

DESAFIO EM SAÚDE PÚBLICA: TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA

A CHALLENGE IN PUBLIC HEALTH: THE ETIOLOGICAL TREATMENT OF CHRONIC CHAGAS' DISEASE

Renata de Abreu Pedra¹, Raquel Aparecida de Oliveira¹, Carolina Guilherme Prestes Beyrodt², Hudson Hübner França³

RESUMO

A Doença de Chagas é uma doença negligenciada. Os grandes laboratórios farmacêuticos não se interessam em pesquisar novas drogas que vendem pouco e atingem uma população pobre e excluída economicamente. No Brasil, apenas o benzonidazol está disponível para o tratamento. Na fase aguda da doença, não há dúvidas quanto à sua eficiência, porém quanto à fase crônica, as opiniões não são unânimes. O objetivo deste estudo foi realizar revisão bibliográfica sobre o tema. Este assunto é relevante devido ao caráter endêmico da doença na América Latina e à escassez de artigos de revisão sobre o assunto. Apesar da falta de erradicação completa do parasita, acredita-se que o tratamento na fase crônica da infecção pode prevenir o desenvolvimento de cardiomiopatia severa.

Descritores: Doença de Chagas, doença crônica, tratamento, cardiomiopatia chagásica.

ABSTRACT

Chagas' disease is a neglected disease. Major pharmaceutical companies are not interested in researching new drugs which are not commonly sold and reach only a small population of economically excluded people. In Brazil, only Benznidazole is available for treatment. Whereas for the acute disease there is no doubt as to its effectiveness, for the chronic phase opinions are not unanimous. The aim of this study was to review the literature on the subject. This issue is relevant due to its endemic profile in Latin America and the lack of review articles on the subject. Despite the fact that the parasite is not completely eradicated through treatment, it is believed that treatment during the chronic infection can prevent the development of severe cardiomyopathy.

Key-words: Chagas' disease, chronic disease, Chagas cardiomyopathy, treatment.

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

A Doença de Chagas (DC), exclusiva do continente americano, é uma enfermidade de caráter crônico causada pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), cuja principal via de transmissão é a vetorial, seguida das vias sanguínea, vertical, oral e acidental. A doença afeta indivíduos em sua faixa etária mais produtiva - dos 30 aos 60 anos.

É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) doença negligenciada, e estima-se que só na América Latina existam entre 12 e 14 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* e mais de 40 milhões expostas ao risco de contrair a doença. No Brasil, são dois milhões de pacientes crônicos e cerca de cinco mil óbitos por ano.¹⁻⁴

Em 2009, completaram-se 100 anos da descoberta da doença por Carlos Chagas. Ele descobriu, em curto espaço de tempo de pesquisa, o patógeno (e seu ciclo evolutivo), o vetor, os hospedeiros, as manifestações clínicas (fase aguda e crônica) e a epidemiologia da doença, um feito único em medicina.

A DC faz parte do grupo das chamadas doenças negligenciadas, que inclui também malária, dengue, leishmaniose, tuberculose e hanseníase. Nos países desenvolvidos, essas doenças não representam mais risco para a saúde pública. Essas nações não investem mais em pesquisas voltadas ao tratamento dessas patologias. No entanto, em países pobres ou em desenvolvimento, essas doenças ainda causam preocupação às autoridades de saúde e necessitam de demanda de investimentos em estudos científicos.⁵

Atualmente evidenciam-se no Brasil duas áreas distintas geograficamente, onde os padrões de transmissão da DC são diferenciados:

- As regiões originalmente de risco para a transmissão vetorial, das quais fazem parte os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Sergipe, São Paulo e Tocantins;
- E a Amazônia Legal (transmissão oral), compreendida pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rio Grande do Norte, Tocantins e parte do Maranhão e do Mato Grosso.²

Problema claro hoje de saúde pública, a DC prevalece em toda a América Latina, mas é na Amazônia que se espalha com velocidade. Lá estão identificadas 16 espécies de triatomíneos e diferentes hospedeiros do *T. cruzi*. A maioria dos casos agudos ocorre por transmissão oral, especialmente pela ingestão do açaí. A contaminação do açaí se dá no trajeto. Os barcos esperam a maré melhorar para atravessar para os centros urbanos, e os barbeiros voam das matas de palmeira de buriti e caem nos cestos. Ali, mesmo os barbeiros mortos mantêm o parasito por muito tempo. Pode ser que essa não seja a única forma de transmissão, mas certamente é a mais importante na Amazônia.⁵

