

Instituto Oswaldo Cruz
Mestrado em Medicina Tropical

Alejandro Marcel Hasslocher Moreno

**Evolução Eletrocardiográfica, Parasitológica e Sorológica de Pacientes
com Doença de Chagas na Forma Indeterminada tratados com
Benzonidazol e comparados com Grupo Controle.**

Dissertação apresentada ao Instituto
Oswaldo Cruz como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em
Medicina Tropical

Orientador: Marcio Neves Bóia

Rio de Janeiro
Outubro de 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

M843

Moreno, Alejandro Marcel Hasslocher

Evolução eletrocardiográfica, parasitológica e sorológica de pacientes com Doença de Chagas na forma indeterminada tratados com Benzonidazol e comparados com grupo controle / Alejandro Marcel Hasslocher Moreno. – Rio de Janeiro, 2010.

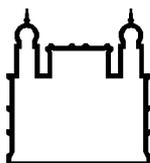
vii, 40 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2010.

Bibliografia: f. 31-40

1. Doença de Chagas. 2. Progressão da doença. 3. Benzonidazol.
4. Xenodiagnóstico. 5. Sorologia. I. Título.

CDD 616.9363



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Oswaldo Cruz

Mestrado em Medicina Tropical

Alejandro Marcel Hasslocher Moreno

**Evolução Eletrocardiográfica, Parasitológica e Sorológica de Pacientes
com Doença de Chagas na Forma Indeterminada tratados com
Benzonidazol e comparados com Grupo Controle.**

Orientador: Marcio Neves Bóia

Aprovada em 13/10/2010

Examinadores:

Prof. Dra. Andrea Silvestre de Sousa – Presidente

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Rio de Janeiro, 13 de outubro de 2010

DEDICATÓRIA

A minha família, e em especial, a minha amada Christie e aos meus amados Germano e Guilherme.

AGRADECIMENTOS

A Marcio Bóia que, além de orientador compreensivo e prestativo, foi o principal responsável pela produção desta tese, já que me acolheu de volta à Pós Graduação da Medicina Tropical, permitindo finalizar um processo que se iniciou 20 anos atrás.

A Serginho, meu inestimável amigo alvinegro, pelo exemplo de brilhantismo profissional e dedicação irrestrita aos pacientes, o qual admiro e no qual me espelho.

A Pedro, não apenas pela colaboração neste trabalho, mas também por todo o apoio pessoal e profissional, carinho e atenção em todos estes anos de relacionamento.

A Andrea Silvestre, pela seriedade e empenho no seu trabalho, não se furtando em oferecer a melhor atenção possível aos pacientes, dedicando a estes, em todas as ocasiões, carinho e afeto.

A Filipe Anibal, pela grande colaboração na análise estatística, na interpretação dos resultados e na revisão desta dissertação, feito sempre com alegria, bom humor, competência, presteza e capricho.

A Sangenis e Gecio, colegas médicos que atendem diariamente os pacientes no ambulatório, registrando nos prontuários dados e observações clínicas que contribuíram para a realização deste trabalho.

A Roberto Saraiva, pela feitura do Abstract, traduzindo o Resumo para o inglês.

A Gilberto Sperandio, pela paixão e energia que se dedica ao estudo do tratamento com benzonidazol na doença de Chagas, estimulando alunos e orientandos.

A Inge, pela realização impecável dos exames sorológicos, ao longo destes últimos 16 anos.

A Teresa Barbosa, pela realização do ECG e pelo carinho dispensado aos pacientes.

A Angela, Carlos José e Celeste, pela realização do xenodiagnóstico.

A Valdilea, pelo apoio e suporte vitais oferecidos, sem os quais não poderia ter concluído este trabalho.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é descrever a evolução eletrocardiográfica, sorológica e parasitológica de pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, tratados com benzonidazol, comparando-os com um grupo controle de pacientes que não receberam tratamento etiológico. Para determinação da frequência de surgimento de alterações eletrocardiográficas durante o período de seguimento, os grupos de pacientes tratados ($n = 62$) e não tratados ($n = 62$) foram observados por, em média, $118,3 \pm 61,7$ meses (7333,7 pacientes-meses) e $144,51 \pm 49$ meses (8959,9 pacientes-meses), respectivamente. A frequência de surgimento de alterações eletrocardiográficas foi de 8/62 (12,9%) no grupo tratado e 10/62 (16,1%) no grupo não tratado ($p = 0,400$), com densidades de incidência de 1,09 / 1000 pacientes-meses e 1,11 / 1000 pacientes-meses nestes dois grupos, respectivamente (risco relativo = 0,98). Não foi observada relação entre a evolução para piora eletrocardiográfica e as variáveis idade ($35,2 \pm 9,6$ entre os que evoluíram para este desfecho e $34,8 \pm 6,7$ entre os que não evoluíram), sexo ou naturalidade. Para comparação da evolução dos títulos sorológicos, os grupos de pacientes tratados e não tratados foram observados por $88,7 \pm 49,6$ meses e $140,9 \pm 47,8$ meses, respectivamente. Após conversão dos títulos de diluição sorológicos para valores em uma escala linear na qual o valor 1 representa a diluição de 1:40 e o valor 6 a diluição de 1:1280, observou-se que os pacientes tratados evoluíram com uma redução significativa dos títulos (4,07 no pré-tratamento e 2,85 ao fim do acompanhamento, $p < 0,001$), redução esta que não foi observada entre os não tratados (4,22 no início do acompanhamento e 4,11 ao término do seguimento, $p = 0,503$). Embora quando comparados aos títulos observados antes da terapia específica os títulos sorológicos pós-tratamento apresentem significativa redução, estes últimos apresentam uma tendência de elevação com o passar do tempo, após 100 a 150 meses de acompanhamento. Não foi observada relação entre a evolução dos títulos sorológicos ou os títulos sorológicos iniciais e o surgimento de alterações eletrocardiográficas, assim como entre estes títulos e a naturalidade dos pacientes. No grupo tratado com benzonidazol, todos os pacientes (62) realizaram xenodiagnóstico, observando-se 32 pessoas com exames positivos (51,6%). Após o tratamento, apenas um destes pacientes permaneceu positivo. Conclui-se que, na amostra de pacientes estudada: i) os pacientes com xenodiagnóstico positivo, ao serem tratados evoluem, em sua maioria, com negatificação deste exame; ii) o tratamento específico proporciona uma redução significativa dos títulos sorológicos e iii) não há relação entre o tratamento etiológico da doença de Chagas com benzonidazol e a evolução eletrocardiográfica.

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas; 2. Progressão de doença; 3. Benzonidazol; 4. Xenodiagnóstico; 5. Sorologia.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the effect of benznidazol treatment on the electrocardiographic, serological and parasitological evolution of patients in indeterminate form of Chagas disease. In order to do this, we retrospectively analyzed a group of 62 patients that were treated with benznidazol and compared their clinical findings with the findings of an untreated group (n=62) with Chagas disease. The frequency of electrocardiographic alterations in the treated group was followed for 118.3 ± 61.7 months (7333.7 patients-months) and in the untreated group was followed for 144.51 ± 49 months (8959.9 patients-months). The rate of disease progression from indeterminate to the cardiac form of Chagas disease based on electrocardiographic findings was 12.9% (8/62) among treated patients and 16.1% (10/62) among untreated ($p = 0.4$). The incidence densities of this outcome was 1.09/1000 patients-months and 1.11/1000 patients-months in treated and untreated groups, respectively (relative risk = 0.98). There was no correlation between the progression to cardiac form and age, sex or place of birth. The serological titers of benznidazol treated and untreated patients were followed for 88.7 ± 49.6 months and 140.9 ± 47.8 months, respectively. The titers were converted to a linear scale, where 1 represented a 1:40 dilution and 6 a 1:1280 dilution. The serological titer reduced significantly after benznidazol treatment ((4.07 before treatment vs. 2.85 post-treatment, $p < 0.001$). Such reduction was not observed among untreated persons (4.22 at the beginning of the follow-up vs. 4.11 at the end, $p = 0.503$). Despite the observed reduction of the serological titers after benznidazol treatment, the post-treatment titers tended to increase throughout the follow-up period, mainly after 100-150 months. Furthermore, we failed to detect a relationship between serological evolution and electrocardiographic alterations. All treated patients were submitted to xenodiagnosis and 32 proved positive. After treatment, xenodiagnosis remained positive in only one patient. We concluded that: i) parasitemia seems to be suppressed soon after specific treatment ii) treatment with benznidazole is associated with a significant reduction in serological titers, and iii) among studied patients there was no relationship between etiologic treatment and electrocardiographic evolution

Keywords: 1. Chagas disease; 2. Disease progression; 3. Benznidazole; 4. Xenodiagnosis; 5. Serology

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	4
III. JUSTIFICATIVA	8
IV. OBJETIVOS.....	8
IV.1. Objetivo Geral	8
IV.2. Objetivos Específicos	8
V. MATERIAL e MÉTODOS.	9
V.1. Casuística.....	9
V.2. Seleção de Pacientes	9
V.3. Procedimentos	10
V.4. Desfechos.....	11
V.5. Análise Estatística.....	12
VI. RESULTADOS	14
VI.6.1. Avaliação da evolução da parasitemia entre os pacientes tratados	14
VI.6.2. Avaliação da evolução das sorologias.....	14
VI.6.3. Avaliação da frequência de progressão para forma cardíaca	15
VII. DISCUSSÃO	24
VIII. CONCLUSÃO.....	30
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma de atendimento no ambulatório de doença de Chagas do Ipec.....	13
TABELA 1. Características da amostra de 124 pacientes tratados e não tratados com benzonidazol acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz	16
FIGURA 2. Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz tratados com benzonidazol e em um grupo controle.....	17
FIGURA 3 Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz tratados com benzonidazol.....	18
FIGURA 4. Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz no grupo que evoluiu com alterações eletrocardiográficas e no grupo que permaneceu com a forma indeterminada.....	19
FIGURA 5. Diagrama de dispersão demonstrando a evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz em intervalos de tempo de 50 meses, comparando-se pacientes tratados e não tratados com benzonidazol	20
TABELA 2. Comparação dos pacientes que evoluíram para forma cardíaca com aqueles que permaneceram com a forma indeterminada da doença de Chagas, acompanhados no ambulatório do IPEC/Fiocruz.....	21
FIGURA 6. Diagrama representando a distribuição temporal ao longo do período de seguimento dos 18 pacientes que evoluíram com surgimento de alterações eletrocardiográficas, nos grupos de tratados com benzonidazol e controle	22
TABELA 3. Descrição das alterações do ECG, de pacientes não tratados e pacientes tratados com benzonidazol, que evoluíram para forma cardíaca, acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz.....	23

I. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) permanece como uma importante endemia em países latino-americanos, constituindo-se em relevante problema de saúde pública em quinze deles (WHO, 2009). Estima-se entre oito e quinze milhões de pessoas infectadas no continente, das quais aproximadamente dois milhões são brasileiros, e que trinta milhões de pessoas estejam sob risco de infectar-se. Estima-se a incidência anual em cerca de 40.000 casos, uma mortalidade em torno de doze mil indivíduos por ano e que algumas dezenas de milhares sejam precocemente alijadas do processo laborativo (WHO/TDR, 2006).

