

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS EXPERIMENTAL (Estudos com a droga CL 71,366)

Sonia G. ANDRADE ⁽¹⁾, Rozália M. FIGUEIRA ⁽²⁾ e Maria Luiza CARVALHO ⁽²⁾

RESUMO

Testando a ação terapêutica da droga CL 71,366 (Cyanamid International), na infecção chagásica experimental, observou-se a influência de vários fatores nos resultados obtidos, levando-se em conta a cepa do *Trypanosoma cruzi* utilizada para infecção, a fase da infecção em que foi iniciado o tratamento, a dose empregada e a duração do tratamento. Fazendo estudo parasitêmico e histopatológico dos animais infetados e tratados, verificou-se que a droga em estudo, provavelmente determina destruição das formas sanguíneas, tendo um efeito supressivo, não se tendo observado alteração das formas leishmânicas intracelulares, após o tratamento. A negatização parasitêmica foi obtida em 95% dos animais submetidos a tratamento prolongado, porém somente em 27% comprovou-se a cura parasitológica após a aplicação dos métodos de subinoculação, xenodiagnóstico e pesquisa de leishmânicas nos tecidos. Isto demonstra a necessidade de emprego de diversos métodos para comprovação do efeito curativo de drogas a serem testadas. O estudo histopatológico demonstrou acentuada diminuição do parasitismo tissular e das lesões inflamatórias nos animais tratados precocemente. O tratamento foi bem tolerado pelos animais, em período prolongado.

INTRODUÇÃO

Até o presente momento o tratamento específico da doença de Chagas ainda é um problema a aguardar solução. As drogas que têm sido empregadas, mesmo quando dotadas de eficácia contra a tripanosomíase, apresentam em geral ação demasiado tóxica nas doses terapêuticas empregadas. Resultados dos mais promissores têm sido obtidos com os compostos nitrofurânicos, principalmente com a Nitrofurazona, porém, o uso desta droga se acompanha em geral de polineuropatia grave ^{6, 11}. Com o composto Bay 2502 os ensaios clínicos têm demonstrado alta percentagem de cura, porém com o aparecimento de efeitos colaterais traduzidos por anorexia, náuseas, vômitos e excitação psíquica ^{8, 9, 12, 15}, inclusive com alteração de traçados eletroencefalográficos ¹². FERREIRA ¹⁰, fazendo um estudo comparativo sobre a to-

lerância medicamentosa em pacientes tratados com Nitrofurazona, Levofuraltadona e o Bay 2502, observou polineuropatia em pacientes dos três grupos. Estes fatos restringem o uso destas drogas a ensaios terapêuticos experimentais, justificando-se desta maneira novas pesquisas no sentido da triagem de medicamentos eficazes não só na cura parasitológica, como isentas de efeitos colaterais.

Recentemente tivemos a oportunidade de estudar a ação do composto CL 71,366 (Cyanamid International) o qual, em triagem inicial mostrou-se uma droga ativa contra a infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi*, determinando diminuição da mortalidade e decréscimo da parasitemia, na ausência de efeitos tóxicos colaterais. Embora

(1) Professor Assistente da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
(2) Biologistas da Fundação Gonçalo Moniz

a produção desta droga tenha sido suspensa, achamos que a divulgação da experiência acumulada poderá ser útil a estudos futuros, seja com esta droga ou outras dela derivadas ou não, sobretudo porque obtivemos dados sobre modificações do quadro histopatológico nos animais sob o efeito do tratamento, um aspecto ainda não bem avaliado em trabalhos anteriores. Além disso, o presente trabalho visa relatar as diferenças observadas nos resultados de acordo com as diferentes cepas de tripanosomas empregadas para a infecção experimental e de acordo com a fase em que se aplicou o tratamento. Já têm sido demonstradas diferenças de resultados terapêuticos em infecções experimentais por cepas diversas de *T. cruzi*⁵. O emprego de diferentes cepas no presente estudo, teve como finalidade investigar: a) modificação dos índices de mortalidade em animais infetados com cepas de alta virulência; b) ação da droga sobre formas leishmânicas que se multiplicam nas células do SRE, nas infecções por cepas reticulotrópicas; c) ação da droga sobre as formas leishmânia dentro de fibras musculares, na infecção por cepa miotrópica; d) efeito sobre a curva parasitêmica nos animais infetados com cepas reticulotrópicas que determinam piques precoces de parasitemia, com período pré-patente curto; e) efeito sobre a curva parasitêmica em animais infetados com cepa miotrópica, cujo período pré-patente de infecção é longo e cuja ascensão parasitêmica é lenta, com piques elevados nas fases adiantadas da infecção; f) efeito de tratamento precoce nas cepas reticulotrópicas e na cepa miotrópica; g) ação da droga em fase avançada da infecção utilizando a *cepa Colombiana* que permite a sobrevivência dos animais por mais de 100 dias após a inoculação, sem tratamento.

Nos itens acima inclui-se a investigação do possível modo de ação da droga e a possibilidade da mesma determinar cura parasitológica nos animais tratados.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se como animal experimental o camundongo branco, de linhagem não determinada, procedente do Biotério da Fundação Gonçalo Moniz, pesando entre 18 e 22 g.