Na América Latina, as taxas de morbimortalidade associadas à DC possuem maior magnitude que as relacionadas à malária, esquistossomose e leishmaniose. Constituindo, portanto, o maior problema de saúde pública das nações em desenvolvimento.^{3,4}

A notificação só é obrigatória em casos agudos. Por isso, metade dos casos passa despercebido. Dos infectados, 40% desenvolvem a doença sintomática. A maior ameaça é os 60% restantes, que se mantêm assintomáticos por anos, levando a doença a outras partes do mundo, infectando o barbeiro, que por sua vez, infecta outro indivíduo - fora o risco de transmissão vertical ou por doação de órgãos.⁵

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 13, n. 2, p. 5-9, 2011

1. Acadêmica do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professora do Depto. de Morfologia e Patologia - FCMS/PUC-SP

3. Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 11/8/2010. Aceito para publicação em 6/10/2010.

Contato: renata_pedra@hotmail.com

FASES DA DOENÇA

A DC pode ser dividida em duas fases clínicas bem distintas: aguda e crônica. Pode ocorrer ainda na forma congênita e ter reativação no imunossuprimido.

A fase aguda pode ser assintomática. Quando apresenta sintomas, os principais são: febre, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, no entanto, seus sintomas se assemelham aos de várias outras infecções. Os sinais característicos são: edema bupalpebral ou unilateral (Sinal de Romaña-Mazza) e o chagoma de inoculação. A DC aguda é definida laboratorialmente pela presença de parasitas circulantes demonstráveis no exame direto do sangue periférico e de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM na circulação.^{2,3,4}

Na fase crônica ocorre a forma indeterminada - cerca de 60% das pessoas infectadas se encontram nesta fase -,³ na qual o paciente não apresenta sintomatologia importante do ponto de vista clínico, nem resultados anormais no eletrocardiograma (ECG) de repouso e no estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon, sendo assim, um portador assintomático da DC.⁴

Considera-se indivíduo infectado na fase crônica aquele que apresenta anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG detectados por meio de dois testes sorológicos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas.²

Uma porcentagem desses indivíduos infectados evolui com progressão da doença para as formas viscerais, como a miocardite grave com cardiomegalia, megaesôfago e/ou megacólon.^{2,4} As complicações clínicas da fase crônica aparecem em cerca de 30% - 40% das pessoas infectadas. Entretanto, não há, até o momento, nenhuma maneira de prever quais pacientes desenvolverão essas complicações crônicas, nem se conhecem muito bem os mecanismos pelos quais isso acontece.⁶

Em geral, a forma cardíaca fica em torno de 30% dos casos, e a forma indeterminada 50%. O quadro é mais grave na Amazônia, onde a forma indeterminada chega a 90%.⁵

A patogênese da cardiomiopatia chagásica ainda não é completamente compreendida, mas se acredita que, dentre os mecanismos fisiopatológicos operando na fase crônica da DC, a persistência do parasito provavelmente constitui o principal mecanismo de injúria ao miocárdio. A presença do *T. cruzi* no coração causa lento, mas inexorável, processo inflamatório e induz injúria autoimune ao miocárdio. Portanto, acredita-se que eliminando o parasito, ou ao menos reduzindo sua quantidade, pode se impactar favoravelmente na história natural da DC, melhorando a eficácia da resposta imune e reduzindo a progressão da doença.^{6,7}

Por algum tempo o parasita foi relegado a segundo plano na etiopatogenia da doença, já que se acreditava que, após a fase aguda, o processo seguiria um curso imunológico. Hoje, as evidências mostram que o parasito continua presente no organismo do hospedeiro e, provavelmente, é a sua presença que mantém as reações imunológicas que, comprovadamente, existem no paciente chagásico.^{8,9}

No entanto, a evidência experimental e clínica atualmente disponível é insuficiente para apoiar o uso de rotina do tratamento etiológico nesses pacientes.

