

## **Efeito protetor do benznidazol contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas**

Benznidazol as a prophylactic drug to prevent reactivation in chronic chagasic patients treated with corticoid for associated diseases

**Anis Rassi, Vicente Amato Neto, Astolpho Ferraz de Siqueira, Francisco Ferriolli Filho, Valdir Sabbaga Amato e Anis Rassi Junior**

**Resumo** Pacientes na fase crônica da doença de Chagas foram tratados com corticóide em virtude de afecções associadas e, a fim de tentar coibir reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, houve administração do benznidazol, iniciada concomitantemente em um grupo de 12 pacientes, ou 15 dias após o começo do uso daquele medicamento em outro grupo de 6. Levando em conta o verificado em pesquisa anterior, quando corticóide de fato promoveu aumento da parasitemia, como ainda valorizando os resultados de xenodiagnóstico, pôde ser notado que o benznidazol mostrou-se apto a evitar a citada acentuação parasitária, podendo tal constatação ser útil em procedimentos assistenciais, quando estiverem presentes doença de Chagas e imunodepressão.

**Palavras-chaves:** Doença de Chagas. Fase crônica. Uso associado de corticóide e benznidazol. Profilaxia da reativação parasitária.

**Abstract** Patients in the chronic phase of Chagas' disease and receiving corticoid because of concomitant diseases were treated with benznidazole, which was initiated at the same time of the use of corticoid in a group of 12 patients or 15 days afterwards in 6 patients. It has been proved in another paper that in the chronic phase of Chagas' disease corticoid use is associated with increased parasitemia, as evaluated by xenodiagnosis. In this study benznidazole use prevented this increase, and we suggest that in immunocompromised patients with chronic Chagas' disease the use of this drug could be useful.

**Key-words:** Chagas' disease, chronic phase. Chagas' disease and corticoid use. Benznidazole and corticoid use. Prophylaxis of *Trypanosoma cruzi* reactivation.

O binômio constituído por infecção devido ao *Trypanosoma cruzi* e imunodepressão tem estado comumente em foco, merecendo considerações em estudos de várias ordens, que incluem também avaliações relacionadas com pacientes<sup>1 2 4 10 12 13 14</sup>. Contudo, é lícito reconhecer que ultimamente passou a tornar-se alvo de apreciações bem mais comuns porque déficit imunitário acontece com maior frequência, como

decorrência da influência de fatores de diferentes ordens, exemplificados pelo uso de procedimentos terapêuticos destinados a enfrentar determinadas doenças, pela realização mais amiudada de transplante de órgãos e pela crescente participação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), num contexto onde se encontram cerca de 16 a 18 milhões de indivíduos que estão infectados pelo parasito citado<sup>3 6 7 8</sup>.

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.  
Endereço para correspondência: Prof. Anis Rassi. Av. A nº 333, Setor Oeste, 74110-020 Goiânia, GO, Brasil.  
Tel: 55 62 241-0035/212-1044; Fax: 55 62 281-8097.  
Recebido para publicação em 6/8/97.

Em pesquisa anterior, envolvendo enfermos tratados por meio de corticóide, em virtude de afecções associadas à doença de Chagas, foi demonstrado evidente aumento da parasitemia por meio do xenodiagnóstico<sup>12</sup>. Tal fato pôde ser detectado em comparação com o verificado no grupo controle. Como é absolutamente necessário proceder satisfatoriamente em termos assistenciais, procurando eliminar ou atenuar a ação parasitária, sem dúvida vale a pena cada vez mais tentar comprovar se a administração de fármaco

tripanosomicida auxilia no sentido de opor-se ao aumento da parasitemia e de prevenir reativação do processo infeccioso nos imunodeprimidos<sup>2,9</sup>.

Levando em conta o propósito citado, a doentes que por motivos diversos precisaram receber corticóide, administramos também o benznidazol, antiparasitário dotado de comprovada ação sobre o *T. cruzi*. Nesta comunicação relatamos o que comprovamos a respeito, com o intuito de contrabalançar a exacerbação do parasitismo que a corticoidoterapia é apta a promover.