Cepas de tripanosomas empregadas — Foram empregadas na infecção dos animais, dois tipos de cepas do *T. cruzi*: a) cepas reticulotrópicas, representadas pela *cepa Y* (1, 14) e pela *cepa Peruana* (3, 13), as quais se caracterizam por alta virulência, curvas parasitêmicas precocemente elevadas, alta mortalidade e reticulotropismo inicial; b) cepa miotrópica, representada pela *cepa Colombiana* (1, 3, 10) em que as curvas parasitêmicas têm elevação lenta e tardia, a mortalidade é baixa e há um miotropismo acentuado em todo o curso da infecção. As cepas referidas são mantidas em laboratório por passagens sucessivas em camundongos e as suas características já são estabilizadas. Os inóculos empregados variaram conforme o grupo experimental e estão expressos no Quadro I. O cálculo do n.º de tripanosomas inoculados foi feito de acordo com a técnica de BRENER⁴.

Tratamento — A droga CL 71,366 (1-(3-dimethylaminopropyl) - 4 (p-methoxyphenyl) piperazine dihydrochloride), foi empregada em solução aquosa, por via oral, através entubação do esôfago, em doses de 50 mg/kg/dia e de 100 mg/kg/dia. O início do tratamento e a duração do mesmo variou nos diversos grupos experimentais, conforme é visto no Quadro I.

Grupos experimentais — Quadro I — O tratamento foi feito em 6 grupos experimentais, com variação da cepa empregada, dos inóculos, da dose do medicamento, da época de início do tratamento e da duração do mesmo. Em todos os grupos experimentais havia um grupo controle de infecção constituído pelos animais infetados e não tratados e um grupo de animais infetados e tratados.

No grupo II e no grupo IV, foram feitos mais dois tipos de controles: animais controles intactos e animais controles de tratamento (animais não infetados, submetidos a tratamento pela droga nas mesmas doses e na mesma duração).

Curvas parasitêmicas — foram feitas nos diversos grupos experimentais, pela contagem do número de tripanosomas no sangue periférico entre lâmina e lamínula (50 campos microscópicos 40 x 10). A avaliação parasitêmica era feita diariamente até 20 dias de infecção e, daí por diante, semanalmente.

Q U A D R O I
Grupos experimentais

Grupos	N.º de animais		Cepa do <i>T. cruzi</i>	Inóculo n.º tripanosomas 0,2 ml	Dose droga mg/kg/dia	Início tratamento pós infecção	Duração tratamento
	Infetados e tratados	Contrôles de infecção					
I	20	20	Y	124.000	50 mg	7.º dia	6 dias
II(*)	20	20	Peruana	897.000	50 mg	3.º dia	12 dias
III	20	10	Peruana	437.720	50 mg	24 hs.	7 dias
IV(*)	60	20	Peruana	454.460	100 mg	24 hs.	170 dias
V	30	15	Colombiana	393.000	100 mg	3.º dia	35 dias
VI	15	15	Colombiana	393.000	100 mg	21 dias	14 dias

(*) No grupo II e no grupo IV foram feitos mais dois tipos de controles: controles intactos e controles de tratamento

Curvas de peso — foi feito o controle do peso dos animais do grupo IV, os quais foram pesados de 30 em 30 dias durante o curso do tratamento, tanto os infetados e tratados como os controles de infecção, controles de tratamento e controles intactos.

Relação peso baço/peso corporal — foi feita a pesagem do baço de todos os animais sacrificados e estabelecida a relação entre o peso do baço e o peso corporal.

Mortalidade — no grupo IV foram estabelecidos os índices de mortalidade nos animais infetados e tratados, nos controles de infecção, nos controles de tratamento e nos controles intactos, durante um período de 170 dias.

Testes de cura — A fim de se comprovar a cura parasitológica, foram feitos nos animais submetidos ao tratamento, além do exame direto da parasitemia, os seguintes testes: 1) *xenodiagnóstico* — camundongos com negatificação parasitêmica ao exame direto do sangue periférico, foram submetidos a xenodiagnóstico, com cerca de 5 ninfas para cada animal; a leitura dos xenos era feita nos prazos de 30, 40 e 60 dias; 2) *subinoculação* em camundongos recém-nascidos, do sangue dos animais com parasitemia negativa; 3) *pesquisa de leishmânias* em cortes histológicos dos tecidos dos animais sacrificados.

Estudo histopatológico — Animais dos diversos grupos experimentais foram sacrificados,

os órgãos fixados em formol a 10% e incluídos em parafina, para estudo histopatológico em cortes corados pela hematoxilina e eosina. Os animais eram sacrificados a partir do início do tratamento, sempre acompanhados de controles da infecção, nos seguintes esquemas:

Grupo I — 2, 3, 4, 5 e 6 dias após o início do tratamento.

Grupo II — 7, 9, 11, 14, 17, 19, 53 dias (tratados até o 15.º dia).

Grupo III — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dias após o início do tratamento.

Grupo IV — 3, 4, 6, 8, 10, 12, 30, 60, 90, 120, 160 e 170 dias após o início do tratamento.

Grupo V — 7, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 29, 30 dias de tratamento.

Grupo VI — 8 horas, 10 horas, 12 horas e 24 horas após iniciado o tratamento.