Atualmente, apenas duas drogas, o Nifurtimox (Nf) e o Benznidazol (Bz) são usadas para o tratamento etiológico da DC, sendo que no Brasil só está disponível o Bz.

TRATAMENTO

Um dos maiores desafios é encontrar drogas mais eficazes, eficientes e com menos efeitos colaterais para o tratamento da DC.

Em 1998, a OMS estipulou exigências que devem ser atendidas por um fármaco ideal para o tratamento da doença:⁴

- Cura parasitológica de casos agudos e crônicos,
- Ação eficaz com uma única dose ou poucas doses,
- Custo reduzido,
- Baixos efeitos colaterais e ausência de efeitos teratogênicos,
- Nenhuma necessidade de hospitalização para o tratamento,
- Nenhuma indução da resistência.

O desenvolvimento de fármacos mais efetivos e menos tóxicos requer um melhor conhecimento do ciclo de vida e do metabolismo do *T. cruzi*. A extensa distribuição da forma intracelular amastigota dos parasitos nos tecidos e células, durante as fases aguda e crônica da doença, é o fator que causa maior dificuldade para a ação de um fármaco específico.⁴

O mecanismo de ação do Nf envolve a produção de O₂, o que leva a uma intoxicação do parasito. Como consequência, os tecidos do hospedeiro também podem ser lesados, o que explica a ocorrência de vários efeitos colaterais. A ação antiparasitária do Bz não envolve danos oxidativos; ele inibe a síntese de proteínas e de RNA de formas extracelulares e intracelulares presentes no hospedeiro parasitado. A partir da década de 1980, o Nf teve sua comercialização interrompida, primeiramente no Brasil e depois em outros países da América do Sul.³

Os efeitos colaterais indesejáveis de ambos são o seu inconveniente principal, ocorrendo em até 40% dos pacientes tratados.⁶

Os mais frequentemente observados no uso do Nf são: anorexia, perda de peso, alterações psíquicas, excitabilidade, sonolência e complicações digestivas (náuseas, vômitos, cólicas intestinais e diarreia). No tratamento com Bz, as reações adversas que podem ocorrer são: dermatopatia alérgica generalizada, neuropatia periférica e depressão da medula óssea. Estes sintomas geralmente resolvem-se quando a dosagem é reduzida ou a terapia é descontinuada. Em crianças os efeitos adversos destes fármacos são bem tolerados.^{3,4,6}

CRITÉRIOS DE CURA

A comprovação de cura, especialmente na fase crônica, depende de vários fatores: fase da doença, idade do paciente, tempo de seguimento, exames parasitológicos e sorológicos.^{3,10}

Consideram-se curados aqueles pacientes cujos testes sorológicos e parasitológicos se tornam negativos. Especialistas apontam que o tempo necessário para a negatificação é variável e depende da fase da doença, sendo de 3 - 5 anos para a fase aguda, um ano para a infecção congênita, 5 - 10 anos para a fase crônica recente e acima de 20 anos na fase crônica tardia. Em qualquer momento da evolução do paciente, a positividade dos exames parasitológicos indica fracasso terapêutico.^{2,3}

Recomenda-se a avaliação clínica dos pacientes pelo menos uma vez por ano. Os exames clínicos e complementares (RX de tórax, esôfago e cólon, ECG, Holter, ecocardiograma) definem a forma clínica da doença em pacientes com sorologia positiva.

Os exames parasitológicos devem ser realizados antes e depois do tratamento etiológico, pois permitem a obtenção do perfil de parasitemia do paciente, o que auxilia no seu seguimento clínico. Os exames parasitológicos utilizados como critério de cura incluem: xenodiagnóstico, hemocultura e reação em cadeia polimerase (PCR).³ As técnicas sorológicas recomendadas são imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e hemaglutinação indireta. Estas técnicas permitem comparar os títulos de anticorpos séricos antes, durante e após a conclusão do tratamento. A cura sorológica é determinada pela obtenção de resultados sorológicos pós-terapêuticos completamente negativos por longo período de acompanhamento.³

O sucesso da terapêutica esbarra em alguns pontos, tais como: esquema terapêutico prolongado, reações adversas, variabilidade genética dos parasitos e cepas naturalmente resistentes aos fármacos.^{3,4}