## MATERIAL E MÉTODOS

Compuseram a casuística 18 pacientes na fase crônica da doença de Chagas, divididos em dois Grupos (I e II). No Grupo I, foram incluídos 12 pacientes que receberam corticóide e benznidazol concomitantemente, e no II, 6 nos quais o benznidazol foi administrado a partir do 16º dia de uso de corticóide, ambos com vistas à dupla prova, de reativação parasitária e de profilaxia da mesma (Tabela 1). Os doentes permaneceram internados, durante a etapa de administração do corticóide e do benznidazol, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, no Hospital de Doenças Tropicais *Anuar Auad* ou no Hospital São Salvador, todos sediados em Goiânia.

As doses diárias do corticóide, expressas em prednisona, variaram de 90mg (início do tratamento) a, geralmente, 10mg (final do tratamento) no Grupo I e, no Grupo II, variaram entre 90mg (início do tratamento) e 20mg (final do tratamento), com administração progressivamente decrescente, de 12 em 12 horas, via oral, por período de 60 dias, à exceção de um caso em cada um dos Grupos, cuja duração foi de 46 dias. Calculadas como médias, foram de 68mg por dia entre o 1º e o 15º dias de tratamento, de 47mg entre o 16º e o 30º, de 30mg entre o 31º e o 45º e 18mg entre o 46º e 60º no Grupo I. No Grupo II, foram de 80, 67, 36 e 20mg por dia, respectivamente, e de 27mg entre o 61º e 75º dias de tratamento.

Tabela 1 - Caracterização da população estudada.

| Característica  | Grupo       |             |
|---|-------------|-------------|
|   | I           | II          |
| Número de casos   | 12          | 6           |
| Sexo masculino (n)  | 7           | 4           |
| Idade (em anos)   | 18 a 57     | 25 a 59     |
| média   | 36,8 ± 12,2 | 41,7 ± 13,7 |
| Afecções associadas que motivaram o emprego de corticóide (n) |             |             |
| pênfigo foliáceo  | 9           | 1           |
| neurolues   | 1           | -           |
| lúpus eritematoso disseminado                                 | 1           | 1           |
| síndrome nefrótica  | 1           | -           |
| polimiosite   | -           | 1           |
| esclerodermia   | -           | 1           |
| colestase intra-hepática                                      | -           | 1           |
| artrite reumatóide  | -           | 1           |
| Forma clínica (n)   |             |             |
| cardíaca  | 5           | 4           |
| não-cardíaca  | 6           | 2           |
| não apurada   | 1           | -           |
| Corticóide empregado (n)                                      |             |             |
| triacinolona  | 9           | 5           |
| prednisona  | 3           | -           |
| dexametasona  | -           | 1           |

Forma não-cardíaca: refere-se a pacientes com eletrocardiograma e exame radiológico do coração normais. Grupo I: Pacientes que receberam corticóide e benznidazol, concomitantemente. Grupo II: Pacientes nos quais o benznidazol foi administrado a partir do 16º dia de uso de corticóide.

O benznidazol foi usado na dose de aproximadamente 10mg/kg/dia durante 60 dias em ambos os grupos, à exceção de um caso do Grupo II, no qual a duração do tratamento foi de 30 dias, em virtude de alta hospitalar solicitada pelo paciente.

Foram também empregados antibióticos (penicilina ou eritromicina) a 11 casos do Grupo I e a 2 casos do Grupo II, bem como medicamentos sintomáticos (ferro, vitaminas, cloreto de potássio etc) a alguns pacientes, para atenuar ou debelar intercorrências.

O diagnóstico da parasitose decorreu de provas sorológicas de fixação do complemento e de imunofluorescência indireta. Antes de ser iniciado o emprego do corticóide e do benznidazol foram realizados xenodiagnóstico, as duas reações com soro sanguíneo citadas, eletrocardiograma e avaliação radiológica da área cardíaca. Repetimos esses exames em várias oportunidades no decurso da utilização das drogas, para obter a dedução almejada. Na Tabela 2, consignamos o número de vezes nas quais

praticamos estes controles, depois do início da terapêutica.

