

## Tratamento Específico da Doença de Chagas Controvérsias e Avanços

Marcos Vinicius da Silva\*

A doença de Chagas continua a ser um dos maiores problemas de saúde pública na América Latina, constituindo-se em doença parasitária de ampla distribuição e também causando grande ônus para os sistemas de saúde desses países.<sup>1</sup> O protozoário causador desta patologia, *Trypanosoma cruzi*, na natureza é transmitido pelas fezes de insetos hematófagos Reduviid<sup>2</sup>, infectados por este parasita. Outras formas possíveis de transmissão da doença além da vetorial são: a vertical, a transfusional, por tecidos transplantados, a acidental e a oral, por ingestão do parasita ou alimentos por ele contaminados.<sup>3</sup>

Esta antroponose é amplamente disseminada no Continente Americano, desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina. A doença é transmitida aos humanos quando estes invadem os ecossistemas naturais e como consequência os vetores acabam domiciliando-se nas moradias humanas. Nestas regiões onde ocorre a doença, há de 18 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, e outras 40 milhões em condições de risco de adquirirem a doença.<sup>1,5</sup> Levantamentos recentes, nas regiões onde a doença de Chagas é endêmica, mostraram que anualmente ocorrem 200.000 novos casos e 21.000 mortes associadas a ela. Acrescido a estes dados, ela é responsável por 676.000 pessoas por ano desabilitadas para uma condição de vida normal.<sup>2\*</sup>

O Brasil, o Uruguai, o Chile e a Argentina têm adotado estratégias para o controle do *Triatoma infestans*, principal transmissor da doença de Chagas, com grande capacidade de domiciliação. No entanto, outras espécies de triatomíneo, tanto silvestres como domésticas, continuam a transmitir a doença, entre elas: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma pseudomaculata*, *Panstrongylus megistus* entre outros.

Os mecanismos determinantes da fase crônica da doença de Chagas, como a miocardiopatia e as manifestações digestivas, ainda não são totalmente conhecidos e sabe-se que na patogenia há tanto a participação do parasita como das reações auto-imune do hospedeiro.<sup>7,8,9</sup>

Nos pacientes imunodeprimidos, como nos portadores de neoplasias hematológicas, nos em tratamento com drogas imunodepressoras ou co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana adquirida (Aids), pode ocorrer reativação da doença de Chagas, necessitando confirmação diagnóstica e tratamento específico.<sup>5</sup>

O tratamento específico dessa patologia tem sido um desafio há muito tempo. Durante muitos anos, a pergunta tratar ou não os pacientes com a doença de Chagas, principalmente na fase crônica,

tem sido debatida. Muito contribuiu para este questionamento as controvérsias que existem sobre a patogênese da doença, particularmente na fase crônica e a relevância do tratamento nesta fase. Com os avanços do conhecimento, a melhor compreensão tanto da participação do parasita como da resposta imunológica na gênese da doença, tem começado a surgir parte da resposta. Os trabalhos mostrando que o tratamento específico do parasita pode interromper a progressão da doença foram fatores importantes que ajudaram, em parte, a estimular o tratamento de pacientes na fase crônica da doença.<sup>10,11,12</sup> Com o tratamento medicamentoso há diminuição do parasitismo dos tecidos e da miocardite, decorrente da diminuição da lesão tissular.<sup>11</sup>

Nos últimos anos tem sido crescente a opinião dos especialistas, de que a eliminação do *T. cruzi* pode ser o pré-requisito para interromper a evolução da doença. As medicações disponíveis, comercialmente, para o tratamento dessa parasitose, são: o nitroimidazole (benzonidazol) e o nitrofuran (nifurtimox), que apresentam eficácia terapêutica limitada, entre 6% a 30%<sup>11,15</sup>, principalmente na fase crônica, que é a mais freqüente, e também têm efeitos colaterais importantes. Na fase aguda, a eficácia destas medicações é de 70% a 100%.<sup>15,16</sup> A falha terapêutica observada em parte dos pacientes chagásicos agudos tem sido atribuída à infecção por cepas naturalmente resistentes às drogas.<sup>17</sup>