DISCUSSÃO

Na fase aguda, o Nf reduz a severidade e a duração da doença e pode possivelmente reduzir a mortalidade. A cura (xenodiagnóstico e sorologia negativos permanentes) ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes tratados. A terapia com Bz tem eficácia semelhante, com a vantagem de causar menos efeitos colaterais, e a cura parasitológica ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes.⁶

A falha terapêutica observada em parte dos pacientes chagásicos agudos pode ser explicada pela existência de cepas naturalmente resistentes às drogas.¹⁰

O papel do tratamento antiparasitário na fase crônica é mais discutível porque faltam maiores evidências de estudos, tanto em modelos experimentais da doença como no seguimento dos pacientes crônicos. Na fase aguda da doença, não há dúvidas quanto à sua indicação, porém quanto à crônica as opiniões não são unânimes.⁸

Na fase crônica tardia, a taxa de cura varia de 8% a 30%, porém em crianças menores de 15 anos, na fase crônica recente (5 - 12 após a infecção inicial), a taxa é de 50% a 60%.³

As indicações para tratamento antiparasitário na fase crônica permaneceram discutíveis durante muitos anos. A impressão de que o Nf e o Bz não tinham ação curativa nem efeito sobre a evolução da fase crônica da DC, a qual seria predominantemente imunodependente, aliada a dificuldades relacionadas ao tratamento prolongado com drogas tóxicas e potencialmente carcinogênicas e a restrições na avaliação do controle de cura (devido à baixa parasitemia e manutenção da positividade das reações sorológicas após tratamento), desestimularam o tratamento da doença nessa fase e, até mesmo, a publicação de resultados de tratamentos realizados.¹¹

Ainda não se tem uma explicação adequada para os baixos índices de resposta na fase crônica. A persistência da positividade da sorologia na grande maioria dos pacientes tratados nesta fase tem levado alguns autores a considerá-la como memória imunológica, com a manutenção de anticorpos na ausência do *T. cruzi*. Antígenos parasitários retidos nas células dendríticas do baço podem ser responsáveis por esta memória, capaz de manter o organismo em processo de estimulação antigênica.^{10,12}

Apesar de não haver negativação dos testes sorológicos na fase crônica tardia em adultos tratados com Bz ou Nf, há fortes argumentos favoráveis ao uso desses fármacos nesta fase, visto que podem reduzir o número de parasitos e dificultar a

evolução da doença, proporcionando melhor qualidade de vida ao paciente.^{3,13-17}

Estanil, Viotti e Segura em seu estudo sugerem que o tratamento etiológico leva a provas sorológicas negativas e previne mudanças clínicas e eletrocardiográficas associadas à progressão de doença. Do ponto de vista sorológico e parasitológico, os índices de cura são altamente variáveis, com índices mais altos vistos nos pacientes tratados mais cedo e dependem de um longo período de acompanhamento pós-tratamento para confirmar a cura parasitológica.⁷

Bilbao *et al.*, em um estudo realizado com 20 crianças de 6 a 12 anos de idade, em duas localidades endêmicas do Paraguai, tratadas com Bz e acompanhadas por 24 meses, mostrou que, após este período, todos os testes parasitológicos foram negativos. Com respeito à sorologia, houve queda significativa nos títulos dos anticorpos anti-*T. cruzi* dois anos após o tratamento.¹²

Coura *et al.* estudaram 64 pacientes no Oeste de Minas Gerais. Destes, 19 foram tratados com Nf, 23 com Bz, ambos na dose de 5mg/kg/dia, e 22 receberam placebo. Em relação ao controle de cura avaliado pelo xenodiagnóstico, a eficácia do Bz, avaliada após um ano do término do tratamento, foi 18 vezes maior que o placebo e 5 vezes maior que o Nf, sendo este apenas 3,5 vezes maior que o placebo. Todas as reações sorológicas continuaram positivas e não houve alterações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas um ano após o tratamento.¹¹