Sobre os exames em questão, efetivados paralelamente a reiterado acompanhamento clínico, indicamos a seguir informes referentes às técnicas utilizadas.

Xenodiagnóstico: com número variável (20, 30 ou 40) de ninfas de terceiro ou quarto estádios do *Triatoma infestans*, divididos em caixas com 10 exemplares em cada uma; análise das fezes, individualmente, cerca de 45 dias depois do repasto, com sacrifício dos insetos.

Prova sorológica de fixação do complemento: conforme processo descrito por Pedreira de Freitas e Almeida<sup>11</sup>.

Prova sorológica de imunofluorescência indireta: conforme referência de Camargo<sup>5</sup>.

Eletrocardiograma e avaliação radiológica da área cardíaca: de acordo com as consagradas e habituais maneiras de executá-los.

A análise estatística dos dados foi feita como referida em investigação anterior<sup>12</sup>.

Tabela 2 - Exames efetuados durante o tratamento e número de vezes em que foram realizados.

| Caso     | XD | RFC | RIFI | ECG | ERAC |
|----------|----|-----|------|-----|------|
| Grupo I  |    |     |      |     |      |
| 1        | 4  | 4   | 4    | 4   | 4    |
| 2        | 7  | 7   | 4    | 7   | 4    |
| 3        | 4  | 4   | 4    | 0   | 1    |
| 4        | 4  | 4   | 4    | 3   | 4    |
| 5        | 3  | 3   | 3    | 0   | 0    |
| 6        | 4  | 3   | 3    | 2   | 3    |
| 7        | 4  | 4   | 1    | 0   | 0    |
| 8        | 7  | 7   | 7    | 5   | 6    |
| 9        | 4  | 4   | 4    | 4   | 4    |
| 10       | 4  | 4   | 4    | 4   | 4    |
| 11       | 4  | 4   | 4    | 4   | 4    |
| 12       | 5  | 5   | 5    | 4   | 5    |
| Grupo II |    |     |      |     |      |
| 13       | 1  | 1   | 1    | 1   | 1    |
| 14       | 2  | 2   | 2    | 2   | 2    |
| 15       | 1  | 1   | 1    | 1   | 1    |
| 16       | 1  | 1   | 1    | 0   | 0    |
| 17       | 4  | 4   | 4    | 0   | 0    |
| 18       | 2  | 2   | 2    | 0   | 0    |

XD: xenodiagnóstico; RFC: reação de fixação do complemento; RIFI: reação de imunofluorescência indireta; ECG: eletrocardiograma; ERAC: exame radiológico da área cardíaca.

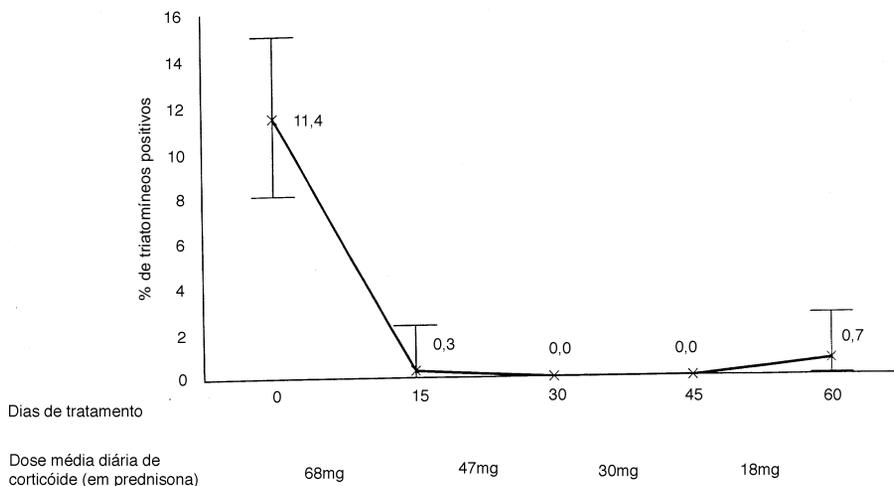
## RESULTADOS

Em ambos os Grupos as reações sorológicas de fixação do complemento e de imunofluorescência indireta apresentaram-se reagentes na grande

maioria das vezes em que foram executadas. Em menor grau, apuramos comportamentos heterogêneos, em face de verificação de soros

não-reagentes nos dois testes ou tidos como duvidosos à fixação do complemento.