RESULTADOS

1 — *Tratamento de animais infetados com cepas reticulo-trópicas*, compreendendo os grupos: I (cepa Y) e II, III e IV (cepa Peruana).

A) *Parasitemia* — Como pode ser visto nos Gráficos 1, 2 e 3, a curva parasitêmica sofreu nítida ascensão inicial nos grupos de animais tratados, idêntica à observada nos controles de infecção e que corresponde ao 1.º pique parasitêmico, decor-

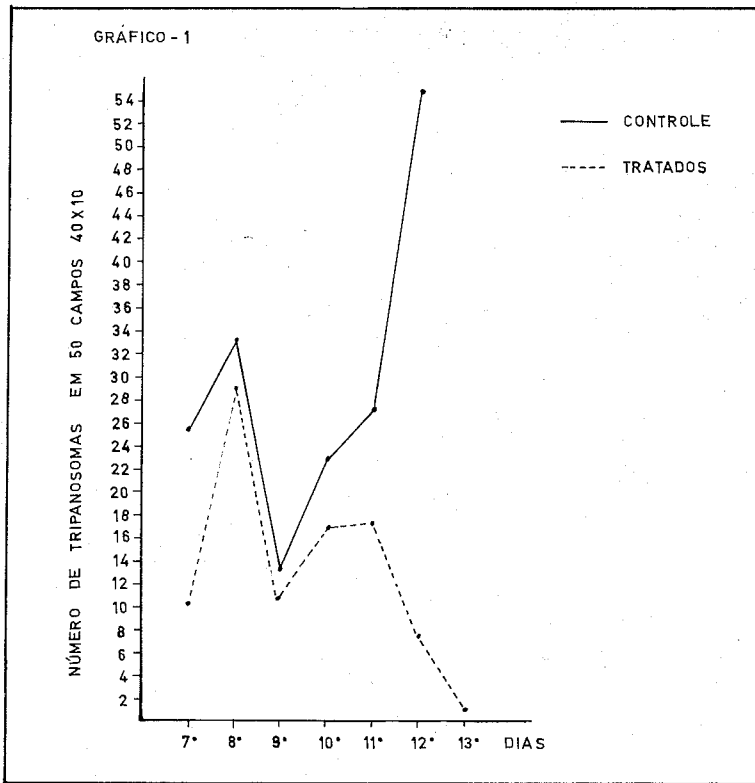


Gráfico 1 — Curvas parasitêmicas dos animais do Grupo I, infetados com a cepa Y do *T. cruzi* e tratados a partir do 7.º dia de infecção. Todos os controles morreram e todos os tratados foram sacrificados no 13.º dia da infecção

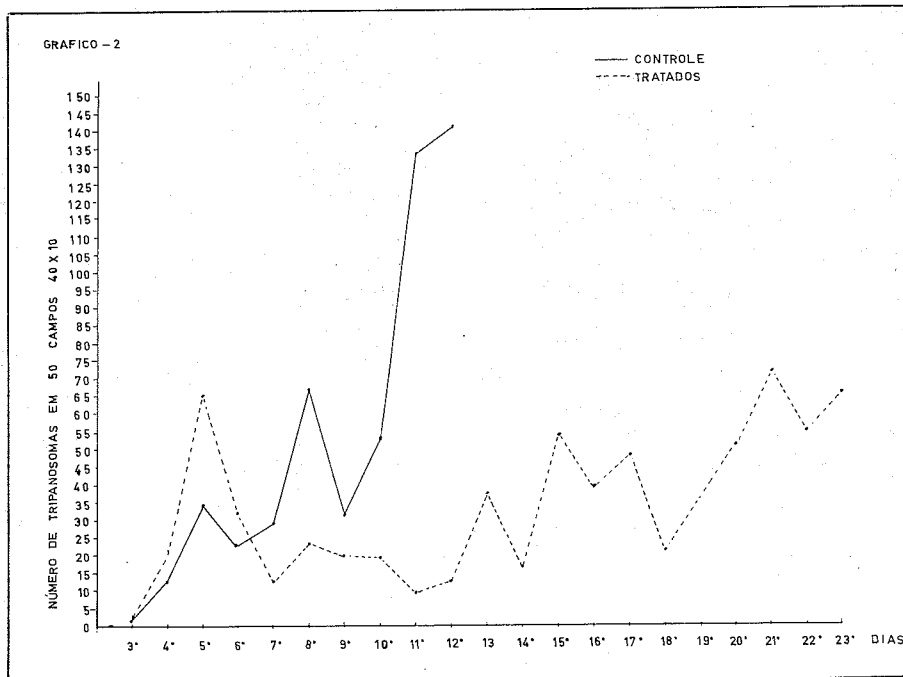


Gráfico 2 — Curvas parasitêmicas dos animais do Grupo II, infetados com a cepa *Peruana* e tratados do 3.º ao 15.º dia de infecção. Todos os controles morreram até 12 dias. Os tratados sobreviventes até 53 dias foram sacrificados.

