

ATIVIDADE TRIPANOSOMICIDA DO 5-nitro-2-furaldeído-2(2-hidroxi- etil)-semicarbazona (Furadroxil) NA MOLÉSTIA DE CHAGAS EXPERIMENTAL

Reynaldo de Britto COSTA (1) e Alexandre Pinto CORRADO (2)

RESUMO

O furadroxil apresenta, na doença de Chagas experimental, uma atividade terapêutica comparável à da nitrofurazona e da furaltadona, na dose de 100 mg/kg, per os. Efeitos terapêuticos bem inferiores foram obtidos com a dose de 25 mg/kg, sendo, porém, razoáveis com a dose de 50 mg/kg, pela mesma via. Baseados nesse último resultado e considerando a toxicidade dos derivados nitrofurânicos na espécie humana, os autores sugerem o estudo de esquemas de longa duração, associando-se o furadroxil — na dose de 50 mg/kg — com antimetabólitos ativos no ciclo endocelular do parasito.

INTRODUÇÃO

Embora se haja afirmado que a nitrofurazona não tem ação tripanosomicida (SEAGER⁹), trabalhos recentes revelam que essa droga, bem como alguns dos seus sucedâneos, exerce apreciável ação supressiva sobre o *T. cruzi* (PACKCHANIAN^{6,7}; MINTZER⁵; BRENER^{1,2}).

Os primeiros estudos concernentes à relação entre estrutura química e ação supressiva dos derivados nitrofurânicos foram realizados por PACKCHANIAN^{6,7} que, investigando a atividade tripanosomicida de cerca de 50 compostos, dividiu-os em três grupos: substâncias ativas, pouco ativas e inativas. BRENER¹ reinvestigando quatro desses compostos obteve resultados plenamente satisfatórios com o emprêgo da nitrofurazona e da furazolidona, mas pouco convincentes com a furadantina e furaltadona, todos empregados na dose de 100 mg/kg, via oral.

No presente trabalho interessamo-nos particularmente pelo estudo de outros sucedâneos da nitrofurazona, com o intuito de encontrarmos exemplos com maior atividade tripanosomicida e menor toxicidade que a nitrofurazona ou a furazolidona. Tal inte-

rêsse deve-se ao progressivo aumento da incidência de fenômenos tóxicos na espécie humana, representados por um quadro de poliradiculoneurite decorrente do uso prolongado dessas drogas.

MATERIAL E MÉTODOS

Trypanosoma cruzi — Os tripanosomas empregados em nossa experiência são provenientes da cêpa Y, isolada por FREITAS & col.⁴, de um caso agudo de moléstia de Chagas.

Usamos camundongos albinos com peso variando entre 10 e 13 g, de ambos os sexos. A colheita de sangue dos camundongos infectados foi realizada consoante a técnica preconizada por PIZZI⁸. A contagem dos tripanosomas foi executada segundo o método de PIZZI⁸, ligeiramente modificado por BRENER¹. Conhecido o número de tripanosomas contidos em 5 mm³ de sangue, calculava-se o volume necessário para fornecer 250.000 protozoários e inoculava-se por via peritoneal. O índice de mortalidade obtido, em animais contrôles, era igual a 100%, entre o 12.º e o 15.º dias após a inoculação.

(1) Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
(2) Assistente do Departamento de Farmacologia da mesma Faculdade.

O contróle parasitêmico foi feito no 5.º e 8.º dias, após a inoculação, seguindo-se depois, de 7 em 7 dias.

As subinoculações de animais normais com sangue de tratados foram iniciadas a partir do 26.º dia e seguiram-se, semanalmente, até o 54.º dia. Para isso, separávamos dois animais que permaneciam 3 dias sem tomar a droga. Caso apresentassem parasitemia negativa após êsses 3 dias procedia-se à subinoculação em dois animais normais, para cada um dos tratados.

A droga utilizada (gentilmente cedida por Zambon Laboratório Farmacêutico S.A.), administrada a partir do 5.º dia após a inoculação, era injetada através de sonda de polietileno, por via oral, sob a forma de suspensão em goma de adraganta a 1%.

RESULTADOS

No 5.º dia após a inoculação, quando o tratamento era iniciado, todos os animais apresentavam tripanosomas no sangue periférico, em número variável de 700 a 17.500 por 5 mm³. No 12.º dia, quando os animais contróles já haviam morrido (Quadros I, II, III e IV), as parasitemias eram negativas

nos camundongos tratados com 100 mg/kg do composto, e bem reduzidas naqueles injetados com 50 e 25 mg/kg.

QUADRO I

Parasitemia (triplanosomas por 5 mm³ de sangue) e mortalidade de animais contróles, experimentalmente infectados com *T. cruzi*

| Animal nº | Dias após inoculação | | |
|-----------|----------------------|-------|-----|
| | 5º | 8º | 12º |
| 1 | 7000 | 10500 | † |
| 2 | 10500 | † | |
| 3 | 17500 | † | |
| 4 | 3500 | 7000 | † |
| 5 | 7000 | † | |
| 6 | 1750 | 35000 | † |
| 7 | 3500 | † | |
| 8 | 14000 | † | |
| 9 | 17500 | † | |
| 10 | 3500 | 27000 | † |

† Significa morte dos animais.