O Brasil, em 2006, recebeu o Certificado Internacional de interrupção vetorial e por hemotransfusão da DC (Brasil, 2006), tendo sido isto possível graças a mudanças epidemiológicas ocorridas ao longo destas últimas décadas, quando os mecanismos de transmissão se modificaram. Até início dos anos sessenta, a via vetorial respondia pela maioria dos casos, que se concentrava em áreas rurais e predominava nos estados de Minas Gerais, Bahia e Goiás. Em função do êxodo rural ocorrido por conta do modelo de desenvolvimento econômico do país, a doença se urbanizou e a via transfusional passou a ter um importante papel na transmissão da DC nas cidades, em especial nas grandes capitais. Da mesma forma, a transmissão congênita, apesar de nunca ter sido considerada uma questão de saúde pública relevante, também diminuiu, em decorrência do envelhecimento da população feminina e da drástica diminuição da incidência da doença em população infantil (Dias, 2006; Dias, 2009). Esse fato pode ser constatado a partir do consolidado dos inquéritos sorológicos para a DC realizados sistematicamente entre escolares (7-14 anos de idade) de todos os estados endêmicos no período de 1989 a 1999. Nesse consolidado, de 244.770 amostras colhidas, apenas 329 foram positivas, resultando na prevalência média geral de 0,13%. (Brasil, 2010)

Com o sucesso das campanhas de borrifamento de inseticidas nos domicílios rurais e da introdução do controle de qualidade no uso do sangue e de seus componentes nos bancos de sangue, hoje temos um panorama diferente (WHO, 2007; Moncayo, 2007). Atualmente, a via oral responde pela quase totalidade dos casos novos ocorridos na última década e a doença mudou seu eixo geográfico, incidindo na região amazônica e em especial no estado do Pará (Pereira, 2010; Valente, 2009).

A DC é uma zoonose transmitida na natureza dentro de um contexto ecológico, geograficamente bem definido, onde reservatórios e vetores, infectados pelo *Trypanosoma cruzi* (T.cruzi), mesmo na ausência de seres humanos, perpetuam o ciclo. Símios, marsupiais, roedores e lagomorfos, bem como gatos, cães, porcos e cabras se constituem como os principais reservatórios

silvestres e domésticos, respectivamente. Triatomíneos, conhecidos popularmente como “barbeiros”, são vetores da DC e duas espécies, dentre uma centena, são predominantemente responsáveis pela transmissão intradomiciliar em humanos: o *Triatoma infestans* e o *Rhodnius prolixus*, na América do Sul e na América Central/México, respectivamente (Silveira, 2000). Estas condições de transmissão estão presentes da latitude 42°N até latitude 40°S, o que significa que a DC ocorre desde o sul dos Estados Unidos da América até o sul da Argentina (Lisboa, 2009).

O agente etiológico da DC é um protozoário flagelado, o *Trypanosoma cruzi*. Em recente revisão taxonômica foram definidas seis genótipos, distribuídos no continente americano (Zingales, 2009). O parasita é transmitido através do contato de mucosa íntegra ou lesada ou pele lesada com fezes de barbeiros contaminadas, resultantes do repasto sanguíneo no homem de triatomíneos infectados ou pela ingestão acidental destes ou de suas excretas em alimentos contaminados. Fora do ambiente natural, outros mecanismos estão envolvidos na transmissão: transfusão sanguínea; transmissão congênita; acidente ocupacional / laboratorial e transplante de órgãos (Dias, 2009; Brenner, 1987; Villalba, 1992).

A história natural da DC, a partir da infecção primária, se caracteriza por diminuição progressiva da parasitemia e posterior soroconversão em 100% dos casos. Os métodos de detecção direta do parasito são indicados na fase aguda e as provas sorológicas na fase crônica. Pesquisa em sangue periférico, através de esfregaço sanguíneo, com visualização do *T.cruzi* estabelece o diagnóstico definitivo da doença na fase aguda. Hemocultura, xenodiagnóstico (XENO) e mais recentemente a detecção do DNA do parasita usando a PCR (*polymerase chain reaction*), quando positivos, também cancelam o diagnóstico, tanto na fase aguda como crônica, embora nesta última a sensibilidade fique muito aquém da primeira (Abramo, 1980; Cerisola, 1971; Avila, 1991). Os testes sorológicos de imunofluorescência indireta (IFI), de hemoaglutinação (HA) e ELISA são os mais utilizados em laboratórios diagnósticos (Luquetti, 2000; Camargo, 1966; Cerisola, 1962; Voller, 1975).

Na década de oitenta definiu-se que o diagnóstico sorológico da DC somente poderia ser confirmado quando dois testes utilizando métodos diferentes fossem, concomitantemente, reagentes (Camargo, 1986). Especificamente, diretrizes recomendam, em casos de testes sorológicos discordantes, a realização de um terceiro teste ou a repetição dos mesmos, em uma segunda amostra, para confirmar ou excluir o diagnóstico (WHO, 2002)

O diagnóstico da doença é pautado em provas sorológicas de alta sensibilidade, exames parasitológicos de alta especificidade e avaliação clínica-epidemiológica. Estes três aspectos devem ser considerados para confirmação diagnóstica na prática médica.

Sob o ponto de vista clínico, a DC apresenta duas fases distintas: aguda e crônica. Enquanto a primeira se expressa próxima ao momento da infecção, com sintomatologia febril exuberante e sistêmica, fisiopatogenia de caráter inflamatório e altamente responsiva ao tratamento específico com droga trypanossomicida, a segunda ocorre logo após a regressão da fase aguda até décadas após a infecção, com envolvimento predominantemente cardíaco e ou do trato digestivo, podendo ser assintomática em 60% dos infectados. Nesta fase, a fibrose é o principal mecanismo fisiopatogênico.

A fase crônica se constitui em três formas clínicas bem definidas. A primeira é a forma indeterminada (FI), que se caracteriza pela ausência de sintomas e sinais, e onde não se identifica nenhuma alteração aos exames para avaliação cardíaca, do trato gastrointestinal e de qualquer outro órgão. A segunda é a forma cardíaca, que se manifesta através de distúrbios de ritmo e ou condução, disfunção ventricular sem ou com insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos. A terceira é a forma digestiva, esta se apresentando com disfunção na peristalse do esôfago e do intestino, e cursando com manifestações provenientes de megaesôfago e megacólon (Cançado, 1968).

O tratamento da DC e o seu manejo clínico estão direcionados à fase da doença e suas formas clínicas. O tratamento específico, com droga trypanossomicida, é utilizado na fase aguda da doença, na forma congênita e nas eventuais reativações da forma crônica, observadas especialmente em pacientes imunocomprometidos co-infectados com o HIV e em indivíduos imunossuprimidos em função de transplante de órgãos ou de quimioterapia oncológica. Na fase crônica não se indica o tratamento específico, exceto em crianças. Não há na literatura evidências que indiquem de forma mandatória o tratamento etiológico na forma crônica indeterminada, contudo este pode ser oferecido à pacientes adultos jovens ou com infecção recente (período de cinco a doze anos após a infecção inicial). O manejo clínico assume relevante papel nas manifestações de origem cardíaca e ou digestiva (Anonymous, 2005).

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Recentemente comemoraram-se os cem anos da descoberta da doença de Chagas, pelo brilhante e genial médico e cientista Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (Chagas, 1909). Passado um século da identificação da doença, ainda não se tem de fato um medicamento que atue de forma segura e eficaz nas várias apresentações clínicas deste mal. No Brasil, atualmente, o tratamento específico está restrito a uma única droga, o benzonidazol (BZN), desenvolvida e com produção iniciada nos anos sessenta, cujo real e comprovado benefício se restringe à forma aguda e às infecções recentes em crianças e jovens. Portanto, há um enorme número de portadores da DC, na forma crônica, que se encontra em condição desfavorável sob o ponto de vista de um eventual benefício com o tratamento trypanossomicida disponível (Andrade, 1997).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde, disponibiliza o BZN para tratamento da DC, pautada nas diretrizes do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Apesar de a droga estar acessível, o seu uso não é indicado para a maioria dos casos, ou seja, em indivíduos na forma crônica (Anonymous, 2005).

São relativamente recentes os trabalhos que avaliaram a eficácia do tratamento trypanossomicida. Experimentalmente, Andrade e col. demonstraram pela primeira vez regressão de lesões fibróticas inflamatórias em camundongos infectados com *T. cruzi* e tratados com droga trypanossomicida (Andrade, 1991). No contexto clínico, o trabalho de Viotti e col. foi pioneiro em mostrar que pacientes, na forma crônica da doença, tratados com BZN evoluíam melhor do que aqueles não tratados (Viotti, 1994). Porém a indicação do tratamento etiológico é bastante controversa, muito em função da dificuldade que envolve a avaliação de eficácia. Fatores como a baixa parasitemia, a persistência de provas sorológicas positivas, a pobreza de achados clínicos que possam dar suporte a esta avaliação e a necessidade de acompanhamento de longo prazo, se apresentam como limitações significativas. Além disso, o tamanho das casuísticas e os pouquíssimos ensaios clínicos randomizados e duplos-cegos reforçam esta dificuldade.

Outra questão relevante, no que tange o tratamento específico da DC, é o critério de cura. Considera-se não somente um critério, mas sim três: o sorológico, o parasitológico e o clínico. Entende-se por critério sorológico a soroconversão, condição esta identificada pela não reatividade das provas sorológicas para DC, que antes do tratamento apresentavam-se reagentes. O critério parasitológico, por sua vez, é definido pela ausência da identificação do parasito ou seu DNA nas

amostras de sangue. Já os critérios clínicos levam em consideração aspectos evolutivos relacionados à progressão da forma indeterminada para a forma cardíaca, bem como a progressão da própria cardiopatia. Ou seja, o tratamento específico teria impacto na evolução da doença, prevenindo ou retardando o desenvolvimento de formas clínicas definidas nestes pacientes, independentemente da cura sorológica ou parasitológica, quando comparados a pacientes não tratados (Gontijo, 1999).

A indicação de tratamento específico na forma crônica da doença de Chagas, sob a ótica de benefícios evolutivos clínicos, ainda permanece controversa. Entende-se como tratamento específico na doença de Chagas o uso de medicamento que tenha ação trypanossomicida, ou seja, que atue diretamente no agente etiológico, o *T.cruzi*. Baseando-se em requisitos da OPAS/OMS, esta droga deveria apresentar as seguintes atribuições: proporcionar cura parasitológica em casos agudos e crônicos, ser efetiva em dose única diária ou em poucas doses, ter custo acessível, não apresentar efeitos colaterais significativos, não induzir resistência e não necessitar ambiente hospitalar para seu uso (OPAS/OMS, 1998).

Três anos após a descoberta da doença, iniciaram-se os primeiros estudos *in vivo* com o objetivo de identificar drogas com ação trypanossomicida. Mayer e Rocha Lima experimentaram o uso de arsênico, fucsina, tártaro emético e mercúrio, todos eles sem resultados favoráveis, e o próprio Carlos Chagas constatou e ratificou a inexistência de drogas eficazes para o tratamento da doença (Mayer e Lima, 1912; Mayer e Lima, 1914; Chagas, 1935).

Na tentativa de tratar a doença, foram utilizadas algumas drogas da prática clínica, entre elas antibióticos, antifúngicos e antimaláricos, tendo sido estes estudos sumarizados por Coura e Silva (Coura e Silva, 1961). Somente após observações experimentais consistentes de Pakchanian e Brenner foram tratados os primeiros pacientes com doença de Chagas (Pakchanian, 1957; Brenner, 1961). Ferreira, em casos agudos, e Coura, em casos crônicos, utilizaram um derivado de nitrofurano chamado Furacin, obtendo 50% e 20% de cura parasitológica, respectivamente (Ferreira, 1961; Coura, 1961; Coura, 1962). Posteriormente, Cançado realizou ensaio terapêutico com a mesma droga não obtendo cura parasitológica em nenhum caso (Cançado, 1964).