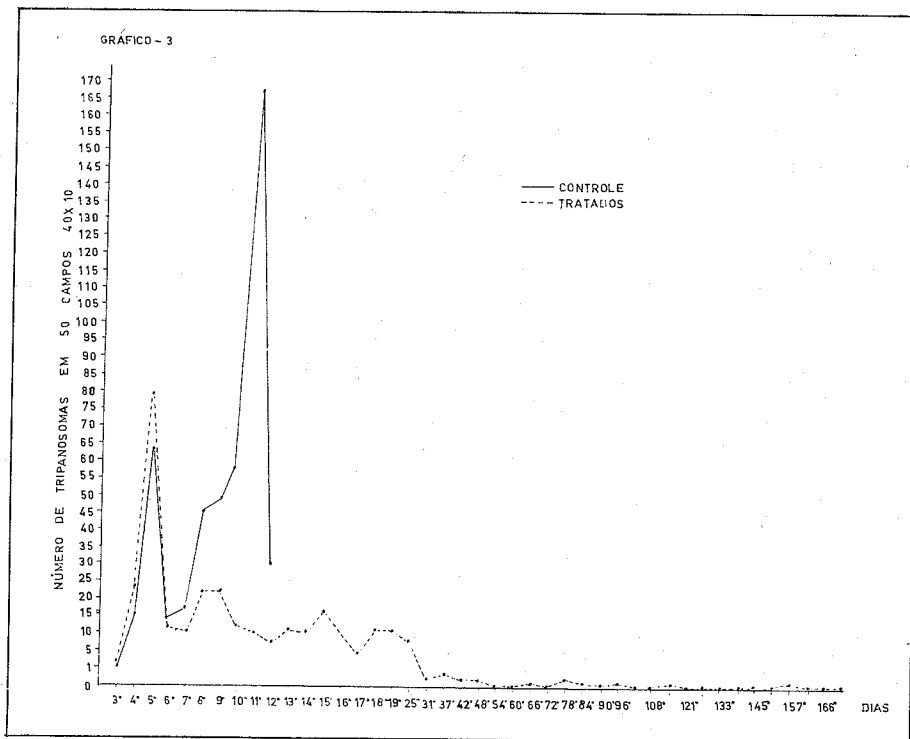


Gráfico 3 — Curvas parasitêmicas dos animais do Grupo IV, submetidos a tratamento prolongado. A negativização parasitêmica foi observada em 95% dos tratados. Os controles morreram todos até 12 dias de infecção.

rente do 1.º ciclo tissular, seguindo-se tanto nos tratados como nos não tratados, decréscimo de parasitemia (correspondente ao início do 2.º ciclo tissular). A partir desta fase nota-se nítida diferença nos animais tratados, cujas parasitemias sofrem nítido decréscimo, principalmente no grupo IV (Gráfico 3), em que a droga foi utilizada em dose elevada (100 mg/kg/dia). Enquanto no grupo II, tratado com a dose de 50 mg/kg/dia a curva sofreu ascensão posterior (Gráfico 2), nos animais do grupo IV houve negativização parasitêmica em 60% dos animais até 60 dias de tratamento, em 80% até 90 dias e em 95% até 170 dias de tratamento. Nos animais deste grupo, que permaneceram com parasitemias negativas até ao final do tratamento (exame direto do sangue periférico), foram aplicados os testes de cura parasitológica (subinoculação em camundongos recém-nascidos, xenodiagnóstico e pesquisa de parasitos nos tecidos) que demonstraram a persistência do parasitismo

em 73% dos animais. Com estes resultados, a cura parasitológica foi comprovada em apenas 27% dos animais tratados até 170 dias.

B) *Mortalidade* — No Quadro II estão expressos os índices de mortalidade nos animais tratados e nos não tratados, destacando-se que, enquanto a mortalidade total nos animais submetidos a tratamento foi de 36% no período de 170 dias, nos controles de infecção a mortalidade foi de 100% em apenas 12 dias. Os animais controles de tratamento tiveram sobrevivência total.

C) *Estudo histopatológico* — Grupos controles de infecção: a infecção pela cepa Y e pela cepa Peruana determinou parasitismo inicial de células do SRE, principalmente do baço; a partir de 10 dias de infecção, havia nestes animais nítido parasitismo de músculo cardíaco e esquelético, com acentuado infiltrado mononuclear no inters-

Q U A D R O I I
Índices de mortalidade

Grupos	Período	% de mortos	Total
Contrôles de infecção	Até 12 dias	100	100%
Infetados e tratados	Até 30 dias	15	36 %
	30 a 60 dias	21	
	60 a 170 dias	0	
Contrôles de tratamento	Até 170 dias	0	0%
Contrôles intactos	Até 170 dias	0	0%

tício muscular, bem como no tecido adiposo pericardiaco. As fibras parasitadas mostravam-se desintegradas e as leishmânias destruídas em grande número, com núcleos picnóticos de mistura com detritos celulares. Nos animais tratados, tanto no grupo I em que o tratamento foi iniciado aos 7 dias, como nos grupos II, III e IV, em que o tratamento foi iniciado precocemente, observou-se a presença de leishmânias nas células do SRE nas fases iniciais da infecção porém o parasitismo de coração e de músculo esquelético foi muito menos intenso nos animais tratados, sendo que o infiltrado inflamatório observado era discreto, não havia sinais de destruição celular nem detritos celulares. Os ninhos de leishmânias não mostravam sinais de destruição das mesmas. Nos animais que sobreviveram por período prolongado após o tratamento, o estudo histopatológico mostrou infiltrado de células mononucleares em miocárdio e em músculo esquelético, sendo raro o encontro de ninhos de leishmânias; êstes aspectos foram vistos mesmo nos animais que tiveram negatificação parasitêmica.