O tratamento de crianças com até doze anos de idade, na fase crônica da doença, com benzonidazol, levou a cura parasitológica. Este fato veio reforçar a indicação do tratamento dos pacientes na fase crônica.<sup>18</sup> Andrade et al<sup>19</sup>, também encontraram bons resultados no tratamento de adolescentes com a doença de Chagas, tratados com benzonidazol e acompanhados por período de tempo de seis anos. Schenone et al<sup>20</sup>, também observaram bons resultados do tratamento com nifurtimox em crianças com a doença, diagnosticadas e acompanhadas laboratorialmente com o xenodiagnóstico e com a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Silveira et al<sup>16</sup>, avaliaram o tratamento em crianças de 7 a 12 anos com doença de Chagas, na fase indeterminada, com nifurtimox e benzonidazol. As crianças foram acompanhadas clínica e laboratorialmente, sendo que após o tratamento apenas uma apresentou todos os exames negativos. Oito delas foram avaliadas após oito anos do tratamento e quatro acompanhadas durante 20 anos. Sete (58,4%) permaneceram na fase indeterminada e 4 (33,3%) progrediram para cardiopatia grau II e/ou esofagopatia, apesar

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v.7, n.4, p. 3-5, 2005

\* Professor do Departamento de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 30/11/05. Aceito para publicação em 05/12/05

## UPDATE

do tratamento precoce.

Macêdo e Silveira<sup>21</sup>, acompanharam durante cinco anos um grupo de pacientes chagásicos, na fase indeterminada tardia, tratados com tripanomicidas, e não observaram diferença evolutiva quando comparado ao grupo placebo. O mesmo foi observado por Estani et al<sup>22</sup>, em crianças com infecção recente, tratadas com benzonidazol e grupo placebo, acompanhadas durante quatro anos. Braga et al<sup>23</sup>, empregando método molecular (PCR) demonstraram que o tratamento com nitroderivados, da fase crônica da doença, não determinou a cura parasitológica.

Fragata Filho et al<sup>24</sup> e Viotti et al<sup>6</sup>, acompanharam pacientes chagásicos na fase crônicas por um período médio de oito anos, e observaram que houve piora clínica e eletrocardiográfica entre os não tratados quando comparado aos tratados.

Tanto o benzonidazol como o nifurtimox têm atividade importante na fase aguda da doença, atingindo 80% de cura parasitológica nos pacientes tratados. No entanto, essa eficácia varia de acordo com as áreas geográficas, provavelmente por diferenças de suscetibilidade das diferentes cepas do *T. cruzi*.<sup>17,25,26</sup> A mesma atividade dessas drogas não é observada na fase crônica, onde atuam com menor eficácia.<sup>25,26</sup>

O Consenso Brasileiro em doença de Chagas<sup>3</sup>, orienta que para tratar etiologicamente a doença de Chagas há de considerar-se: a fase da doença, a idade do paciente e as condições associadas. Na fase aguda e na transmissão congênita, todos os casos devem ser tratados o mais rápido possível, após confirmação diagnóstica. Não é recomendado o tratamento durante a gestação. Na fase crônica recente, principalmente em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos, deve-se tratar todos os casos. Para os adultos com a fase crônica recente, o tratamento também deve ser instituído, embora faltem evidências que garantam o sucesso dessa terapia. O período de tempo considerado na classificação da fase crônica recente é de cinco a doze anos, após a infecção inicial. Na fase crônica com maior duração, o tratamento tem sido indicado na forma indeterminada e nas formas cardíacas leves e digestivas. Nas formas avançadas da doença não há evidência de benefícios do tratamento, quanto a evolução clínica. Portanto, nos programas de saúde pública, ainda não há indicação de tratamento em larga escala para adultos na fase crônica.