Para pacientes tratados na fase crônica tardia, a diminuição dos títulos de anticorpos é observada somente a longo prazo, após cinco anos ou mais, dependendo da idade do paciente quando o tratamento foi instituído e do tempo de seguimento entre o tratamento e a prova. Taxas de "cura" (sorologia negativa) de 8% - 40% têm sido reportadas em pacientes adultos na fase crônica tardia por investigadores que podiam acompanhar esses pacientes durante um período longo de tempo (aproximadamente 10 - 20 anos). Já na fase crônica recente a eficácia pode alcançar até 70%.⁷

Fabro *et al.* avaliaram a eficácia do Nf e/ou Bz durante 21 anos, em adultos (17 a 46 anos) na fase crônica. Participaram do estudo 111 pacientes, sendo 54 tratados (27 com Nf e 27 com Bz) e 57 não tratados. O tratamento foi eficaz em 37% dos pacientes e mostrou efeito protetor na evolução clínica.¹²

Há evidências de que o tratamento etiológico em animais infectados com o *T. cruzi* pode atenuar o curso da miocardite na fase crônica da DC. Um estudo mostrou que camundongos cronicamente infectados, tratados com Bz ou Nf tiveram significativamente menos dano miocárdico (avaliado por histopatologia) que camundongos infectados não tratados. Os investigadores concluíram que o tratamento etiológico na fase crônica da infecção preveniu o desenvolvimento de cardiomiopatia severa, apesar da falta de erradicação completa de parasita.⁶

No Brasil é recomendado o tratamento na DC na fase aguda (vetorial, congênita ou tranfusional), na fase crônica recente em crianças menores de 12 anos com sorologia positiva e em infecções crônicas reativadas.^{2,3,12}

O tratamento específico pode ser instituído na forma crônica recente. Para a fase crônica de maior duração, o tratamento tem sido indicado na forma indeterminada e nas formas cardíacas leves e digestivas, visando a reduzir a parasitemia, evitar o aparecimento ou progressão de lesões viscerais e interromper a cadeia de transmissão.^{2,3,12}

A OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde

(OPAS) divulgaram os conhecimentos sobre o tratamento e recomendaram sua realização em países onde há pouco controle da DC. Entretanto, depois de muitas discussões sobre o tratamento da fase crônica da doença, chegou-se à conclusão de que se podem tratar todas as formas, desde que se analise individualmente cada caso e se leve em consideração o risco-benefício.³ De qualquer modo, na perspectiva de programas de saúde pública, não há indicação de tratamento em larga escala para adultos na fase crônica.

Streiger *et al.*, em estudo realizado na cidade de Santa Fé, na Argentina, com 95 crianças na fase crônica, de 1 a 14 anos, acompanhadas por até 24 anos, tratadas com Bz ou Nf, mostrou maior taxa de cura de 75% em crianças menores de 4 anos; nas maiores de 9 anos a taxa foi de 43%.¹⁶

Cançado, em estudo com 113 pacientes com diferentes formas clínicas crônicas da DC, tratados com Bz dos 6 aos 18 anos, obteve 8% de pacientes com sorologia negativa, 77% que persistiram com a sorologia positiva e 15% cuja sorologia oscilou entre positiva e negativa.¹⁸

Andrade *et al.* e Viotti *et al.* observaram em seus estudos uma redução dos títulos sorológicos de anticorpos anti-*T. cruzi*, após anos do tratamento, mesmo quando não há eliminação do parasita da corrente sanguínea.^{13,15}

Não há consenso entre as diferentes publicações analisadas. O que se observa é que nem sempre ocorre negatificação sorológica após o tratamento, e que este parâmetro não está relacionado à persistência da parasitemia; crianças respondem melhor ao tratamento quando se considera a eliminação de parasitas, e há melhora na evolução clínica de pacientes de qualquer idade tratados quando comparados aos grupos controles. Dados da literatura comprovam a prevenção de lesões graves em proporção significativa de pessoas tratadas, frente a controles não tratados.

CONCLUSÃO

A DC é uma doença negligenciada. Os grandes laboratórios não se interessam em pesquisar novas drogas que vendem pouco e que atingem uma população pobre, excluída economicamente.

Os resultados dos estudos analisados encorajam bem como sugerem benefício aos pacientes tratados na fase crônica, ao menos em termos de redução da carga parasitária.

