

TESTAGEM DO 1-BETA-D-RIBOFURANOSIL, 1.2.4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDE EM PACIENTES COM HEPATITE*

Anastácio Ferreira Morgado^{**}, Hermann Gonçalves Schatzmayr^{***}, Léa Camillo-Coura^{****} e José Rodrigues Coura^{*****}

Realizou-se estudo do tipo duplo anonimato em 18 pacientes com hepatite aguda benigna. O grupo experimental foi testado com uma provável droga de ação antiviral: 1-BETA-D-RIBOFURANOSIL, 1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDE. O grupo controle ingeriu um placebo de lactose. Teve-se especial cuidado na seleção de pacientes, incluindo apenas pacientes que preenchessem critérios bem estabelecidos. Os pacientes foram seguidos semanalmente, avaliando-os clínica e laboratorialmente. Os resultados não evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos, sugerindo-se estudos com casuística mais numerosa e em regime de internação hospitalar.

INTRODUÇÃO

Até o momento é escasso o benefício da quimioterapia e antibioticoterapia no tratamento das doenças produzidas por vírus. A necessidade de desenvolver drogas de efetiva ação anti-viral é muito grande, tornando-se uma reivindicação contínua dos usuários e da classe médica.

O 1-Beta-D-Ribofuranosil, 1,2,4-Triazole-3-Carboxamide (VIRAMID) tem se mostrado capaz de inativar vírus de algumas doenças humanas e de animais. As propriedades químicas desta droga foram comunicadas por Witkowski e cols.⁶, acentuando-se que a mesma é um nucleosídeo sintético, estável, incolor e hidrossolúvel.

O mecanismo de ação deste quimioterápico seria impedir a síntese de ácidos nucleicos, com isto inibindo a replicação viral. A droga seria quase desprovida de efeitos tóxicos. De certa forma a droga foi submetida à testagem regular, de início em cultura de tecidos, a seguir em animais e por fim no homem doente. Ignoramos se houve testagem em humanos sadios, bem como ignoramos tam-

bém as vias de eliminação da droga.

Em cultura de tecidos e em animais de laboratório, Sidwell e cols.⁵ observaram que esta droga produziu amplo espectro de atividade antiviral. Verificaram que vários vírus dos grupos ARN e ADN tiveram o efeito citopatógeno inibido pela droga.

Os mesmos autores verificaram boa atividade na queratite herpética de coelhos, na estomatite vesicular de camundongos e na leucemia de Friend destes animais.

A droga em apreço foi experimentada em pacientes com hepatite por Zuñiga e cols.⁷, Vilela e cols.⁴ e Galvão e cols.² Verificaram que os resultados foram bons e não se observaram efeitos colaterais. Morgado e cols.³ também testaram a droga em pacientes com hepatite, porém com resultados preliminares discordantes das demais experimentações em pacientes com hepatite. Bermudez e Gaspar¹, em vista destes resultados e da escassez de dados referentes à toxicidade desta droga, levaram a efeito uma série de experimentos em cultura de tecidos. Estes autores confirmaram a atividade

* Trabalho da Disciplina de Doenças Infecciosas da Fac. de Med. da UFRJ, e das áreas de Epidemiologia e de Ciências Biológicas do Instituto Presidente Castello Branco - FIO-CRUZ.

** Auxiliar de Ensino da área de Epidemiologia do Instituto Presidente Castello Branco - FIO-CRUZ.

*** Prof. Titular e Chefe do Laboratório de Vírus do Instituto Presidente Castello Branco - FIO-CRUZ.

**** Prof. Adjunto do Departamento de Medicina Preventiva da UFRJ e Prof. Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

***** Prof. Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Med. da UFRJ e Chefe do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da UFRJ.

anti-viral, porém com "doses mínimas efetivas" de 40 mg %, o que é uma concentração demasiadamente alta em relação à dose recomendada para uso no homem. Observaram também ação tóxica, cuja caracterização precisa recomendar a realização de estudos mais minuciosos.

Com o objetivo de avaliar a ação deste possível quimioterápico anti-viral, o mesmo foi testado por nós em pacientes com hepatite por vírus.