No Brasil, a única droga atualmente disponível para o tratamento específico da doença de Chagas é o benzonidazol, na apresentação de comprimidos de 100 mg. A dose recomendada para adultos é de 5 mg/kg/dia, por via oral, durante 60 dias, em duas ou três tomadas diárias. No tratamento das crianças, preconiza-se de 5 a 10 mg/kg/dia, da mesma forma que para o adulto. Contra-indica-se o tratamento em gestantes e mulheres em idade fértil e que não estejam em uso de contraceptivos. A indicação do tratamento em pacientes com manifestações clínicas graves, deve ser avaliada criteriosamente.<sup>3</sup>

O tratamento dos pacientes imunodeprimidos é realizado da mesma forma anteriormente citada, por período de 60 dias, podendo ser prolongado por até 90 dias, dependendo das condições clínicas do paciente. A profilaxia secundária com 2,5 a 5 mg/kg/dia de benzonidazol, três vezes por semana, está indicada naqueles casos tratados por reativação seguida da remissão clínica e negatificação parasitológica, quando a contagem de linfócitos T CD<sub>4</sub> for igual ou menor do que 200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>7</sup>

A cura tem sido avaliada pela negatificação sorológica, que pode variar, dependendo da fase da doença, de 3 a 5 anos na fase aguda, um ano para a forma congênita, 5 a dez anos para a fase crônica recente e acima de 20 anos na fase crônica de longa duração.<sup>3</sup>

Os critérios laboratoriais utilizados após o tratamento na verificação da cura são o xenodiagnóstico e a hemocultura, embora com baixa sensibilidade. Recentemente, a reação em cadeia da polimerase (PCR), para detecção do *T. cruzi*, tem sido empregada devido a alta sensibilidade deste método, entre 96,5% e 100%.<sup>16</sup> Outro critério considerado na avaliação do sucesso terapêutico, além da negatificação parasitológica, é a negatificação sorológica.<sup>2</sup>

As reações sorológicas para a Doença de Chagas, geralmente permanecem positivas na maioria dos pacientes tratados na forma crônica, levando alguns autores<sup>27</sup> a considerá-la como memória imunológica. Portanto, se a progressão da doença puder ser evitada a terapêutica se justifica. Nos pacientes em que houve cura pós-tratamento, na fase aguda da doença, a negatificação sorológica geralmente ocorre entre o 11º e 12º mês, pós-tratamento, e na crônica, somente após o sexto ao décimo ano.<sup>17</sup>

Os efeitos colaterais das drogas disponíveis para o tratamento da doença de Chagas devem ser considerados. Os mais frequentes são: a dermatopatia por hipersensibilidade, a neuropatia periférica, gastrointestinais, mioartralgias e a depressão medular para o benzonidazol.<sup>15,28</sup> Estes efeitos colaterais podem apresentar-se entre 4% a mais de 30% nos pacientes tratados.<sup>29</sup> Carpintero<sup>30</sup>, em 1983, e Estani<sup>29</sup>, em 2004, em estudos empregando benzonidazol em associação com o ácido tióctico, mostraram que houve redução no aparecimento de reações adversas.

Novas drogas que atuam na biossíntese dos esteróides da célula do parasita, necessários para sua viabilidade celular e proliferação, têm sido pesquisadas na procura de fármacos que tenham melhor desempenho.<sup>31,32</sup> O alopurinol também tem sido utilizado no tratamento da doença de Chagas, principalmente nos processos que levam a exacerbação parasitária.<sup>18</sup>

A cardiopatia chagásica crônica, que acomete milhões de pacientes na América Latina, é uma patologia que não tem tratamento eficaz até o momento. Estudos experimentais em camundongos

## UPDATE

infectados e com cardiopatia chagásica crônica, têm apresentado resultados esperançosos quando tratados com células-tronco. A fibrose existente no coração chagásico crônico diminui significativamente, nesses animais. Isto sugere ser este processo reversível, com redução do número de células inflamatórias e da área de fibrose, permanecendo reduzidos até seis meses após o tratamento. No entanto, o transplante de células-tronco não alterou a carga parasitária, não tendo efeito direto sobre o parasita. Por isto, esses estudos empregando células tronco, têm por finalidade tentar reparar os danos causados durante anos ou até décadas de agressão ao miocárdio, decorrente da doença de Chagas.<sup>33</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 2003; 19:495-501.