Somente nos anos 60 e 70 surgiram duas novas drogas que, de fato, se mostraram eficazes trypanossomicidas: o nifurtimox e o benzonidazol (Bock, 1969; Richle, 1973). Com resultados expressivos na fase aguda, em infecções crônicas recentes (leia-se crianças até 12 anos) e infecção congênita (Bocca-Tourres, 1969; Rubio, 1969; Rassi, 1971), estes dois medicamentos se constituíram como base para ensaios terapêuticos na fase crônica tardia da doença de Chagas

(Schenone, 1969; , Schenone, 1981; Cerisola, 1977; Prata, 1975; Ferreira, 1976 Cançado, 1969; Cançado, 1975).

Na década de oitenta, Brenner estudou drogas usadas para tratar outras doenças, destacando-se o cetoconazol e o alopurinol (Brener, 1984), porém, em avaliações clínicas subsequentes, estas não se sustentaram como drogas que efetivamente pudessem ser usadas com a mesma eficácia do nifurtimox e do BZN. (Lauria-Pires, 1998; Apt, 1998). Posteriormente, outros ensaios contribuíram para o conhecimento sobre o benefício do tratamento específico. Macedo, Ferreira e Viotti divulgaram resultados positivos sobre a parasitemia, sobre a sorologia e sobre a progressão da cardiopatia, respectivamente (Macedo, 1987; Ferreira, 1990; Viotti, 1994). Andrade, Coura e Sosa-Estani, utilizando BZN em estudos randomizados, ampliaram o conhecimento da eficácia do tratamento em fase crônica (Andrade, 1996; Coura, 1997; Sosa-Estani, 1998).

Nos últimos 10 anos, trabalhos de caráter eminentemente prospectivos, todos utilizando BZN em formas crônicas, foram realizados por Lauria-Pires e Gallerano em 2000, Streiger em 2004, Viotti e de Castro em 2006, Fabbro em 2007 e Lana em 2009.

Duas revisões sistemáticas sobre o uso de BZN para tratamento da doença de Chagas foram realizadas até o presente momento. Bern e, mais recentemente, Pérez-Molina encontraram tão somente quatro e nove trabalhos respectivamente, que atendiam aos critérios previamente definidos. O primeiro selecionou ensaios randomizados e o segundo ensaios tanto randomizados como observacionais (Bern, 2007; Perez-Molina, 2009).

Na revisão sistemática de Perez-Molina foram incluídos nove estudos originais, longitudinais, com pacientes na forma crônica, em uso de BZN e grupo controle, e com desfecho primário definido como: resposta parasitológica, sorológica e ou clínica. Dos três estudos randomizados, somente um envolvia população adulta cujo desfecho, avaliado pelo XENO, era parasitológico. Entre os seis estudos observacionais, cinco eram com adultos e apresentavam desfechos diferentes: 1 com hemocultura; 1 com PCR; 1 com PCR e sorologia; e dois com sorologia e progressão de doença.

A análise da informação disponível mostra que a eficácia do tratamento da infecção crônica tardia é duvidosa. Esta incerteza é maior nos indivíduos assintomáticos e naqueles acima de 50 anos, onde o risco-benefício do tratamento não parece ser favorável. Embora os dados apontem para o efeito benéfico, este pode ser marginal, além de que toda a informação acerca do tratamento na fase crônica tardia provém de estudos, basicamente, não randomizados.

Atualmente está em curso o ensaio clínico BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*) que tem como objetivo primário avaliar se a terapêutica trypanossomicida com BZN reduz a mortalidade e a morbidade cardíaca em portadores de miocardiopatia chagásica (Marin-Neto, 2009). No momento este é o único ensaio clínico registrado no *Clinical Trials Database* que avalia eficácia do BZN com desfecho clínico. (BENEFIT, 2010).

Uma das questões relevantes na interpretação dos resultados desses trabalhos é a padronização dos critérios de avaliação no tratamento específico, conforme proposto por Cançado e definido em encontro de especialistas promovido pelo Ministério da Saúde e promovido pela OPAS/OMS (Cançado, 1981; Luquetti, 1997; OPAS/OMS, 1998).

Verifica-se também que os resultados obtidos podem variar de acordo com a fase da doença, com o tempo de tratamento e a dose utilizada, com a idade e a procedência geográfica dos pacientes (Coura, 2002). Além disso, o uso de diferentes protocolos de avaliação, que por sua vez incluem diferentes desfechos, contribui para a controvérsia da indicação do tratamento específico na doença de Chagas crônica (Bahia, 2005).

Atualmente, a organização não governamental *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi), dedica-se ao desenvolvimento de novas drogas trypanossomicidas que possam atuar eficazmente na forma crônica da DC (Ribeiro, 2009). O DNDi junto com os *Médicos sem Fronteiras* também tem tido atuação emblemática em países latino americanos, em especial na Bolívia, Guatemala e Honduras. Nestes países, a experiência de tratamento em larga escala com benzonidazol em crianças e adolescentes foi publicada recentemente, evidenciando resultados totalmente díspares, por não dizer opostos. Enquanto na Bolívia a taxa de cura, baseado na negatificação da sorologia, foi de 5,4%, na Guatemala foi de 58,1% e em Honduras de 87,1%, reforçando o conceito da procedência geográfica dos pacientes como elemento importante na avaliação do tratamento (Yun, 2009)

Definitivamente, não encontramos na revisão bibliográfica nenhum trabalho consistente que dê evidências concretas a favor ou contra o tratamento específico na forma indeterminada da DC.

III. JUSTIFICATIVA

Mediante a relevância do assunto e em função da escassez de trabalhos que abordam a questão do tratamento específico na forma crônica da DC, esperamos com esta investigação mostrar a experiência do Ipec neste assunto e ter uma percepção se esses pacientes apresentaram algum benefício com as condutas clínicas adotadas até então. A proposta deste trabalho é tentar contribuir para o conhecimento do real benefício que o tratamento específico com BZN possa trazer, quando utilizado em pacientes com DC em sua forma crônica indeterminada. Portanto, fazemos a seguinte pergunta: **PACIENTES NA FORMA CRÔNICA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS SE BENEFICIAM COM O TRATAMENTO ESPECÍFICO COM BENZONIDAZOL?**

IV. OBJETIVOS

IV. 1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito do tratamento trypanossomicida com BZN em pacientes portadores de doença de Chagas na forma crônica indeterminada.

IV. 2 Objetivos Específicos

- Acompanhar a parasitemia de pacientes tratados com BZN.
- Comparar a evolução sorológica de pacientes não tratados e tratados com BZN.
- Comparar a progressão da doença de Chagas, através do surgimento de alterações eletrocardiográficas, entre pacientes não tratados e tratados com BZN.

V. MATERIAL e MÉTODOS

V.1 Casuística

Para realização deste estudo foram identificados, no banco de dados da coorte de pacientes com DC do Ipec, 128 pacientes que fizeram uso de BZN no período de 01/08/1987 a 20/04/2000. Destes, 62 foram incluídos para o estudo, todos com DC na FI. Outros 62 foram incluídos como controles não tratados, todos também na FI. Ambos grupos foram acompanhados ambulatorialmente no período que variou de 01/08/1987 a 25/09/2009.

V.2 Seleção de Pacientes

A amostra do estudo foi composta de pacientes que se encontravam na forma crônica indeterminada, definida através de exame eletrocardiográfico realizado pela rotina clínica da época, e que tivessem seguido o fluxograma de atendimento do ambulatório de doença de Chagas do Ipec (Figura 1).

O grupo de tratados foi composto por pacientes que, após o diagnóstico realizado no Ipec, foram submetidos a tratamento trypanossomicida com BZN, e que tivessem realizado ECG, sorologia e XENO em pelo menos duas ocasiões: no pré tratamento e no pós tratamento.

O grupo controle foi composto por pacientes não tratados com BZN, ou qualquer outra droga de ação trypanossomicida, e que tivessem realizado ECG e sorologia em duas ocasiões: no início do acompanhamento e na última avaliação ambulatorial, desde que houvesse um intervalo mínimo de um ano entre estas. Este grupo não realizou XENO.

Foram critérios de exclusão: i) os pacientes que não realizaram os exames em avaliação pelo menos em duas ocasiões consecutivas; ii) os pacientes que durante o período de seguimento foram considerados falso positivos, ou seja, que foram equivocadamente diagnosticados como portadores de DC antes do tratamento; iii) os pacientes que apresentavam co-infecção com HIV ou Hepatite B/C; iv) os pacientes que apresentavam cardiopatia de outra natureza, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica e ou diabetes mellitus; v) pacientes que fizeram uso irregular da medicação ou que suspenderam o tratamento antes de completar 30 dias de uso em função de reação adversa; vi) os pacientes que tinham história de tratamento prévio com BZN ou que foram retratados durante o acompanhamento no Ipec; vii) os pacientes que fizeram parte do ensaio clínico BENEFIT.

V.3 Procedimentos

Os procedimentos envolvidos na rotina clínica do atendimento de pacientes com DC foram os seguintes:

O paciente recebia o diagnóstico sorológico como sendo ou não sendo portador de infecção por *T. cruzi*. Caso não houvesse impedimentos para o paciente fazer o seguimento no Ipec, este tinha um registro aberto e passava a consultar regularmente no ambulatório de DC. Na primeira consulta médica, o paciente era submetido à avaliação eletrocardiográfica e caso se constatasse que este apresentava a forma indeterminada e tivesse até 39 anos de idade, os riscos e potenciais benefícios do tratamento trypanossomicida com BZN eram discutidos com o paciente e o tratamento ofertado.

Caso concordasse, o paciente iniciava o uso de BZN em dois possíveis esquemas: em uma fase inicial da coorte, o tratamento estabelecido seguia as normas vigentes para o tratamento de DC, com dose de 5mg/Kg/dia, máxima de 600mg/dia, por 30 a 60 dias. Em um segundo momento, o tratamento foi estabelecido com dose fixa de BZN 200mg/dia, mantida por tempo superior ao tratamento padrão, acima de 30 a 60 dias, a fim de tentar reduzir os efeitos colaterais da droga. O tempo de tratamento variou de no mínimo 30 dias a no máximo 190 dias, com média em torno de 60 dias. Este tempo dependia da tolerância e da adesão do paciente.

Antes do tratamento, o paciente realizava sorologia, XENO e ECG e, logo após o tratamento, repetia a sorologia e o xenodiagnóstico, sendo este último somente repetido se tivesse sido previamente positivo. Preconizava-se a partir deste momento que a sorologia e o ECG fossem realizados, para cada paciente, uma vez por ano. O paciente não tratado, a partir da primeira avaliação, também realizava sorologia e ECG uma vez por ano, porém não era submetido ao xenodiagnóstico.

Durante o tratamento foram identificadas eventuais reações adversas ao BZN. Caso estas se apresentassem de forma mais intensa, o tratamento era interrompido. Não se empregou metodologia específica para avaliar adesão do paciente, e partiu-se do princípio que somente a informação dada pelo paciente era suficiente para caracterizar ou não o uso correto do BZN.

O xenodiagnóstico, tanto no pré como no pós-tratamento, foi realizado pelo Laboratório de Doenças Parasitárias do Departamento de Medicina Tropical do IOC. Inicialmente utilizou-se o xenodiagnóstico direto, no período de 1987 a 1994, e posteriormente o xenodiagnóstico indireto, no período de 1995 a 2003. Ambos os métodos seguiram as recomendações de Cerisola, 1974.