SELEÇÃO DE PACIENTES

No período em que a droga foi testada atendemos a aproximadamente 60 (sessenta) pacientes com hepatite por vírus na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFRJ. Entre os 60, verificamos que 18 preencheram os critérios estabelecidos para a testagem. Basicamente os critérios foram os seguintes: 1) pacientes com clínica e bioquímica típicas de hepatite por vírus; 2) idade entre 15 e 40 anos; 3) colúria ou icterícia com menos de 10 dias de duração; 4) exclusão de casos que "ab initio" sugerissem evolução grave; 5) que estes pacientes estivessem com saúde antes de adquirir a hepatite, excluindo-se os que por ventura apresentassem doença com envolvimento sistêmico.

MÉTODO DE TESTAGEM

Uma vez preenchidos os critérios, alternativamente um paciente era incluído no grupo experimental e um no grupo controle. Ao paciente informava-se que o "medicamento" estava em experiência e que o mesmo já tinha sido empregado para uso humano, com resultados favoráveis e sem efeito tóxico. Entre os pacientes que preencheram os critérios, apenas 2 (dois) relutaram, solicitando argumentos adicionais. Como não controlamos a ingestão do medicamento, estes pacientes foram excluídos do estudo. Tanto o médico quanto o paciente ignoravam qual dos "medicamentos" fornecidos era a droga e qual era o placebo, configurando-se um estudo de "duplo anonimato". Os pacientes foram seguidos semanalmente até 15 (quinze) dias após normalização clínica e

com valores de bilirrubinemia total e transaminase glutâmico-pirúvica abaixo de 1 mg % e 50 unidades Frankel, respectivamente. Em cada consulta colhia-se amostra de sangue para os seguintes exames: hemograma, uréia, creatinina e glicose, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-pirúvica e oxalo-acética, bilirrubina total e frações, velocidade de sedimentação das hemácias e pesquisa do antígeno e anticorpo da hepatite B. Em cada visita do paciente anotavam-se os dados de rotina para seguimento de pacientes com hepatite, bem como possíveis efeitos tóxicos que pudessem ser atribuídos ao "medicamento".

Cada paciente ingeria uma cápsula de 6/6 hs. (4 ao dia) durante 10 dias. A cada paciente fornecia-se um recipiente com um total de 40 cápsulas, com o rótulo de VIRAMID I ou VIRAMID II (*).

As cápsulas com a droga continham 100 mg de "substância ativa" e as cápsulas de placebo continham 100 mg de lactose. Como entre os 18 pacientes testados 15 foram seguidos ambulatorialmente, a ingestão do "medicamento" foi avaliada subjetivamente. Em geral o paciente fazia-se acompanhar de um familiar, o qual informava o número de cápsulas ingeridas, quantos dias faltavam para terminar, etc.

RESULTADOS

Foram testados um total de 18 pacientes. Entretanto, pelo fato de uma paciente apresentar vômitos incoercíveis e prostração geral no quarto dia de tratamento, a mesma foi excluída do estudo. Tal paciente era a mais idosa do grupo e possuía importante participação psicogênica. O quadro clínico podia correr por conta destes fatores e não poderia, conseqüentemente, ser atribuído ao "medicamento" (que no caso era a droga em experiência). Assim sendo, analisamos os resultados de 17 pacientes. A comparabilidade dos grupos experimental e controle quanto à idade e tempo de doença ao iniciar o tratamento estão expressos na Tabela I. Verifica-se que os dois grupos são comparáveis quanto a estes dois atributos.

TABELA I
DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS TESTADOS SEGUNDO A IDADE, O TEMPO DE DOENÇA AO INICIAR O TRATAMENTO E A DURAÇÃO TOTAL DA DOENÇA. RIO DE JANEIRO, 1975

GRUPOS TESTADOS	MÉDIA DA IDADE EM ANOS *	DIAS DA DOENÇA AO INICIAR TRATAMENTO *	DURAÇÃO TOTAL DA DOENÇA (DIAS) (*)	NÚMERO DE PACIENTES
Experimental	20,6	6,9	40,8	8
Controle	19,9	6,6	44,3	9
TOTAL	20,1	6,8	42,7	17

* $P > 0,1$; 17

(*) Fornecidos por ICN - USAFARMA

Avaliando-se a ação da droga pelo tempo de duração da doença observa-se que a pequena diferença existente a favor do grupo experimental corre por conta do acaso. No que diz respeito aos valores da transaminase glutâmico-pirúvica, os resultados estão na Tabela II. Observa-se que nas 6 semanas de seguimento a queda dos valores de tal enzima em ambos os grupos foi o que se esperava para pacientes de hepatite aguda benigna. As diferenças a favor de um ou outro grupo no

decurso do tratamento explicam-se pelo pequeno número de pacientes e por flutuações aleatórias. O retorno de pacientes a partir da terceira semana foi progressivamente menor, ocorrência comum entre os pacientes com esta doença, pois sentem-se "curados" e portanto não mais necessitando de cuidados médicos. Quanto aos resultados da bilirrubinemia, observa-se na Tabela III que os dois grupos apresentaram os resultados esperados.