QUADRO II

Parasitemia (triplanosomas por 5 mm³ de sangue) e mortalidade de animais experimentalmente infectados com *T. cruzi* e tratados, a partir do 5º dia, com 25 mg/kg, per os, de Furadróxil

| Animal nº | Dias após inoculação | | | | |
|-----------|----------------------|------|------|-----|-----|
| | 5º | 12º | 19º | 26º | 33º |
| 1 | 1250 | † | | | |
| 2 | 5250 | 490 | 770 | 280 | — |
| 3 | 3500 | 700 | 280 | 140 | — |
| 4 | 1750 | 210 | 1470 | 70 | 70 |
| 5 | 7000 | 280 | 350 | 140 | — |
| 6 | 4250 | 140 | 350 | — | 70 |
| 7 | 875 | 3220 | 3290 | 210 | 140 |
| 8 | 3500 | 980 | 490 | 490 | † |
| 9 | 1750 | 3360 | 420 | 280 | 140 |
| 10 | 875 | 1540 | 70 | 280 | — |

† Significa morte dos animais.

QUADRO III

Parasitemia (tripanosomas por 5 mm³ de sangue) e subinoculações feitas com sangue de
animais experimentalmente infectados com *T. cruzi* e tratados, a partir do 5º dia, com
50 mg/kg, per os, de Furadroxil

| Animal nº | Dias após inoculação | | | | | | | |
|-----------|----------------------|------|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 5º | 12º | 19º | 26º | 33º | 40º | 47º | 54º |
| 1 | 1750 | 420 | — | — (s ⁺) | | | | |
| 2 | 875 | — | 10 | — (s ⁺) | | | | |
| 3 | 3500 | 210 | — | — (s ⁺) | | | | |
| 4 | 1300 | — | 70 | — (s ⁺) | | | | |
| 5 | 875 | 140 | 70 | — | — (s ⁺) | | | |
| 6 | 1750 | 70 | 70 | — | — (s ⁺) | | | |
| 7 | 2350 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 8 | 3500 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 9 | 1750 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 10 | 1250 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 11 | 10500 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 12 | 1750 | 210 | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 13 | 5250 | 980 | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 14 | 7000 | 630 | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 15 | 3500 | 140 | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 16 | 7000 | 420 | — | — | 35 | — | — (s ⁺) | |
| 17 | 3500 | 140 | — | — | — | 35 | — | — (s ⁺) |
| 18 | 4250 | 140 | — | — | 35 | — | — | — (s ⁺) |
| 19 | 7000 | 1260 | 420 | — | — | — | 35 | — (s ⁺) |
| 20 | 5250 | — | — | — | 35 | — | — | — (s ⁺) |

(s⁺) = subinoculação positiva.

QUADRO IV

Parasitemia (tripanosomas por 5 mm³ de sangue) e subinoculações feitas com sangue de animais experimentalmente infectados com *T. cruzi* e tratados, a partir do 5º dia, com 100 mg/kg, per os, de Furadroxil

| Animal nº | Dias após inoculação | | | | | | | |
|-----------|----------------------|-----|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 5º | 12º | 19º | 26º | 33º | 40º | 47º | 54º |
| 1 | 14000 | — | — | — (s ⁺) | | | | |
| 2 | 7000 | — | — | — (s ⁺) | | | | |
| 3 | 7000 | — | — | — (s ⁺) | | | | |
| 4 | 14000 | — | — | — (s ⁺) | | | | |
| 5 | 10500 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 6 | 3500 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 7 | 700 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 8 | 10500 | — | — | — | — (s ⁺) | | | |
| 9 | 3500 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 10 | 3500 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 11 | 10500 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 12 | 10500 | — | — | — | — | — (s ⁺) | | |
| 13 | 3500 | — | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 14 | 10500 | — | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 15 | 10500 | — | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 16 | 7000 | — | — | — | — | — | — (s ⁺) | |
| 17 | 10500 | — | — | — | — | — | — | — (s ⁺) |
| 18 | 10500 | — | — | — | — | — | — | — (s ⁺) |
| 19 | 3500 | — | — | — | — | — | — | — (s ⁺) |
| 20 | 7000 | — | — | — | — | — | — | — (s ⁺) |

(s⁺) = subinoculação positiva.

O contrôle semanal mostrou total negatividade nos animais injetados com 100 mg/kg (até 55 dias), observando-se efeitos menores com 50 e 25 mg/kg.

As subinoculações, realizadas após 26, 33, 40, 47 e 54 dias, foram sempre positivas num tempo variável de 8 a 12 dias, sendo bem mais precoces nos animais subinoculados com sangue proveniente de camundongos tratados com a dose de 50 mg/kg. Não foram feitas subinoculações de animais que receberam 25 mg/kg, em vista da parasitemia sempre presente.