A sorologia foi o método laboratorial utilizado para a confirmação diagnóstica da doença de Chagas crônica. Considerou-se adequada a realização de duas metodologias em paralelo

na mesma amostra. Foram utilizadas a técnica de ELISA convencional e a da IFI. Dois testes concordantes positivos definiram o diagnóstico. Estes exames foram realizados inicialmente, no período de 1987 a 1994, pelo Laboratório de Imunopatologia do Departamento de Bioquímica e Biologia Celular do IOC, utilizando *kits* de Biomanguinhos/Fiocruz, e posteriormente, no período de 1995 a 2009, pelo Laboratório de Imunodiagnóstico do Ipec, utilizando *kits* comerciais de várias marcas registradas na Agência Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA). Todos os testes foram realizados conforme as instruções dos fabricantes.

A análise do ECG foi feita de forma cega, sem conhecimento da clínica ou de outros exames complementares, pelo setor de ECG do ambulatório do Ipec. Todos os laudos até 1998 foram realizados, exclusivamente, por um único médico cardiologista, e somente a partir desta data, com a participação de outros dois cardiologistas, os laudos passaram a ser revistos, sendo os discordantes resolvidos por consenso. A metodologia utilizada baseou-se no código de Minnesota, modificado para doença de Chagas, que padroniza a interpretação do ECG (Maguire, 1987).

V.4 Desfechos

- Avaliação da Parasitemia de pacientes tratados com BZN, entendendo-se por avaliação da parasitemia a detecção do *T.cruzi* através do XENO realizado em amostras sanguíneas de pacientes tratados, antes e após o tratamento, considerando como positivo a detecção do *T.cruzi* e como negativo a não detecção do *T.cruzi*.
- Comportamento Sorológico de pacientes não tratados e tratados com BZN, entendendo-se por comportamento sorológico na DC a intensidade das reações sorológicas, ou seja, o valor da titulação identificada nos pacientes tratados e não tratados, registrando seu eventual aumento, diminuição ou negatificação. O método utilizado para esta avaliação foi a IFI, cujas diluições padrão apresentam os seguintes títulos: zero; 40; 80; 160; 320; 640 e 1280.
- Progressão da DC entre pacientes não tratados e tratados com BZN, entendendo-se por progressão de doença aparecimento de alteração no ECG, que não se observava no ECG anterior. Para definir qual alteração do ECG era relevante foram considerados os seguintes achados: Alteração Primária de Repolarização Ventricular (APRV); Bloqueio de Ramo Direito de 1º grau (BRD1); Bloqueio de Ramo Direito de 2º grau (BRD2); Bloqueio de Ramo Direito de 3º grau (BRD3); Hemibloqueio Anterior Esquerdo (HBAE); Bloqueio Átrio Ventricular de 1º grau (BAV1); Extra-sístole Supra Ventricular (ESSV) isolada; Extra-sístole Ventricular (EV) isolada, Bloqueio de Ramo

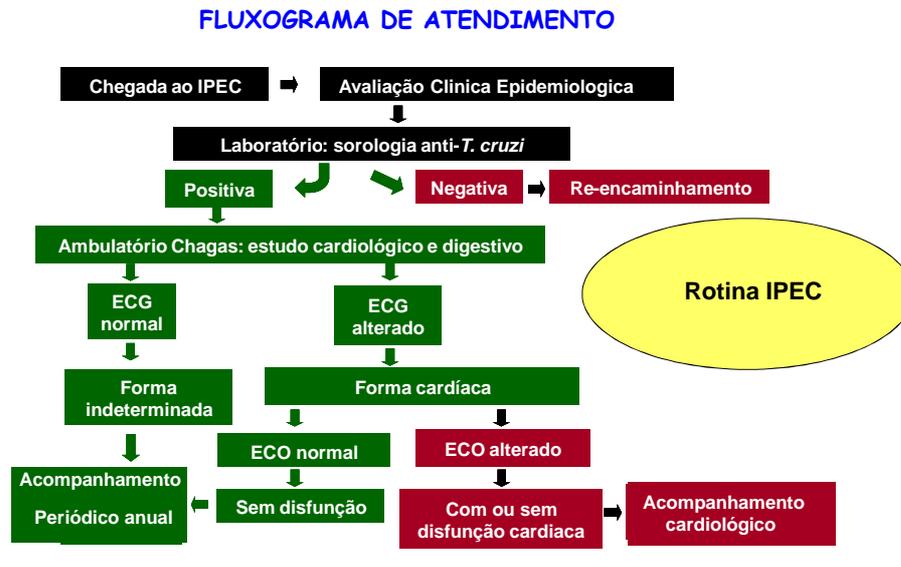
Esquerdo (BRE), Zona Eletricamente Inativa (ZEI) e Bradicardia Sinusal (BRADI) apresentando < 50 bpm. Para definir se o ECG apresentava critérios de progressão de doença não foram consideradas as seguintes alterações isoladas: ESSV e EV.

V.5 Análise Estatística

Este estudo pode ser considerado como um quase-experimento, retrospectivo, com apuração de dados já registrados em prontuários médicos.

A estratégia de análise foi baseada em dois aspectos. No primeiro, foram aferidas medidas brutas de risco para comparação nos dois grupos, de tratados e não tratados. No segundo, foram aferidas medidas ajustadas por variáveis que potencialmente modificam o efeito da intervenção: sexo; idade e naturalidade.

Os dados foram analisados e os gráficos construídos no software SPSS. As médias das variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de Student e as proporções das variáveis categóricas com o teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher. O nível de significância foi estipulado em 5%.



25

Figura 1. Fluxograma de atendimento no ambulatório de doença de Chagas do Ipec

VI. RESULTADOS

Na tabela 1. estão sumarizadas as características de ambos grupos estudados: sorologia inicial; idade; sexo; naturalidade e tempo de acompanhamento na avaliação da evolução parasitológica, sorológica e eletrocardiográfica.

- **Avaliação da evolução da parasitemia entre os pacientes tratados.**

No grupo tratado com BZN, todos os 62 pacientes realizaram xenodiagnóstico antes do tratamento, observando-se 32 pessoas com exames positivos (51,6%). Após o tratamento, apenas um destes pacientes permaneceu positivo (3,12%).

- **Avaliação da evolução das sorologias.**

Para comparação da evolução dos títulos sorológicos, os grupos de pacientes tratados e não tratados foram observados por $88,7 \pm 49,6$ meses e $140,9 \pm 47,8$ meses, respectivamente. Após conversão dos títulos de diluição sorológicos para valores em uma escala linear na qual o valor 1 representa a diluição de 1:40 e o valor 6 a diluição de 1:1280, observou-se que os pacientes tratados evoluíram com uma redução significativa dos títulos (média de 4,07 no pré-tratamento e de 2,85 ao fim do acompanhamento, $p < 0,001$), redução esta que não foi observada entre os não tratados (4,22 no início do acompanhamento e 4,11 ao término do seguimento, $p = 0,503$) (Figura 2). Entre os 62 pacientes tratados, três evoluíram com negatificação da sorologia logo após o tratamento e dois evoluíram com negatificação mantida da sorologia até o final do acompanhamento (um apresentava título inicial de 1:160 e idade de 28,1 anos, o outro tinha título inicial de 1:640 e idade de 37,4 anos). Não houve nenhum caso de negatificação dos exames sorológicos entre os pacientes não tratados. A Figura 3 demonstra a evolução dos títulos sorológicos no grupo de pacientes tratados, incluindo a comparação das médias dos títulos obtidos antes e logo após o tratamento, em um período de, em média, 7,12 meses. Evidencia-se uma queda rápida e significativa nestes títulos de, em média, uma diluição (4,10 para 3,01). Estes títulos mantêm-se reduzidos em relação aos títulos pré-tratamento e estáveis após um período de, em média 88,7 meses. Não foi observada relação entre a evolução dos títulos sorológicos ou os títulos sorológicos iniciais e o surgimento de alterações eletrocardiográficas (figura 4), assim como entre estes títulos e a naturalidade dos pacientes. Entretanto, uma interessante tendência foi observada. Embora quando comparados aos títulos observados antes da terapia específica os títulos sorológicos pós-tratamento apresentem redução significativa, estes últimos apresentam – após a redução inicial – uma tendência de elevação com o passar do tempo, após 100 a

150 meses de acompanhamento, como demonstrado na Figuras 5. Esta tendência de redução inicial e elevação posterior parece não ocorrer no grupo não tratado.

- **Avaliação da frequência de progressão para forma cardíaca através do surgimento de alterações eletrocardiográficas.**

Conforme demonstrado na Tabela 2, para determinação da frequência de surgimento de alterações eletrocardiográficas durante o período de seguimento, os grupos de pacientes tratados (n=62) e não tratados (n=62) foram observados por, em média, $118,3 \pm 61,7$ meses (7333,7 pacientes-meses) e $144,51 \pm 49$ meses (8959,9 pacientes-meses), respectivamente. Os diferentes períodos de seguimento observados nos dois grupos, e para cada paciente individualmente, levaram à necessidade de determinação da densidade de incidência de surgimento de alterações eletrocardiográficas, através do cálculo de pacientes-meses.

As alterações eletrocardiográficas apresentadas ao longo do seguimento foram:

APRV (n=2); BAV1 (n=1); HBAE; BRD1 (n=2); BRD3 (n=1); APRV + BRD3 (n=1); APRV + BRE1 (n=1); APRV + EV (n=2); BRD3 + HBAE (n=1); BRD1 + ESSV (n=1); BRD1 + EV (n=1); HBAE + EV (n=1); APRV + BRADI + HBAE (n=1); BAV1 + BRADI + EV (n=1) e BRADI + BRD3 + HBAE (n=1) (Tabela 3).

Como apresentado na Tabela 1, os grupos de pacientes tratados e não tratados eram homogêneos quanto ao sexo e à naturalidade. Observou-se que os pacientes tratados eram algo mais jovens que aqueles não tratados, porém isto não influenciou o tratamento. A frequência de surgimento de alterações eletrocardiográficas foi de 8/62 (12,9%) no grupo tratado e 10/62 (16,1%) no grupo não tratado ($p = 0,400$), com densidades de incidência de 1,09 / 1000 pacientes-meses e 1,11 / 1000 pacientes-meses nestes dois grupos, respectivamente (risco relativo = 0,98).

A Figura 6 demonstra, individualmente, o momento no curso do seguimento, em que são observadas as alterações eletrocardiográficas nos grupos de pacientes tratados e não tratados. Observam-se os 8 pacientes do grupo tratado que evoluíram com surgimento de alterações eletrocardiográficas, notando-se que estas alterações foram detectadas entre 50 e 240 meses de acompanhamento. Como demonstrado na Tabela 2, não foi observada relação entre a evolução para piora eletrocardiográfica e as variáveis idade ($35,2 \pm 9,6$ entre os que evoluíram para este desfecho e $34,8 \pm 6,7$ entre os que não evoluíram), sexo ou naturalidade.

Tabela 1. Características da amostra de 124 pacientes tratados e não tratados com benzonidazol

<i>Características</i>	<i>Pacientes tratados com benzonidazol (n = 62)</i>	<i>Pacientes não tratados (n = 62)</i>	p-valor
Sorologia inicial*	4,00 ± 1,87	4,23 ± 1,16	0,735
Idade	33,21 ± 8,4	36,51 ± 5,01	0,009
Sexo (n [%] sexo masculino)	41 (66,1)	35 (56,5)	0,269
Naturalidade			
Minas Gerais, Bahia ou Goiás, n (%)	31 (50)	34 (54,8)	
Pará ou Nordeste exceto Bahia, n (%)	18 (29)	19 (30,6)	
Rio de Janeiro, São Paulo, n (%)	8 (12,9)	4 (6,5)	0,683
Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso do Sul ou Bolívia, n (%)	5 (8,1)	5 (8,1)	
Tempo de acompanhamento (evolução eletrocardiográfica)			
Meses (média ± desvio padrão)	118,3 ± 61,7	144,5 ± 49	0,001
Pacientes-meses	7333,7	8959,9	
Tempo de acompanhamento (evolução sorológica)			
Meses (média ± desvio padrão)	88,7 ± 49,6	140,9 ± 47,8	< 0,001
Tempo de acompanhamento (evolução parasitológica, xenodiagnóstico)			
Meses (média ± desvio padrão)	14,6 ± 5,05	Não realizado**	-

acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz.