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS TESTADOS SEGUNDO OS VALORES DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (TGP) EM DIFERENTES SEMANAS DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES. RIO DE JANEIRO, 1975

Grupos Testados	MÉDIAS DE TGP POR SEMANAS DE SEGUIMENTO					
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a
Experimental	1.345	827	62	131	145	35
Controle	1.211	667	323	250	116	75
TOTAL	1.280	747	223	151	144	55

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS TESTADOS SEGUNDO VALORES DE BILIRRUBINEMIA TOTAL (BT) EM DIFERENTES SEMANAS DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES. RIO DE JANEIRO, 1975

Grupos Testados	MÉDIAS DE BT POR SEMANA DE SEGUIMENTO					
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a
Experimental	10,1	5,0	2,8	1,9	2,3	1,2
Controle	11,2	5,6	4,1	2,2	1,7	1,3
TOTAL	10,65	5,3	3,45	2,05	2,0	1,25

As pequenas diferenças a favor de um ou outro grupo explicam-se pelo pequeno tamanho da amostra e pela casualidade.

Os resultados da testagem do antígeno da hepatite B (AgHb) encontram-se na Fig. 1. Embora o número de pacientes diminua significativamente com o tempo de doença, verifica-se que não há diferença significativa entre os dois grupos. A queda dos pacientes antígeno positivos à medida que a doença se afastava da fase aguda está de acordo com o conhecimento existente para o antígeno da hepatite B.

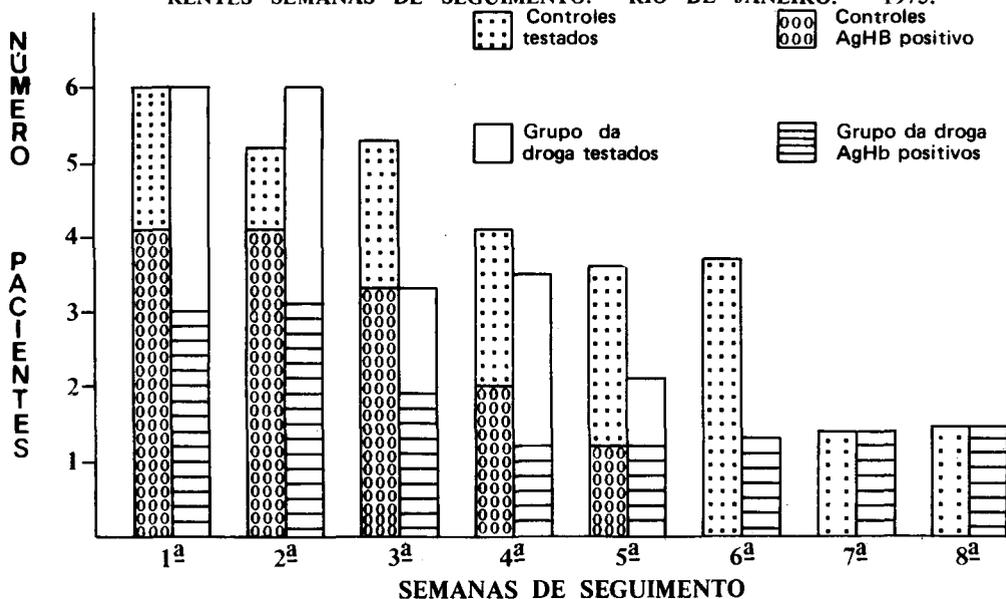
COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Apresentamos unicamente os resultados que sabidamente sofrem importantes variações no decurso da hepatite. Os dados de hemorragia, glicose, uréia e creatinina e velocidade de sedimentação das hemácias não so-

freram variações importantes em nenhum dos grupos. Quanto aos dados clínicos de acompanhamento dos pacientes, verificou-se que ocorreram, em dois casos, pequenos nódulos, com diâmetro de 1 a 2 milímetros, na face dorsal da terceira falange dos dedos das mãos. Tais erupções não eram dolorosas nem pruriginosas, apareceram no 3^o e 6^o dias de tratamento e desapareceram espontaneamente após terminar o tratamento. Posteriormente, verificamos que os dois pacientes estavam incluídos no grupo experimental. Não sabemos até que ponto tais achados possam ser atribuídos à ação da droga. Dos exames complementares merece destacar a pesquisa do antígeno da hepatite B (AgHb), pois se a droga fosse inibidora deste vírus não se encontraria a elevada proporção de pacientes positivos nas segunda e