No Grupo I, o xenodiagnóstico realizado antes do tratamento nos 12 pacientes resultou positivo em 8 (66,7%), estando 36 (11,4%) insetos infectados dentre os 317 vivos examinados. Enquanto durou o emprego do corticóide associado ao benznidazol aplicamos 54 xenodiagnósticos nos 12 pacientes; resultaram positivos em 2 (16,7%) casos, com 3 (0,2%) triatomíneos positivos dentre os 1491 vivos examinados (Figura 1).



*Figura 1 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança, ao xenodiagnóstico, em 12 pacientes submetidos a tratamento com corticóide associado ao benznidazol (grupo I). Observa-se expressiva redução da positividade, que chega a 0,7% aos 60 dias de tratamento.*

em número de 337, obviamente que com 0% de positividade (Figura 2).

Desta investigação participaram 4 pacientes do Grupo I (casos de pênfigo foliáceo) que, em ensaio anterior<sup>12</sup>, haviam recebido apenas corticóide, e que, por terem apresentado recorrência do quadro da dermatopatia, aqui foram incluídos, repetindo, praticamente, o mesmo esquema terapêutico anterior do corticóide, agora associado ao benznidazol. As Figuras 3, 4, 5 e 6 mostram o comportamento do xenodiagnóstico nos 4 casos e em ambas as situações.

A tolerância ao benznidazol pôde ser considerada satisfatória. Manifestações adversas dignas de registro tiveram lugar em 4 pacientes. Estiveram representadas por polineuropatia em 2 casos e por dermatopatia em outros 2. São efeitos adversos conhecidos como vinculados ao emprego do remédio em questão.

No Grupo II, o xenodiagnóstico praticado nos 6 pacientes antes do tratamento, mostrou-se positivo em 2 (33,3%), com 2 (1%) triatomíneos positivos dentre 196 vivos. No 15º dia de uso de corticóide, o exame foi repetido em todos pacientes, resultando positivo em 4 (66,7%), com 50 (25%) insetos positivos dentre 200 vivos. No decurso da administração de corticóide associado ao benznidazol, aplicamos 11 xenodiagnósticos nos 6 pacientes, nenhum (0%) tendo resultado positivo; nesta fase, os triatomíneos vivos foram

O acompanhamento clínico, diariamente executado, e as avaliações radiológico-eletrocardiográficas não demonstraram mudanças referentes à doença de Chagas. Fez exceção um caso, no qual constatamos normalização do tamanho da área cardíaca ao final dos 15 dias de tratamento com corticóide, antes ligeiramente aumentada tendo sido este o único medicamento usado pelo paciente.

Conforme assinalamos, este estudo teve como desiderato básico analisar aspectos concernentes ao uso concomitante de corticóide e benznidazol. Todavia, vale informar que os 10 pacientes do Grupo I e 4 dos 6 do Grupo II que apresentaram xenodiagnósticos negativos durante o uso de ambos os medicamentos continuaram sob observação, usando apenas corticóide, quase sempre na dose de manutenção de 10mg/dia (expressa em prednisona) e só