São poucos os estudos controlados sobre a terapêutica específica da DC na fase crônica, particularmente em áreas de campo, onde o acompanhamento dos pacientes torna-se mais difícil devido ao esquema terapêutico prolongado, às reações adversas dos medicamentos, à progressão lenta da doença, necessitando de um longo período de acompanhamento e à persistência das reações sorológicas, mesmo muitos anos depois de terminado o tratamento.

O tratamento da DC na fase aguda e na fase crônica recente tem comprovada eficácia, ao passo que na fase crônica tardia os resultados não são muito animadores. O principal efeito que se busca com o tratamento antiparasitário é a cura, mas muitas vezes esse objetivo não é alcançado. Contudo, se a progressão da doença puder ser evitada, a terapêutica se justifica.

Para adultos, embora faltem evidências que garantam o sucesso dessa terapia nas diferentes circunstâncias, o tratamento específico pode ser instituído na forma crônica, visando reduzir a parasitemia, evitar o aparecimento ou progressão de lesões viscerais e interromper a cadeia de transmissão.

O problema mais importante no tratamento da fase crônica da DC é saber se o paciente se beneficia ou não na evolução de sua doença, particularmente os casos da forma indeterminada. Depois de muitas discussões, chegou-se à conclusão de que se podem tratar todas as formas, analisando individualmente cada caso e levando em consideração o risco-benefício.

REFERÊNCIAS

1. FIOCRUZ. Doença de Chagas [Internet] [acesso em 12 jul. 2009]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgiilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>.
2. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38 (Suppl3):1-29.
3. Oliveira MF, Dias ATN, Pontes VMO, Souza Júnior AS, Coelho HLL, Coelho ICB. Tratamento etiológico da Doença de Chagas no Brasil. Rev Patol Trop. 2008; 37(3):209-28.
4. Soares Sobrinho JL, Medeiros FPM, de La Roca MF, Silva KER, Lima LNA, Rolim Neto JR. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da Doença de Chagas. Rev Patol Trop. 2007; 36(2):103-18.
5. Centenário da descoberta da Doença de Chagas (1909-2009). RADIS Comunic Saúde. 2009; 81:11-21.
6. Marin-Neto JA, Rassi Júnior A, Avezum Júnior A, Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104 (Suppl.I):319-24.
7. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(Suppl.I):167-80.
8. Ianni BR, Mady C. Terapêutica da forma crônica da Doença de Chagas. É eficaz o tratamento etiológico? Arq Bras Cardiol. 1998; 70(1):59-61.
9. Wen JJ, Gupta S, Guan Z, Dhiman M, Condon D, Lui C, et al. Phenyl- α -tert-butyl-nitron and benzonidazole treatment controlled the mitochondrial oxidative stress and evolution of cardiomyopathy in chronic chagasic rats. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(22):2499-508.
10. 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(2):191-6.
11. Coura JR, Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benzonidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da Doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. Rev Soc Bras Med Trop. 1997; 30(2): 139-44.
12. Bilbao NF, Samudio M, Schinini A, Acosta N, Lopez L, González N, et al. Evaluación a 24 meses post-tratamiento con Benzonidazol en niños de 6 a 12 años infectados con *Tripanosoma cruzi*. Rev Patol Trop. 2004; 33(3):301-12.
13. Andrade SG, Freitas LAR, Peyrol S, Pimentel AR, Sadigursky M. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitological cured mice. Bull World Health Org. 1991; 69:191-7.
14. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. Rev Soc Bras Med Trop. 2007; 40(1):1-10.
15. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertoch G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long term cardiac outcomes of treating chronic chagas disease with benzonidazole versus no treatment. Ann

16. Intern Med. 2006; 144:724-34.
Streiger ML, Del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37:365-75.
17. Fragata AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. Rev Soc Cardiol São Paulo. 1994; 4:192-7.
18. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benzonidazole. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2002; 44:1-20.



REVISTA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE SOROCABA

Agradecemos a colaboração da Associação dos Docentes da PUC-SP

Diretoria

*Enio Marcio Maia Guerra
João Luiz Garcia Duarte
Celeste Gomes Sardinha Oshiro
José Eduardo Martinez
Dirce Setsuko Tacahashi
Nelson Boccato Jr.*