* Após conversão dos títulos de diluição sorológicos para valores em uma escala linear na qual o valor 1 representa a diluição de 1:40 e o valor 6 a diluição de 1:1280; ** não foram realizados xenodiagnósticos no grupo não tratado.

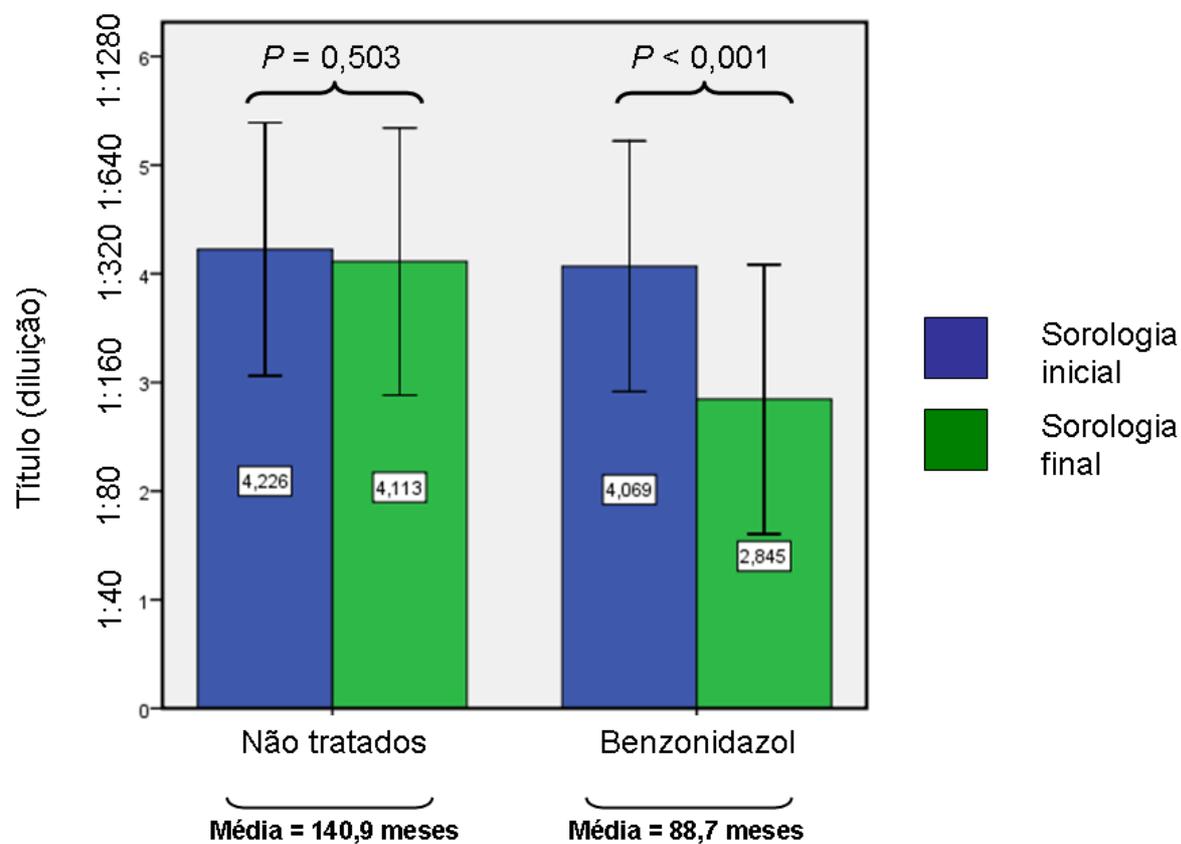


Figura 2. Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz tratados com benzonidazol e em um grupo controle.

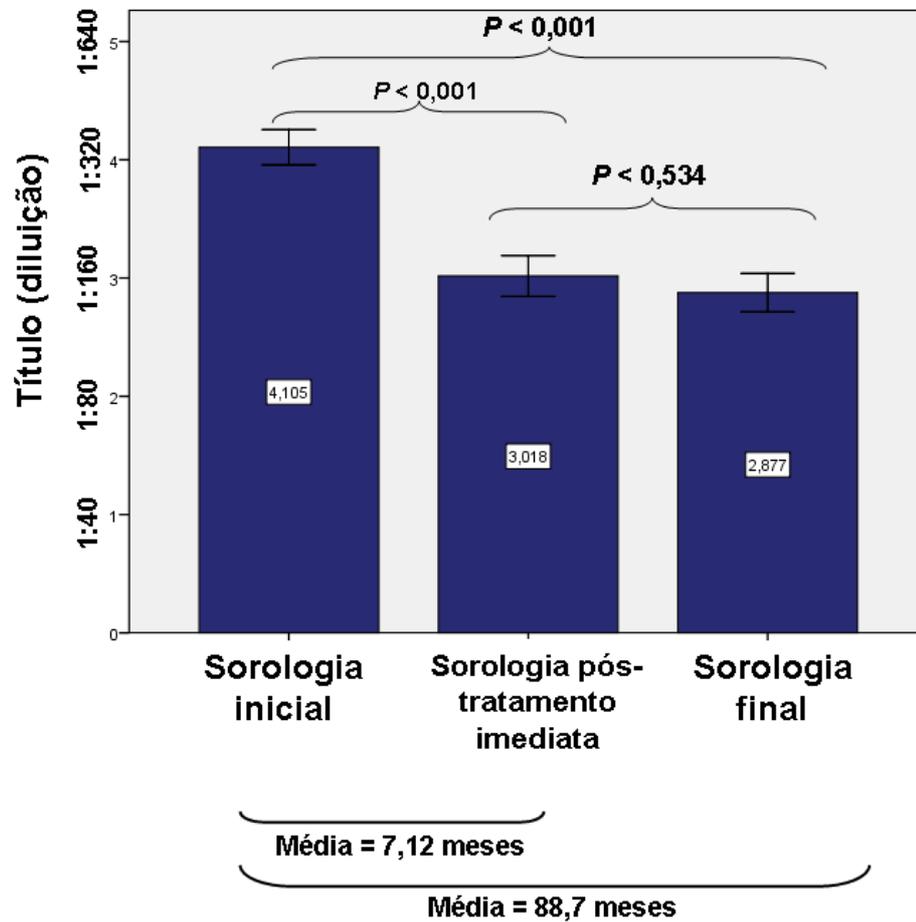


Figura 3. Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz tratados com benznidazol.

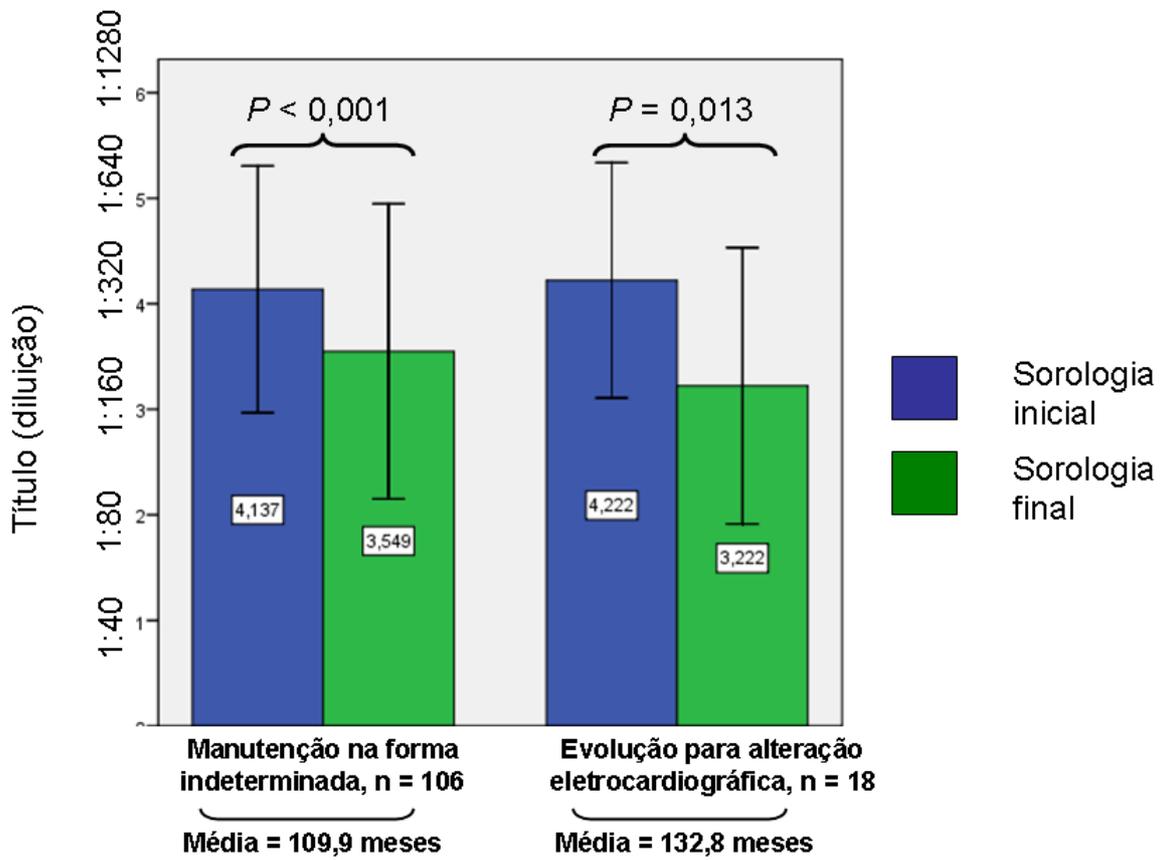


Figura 4. Evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz no grupo que evoluiu com alterações eletrocardiográficas e no grupo que permaneceu com a forma indeterminada.

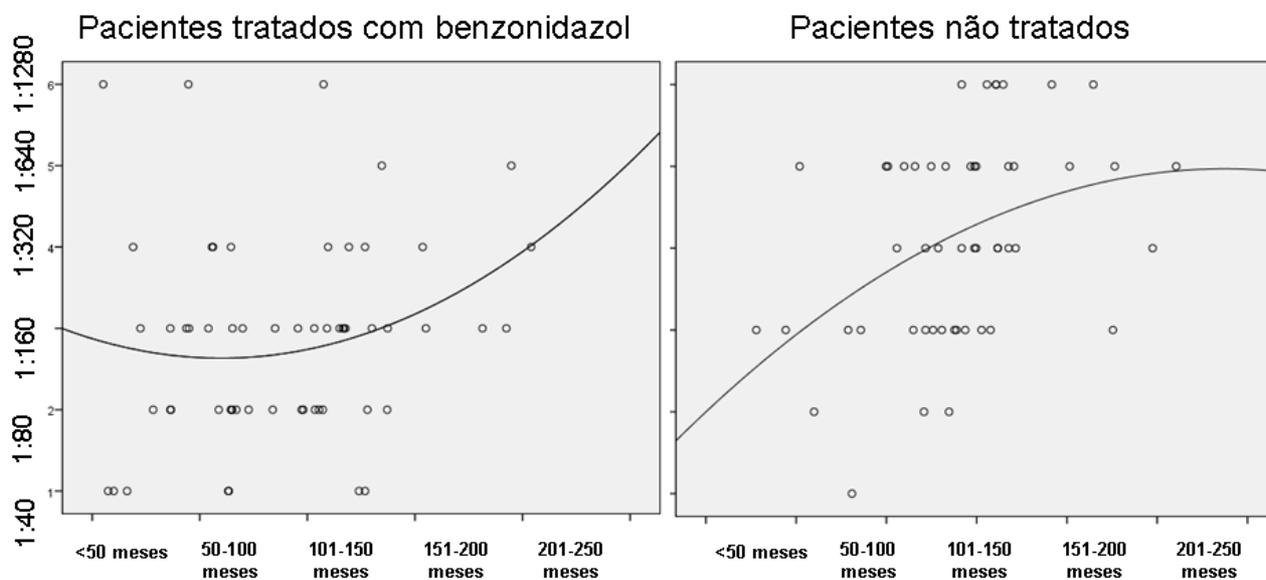


Figura 5. Diagrama de dispersão demonstrando a evolução dos títulos sorológicos em pacientes com doença de Chagas acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz em intervalos de tempo de 50 meses, comparando-se pacientes tratados com benzonidazol e não tratados.