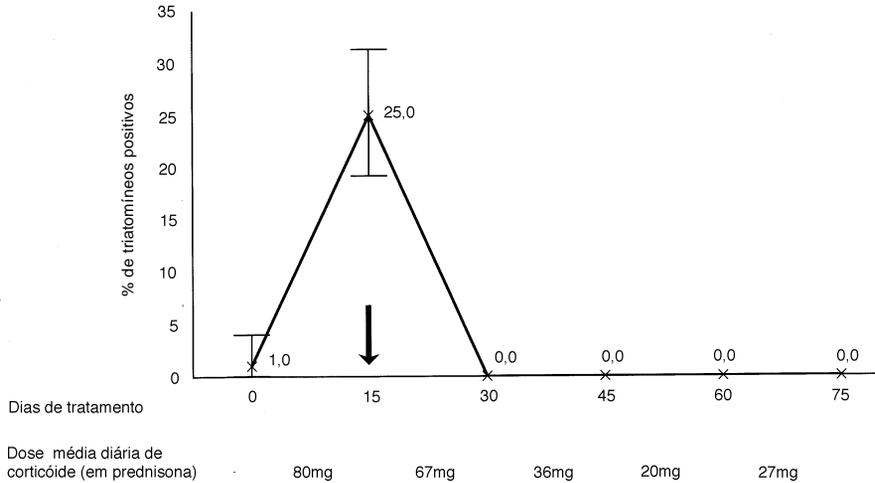


Figura 2 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança, ao xenodiagnóstico, em pacientes submetidos a tratamento com corticóide associado ao benznidazol (grupo II). Observa-se ascensão da positividade de triatomíneos (de 1 para 25%) enquanto durou a administração isolada do corticóide. A partir do 16º dia (⊕) dia, quando ao corticóide foi associado o benznidazol, todos os triatomíneos resultaram negativos.

raramente pouco maior ou pouco menor. Neste período da investigação o xenodiagnóstico resultou positivo em 5 casos e negativo em 5 do Grupo I, e no Grupo II, positivo em 2 e negativo em 2. Nos 5 casos do Grupo I em que o xenodiagnóstico se apresentou negativo foram

realizados um total de 221 exames, que envolveram 7033 triatomíneos, exclusive 1050 mortos, não examinados; quanto aos 2 do Grupo II, foram submetidos a um total de 84 xenodiagnósticos, sendo usados 2734 insetos, exclusive 456 mortos, não examinados. Também

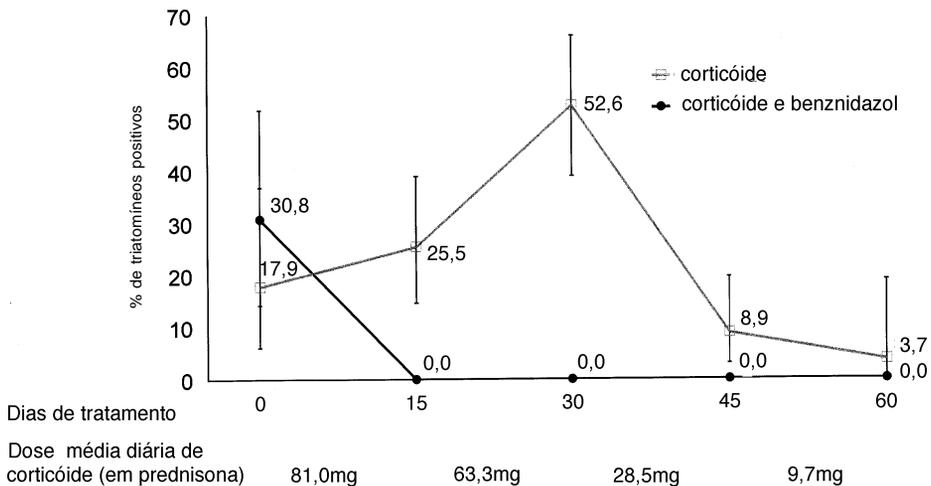


Figura 3 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança em um paciente (A.R.B.) submetido a tratamento com corticóide (1974) e com corticóide associado ao benznidazol (1978). A comparação entre ambas as curvas mostra a exacerbação parasitária durante o tratamento com corticóide e a anulação da mesma quando, ao corticóide, foi associado o benznidazol, o que demonstra, no mínimo, importante atividade supressiva deste.

nesta fase as reações sorológicas tiveram comportamento heterogêneo, ora resultando positivas, ora negativas, ora duvidosas,

aleatoriamente. Esta etapa de avaliação durou de um mínimo de 8 ao máximo de 279 meses (média de  $98,7 \pm 92,8$  e mediana de 97).