Os exames histopatológicos realizados somente nos animais tratados com 100 mg/kg mostraram-se sempre negativos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente trabalho mostram, contrariamente ao que havia sido referido por PAKCHANIAN^{6,7} e COLE³, ser o Furadroxil dotado de considerável ação tripanosomicida, praticamente como a descrita por BRENER^{1 e 2} para a nitrofurazona e a furaladona.

Com efeito, o Furadroxil na dose de 100 mg/kg foi capaz de reduzir a mortalidade a zero, como também provocar uma imediata e completa negatificação da parasitemia e dos exames histopatológicos, durante todo o transcorrer da experiência.

Verificamos, por outro lado, que a droga não erradica totalmente o protozoário: houve sempre positificação das subinoculações, sugerindo a persistência de alguns ninhos de leishmânias e a inatividade da droga sobre o ciclo tissular do parasito ou, caso alguma ação exista, ser esta bem inferior ao seu potente efeito supressivo da parasitemia.

O estudo por nós realizado com doses inferiores deveu-se aos recentes casos de intoxicação assinalados com a nitrofurazona, principalmente em indivíduos adultos e com menor intensidade e freqüência nas crianças.

Nossas pesquisas, entretanto, revelaram que o Furadroxil é muito pouco ativo quando usado na dose de 25 mg/kg e de efeito razoável na de 50 mg/kg. Com esta última,

observamos efeitos comparáveis àqueles de 100 mg/kg somente no que respeita à mortalidade, sem conseguir porém negativar a parasitemia de todos os animais; verificamos ainda que subinoculações feitas com sangue proveniente desses animais, em animais normais, sempre levou ao aparecimento muito precoce da infecção nos últimos.

Portanto, tendo ocorrido com 50 mg/kg uma ação supressiva inferior à observada com 100 mg/kg, embora de intensidade razoável, e considerando-se os problemas referentes à toxicidade da droga na espécie humana, parece conveniente o estudo de esquemas de longa duração que associem o nitrofurânico na dose de 50 mg/kg, pouco tóxica, com drogas ativas no ciclo endocelular do parasito; êsse, aliás, é um dos nossos objetivos, estando em andamento o estudo da associação do Furadroxil com uma série de antimetabólitos de reconhecida ação tripanosomicida. Tal associação implicaria em uma provável diminuição da toxicidade do nitrofurânico em vista da redução da dose terapêutica empregada, fator de real importância para seu emprêgo na terapêutica ordinária.

SUMMARY

The trypanocidal action of Furadroxil compound [5-nitro-2-furaldehyde-2(2-hydroxyethyl)-semicarbazone] on experimental Chagas' disease.

The Furadroxil compound [5-nitro-2-furaldehyde-2(2-hydroxyethyl)-semicarbazone] has a therapeutic activity in experimental Chagas' disease equivalent to nitrofurazone and furaladone when used *per os*, in the same dosage, v.g. 100 mg/kg. Weak therapeutic effects were observed with 25 mg/kg and reasonable effect on a 50 mg/kg level. Based on the effect of 50 mg/kg dose and taking in consideration the toxicity of nitrofuranic compounds in the human being, the authors suggest that further work should be undertaken in order to study the effects of long term treatments where Furadroxil compound (50 mg/kg), *per os*, is associated with antimetabolic drugs active in the endocellular cycle of the parasite.

REFERÊNCIAS

1. BRENER, Z. — A atividade terapêutica da furaltadone, furazolidone e furadantina na infecção experimental do camundongo pelo "Trypanosoma cruzi". O Hospital 60:947-951, 1961.
2. BRENER, Z. — Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas. Belo Horizonte, 1961. Tese Fac. Med. Univ. Minas Gerais.
3. COLE, B. A.; FRICK, L. P.; HODJES, E. P. & DUNBURY, R. E. — The use of 5-nitro-2-furaldehyde-2(2-hydroxyethyl) semicarbazone (Furadroxyl) in the treatment of experimental trypanosomiasis in laboratory animals. Antib. & Chemo. 3:429-433, 1953.
4. FREITAS, J. L. P. de; LION, M. F. & TARTARI, J. — Resultados de uma investigação sobre a moléstia de Chagas realizada no Município de Marília e outros com estudo clínico de dois casos da doença. Rev. Hosp. Clín. 8:81-92, 1953.
5. MINTZER, S. & col. — Treatment of urinary tract infections with a new antibacterial nitrofurantoin. Antibiot. and Chemother. 35:151-157, 1953.
6. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurantoin compounds. J. Parasitol. 38:30, 1952.
7. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurantoin compounds. Antibiot. and Chemother. 7:13-23, 1957.
8. PIZZI, T. — Imunología en la enfermedad de Chagas. Universidad de Chile, Santiago, 183 pp., 1957.
9. SEAGER, L. D. — The chemotherapeutic action of a number of furan derivatives. Federat. Proc. 7:254, 1958.

Recebido para publicação em 8 julho 1963.