2 — *Tratamento de animais infetados com cepa miotrópica (cepa Colombiana):* Grupos V e VI.

A) *Parasitemia* — (Gráfico 4) — Nos animais do grupo V, em que o tratamento foi iniciado 3 dias após a infecção, houve nítido decréscimo dos níveis de parasitemia nos animais tratados em relação aos controles. Nos animais do grupo VI (Gráfico

5), em que o tratamento foi iniciado 21 dias após a infecção, observou-se aumento de parasitemia logo após o início do tratamento, com diminuição subsequente, dentro de 4 dias, ao nível dos grupos controles de infecção.

B) *Mortalidade* — Os animais controles de infecção dos grupos V e VI, bem como os animais submetidos a tratamento, nestes grupos, tiveram mortalidade nula durante o período de experiência (35 dias).

C) *Estudo histopatológico* — Animais controles de infecção: foi visto acentuado parasitismo de músculo esquelético e de miocárdio a partir de 14 dias de infecção e mais tarde (20 a 30 dias) as fibras parasitadas mostravam hialinização, necrose e destruição e havia denso infiltrado linfoplasmocitário intersticial. Nos animais submetidos a tratamento a partir do 3.º dia de infecção (grupo V), só se observou parasitismo de músculo cardíaco e esquelético tardiamente (36 dias de infecção), em grau moderado, observando-se discreto infiltrado linfocitário intersticial. Entretanto, nos animais sacrificados 3 dias após o término do tratamento, observou-se maior multiplicação parasitária no interior das fibras musculares e maior grau de infiltração intersticial. Nos animais em que o tratamento foi iniciado após 21 dias de infecção as lesões tissulares observadas eram idênticas aos do grupo controle na mesma fase da infecção e não se observou alteração das leishmânias intracelulares após 4 horas, 8 horas, 10 ho-

ras, 12 horas e 24 horas do início do tratamento.

3 — *Resultado de tratamento de animais intactos* (Contrôles de tratamento).

A) *Estudo histopatológico* — Em 10% dos animais tratados durante 12 dias com a dose de 50 mg/kg/dia, foi vista fina vacuolização de fibras cardíacas, que aparecia em áreas focais, raras e pequenas. Em 40% dos animais tratados por período prolongado, com a dose de 100 mg/kg/dia, foram vistos focos de infiltração linfocitária do miocárdio. O estudo histológico do baço mostrou infiltração da pólpa esplênica por células da linhagem linfocitária, bem como hiperplasia de células reticulares.

B) *Relação peso baço/peso corporal* — A relação percentual entre o peso do baço e o peso corporal foi maior nos animais submetidos a tratamento (0,6%) do que nos animais contrôles intactos (0,3%). O aumento do peso do baço nos animais tratados foi devido a uma hiperplasia de células reticulares, como foi comprovado pelo estudo histopatológico.

C) *Mortalidade* — Excluindo-se os animais sacrificados para estudo histopatológico, todos os animais submetidos a tratamento com o CL 71,366 sobreviveram até o final do tratamento. Não apresentaram também sinais de intolerância nem sintomas secundários durante o curso do tratamento prolongado.