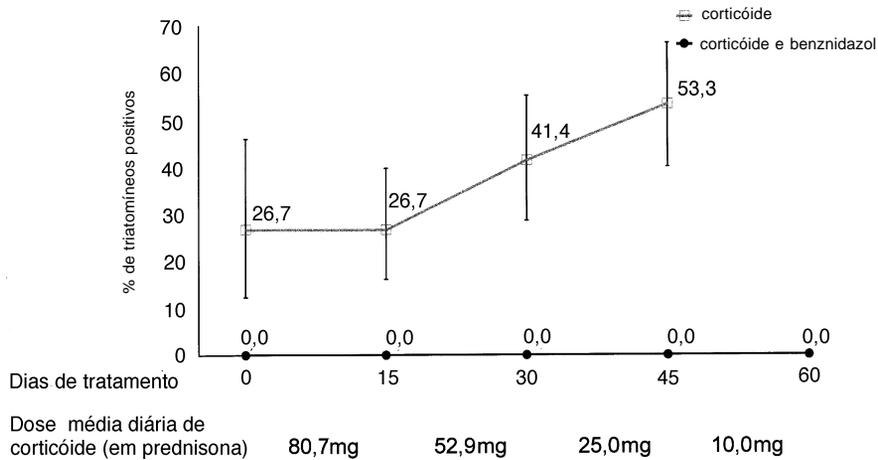


Figura 4 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança em um paciente (R.G.A.) submetido a tratamento com corticóide (1974) e com corticóide associado ao benznidazol (1976). A comparação entre as duas curvas mostra a exacerbação parasitária durante o tratamento com corticóide e a anulação da mesma quando, ao corticóide, foi associado o benznidazol, o que demonstra, no mínimo, importante atividade supressiva deste.

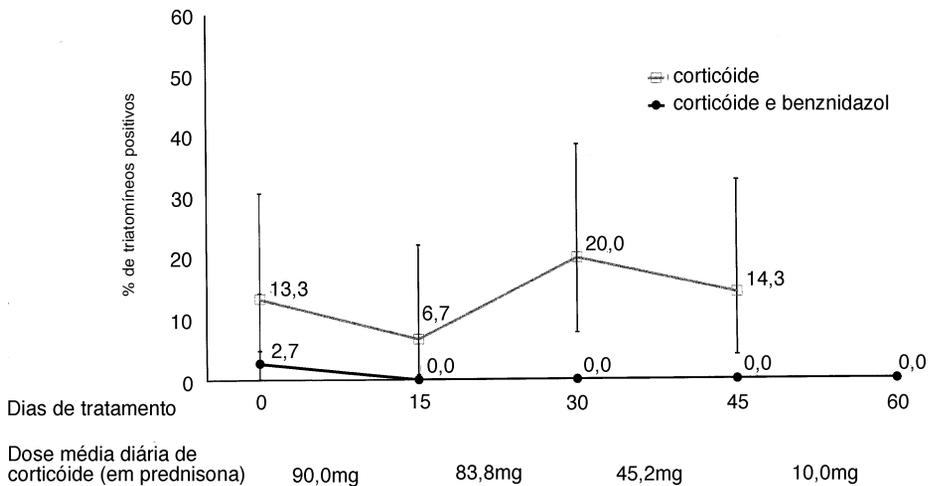


Figura 5 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança em uma paciente (I.R.R.) submetida a tratamento com corticóide (1974) e com corticóide associado ao benznidazol (1975). A comparação entre ambas as curvas mostra o contraste do comportamento do xenodiagnóstico durante o tratamento com corticóide e quando a ele foi associado o benznidazol.

