*
Total	10	10	11	31

* modalidade clínica mista (digestiva e cardíaca) relativamente a dois pacientes.

LEVI, G. C.; AMATO NETO, V. & SANT'ANNA, I. F. de A. B. — Análise de manifestações colaterais devidas ao uso do medicamento Ro 7-1051, nitroimidazólico preconizado para tentativas de tratamento específico da doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17:49-54, 1975.

QUADRO III

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: avaliação laboratorial da toxicidade, em relação a seis pacientes medicados com 5 a 10 mg/kg em 24 horas, durante 60 dias

Tipos de determinações laboratoriais efetuadas	Épocas de realização dos exames em relação ao período de tratamento	Resultados	
		Normais	Alterados
Apreciação rotineira da urina, com avaliação quantitativa do sedimento; dosagens da fosfatase alcalina e das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no soro; dosagem da uréia no sangue; hemograma	Antes, 30 dias após e logo depois do término	6	0

QUADRO IV

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: números de pacientes em relação aos quais elas estiveram presentes, de acordo com os esquemas posológicos empregados

Esquemas posológicos empregados	Manifestações colaterais						Total
	Ausentes	Discretas	Moderadas	Intensas, sem suspensão da administração	Intensas, com redução da dose diária	Intensas, com suspensão da administração	
250 mg (um comprimido) duas vezes em 24 horas, durante 10 dias	1	2	6			1	10
250 mg (um comprimido) duas vezes em 24 horas, durante 10 dias; placebo, durante igual período, antes ou a seguir	6	1	3				10
5 a 10 mg/kg (um ou dois comprimidos de 250 mg) em 24 horas, durante 60 dias	2	1	1	2	2	3	11
Total	9	4	10	2	2	4	31

Intenso nervosismo e queixas indicativas de depressão refletiram mais significativamente as repercussões dependentes de participação do sistema nervoso central.

O placebo jamais pôde ser responsabilizado por sintomas como os descritos ou de outras ordens.

QUADRO V

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: tipos e números de pacientes em relação aos quais elas estiveram presentes, de acordo com os esquemas posológicos empregados

Esquemas posológicos empregados	Manifestações colaterais								
	Insônia	Tontura	Cefaléia	Intolerância digestiva	Erupção cutânea	Febre	Alterações psíquicas	Taquicardia	Neurite periférica
250 mg (um comprimido) duas vezes em 24 horas, durante 10 dias	6	0	0	3	5	0	2	2	1
250 mg (um comprimido) duas vezes em 24 horas, durante 10 dias; placebo, durante igual período, antes ou a seguir	2	1	1	1	2	0	2	0	0
5 a 10 mg/kg (um ou dois comprimidos de 250 mg) em 24 horas, durante 60 dias	1	1	2	2	5	3	3	0	5

QUADRO VI

Análise de manifestações colaterais atribuíveis à droga Ro 7-1051, usada em tentativas de tratamento específico da doença de Chagas, forma crônica: períodos necessários para desaparecimento da erupção cutânea e da neurite periférica em relação aos pacientes por elas acometidos

Manifestações colaterais	Períodos necessários para desaparecimento (em dias)
Erupção cutânea	2, 2, 3, 3, 3
Neurite periférica	15, 21, 120, 120, 180

As múltiplas procuras de natureza laboratorial não documentam danos indicativos de toxidez e insônia, tontura, cefaléia, intolerância digestiva, febre, alterações psíquicas,

taquicardia além de erupção cutânea e de neurite periférica, formaram o conjunto de anormalidades que atestaram não ser totalmente inofensivo o preparado indicado. Essas queixas e alterações semiologicamente percebidas quase nunca assumiram intensas proporções quando houve administração pouco prolongada, mas isso não sucedeu ao ser escolhido o roteiro com transcurso de 60 dias.

DISCUSSÃO

Nossas deduções concedem, sem dúvida, alguma base para o prosseguimento dos estudos que pretendem elucidar as vantagens e percalços inerentes à aplicabilidade do composto qualificado como Ro 7-1051. Percebemos que ele não é totalmente inócuo, permitindo todavia administração com o intuito de tentar banir o parasitismo orgânico originado pelo *Trypanosoma cruzi*.

A ingestão no decurso de espaço de tempo maior, de sessenta dias, indiscutivelmente provocou efeitos secundários de formas mais comum e proeminente, se bem que laboratorialmente houve destacada tolerabilidade. Quatro enfermos não terminaram os esquemas indicados e três compunham o grupo dos medicados através da fase com dois meses de persistência.

A erupção cutânea e a neuropatia periférica tiveram relevo entre os distúrbios verificados e confessamos que, em face a situações concretas, não sabemos se é sensato, sistematicamente, apelar para diminuições de posologias ou para interrupções temporárias das séries terapêuticas em curso.

Recorrer a outras dosagens, aguardar eventuais informes sobre os mecanismos responsáveis pelas ações adversas e esperar instruções a respeito de forma de evitar ou debelar conseqüências desagradáveis são algumas providências e etapas que precisamos ver definidas, a fim de que o Ro 7-1051 possa ser focalizado como recurso concreto, caso apreciações parasitológicas e clínicas paralelas deixem patente irretorquível atividade curativa.

SUMMARY

Side effects of Ro 7-1051, a nitroimidazole used in the experimental treatment of Chagas' disease

The drug Ro 7-1051 was administered to 31 patients with chronic Chagas' disease. Se-

veral schemes were used; the highest recommended doses corresponded to 5-10 mg/kg/day during 60 days.

The side effects that were observed were insomnia, dizziness, headache, digestive discomfort, fever, psychic disturbances, tachycardia, rash and peripheral neuritis. The laboratory tests did not indicate any abnormality and the alterations noted above occurred more intensely and frequently when usage lasted two months.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas*. Tese — Fac. Farm. Odont. Univ. Minas Gerais, 1961.
2. FERREIRA, H.O. — Tratamento da infecção chagásica com Ro 7-1051. *Apresentado no X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Curitiba, de 3 a 6 de fevereiro de 1974*.
3. RASSI, A. — Tentativas de tratamento etiológico da doença de Chagas com o composto Ro 7-1051 — Resultados preliminares. *Apresentado no X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Curitiba, de 3 a 6 de fevereiro de 1974*.
4. ROCHE RESEARCH DEPARTMENT — Data sheet on Ro 7-1051, a new compound for oral treatment of Chagas' disease. Mimeografado, sem data.

Recebido para publicação em 8/4/1974.