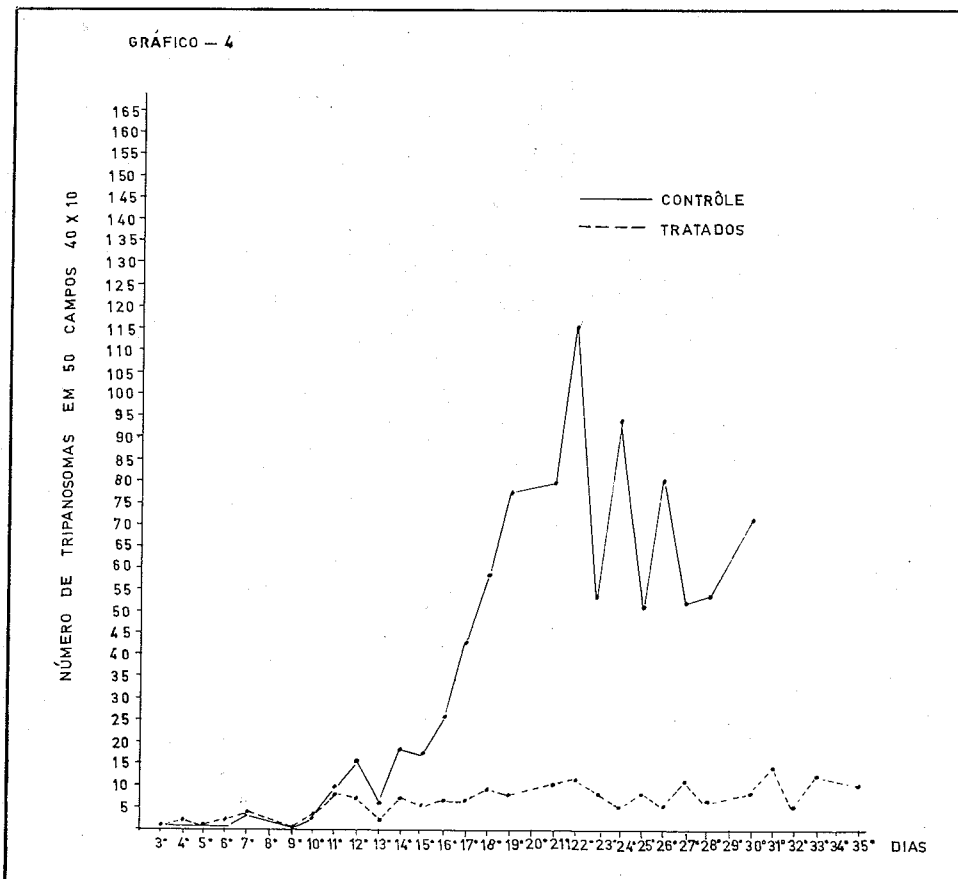


Gráfico 4 — Curvas parasitêmicas. Animais do Grupo V, infetados com a *cepa Colombiana*, tratados a partir do 3.º dia de infecção, observando-se nitido efeito do tratamento sobre a parasitemia.

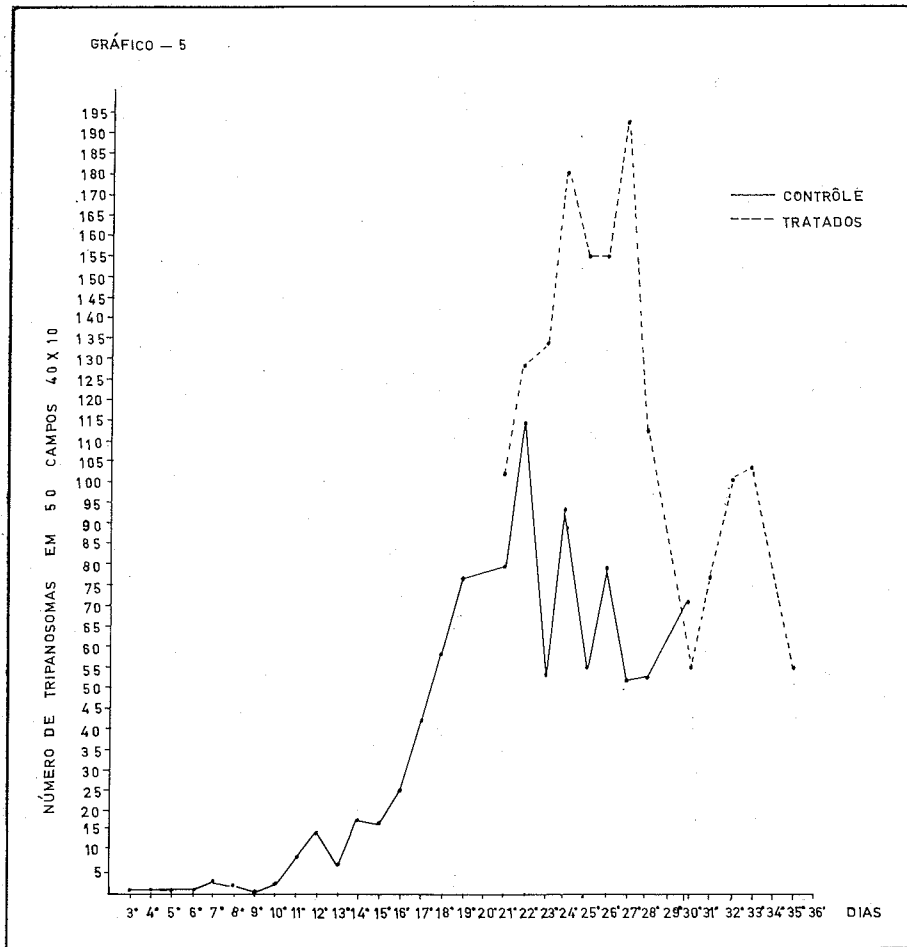


Gráfico 5 — Curvas parasitêmicas. Animais do Grupo VI, infetados com a *cepa Colombiana*, tratados a partir de 21 dias de infecção, observando-se “efeito paradoxal” do tratamento sobre a parasitemia.

D) *Efeito do tratamento sobre o desenvolvimento dos animais* — Tomando como base o aumento ponderal, verificou-se que no período de 170 dias os controles intactos aumentaram em média 6,8 g enquanto os controles de tratamento tiveram um aumento de 4,5 g e os animais infetados e tratados, apenas 3,2 g (Gráfico 6).

COMENTARIOS

O presente trabalho foi realizado com a finalidade de testar a ação terapêutica de uma nova droga, na doença de Chagas experimental. A produção desta droga já foi

suspensa, seja para uso experimental ou clínico. Todavia, os dados que vamos discutir, derivados da experiência adquirida com o uso experimental da droga são de interesse geral na terapêutica da doença de Chagas.