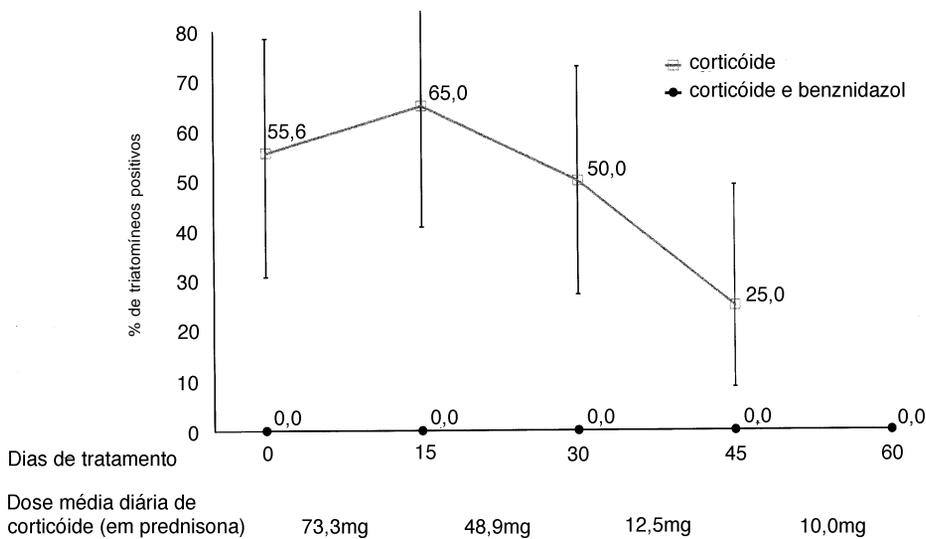


Figura 6 - Positividade de triatomíneos e respectivos intervalos de 95% de confiança em um paciente (P.H.R.) submetido a tratamento com corticóide (1972) e com corticóide associado ao benznidazol (1973). A comparação entre as duas curvas mostra o contraste do comportamento do xenodiagnóstico durante o tratamento com corticóide e quando a ele foi associado o benznidazol.

## DISCUSSÃO

Diante dos resultados expostos percebe-se que, para fazer julgamento sobre o que houve com a intensidade parasitária, só pudemos contar com os informes derivados do xenodiagnóstico no conjunto de providências que adotamos com essa finalidade e, a propósito, esclarecemos que as reações sorológicas de fixação do complemento e de imunofluorescência indireta não ajudaram, em virtude de comportamentos extremamente heterogêneos notados em seus resultados.

Quanto à doença de Chagas, as avaliações clínica, eletrocardiográfica e radiológica não evidenciaram alterações deletérias, indicando que o binômio corticóide-benznidazol, no período de investigação considerado, não prejudicou os pacientes.

A fim de obtermos dedução relacionada com a finalidade do estudo valorizamos os resultados do xenodiagnóstico e conclusão de pesquisa realizada por Rassi et al<sup>12</sup>, que analisaram o sucedido em casuística parecida com a que agora comunicamos, quando procuraram conhecer a interferência de corticóide na intensidade parasitária de indivíduos com doença de Chagas. Com efeito, estes autores concluíram que, indiscutivelmente, o corticóide exacerbou a parasitemia demarcada pelo xenodiagnóstico, em plano avaliador amplo que revelou a precária

cooperação de outros recursos adotados. Ao mesmo tempo, notaram que maiores elevações parasitêmicas poderiam ser devido às mais elevadas doses de corticóide.

Rassi et al<sup>12</sup> demonstraram, por meio do xenodiagnóstico, acentuação parasitária em chagásicos crônicos sob uso de corticóide, diretamente relacionada com a dose empregada. Em outro trabalho, Rassi et al<sup>13</sup> constataram que a associação de um tripanosomicida (nifurtimox) ao corticóide foi capaz de evitar a citada acentuação parasitária.