2-World Health Organization. Control of Chagas disease. Geneva; WHO, 2000. Tech Rep Ser 905:1-109.

3-Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(supl III):1-29.

4-Morel CM. Reaching maturity 25 years of the TDR. *Parasitol Today* 2000; 16:522-5.

5-Vinhaes MC, Schofield CJ. Trypanosomiasis control: surmounting diminishing returns. *Trends Parasitol* 2003; 19:112-3.

6-Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patient with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-62.

7-Kierszenbaum F. Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:210-23.

8-Pontes-de-Carvalho L, Santana CC, Soares MB, Oliveira GG, Cunha-Neto E, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental chronic Chagas' disease myocarditis is an autoimmune disease preventable by induction of immunological tolerance to myocardial antigens. *J Autoimmun* 2002; 18:131-8.

9-Soares MBP, Silva-Mota KN, Lima RS, Bellintani MC, Pontes-de-Carvalho L, Ribeiro-dos-Santos R. Modulation of chagasic cardiomyopathy by interleukin-4: dissociation between inflammation and tissue parasitism. *Am J Pathol* 2001; 159:703-9.

10-Brener Z, Gazzinelli RT. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114:103-10.

11-Pan American Health Organization/World Health Organization. Etiological treatment of Chagas' disease. *Rev Patol Trop* 1999; 28:247-79.

12-Perez-Fuentes R. Severity of chronic Chagas disease is associated with cytokine/antioxidant imbalance in chronically infected individuals. *Int J Parasitol* 2003; 33:293-9.

13-García S, Ramos CO, Senra JFV, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1521-8.

14-Cançado JR. Terapêutica específica. In: Dias JCP, Coura JR (eds). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997:323-51.

15-Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas Disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002; 44:29-37.

16-Silveira CAN, Castillo E, Castro C. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* em crianças, na evolução da fase indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33:191-6.1987. 20(supl II): 24-26.

17- Andrade SG, Rassi A, Magalhães JB, Ferriolli Filho F, Luquetti AO. Specific chemotherapy of Chagas disease: a comparison between the response in patients and experimental animals inoculated with the same strains. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1992; 86:624-6.

18- Amato Neto V. Tratamento específico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Diag Trat* 1999; 4: 21-3.

19- Andrade ALSS, Martelli CMT, Oliveira RM, Silva AS, Aires AIS, Soussumi LMT, et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi* infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 594-7.

20- Schenone H, Contreras M, Solari A, Garcia A, Rojas A, Lorca M. Tratamiento con Nifurtimox de la infección chagásica crónica em niños. *Rev Med Chile* 2003; 131:1089-90.

21- Macêdo V, Silveira CAN. Perspectiva da terapêutica na doença de Chagas. Experiência na forma indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; 20(supl II):24-6.

22- Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velásquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:526-9.

23- Braga MS, Lauria-Pires L, Argañaraz ER, Nascimento RJ, Teixeira ARL. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2000; 42:157-61.

24- Frugata Filho AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. *Rev Soc Cardiol Estado S Paulo* 1994; 4:192-7.

25- Cançado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94(supl 1):331-6.

26- Kirchhoff LV. Chagas' disease (American Trypanosomiasis): a tropical disease now emerging in the United States. In: *Emerging Infections 3* (Scheld, W.M. et al., eds), pp. 111-134. ASM Press.

27- Schenone H, Concha L, Aranda R. Experiência terapêutica com el Bayer 2502 em la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Bol Chil Parasitol* 1969; 24: 66-9.

28- Rassi A, Rassi Júnior A. Terapêutica da forma crônica da doença de Chagas (carta). *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 643-6.

29- Estani SS, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Vera BR, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y acido tioctico. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64:1-6.

30- Carpintero DJ. Uso del Acido tioctico para la prevención de los efectos secundarios provocados po el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 285-90.

31- Urbina JA. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:733-741.

32- Urbina JA. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des* 2002; 8:287-95.

33- Santos RR, Soares MBP, Carvalho ACC. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:490-5.