Em primeiro lugar torna-se evidente que, para a triagem de uma droga, numerosas variáveis devem ser levadas em consideração para a pesquisa de sua eficácia, do seu mecanismo de ação e dos critérios de cura. Nos grupos estudados, a dose de 50 mg/kg/dia, embora tendo um efeito sobre as curvas parasitêmicas, não levaram à negatificação das mesmas, o que entretanto se verificou com a dose de 100 mg/kg/dia, em

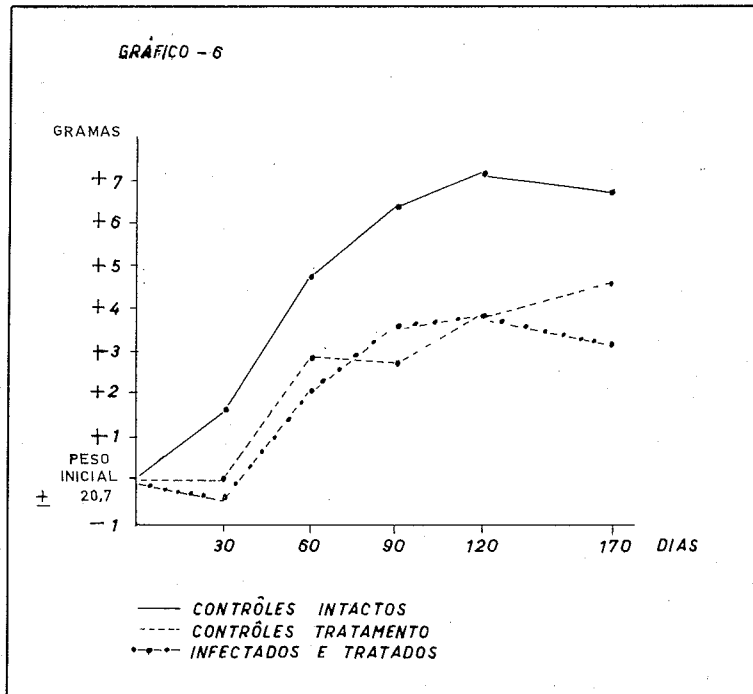


Gráfico 6 — Curva ponderal nos animais do Grupo IV, observando-se o maior aumento de peso dos animais contrôles intactos.

elevada proporção de casos. Por outro lado ficou evidente que a negatificação parasitêmica, observada em 95% dos animais sobreviventes até 170 dias, não é um critério válido para a avaliação da cura parasitológica, desde que a subinoculação e o xenodiagnóstico nos mesmos casos demonstraram apenas 27% de cura. Os resultados do tratamento são também influenciados pelo tipo de cepa do *T. cruzi* empregada na infecção e, por outro lado, a fase da infecção em que foi iniciado o tratamento. Assim, os resultados foram diferentes com os grupos inoculados com as cepas reticulotrópicas (*Peruana* e *Y*) a com a cepa miotrópica (*Colombiana*) e, nesta última, houve acentuada diferença quando o tratamento foi iniciado na fase tardia da infecção. Observou-se nos animais infetados com cepas reticulotrópicas uma ascensão inicial da curva parasitêmica, mesmo quando o tratamento foi instituído precocemente; êste efeito havia sido observado anteriormente pelos pesquisadores que estudaram a droga (*) e por êles denomi-

nado "lag period"; com a cepa *Colombiana* observou-se nos animais tratados a partir de 21 dias de infecção, quando as parasitemias eram elevadas, uma nítida ascensão da curva parasitêmica quando se iniciou o tratamento. Tal efeito produzido por uma droga que tem uma ação nitidamente inibidora da infecção chagásica, é na realidade um "efeito paradoxal"; pode-se supor que a droga interfira de algum modo no ciclo do parasito, determinando rápida passagem de tripanosomas para o sangue periférico logo após o início do tratamento; no caso da infecção com as cepas reticulotrópicas em que o tratamento feito nas fases precoces da infecção determinou o mesmo efeito inicial, anômalo, isto poderia indicar que, sendo o período pré-patente muito curto nestas cepas, os parasitos inoculados penetram nas células do SRE antes que a concentração do medicamento atinja o seu ponto útil. Desta maneira as formas tissulares proliferariam (1.º ciclo tissular) e seriam lançadas à corrente sanguínea dando o primeiro pique parasitêmico. Nesta fase a concentração do medicamento seria suficiente para destruir

(*) Relatório não divulgado

as formas sanguícolas e isto explicaria a queda da curva parasitêmica e o fato das lesões e do parasitismo tissular serem menos intensos nos animais tratados. Isto explicaria também o bom resultado obtido no tratamento da infecção pela cepa Colombiana quando o mesmo é iniciado apenas 3 dias após a infecção pois como o período pré-patente nesta cepa é longo (7 a 10 dias) a droga poderia atuar sobre os parasitos no sangue periférico ainda na fase pré-patente, destruindo-os e impedindo a sua penetração nas células. Mas, como já foi dito, não se poderia explicar nas mesmas bases a ascensão observada na fase avançada da infecção, após o uso da droga, ou seja o "efeito paradoxal". O tratamento nesta fase avançada da infecção em que havia grande número de ninhos parasitários nas fibras musculares, não determinou alterações das formas leishmânia, comparáveis às assinaladas por ANDRADE & BRENER², com o uso da Nitrofurazona.