Na presente investigação ambas as constatações puderam ser também observadas, conforme se depreende da análise das Figuras 1 e 2. O percentual de triatomíneos positivos durante o tratamento com corticóide e benznidazol foi drasticamente menor (Grupo I) ou nulo (Grupo II) do que o verificado nos xenodiagnósticos prévios ao tratamento, realçando-se o fato de ter sido bem maior o número desses exames durante o período. O artifício que usamos nos pacientes do Grupo II, de só iniciar o benznidazol a partir do 16º dia de tratamento com corticóide evidenciou, mais uma vez, o efeito exacerbador deste medicamento sobre a carga parasitária. Também eloqüente, para o desiderato da presente investigação é o fato observado nas

Figuras 3, 4, 5 e 6, nas quais os pacientes se constituíram em autocontroles: presença de exacerbação parasitária durante o uso de corticóide, relacionada com dose empregada, e negatividade do xenodiagnóstico durante ou ao término da associação com benznidazol.

Interpretamos como melhor não especular acerca de eventuais diversidades relativamente aos Grupos I e II. Importa realçar o evidente efeito

coibitório em ambos e a possibilidade de começar o uso do benznidazol pouco depois de iniciado o corticóide.

Parece sensato admitir que o benznidazol coibiu a elevação parasitária e que dedução deste tipo respalda a adoção de condutas quando, como decorrência de imunodepressão, ficar temido o agravamento da infecção pelo *T. cruzi*, capaz de causar comprometimentos orgânicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abath FGC, Gomes YM, Coutinho EM, Montenegro SML, Melo MEB, Carvalho AB. Effects of betamethasone on the course of experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 19:161-164, 1986.
2. Andrade SG, Andrade ZA, Sadigursky M. Combined treatment with a nitrofuranic and a corticoid in experimental Chagas' disease in the dog. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 29:766-773, 1980.
3. Bocchi EA. Transplante cardíaco em portadores da cardiopatia chagásica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 4: 198-204, 1994.
4. Brener Z, Chiari E. The effects of some immunosuppressive agents in experimental chronic Chagas's disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 65:629-636, 1971.
5. Camargo ME. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of Chagas' disease. Technical modification employing preserved cultural forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 26:192-204, 1984.
6. Chocair PR, Amato Neto V, Sabbaga E, Torrecillas PH. Aspectos clínico-diagnósticos relativos à fase aguda da doença de Chagas, em pacientes submetidos a transplante de rim e imunodeprimidos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:43-45, 1985.
7. França LCM, Fleury RN, Ramos Jr HA, Lemos S, Melaragno Filho R, Pasternak J. Moléstia de Chagas crônica associada a leucemia linfática: ocorrência de encefalite aguda como alteração do estado imunitário. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 27:59-66, 1969.
8. Kohl S, Pickering LK, Frankel LS, Yaeger RG. Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 50:827-828, 1982.
9. Okumura M, Amato Neto V, Kitagawa MM, Takamatsu NK, Ishikawa PS, Iizuka FH, Iriya K. Atividade terapêutica do benzonidazol em camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e imunodeprimidos por associação de ciclosporina com prednisona. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 45:260-262, 1990.
10. Okumura M, Décourt LV. Estudo de efeitos da administração de drogas imunodepressoras sobre a moléstia de Chagas experimental. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 24:335-342, 1969.
11. Pedreira de Freitas JL, Almeida JO. Nova técnica de fixação do complemento para moléstia de Chagas (Reação quantitativa com antígeno gelificado de culturas de *Trypanosoma cruzi*). *O Hospital* 35: 787-800, 1949.
12. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF, Doles J, Leite MSB, Silva OQ, Cardoso VM. Influência de corticóide, na doença de Chagas crônica, administrado em virtude de afecções associadas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30: 93-99, 1997.
13. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF, Leite MSB. Efeito protetor do nifurtimox contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31:249-255, 1998.
14. Vichi FL, Albuquerque RD, Santos J, Soubihe NV, Moreira AC, Gil Netto J. The effect of oral treatment with prednisone on *T. cruzi* parasitemia of patients with chronic Chagas' heart disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 11:280-284, 1969.