Tabela 2. Comparação dos pacientes que evoluíram para forma cardíaca com aqueles que permaneceram com a forma indeterminada da doença de Chagas, acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz.

<i>Variáveis</i>	<i>Evolução com surgimento de alterações eletrocardiográficas (n = 18)</i>	<i>Manutenção na forma indeterminada (n = 106)</i>	p-valor
Idade	35,2 ± 9,6	34,8 ± 6,7	0,824
Sexo			
Masculino, n (%)	12 (14,5)	64 (85,5)	0,613
Feminino, n (%)	6 (12,5)	42 (87,5)	
Sorologia inicial, média ± desvio padrão*	4,22 ± 1,11	4,09 ± 1,19	0,672
Naturalidade			
Minas Gerais, Bahia ou Goiás, n (%)	8 / 65 (12,3)	57 / 65 (87,7)	0,149
Pará ou Nordeste exceto Bahia, n (%)	9 / 37 (24,3)	28 / 37 (75,7)	
Rio de Janeiro, São Paulo, n (%)	0 / 12 (0)	12 / 12 (100)	
Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso do Sul ou Bolívia, n (%)	1 / 10 (10)	9 / 10 (90)	
Tratamento			
Sim	8 / 62 (12,9)	54 / 62 (87,1)	0,400
Não	10 / 62 (16,1)	52 / 62 (83,9)	

* Após conversão dos títulos de diluição sorológicos para valores em uma escala linear na qual o valor 1 representa a diluição de 1:40 e o valor 6 a diluição de 1:1280

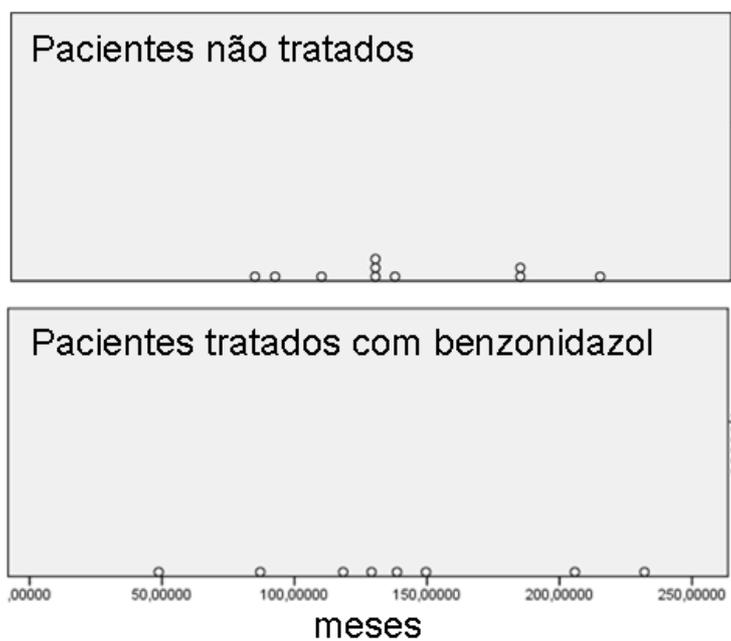


Figura 6. Diagrama representando a distribuição temporal ao longo do período de seguimento dos 18 pacientes que evoluíram com surgimento de alterações eletrocardiográficas, nos grupos de tratados com benzonidazol e controle.

Tabela 3. Descrição das alterações do ECG, de pacientes não tratados e pacientes tratados com benzonidazol, que evoluíram para forma cardíaca, acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz.

PACIENTES NÃO TRATADOS	PACIENTES TRATADOS
1. BRADI + BRD3 + HBAE	1. APRV + BRD3
2. BRADI + HBAE + APRV	2. APRV + EV
3. BRADI + BAV1 + EV	3. BRD1 + ESSV
4. BRD3 + HBAE	4. BRD3
5. HBAE + EV	5. HBAE
6. APRV + EV	6. APRV
7. APRV + BRE1	7. BRD1
8. BRD1 + EV	8. BRD1
9. BAV1	
10. APRV	

VII. DISCUSSÃO

Conforme mencionado no trabalho, a avaliação de eficácia de tratamento com droga trypanossomicida na DC é composta de três abordagens.

A primeira delas é a avaliação parasitológica que, neste trabalho, foi mensurada pelo XENO. Cançado já apresentava as bases para avaliação do tratamento específico da DC segundo a parasitemia (Cancado, 1973), porém este método só passou a ser utilizado rotineiramente após sua padronização (Cerisola, 1974). Contudo, o XENO deixou de ser usado isoladamente para avaliação de eficácia terapêutica em função de sua baixa sensibilidade diagnóstica, pela constatação que ao longo do curso da doença, mesmo quando repetido sistematicamente, podia permanecer negativo, e por evidências de que pacientes que apresentam XENO negativo, pós tratamento, podiam apresentar PCR positiva (Cancado, 1997; Brenner, 1973; Britto, 1995).

Porém, trabalhos demonstram que este método pode ser utilizado para avaliação de parasitemia, configurando-se em um excelente marcador de controle pós tratamento específico. Coura (1997), aplicando XENOs em pacientes após uso de BZN, detectou xenopositividade em 1,8% deles, enquanto no grupo que recebeu placebo foi de 34,3%. Lauria-Pires (2000) obteve 6,6% de xenopositividade em pacientes tratados e 10,9% em controles não tratados. Castro (2006) realizando hemoculturas identificou positividade de 11,1% em tratados e 53,8% em não tratados. Fabbro (2007) evidenciou 100% de xenonegatividade em pacientes tratados.

Na nossa amostra de 62 pacientes, a xenopositividade pré tratamento foi de 51,6%, mais alta que a descrita na literatura, que varia de 28% a 35% (Salgado, 1969). Isto, em parte, deve-se a aplicação do XENO indireto, a partir de 1995, em substituição ao direto, que aumenta a xenopositividade (Pineda, 1998) e, por outro lado, em função da técnica empregada para leitura das lâminas, que não utiliza a prática de trabalhar com *pool* de triatomíneos, e sim de analisá-los individualmente.

Em nossa avaliação, após tratamento com BZN, dos 32 pacientes que apresentavam xenopositividade, somente 1 deles manteve o XENO positivo. Levando em consideração toda a amostra de 62 pacientes tratados, a xenopositividade pós tratamento foi de 1,61%, equivalente ao achado de Coura, que foi de 1,8%.

O único caso cuja parasitemia continuou sendo detectada, mesmo após o tratamento, indica ineficácia terapêutica do BZN e pode significar resistência do *T. cruzi* a esta droga (Brenner, 1976).

A segunda abordagem que visa avaliar eficácia terapêutica é a sorológica. É sabido que o mecanismo imunológico que atua na relação entre o hospedeiro e o parasito possui papel fundamental na manutenção da resposta imune na DC. Os anticorpos detectados pelas provas sorológicas podem tanto indicar a presença do parasito íntegro e viável bem como somente seus componentes antigênicos isolados, não necessariamente expressando infecção (Andrade, 1991).

Parasitemias persistentemente negativas por tempo prolongado e sorologias negativas pós tratamento têm sido definidas por alguns autores como critério de cura na DC (Cançado, 1997). Portanto, a persistência da positividade das reações sorológicas após o tratamento pode ter duas interpretações. Ou os pacientes não foram curados parasitologicamente ou a presença de células de memória e ou de restos parasitários estariam mantendo a anticorpo-gênese (Brenner, 1997).

Um dos objetivos deste trabalho foi verificar se os títulos das sorologias de pacientes, com DC na FI, submetidos a tratamento com BZN e comparados com grupo controle, diminuem ou soronegativam ao longo do tempo.

Os nossos resultados demonstraram diferenças significativas na evolução da curva sorológica de pacientes tratados e não tratados. Observou-se em tratados diminuição de títulos na IFI, com queda média de 1,2 diluição, 3 casos de negatificação sorológica logo após o tratamento (4,8%) e 2 no final do acompanhamento (1,61 %). Em não tratados não ocorreu nenhuma soronegativação e a diminuição dos títulos, na média, não foi observada. A diminuição de títulos nos tratados ocorreu logo após o término do tratamento, mantendo-se relativamente estável até o final do acompanhamento. Estes achados são parcialmente corroborados por vários autores: Viotti (1994), em estudo retrospectivo, analisando um grupo de 110 pacientes tratados (56 com FI) e 50 pacientes não tratados (11 com FI) verificou soronegativação em 19,1% e 6%, e diminuição de títulos em 36,4% e 28%, respectivamente; Lauria-Pires (2000) em trabalho prospectivo randomizado verificou, em 45 tratados e 46 não tratados, 1 e 2 casos de soronegativação respectivamente; Cançado (2002), em estudo de seguimento clínico analisando um grupo de 113 pacientes tratados (41 com FI) verificou diminuição de títulos em 24,39% e somente uma soronegativação; Viotti (2006), em estudo prospectivo não randomizado, analisando 218 pacientes tratados (145 com FI) e 212 não tratados

(137 com FI) verificou soronegativação em 15% e 6% respectivamente; Fabbro (2007) analisou 27 pacientes com FI tratados e 57 não tratados, tendo verificando soronegativação em 33% e diminuição de títulos em 22% dos tratados, enquanto no grupo de não tratados não foi verificado nenhuma mudança de títulos; Lana (2009) analisou, em região endêmica sem transmissão vetorial ativa, 16 pacientes com FI verificando diminuição de títulos em 25% e nenhuma soronegativização.

Não encontramos na literatura nenhum trabalho que comparasse resposta sorológica que ocorre imediatamente após o tratamento com a resposta anos após o término deste. Da mesma forma os nossos resultados não se reproduziram integralmente nos trabalhos supracitados, já que comparativamente temos pouca negativação sorológica cursando com muito mais diminuição nos títulos da IFI no grupo de tratados. Talvez este último achado possa, em parte, ser explicado pelo critério adotado neste estudo, que definia diminuição dos títulos da sorologia como queda de no mínimo uma diluição.

Estes resultados, parcialmente discrepantes, podem também ser justificados pela procedência geográfica dos pacientes avaliados e pelas diferenças de cepas espalhadas no continente (Zingales, 2009) que, por sua vez, apresentam diferentes sensibilidades ao BZN (Andrade, 1985). Tudo indica que pacientes argentinos respondem melhor ao tratamento com BZN quando comparados com pacientes brasileiros.

Outro aspecto a ser sinalizado é o tempo de acompanhamento destes pacientes. No nosso estudo este tempo foi de $88,7 \pm 49,6$ meses nos tratados e $140,9 \pm 47,8$ meses nos não tratados, respectivamente. Nos trabalhos acima referenciados os tempos de acompanhamento também foram parcialmente equivalentes, tendo sido o trabalho de Viotti (1994), com média de 96 meses de acompanhamento no grupo de tratados, o que mais se aproximou do nosso. Observa-se também que quanto maior é o período de observação maior é a taxa de soronegativação e de queda de titulação, como evidenciado no trabalho de Fabbro (2007), que apresenta tempo médio de acompanhamento de 252 meses.