Os fatos expostos falam a favor de uma ação da droga CL 71,366 sobre as formas sanguícolas do *T. cruzi*, desde que não se pôde evidenciar destruição das leishmânias intracelulares em nenhuma fase do tratamento.

A ausência de efeitos tóxicos no animal experimental, permitindo o tratamento prolongado com o CL 71,366 durante 170 dias, é um dado importante. Embora com menor aumento ponderal em relação aos controles intactos, não foram observadas nestes animais alterações tissulares que pudessem ser atribuídas a um efeito direto da droga. O "deficit" de aumento ponderal observado nos animais controles de tratamento em relação aos controles intactos, poderá ter decorrido do manuseio diário e entubação dos mesmos para a administração da droga, fatores estes que não foram controlados. O fato de se ter observado um aumento relativo do peso do baço quando comparado com os controles intactos, corresponde a uma discreta hiperplasia reticular e infiltração basófila da pólpa vermelha e poderá indicar um efeito da própria droga excitando o SRE, ou uma reação secundária decorrente da destruição das formas parasitárias no sangue periférico.

A droga utilizada no presente trabalho mostrou apenas um efeito supressivo. Entretanto houve alta tolerância dos animais

experimentais submetidos ao tratamento com dose muito elevada, por período prolongado. Estes fatos sugerem a possibilidade do tratamento da doença de Chagas ser feito em duas etapas: na primeira se empregaria uma droga supressiva, isenta de efeitos tóxicos, a qual diminuiria o parasitismo tissular e as lesões inflamatórias decorrentes deste parasitismo, pela destruição das formas sanguícolas. Em seguida, uma segunda etapa em que seriam utilizadas drogas de efeito comprovado sobre as formas leishmânias do parasito, porém produzindo efeitos colaterais indesejáveis e por isto somente utilizáveis em curtos períodos.

SUMMARY

Treatment of experimental Chagas Disease with drug CL 71.366

CL 71.366 (Cyanamid International) an anti-trypanosome drug, was tested in *T. cruzi* experimental infection in the mouse. Parameters included the parasite strain, the stage of infection, dosage and duration of treatment. A suppressive effect of the drug was observed, with destruction of circulating trypanosomes and no changes in tre leishmanial cysts within the host cells. Parasitemia became negative in 95% of treated animals after prolonged treatment, but parasitological cure, as seen after re-inoculation of the blood in suckling mice, xenodiagnosis and histopathological examination, was registered in 27% only. Histopathological study of the treated animals showed decreased tissue parasitism and slight inflammatory changes. The drug was well tolerated and could be used during a prolonged time.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Divisão Lederle da Cyanamid Química do Brasil, que nos forneceu a droga utilizada 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) 70:1267-1278, 1966.

2. ANDRADE, Z. & 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. Med. Bahia* 70:32-42, 1970.
4. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas*. Tese. Belo Horizonte, 1961.
5. BRENER, Z. & CHIARI, E. — Suscetibilidade de diferentes amostras do *Trypanosoma cruzi* a vários agentes quimioterápicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 9:197-207, 1967.
6. CANÇADO, J. R.; MARRA, U. D. & BRENER, Z. — Ensaio terapêutico clínico com a 5-Nitro-2-furaldeído-semicarbazona (Nitrofurazona) na forma crônica da doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 6:12-16, 1964.
7. FEDERICI, E. E.; ABELMANN, W. B. & NEVA, F. A. — Chronic and progressive myocarditis in C3H mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 13:272-280, 1964.
8. FERNANDEZ, J. J.; CEDILHOS, R. A. & GODOY, G. A. — Tratamiento de la enfermedad de Chagas agudo con Bay 2502. *Bol. Chileno Parasitol.* 24:51-53, 1969.
9. FERREIRA, H. O. — Tratamento da doença de Chagas, (fase aguda) com o Bayer 2502. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 9:343-345, 1967.
10. FERREIRA, H. O. — Comparación de la tolerancia medicamentosa de la Nitrofurazona, la Levofuraltadona (NF-602) Y el Bay 2502. *Bol. Chileno Parasitol.* 24:101-103, 1969.
11. FERREIRA, H. O.; PRATA, A. & RASSI, A. — Trabalho do grupo de estudos para o tratamento da doença de Chagas. Administração prolongada de Nitrofurazona no tratamento da doença de Chagas aguda. *Hospital (Rio)* 63:1391-1396, 1963.
12. GIRARDELLI, M. A. — Evolución electroencefalografica en niños y adultos jovens con infección chagásica crónica. *Bol. Chileno Parasitol.* 24:35-38, 1969.
13. NUSSENZWEIG, V. & GOBLE, F. — Further studies on the antigenic constitution of strains of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. *Exp. Parasit.* 18:224-230, 1966.
14. SILVA, L. H. P. & NUSSENZWEIG, V. — Sobre uma cepa de *Trypanosoma cruzi* altamente virulenta para o camundongo branco. *Folia Clin. Biol.* 20:191-208, 1953.
15. TOURRES, C. L. B. — La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol. Chileno Parasitol.* 24:24-27, 1969.

Recebido para publicação em 22/7/1971.