FIGURA 1

GRUPO EXPERIMENTAL E GRUPO CONTROLE DISTRIBUÍDOS SEGUNDO A POSITIVIDADE PARA O ANTIGENO DA HEPATITE B (AgHb) EM DIFERENTES SEMANAS DE SEGUIMENTO. RIO DE JANEIRO, 1975.



terceira semanas de doença. Um medicamento que inativasse o vírus, mesmo com esta casuística, ao fim de sete ou mais dias de tratamento, possivelmente condicionaria resultados diferentes dos que encontramos. Em vista da evolução clínica e dos exames complementares em dois grupos homogêneos e comparáveis de pacientes, os resultados entre os dois grupos não foram significativamente diferentes.

Quanto à redução do tempo de duração da doença no grupo experimental, pode tornar-se significativa com o aumento da ca-

suística. Todavia, se isto ocorresse seria necessária a realização de estudo com histologia hepática a fim de afastar ação similar à dos corticosteróides.

Em conclusão, recomendamos estudos mais rigorosos, inclusive sob internação hospitalar para assegurar objetivamente a ingestão do medicamento, a fim de melhor avaliar possível ação terapêutica, bem como provável ação tóxica?

SUMMARY

A double-blind study was performed in 18 patients with infectious hepatitis; the experimental group was given 1- β -d-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide, a broad spectrum antiviral drug; the placebo group was given lactose. Patients were carefully selected, in order to fulfill the established criteria and were followed-up with clinical and laboratorial examinations once a week. Results did not present significant differences; the authors suggest that a greater number of patients must be observed, specially considering in - patients, to evaluate the real efficacy and toxicity of the drug.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERMÚDEZ, J.A.Z. & GASPAR, A.M.C. Atividade Antiviral do 1-Beta-D-Ribofuranosil, 1,2,4-Triazole-3-Carboxamida: Estudo em cultura de tecidos. Trabalho apresentado no VI Congresso Brasileiro de Microbiologia, realizado em Salvador, Bahia — 27 a 31 de julho de 1975 (Resumo A.3).
2. GALVÃO, P.A.A. & CASTRO, I.O. Tratamento de hepatite viral aguda com um novo composto antiviral. Trabalho apresentado no XI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado na cidade do Rio de Janeiro entre 23 a 28 de fevereiro de 1975. (Resumo 195).
3. MORGADO, A.F., SCHATZMAYR, H.G., CAMILLO-COURA, L. & COURA, J.R. Testagem em duplo anonimato com uma nova droga antiviral: resultados preliminares. Trabalho apresentado no XI Congresso da Sociedade Brasileira de Med. Tropical, realizado na cidade do Rio de Janeiro, entre 23 a 28 de fevereiro de 1975. (Resumo 193).
4. VILELA, M.P.; SIQUEIRA, W.A.; DOMINGUES, S.H.S.; RODRIGUES, L.D. & RODRIGUES, F.S. Ação de uma nova substância antiviral sobre o antígeno da hepatite B (AgHB) em pacientes com hepatite a vírus e em indivíduos sãos. *Rev. Bras. Clínica Terapêutica*, 3:251-254, 1975.
5. SIDWELL, R. W.; HUFFMAN, J. H.; ALLEN, K. L. B.; WITKOWSKI, J. T. & ROBINS, R. K. Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-Triazole-3-Carboxamide. *Science*, 177:705-706, 1972.
6. WITKOWSKI, J. T.; ROBINS, R. K. & SIDWELL, R.W. Abstract, 163rd meeting, American Chemical Society, Boston, Massachusetts, 11 April, 1972. apud Sidwell et alii⁵.
7. ZUÑIGA, C. B.; ALMEIDA, C.; IERVOLINO, A.C.L.; CASTRO, J.O. & GALVÃO, P.A.A. Ação do 1-Beta-D-Ribofuranosyl, 1,2,4-Triazole-3-Carboxamida no tratamento das Hepatites Virais Agudas. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 20: 386-390, 1974.