Fazemos também algumas considerações em relação à idade. Observa-se que a melhor resposta ao tratamento acontece em populações infantis (Sosa-Estani, 1998; Streiger, 2004; Escribà, 2009). Portanto, é de se esperar que adultos jovens também respondessem melhor do que os mais velhos, porém esta premissa não se confirmou em nossa análise, sendo ratificada pelos outros trabalhos.

A terceira abordagem trata da avaliação clínica. Neste caso, o problema mais importante no tratamento da fase crônica da doença de Chagas é sabermos se o paciente se beneficia ou não na evolução de sua doença, particularmente os pacientes com a Forma Indeterminada.

Até final da década de 80, pesquisadores consideravam secundária a participação do parasita na patogênese da cardiopatia chagásica crônica, explicando o acometimento cardíaco a partir de fenômenos autoimunes (Cunha-Neto, 1995). Após a publicação de Viotti (2004), que demonstrou benefícios com o uso de BZN na evolução da doença na forma crônica, este paradigma começou a mudar (Tarleton, 1999). Alguns dos autores que defendiam a hipótese auto-imune, agora afirmam que a patogênese da cardiopatia chagásica crônica é inexoravelmente dependente de uma infecção de baixo grau, incessante e sistêmica, com reação auto-imune presente (Marin-Neto, 2007). Em conclusão, há um consenso crescente de que a persistência de parasitas, juntamente com um desbalanceamento da resposta imune em alguns indivíduos, leva à resposta sustentada inflamatória. Este novo paradigma indica que a erradicação do *T.cruzi* pode ser um pré-requisito para diminuir a evolução da DC, mitigando suas consequências irreversíveis em longo prazo (Urbina, 2010)

Alguns autores consideram que o tratamento etiológico com BZN na forma crônica não interfere com a evolução clínica (Macedo, 1987; Teixeira, 1989). Metanálise com foco em cardiopatia chagásica corrobora esta posição (Reyes, 2005) e nossos resultados vão ao encontro deste conceito. De 124 pacientes avaliados, entre tratados e não tratados, a frequência de surgimento de alterações eletrocardiográficas foi de 8/62 (12,9%) no grupo tratado e 10/62 (16,1%) no grupo não tratado, não evidenciando diferenças estatísticas em ambos os grupos.

Assim, como na avaliação da curva sorológica, alguns resultados de estudos que acompanharam progressão de ECG em pacientes na FI são discrepantes com os nossos. Somente quatro trabalhos utilizaram progressão de doença como desfecho primário: Viotti (1994), em 56 pacientes tratados não encontrou nenhuma progressão e em 11 não tratados apenas 1 progressão (9,1%); O mesmo Viotti (2006), com uma casuística maior, encontra em 73 pacientes tratados três progressões (4,1%) e em 75 pacientes não tratados 14 progressões (18,7%); Lana (2009) em 19 pacientes com FI detectou um caso de progressão (5,2%), porém sem grupo controle para comparação e Fabbro (2007), em 27 pacientes tratados observou duas progressões (3,7%) e em 57 não tratados 14 progressões (24,6%).

Lana (2009) embora analise pequeno número de pacientes, encontrou taxa de 0,5% de progressão ao ano, menor que o verificado em pacientes não tratados que é de 2 a 4% (Prata, 2001; Dias, 2006). Em estudo apresentado no XLVI Congresso Brasileiro da Sociedade de Medicina Tropical, analisando progressão clínica de 581 pacientes na FI, incluindo pacientes tratados e não tratados, encontrou-se taxa de progressão de 0,55% ao ano (Xavier, 2010), próxima a de Lana.

Trabalhos de Viotti (1994, 2006) que possuem as maiores casuísticas de acompanhamento, sinalizam redução na progressão da doença em pacientes tratados. Se o nosso estudo tivesse sido delineado com pareamento 1:2 ou 1:3, em vez de 1:1 como apresentado, talvez pudéssemos encontrar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de tratados e não tratados, no que tange às alterações eletrocardiográficas e, conseqüentemente, à progressão clínica.

É possível que esta diferença também esteja associada ao tempo de seguimento dos pacientes, como verificado no estudo de Fabro (2007), que apresenta tempo médio de acompanhamento de 252 meses. Na figura 6, observa-se que tempos de acompanhamento menores sinalizam menos eventos de progressão clínica quando comparados a tempos de acompanhamento maiores.

Quando identificamos os tipos de alterações eletrocardiográficas encontradas nos pacientes progressores, verificamos que em sua maioria estas foram discretas. Apenas 2 ECGs (11%) evoluíram com alterações mais acentuadas, apresentando associação de bloqueios de ramo: BRD3º grau com HBAE e, ambos, em pacientes não tratados (tabela 3).

Viotti (2006), apesar de uma casuística maior, não especifica, na forma indeterminada, as alterações do ECG. Da mesma forma, Lana (2009) também não descreve as alterações no ECG, impossibilitando a comparação.

Comparando as alterações evidenciadas no nosso estudo com outros trabalhos, verificamos que Viotti (1994) detectou uma única progressão, e está era um HBAE, que incidiu em paciente não tratado. Fabbro (2007) comparando as alterações evolutivas do ECG, entre tratados e não tratados, sinaliza alterações discretas no grupo tratado e alterações mais acentuadas no grupo não tratado, equivalente aos nossos achados.

Porém, Viotti e Fabbro não consideraram, de forma isolada, a APRV, o BRD1 e o BAV1 como indicadores de alteração eletrocardiográfica, o que impossibilitou comparar os achados. Portanto, os nossos achados não podem ser considerados discrepantes com estes autores, na medida em que a referência utilizada para definir alteração no ECG não foi a mesma. Caso analisemos os nossos achados de alteração no ECG, tomando como base os critérios de Viotti e Fabbro, encontraremos resultados mais próximos dos destes, já que as alterações em tratados e não tratados passariam a ser 8,06% e 12,9% respectivamente.

Devemos sinalizar que o fato do tempo de acompanhamento da curva sorológica ter sido menor que o tempo de acompanhamento do ECG determinou uma limitação do estudo na interpretação dos resultados, que relacionam a resposta sorológica à progressão clínica, avaliada pelo surgimento de alterações ao ECG.

Para finalizar, outro aspecto que deve ser considerado na discussão de nossos achados é em relação à dose do BZN utilizada e ao tempo de tratamento instituído. Nos trabalhos consultados verifica-se que Viotti (1994 e 2006) e Fabbro (2007) usaram doses de 5 mg/kg/dia por 30 dias, e Lana (2009) usou doses de 5 a 10mg/kg/dia por 40 a 60 dias. Comparando com o nosso protocolo, apenas 20% dos nossos pacientes fizeram uso do esquema padrão em função do peso (de 5 a 10mg/kg/dia) tendo, portanto, predominado em nossos pacientes o esquema de dose fixa de 200mg, independente do peso. Da mesma forma, apenas 13% dos pacientes fizeram uso do BZN por tempo mínimo de 30 dias, 55% ficaram na média de 60 dias e 32% trataram por período que variou de 70 a 190 dias.

Estas questões devem ser mais bem estudadas, merecendo uma análise mais detalhada e específica, da relação de dose de BZN utilizada e do tempo de tratamento instituído, com a avaliação da resposta sorológica e com o surgimento de alterações eletrocardiográficas, em ambos grupos.

VIII. CONCLUSÃO

- O BZN quando usado em pacientes na forma crônica indeterminada é um potente trypanossomicida, já que diminui drasticamente a parasitemia após o tratamento.
- O tratamento com BZN tem impacto na sorologia, evidenciado por queda inicial acentuada de titulação.
- A ausência de parasitemia e a queda dos títulos na sorologia não necessariamente indicam melhor evolução clínica, quando usado como parâmetro de progressão de doença o surgimento de alterações no ECG.
- Os trabalhos disponíveis na literatura médica revelam que a eficácia do tratamento na fase crônica da doença é controversa.
- Fazem-se necessários ensaios clínicos prospectivos, randomizados e duplos-cegos sobre o tratamento na fase crônica da doença de Chagas, para melhor avaliar resposta terapêutica ao BZN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramo Orrego L, Lansetti JC, Bozzini JP, Wynne de Martini GJ . Hemoculture as a diagnostic method in Chagas disease. *Medicina (B Aires)*. 1980; 40 (Suppl. 1): 56-62.
- Andrade SG, Magalhaes JB, Pontes AL. Evaluation of the chemotherapy with Benznidazole and nifurtimox in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains of different types. *Bulletin of the World Health Organization*. 1985; 63: 721-6
- Andrade SG, Freitas LAR, Peyrol S, Pimentel AR, Sadigursky M. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitologically cured mice. *Bulletin of the World Health Organization*. 1991; 69: 191-197.
- Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996; 348: 1407-1413.
- Andrade ALS, Zicker F. Should benznidazole be used in chronic Chagas' disease? *Lancet*. 1997; 349, 653.
- Anonymous. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2005; 38: 5-26.
- Apt W, Aguilera X, Arribada A, Perez C, Miranda C, Sandez G, Zulantay I, Cortes P, Rodrigues J, Iuri D. Treatment of chronic Chagas disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59: 133-138.
- Avila HA, Sigman DS, Cohen LM, Millikan RC, Simpson L. Polymerase chain reaction amplification of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease. *Mol Biochem Parasitol*. 1991; 48: 211-221.
- Bahia MT, Guedes PMM, Fietto JLR, Lana M, Toledo MJO. Current advance in human and experimental Chagas disease chemotherapy. In RM Mohan, Global research network (Org.) research advances in antimicrobial agents and chemotherapy, Kerala, 2005; p. 99-121.

BENEFIT Trial, The: Evaluation of the Use of an Antiparasital Drug (Benznidazole) in the Treatment of Chronic Chagas' Disease. [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00123916?term=Chagas`+Disease&rank=4>.

Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C, Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salvatella R, Moore AC. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. JAMA. 2007 Nov 14;298(18):2171-81.

Bocca-Tourres LC. La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. Bol Chil Parasitol. 1969; 24: 24-27.

Bock M, Gonert R, Haberkorn A. Studies with Bay 2502 on animals. Bol Chil Parasitol. 1969; 24: 13-19.

Brasil, Ministério da Saúde do. Notícias; [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>. em 10/Jun/2006.

Brasil, Ministério da Saúde [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21907

Brener Z. Atividade tereapêutica do 5 - nitrofuraldeido - semicarbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1961; 3: 43-49.

Brenner Z, Biology of *Trypanosoma cruzi*. Ann. Rev. Microbiol. 1973; 27 347-382.

Brenner Z, Costa CAG, Chiari C. Diferences in the susceptibility of *Trypanosoma cruzi* strains to active chemotherapeutic agents. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1976; 18:450-455.

Brener Z. Recent advances in the chemotherapy of Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1984; 79 (Supl.): 149-155.

Brener Z. Laboratory-acquired Chagas disease: comment. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(3):527.

Britto C, Cardoso MA, Vanni CM, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS, Oelemann W, Santoro A, Pirmez C, Morel CM, Wincker P. Polymerase chain reaction detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. *Parasitology.* 1995 Apr;110 (Pt 3):241-7.

Camargo ME. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1966; Sep-Oct;8(5):227-35

Camargo ME, Segura EL, Kagan IG, Souza JM, Carneiro Jda R, Yanovsky JF, Guimarães MC. Three years of collaboration on the standardization of Chagas' disease serodiagnosis in the Americas: an appraisal. *Bull Pan Am Health Organ.* 1986; 20: 233-244.

Cançado JR, Marra UD, Brener Z. Ensaio terapêutico clínico com a 5-nitro-2-furaldeído-semicarbazona (Nitrofurazona) na forma crônica da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1964; 6: 12-16.

Cançado JR 1968. Anatomia patológica e Formas clinicas. In JR Cançado, *Doença de Chagas*, Imprensa Oficial de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 315-358.

Cançado JR, Marra UD, Lopes M, Mourão O, Faria CAF, Álvares JM, Salgado AA. Toxicidade y valor terapêutico Del Bay 2502 en la enfermedad de Chagas en tres esquemas posológicos. *Bol Chil Parasitol.* 1969; 24: 28-32.

Cançado JR, Marra UD, Moura OG, Álvares JM, Oliveira JPM, Machado JR, Salgado AA. Bases para a avaliação do tratamento específico da doença de Chagas humana segundo a parasitemia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1973; 7:155-166

Cançado JR, Salgado AA, Marra UD, Alvares JM, Machado JR. Clinical therapeutic trial in chronic Chagas disease using nifurtimox in 3 schedules of long duration. *Rev Inst Med Trop. São Paulo.* 1975; 17: 111-127.

Cançado JR. 1981. Standardization of protocols for chemotherapy of Chagas disease (Working paper for discussion) Workshop on Standardization of Protocols for the Chemotherapy of Chagas Disease UNDP/World Bank/TDR. PAHO, Washington, November, 22-26.

Cançado JR, Terapêutica específica. In Dias JCP & Coura JR. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas.* Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 1997 P. 323-351.

Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002 Jan-Feb;44(1):29-37

Castro AM, Luquetti AO, Rassi A et al. Detection of parasitemia profiles by blood culture after treatment of human chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res.* 2006; 99: 379–83.

Cerisola JA, Fatała Chaben M, Lazzari JO. Hemagglutination test for the diagnosis of Chagas' disease. *Prensa Med Argent.* 1962; 49: 1761-1767.

Cerisola JA, Rohwedder RW, Del Prado CE. Yield of xenodiagnosis in human chronic Chagas' infection using nymphs of different species of triatomid bugs. *Bol Chil Parasitol.* 1971; 26: 57-58.

Cerisola JA, Rohwedder R, Segura EL, Del Prado CE, Alvarez M, Martini GJW. *El xenodiagnóstico,* Imp Inst Nac Invest Cardiovasc, Buenos Aires, 1974. 157 p.

Cerisola JA, Silva NN, Prata A, Schenone H, Rohwedder R. Evaluación mediante xenodiagnóstico de la efectividad del nifurtimox en la infección chagásica crónica humana. *BolChil Parasitol.* 1977; 32: 51-62.

Chagas CRJ das. Nova tripanosomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1909; 1: 159–218.

Chagas C, Chagas E. 1935. *Manual de doenças tropicais e infectuosas, Vol. I,* Livraria Editora Freitas Bastos, Rio de Janeiro, 189 pp.

Coura JR, Silva JR. Aspectos atuais do tratamento da doença de Chagas. *Rev Bras Med.* 1961; 51: 283-290.

Coura JR, Ferreira LF, Saad EA, Mortel RE, Silva JR. Tentativa terapêutica com a nitrofurazona (Furacin) na forma crônica da doença de Chagas. *O Hospital.* 1961; 60: 425-429.

Coura JR, Ferreira LF, Silva JR. Experiências com nitrofurazona na fase crônica da doença de Chagas. *O Hospital*. 1962; 62: 957-964.

Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997; 30: 139-144.

Coura JR, de Castro SL. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Vol. 97(1): 3-24.

Cunha-Neto E, Duranti M, et al. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995; 92 (8), 3541–3545.

Dias JC Chagas disease: successes and challenges. *Cad Saude Publica*. 2006 Oct;22(10):2020-1.

Dias JCP. The treatment of Chagas disease (South American trypanosomiasis). *Ann Intern Med*. 2006; 144: 772-774.

Dias JC. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:41-5.

Escribà JM, Ponce E, Romero Ade D, Viñas PA, Marchiol A, Bassets G, Palma PP, Lima MA, Zúniga C, Ponce C. Treatment and seroconversion in a cohort of children suffering from recent chronic Chagas infection in Yoro, Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Nov;104(7):986-91.

Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED et al. 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: 1–10.

Ferreira HO. Forma aguda da doença de Chagas tratada pela nitrofurazona. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1961; 3: 287-289.

Ferreira HO. Ensaio terapêutico-clínico com benznidazol na doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1976; 18: 357-364.

Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. Rev Soc Bras Med Trop. 1990; 23: 209-211.

Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective–prospective study of antiparasitic therapy. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2000; 57: 135–62.

Gontijo ED, Galvão LM, Eloi-Santos S. Chagas disease: criteria of cure and prognosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94 Suppl 1:357-62.

Lana M, Lopes LA, Martins HR, Bahia MT, Machado-de-Assis GF, Wendling AP, Martins-Filho OA, Montoya RA, Dias JC, Albajar-Viñas P, Coura JR. Clinical and laboratory status of patients with chronic Chagas disease living in a vector-controlled area in Minas Gerais, Brazil, before and nine years after aetiological treatment. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Dec;104(8):1139-47

Lauria-Pires L, Castro CN, Emanuel A, Prata A. Ineficácia do allopurinol em pacientes na fase aguda da doença de Chagas. Rev Soc Med Trop. 1998; 21: 79.

Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. Am J Trop Med Hyg 2000; 63: 111–8.

Lisboa CV, Xavier SC, Herrera HM, Jansen AM. The ecology of the *Trypanosoma cruzi* transmission cycle: Dispersion of zymodeme 3 (Z3) in wild hosts from Brazilian biomes. Vet Parasitol. 2009; Oct 28;165(1-2):19-24

Luquetti A. Etiological treatment for Chagas disease. The National Health Foundation of Brazil. Parasitol Today. 1997; 13:127-128.

Luquetti AO & Rassi A. 2000. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas (2a. Edição). Brener Z, Andrade ZA & Barral Neto M (orgs.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Editora, pp. 345-378.

Macedo VO, Silveira CA. Perspectivas da Terapêutica Específica na doença de Chagas. Experiências na forma indeterminada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1987; 20 (supl II):M-24-M-26.

Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987 Jun;75(6):1140-5.

Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007; 115 (9), 1109–1123.

Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Avezum A Jr, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA, Sosa-Estani S, Yusuf S; BENEFIT Investigators. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:319-24. Erratum in: *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Sep;104(6):937.

Mayer M, Rocha Lima H. Zur Entwicklung von Schizotrypanum cruzi in Saenetieren. *Archff Schisffs u Tropen Hyg*. 1912; 16: 90-94.

Mayer M, Rocha Lima H. Zum verhalten von Schizotrypanum cruzi in Warmbluetern un Arthropoden. *Arch Schisffs u Tropen Hyg*. 1914; 5: 101-136.

Ministério da Saúde. Notícias; [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>. em 10/Jun/2006.

Ministério da Saúde [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21907

Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98: 577-591.

OPAS/OMS 1998. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. OPC/HCP/HCT/140/99, 32 pp. (published in *Rev Patol Trop* 28: 247-279, 1999)

Packchanian. Chemotherapy of experimental Chagas disease with nitrofurantoin compounds. *Antibiot Chemother*. 1957; 7: 13-23.

Pereira KS, Schmidt FL, Barbosa RL, Guaraldo AM, Franco RM, Dias VL, Passos LA. Transmission of Chagas Disease (American Trypanosomiasis) by Food. *Adv Food Nutr Res*. 2010; 59C:63-85.

Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Dec;64(6):1139-47.

Pineda JP, Luquetti A, Castro C. Comparison between classical and artificial xenodiagnosis in chronic Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998 Sep-Oct;31(5):473-80

Prata A, Macedo V, Santos I, Cerisola JA, Silva N. Tratamento da doença de Chagas pelo nifurtimox (Bayer 2505). *Rev Soc Brasil Med Trop.* 1975; 6: 297-308.

Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1: 92-100.

Rassi A, Ferreira HO. Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1971; 5: 66-69

Reyes PA, Vallejo M. 2005. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). *Cochrane Database Syst Rev* 19: CD004102.

Ribeiro I, Sevcsik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, Chang S, Pecoul B. New, improved treatments for Chagas disease: from the R&D pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 Jul 7;3(7):e484. Review.

Richle R. Chemotherapy of experimental acute Chagas disease in mice: beneficial effect of Ro-71051 on parasitemia and tissue parasitism. *Le Progres Medical.* 1973; 101: 282

Rubio M, Donoso F. Enfermedad de Chagas en niños y tratamiento con Bay 2502. *Bol Chil Parasitol.* 1969; 24: 43-48.

Salgado AA. Consideraciones sobre metodología y sensibilidad del xenodiagnostico. *Boletin Chileno de Parasitologia.* 1969; 24:9-13.

Schenone H, Concha L, Aranda R, Rojas A, Alfaro E. Experiência terapêutica con el Bayer 2502 en la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Bol Chil Parasitol.* 1969; 24: 66-69.

Schenone H, Rojas A, Alfaro E, Concha L, Aranda R. Estudio longitudinal de la persistencia de la acción terapéutica del nifurtimox y del benznidazol en pacientes con infección chagásica crónica. *Bol Chil Parasitol.* 1981; 36: 59-62.

Silveira AC 2000. Profilaxia. In Z Brener, ZA Andrade, M Barral-Neto (orgs.), *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*, 2nd ed., Guanabara Koogan Editora, Rio de Janeiro, p. 75-87.

Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez 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: 526-529.

Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL et al. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37: 365–75.

Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today.* 1999; 15 (3), 94–99.

Teixeira A, Tinoco D, Maneta L, Sales L, Barcelos G, Maurmo M, Pires L. Os perfis parasitológico, imunológico e eletrocardiográfico de chagásicos crônicos tratados com nitroarenos são indistinguíveis daqueles observados nos chagásicos não tratados. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1989; 22 (supl II):110.

Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(1-2):55-68. Epub 2009 Nov 10. Review.

Valente SA, da Costa Valente V, das Neves Pinto AY, de Jesus Barbosa César M, dos Santos MP, Miranda CO, Cuervo P, Fernandes O. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; Mar;103(3):291-7.

Villalba R, Fornés G, Ivarez MA, Roman J, Rubio V, Fernandez M et al. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: Case Report. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 594–595.

Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J.* 1994; 127: 151-162.

Viotti R, Vigliano C, Lococo B et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 724–34.

Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for chagas' disease. *Lancet.* 1975; Feb 22;1(7904):426-8.

WHO - World Health Organization Expert Committee 2002. Control of Chagas disease. Brasilia, Brazil. WHO Technical Report Series 905: 29-35.

WHO/TDR (2006). Report of the Scientific Working Group on Chagas disease, Buenos Aires, Geneva, p.7.

WHO, Geneva. Achievements in controlling Chagas disease in Latin America, Salvatella RA. 2007

WHO (2009). Chagas Disease: Fact Sheet and Poster. Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization, [acesso em 2010 Set 22]. Disponível em: <http://www.paho.org/english/AD/DPC/CD/dch-poster.htm>.

Xavier SS, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS, Brasil PEAA, Saraiva RM, Holanda MT, Sangenis LHC. Progressão para cardiopatia chagásica crônica em uma coorte urbana de 581 pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente. In: XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2010, Foz do Iguaçu. Anais do 46 Congresso da SBMT, 2010.

Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 Jul 7;3(7):e488.

Zingales B, Andrade SG et col. Second Satellite Meeting. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; Nov; 104(7):1051-4.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)