

# Capítulo 1

## TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

# TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## TREATMENT OF CHAGAS DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Matheus Lima dos Santos<sup>1</sup>

**Resumo:** Introdução: A doença de Chagas vem adquirindo importância crescente devido ao grande número de pessoas infectadas e vivendo em áreas endêmicas. É também considerada uma doença negligenciada, por afetar pessoas de baixo nível socioeconômico, e assim gerar um estímulo menor em pesquisa de fármacos. Drogas usadas atualmente são pouco eficazes na fase crônica da doença. Objetivo: Analisar os últimos artigos da literatura a respeito do tratamento da Tripanossomíase Americana. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo as buscas realizadas nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores, de forma cruzada: “Doença de Chagas” e “tratamento”, sendo analisados estudos publicados entre 2012 e 2017. Resultados: Após aplicados critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 5 estudos para análise. Discussão: O uso do posaconazol, sozinho ou em associação com o benzonidazol, na forma crônica da doença, foi avaliado em dois estudos, com resultados demonstrando sua insuficiência. Também foi estudado a associação do benzonidazol com a alopurinol, obtendo-se resultados promissores. O uso do benzonidazol foi testado na forma cardíaca, obtendo-se resultados semelhantes ao placebo. A administração de ômega-3 na forma cardíaca, obteve efeitos promissores. Conclusão:

<sup>1</sup> Médico pela Faculdade Santa Maria

Foram encontradas novas possibilidades de associações e de desenvolvimento de fármacos no presente estudo.

**Palavras-chave:** Infectologia. Doença de Chagas. Tratamento.

**Abstract:** Introduction: Chagas disease has become increasingly important due to the large number of people infected and living in endemic areas. It is also considered a neglected disease, because it affects people of low socioeconomic level, and thus generate a minor stimulus in drug research. Drugs currently used are poorly effective in the chronic phase of the disease. Objective: To analyze the last articles of the literature regarding the treatment of American Trypanosomiasis. Methodology: This is an integrative review of the literature, with the searches being carried out in the databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed. The following descriptors were used cross-sectional: “Chagas disease” and “treatment”, and studies published between 2012 and 2017 were analyzed. Results: After applying inclusion and exclusion criteria, 5 studies were selected for analysis. Discussion: The use of posaconazole, alone or in combination with benzonidazole, in the chronic form of the disease was evaluated in two studies, with results demonstrating its insufficiency. The association between benzonidazole and allopurinol has also been studied and promising results have been obtained. The use of benzonidazole was tested in cardiac form, obtaining results similar to placebo. The administration of omega-3 in cardiac form, obtained promising effects. Conclusion: New possibilities of drug associations and development were found in the present study.

**Keywords:** Infectology. Chagas disease. Treatment.

## **INTRODUÇÃO**

A Tripanossomíase Americana, que também é conhecida como Doença de Chagas, veio a ser descoberta pelo médico brasileiro Carlos Chagas. Descoberta que se mostraria importantíssima tendo em vista que se trata de um exemplo singular na história onde um agente causador é descoberto antes mesmo da própria doença. Carlos Chagas, em homenagem ao epidemiologista Oswaldo Cruz, batizou o protozoário causador de *Trypanosoma cruzi* (COUTINHO, 1999; NETO, 2009).

A doença já foi considerada endêmica e exclusiva da América Latina e Central, porém, em virtude da imigração, a doença vem se espalhando para os Estados Unidos e Europa, além da Austrália e do Japão. Apesar da sua distribuição global, é uma doença considerada negligenciada, por causa do perfil econômico de seus pacientes, geralmente economicamente desfavorecidos (MSF, 2009).

A importância da doença é também atestada pelo fato de 10 milhões de pessoas estarem infectadas pelo parasita, com 70 milhões de pessoas em risco de contraí-la nas áreas endêmicas e 40 mil novos casos anuais que tem sido registrados em ao menos 21 países. Tais dados são alarmantes e atestam a necessidade de pesquisas contra a doença (WHO, 2015).

No Brasil, segundo estimativas, são 3 milhões de pessoas infectadas, ou cerca de 1% a 2,4% da população, sendo que os estados do Nordeste são os de maior prevalência. Estima-se também que 21 milhões de brasileiros residam em áreas de risco. Os dados demonstram que apesar da diminuição de sua incidência, em virtude de melhores medidas de prevenção, ainda segue sendo uma doença digna de atenção para o país (MARTINS-MELO, 2014; OPAS, 2006).

A Doença de Chagas está entre as denominadas “doenças negligenciadas”, que são doenças que, em sua maioria, afetam pessoas com perfil sócio econômico baixo e residentes em países subdesenvolvidos. Há pouco investimento no tratamento dessas doenças devido a este fato. Registra-se que somente 1% de novos fármacos desenvolvidos entre os anos de 1975 e 1999 destinam-se a essas doenças de zonas tropicais. Esses números demonstram uma triste realidade, em que são gastos somente 10% dos recursos financeiros mundiais destinados à pesquisa em saúde em doenças que representam aproximadamente 90% da realidade mundial (SOBRINHO, 2007).

As drogas que são usadas atualmente são pouco efetivas para o tratamento da fase crônica da doença, além de serem medicamentos com efeitos colaterais importantes, assim chamando a atenção para a necessidade de pesquisas para o desenvolvimento de novas medicações (COURA, 2012).

Tendo em vista todos esses fatos de importância, este trabalho teve como propósito analisar a literatura recente a respeito do tratamento da Doença de Chagas.

### **METODOLOGIA**

Este estudo utilizou a revisão integrativa que é uma metodologia bastante reconhecida no meio científico e que possibilita a inclusão de literatura empírica e teórica, por meio de síntese de outros estudos publicados. Podem ser utilizados estudos com abordagem quantitativa ou qualitativa, o que permite discussões que se relacionam a um determinado tema. É importante a divisão em fases, para melhorar o processo metodológico de coleta de dados bem como a análise dos resultados (POMPEO, 2009).

## **QUESTÃO NORTEADORA**

A definição do tema e da questão norteadora é a primeira etapa na elaboração de uma revisão integrativa. Essa primeira etapa é de fundamental importância para o processo condutivo de uma revisão integrativa bem elaborada. Com a delimitação de uma questão de pesquisa, abre-se a possibilidade de uma fácil identificação dos descritores ou palavras-chave para a efetuação da busca dos estudos (BROOME, 2000).

Com base nisto, a questão norteadora definida para esta pesquisa foi: “De que forma se dá o tratamento atual para a Doença de Chagas?”

## **SELEÇÃO DA AMOSTRA**

Essa etapa é uma das mais importantes durante uma elaboração de uma revisão integrativa. O procedimento de amostragem deve ser bastante claro para se evitar o risco de posterior invalidação da pesquisa. O estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão é importante para se estabelecer a representatividade da amostra e devem ser deixados claros para o leitor (SOUZA, 2010; GANONG, 1987).

Para a seleção amostral deste estudo foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores, de forma cruzada, para a realização da pesquisa: “DOENÇA DE CHAGAS” ou “CHAGAS DISEASE” e “TRATAMENTO” ou “TREATMENT”.

Serão utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigo disponível na íntegra de forma gratuita; publicados entre 2012 e 2017; escritos em português e inglês; indexados nas bases de dados mencionadas; que envolvem ensaios clínicos em humanos. Foram excluídos do estudo artigos que não estavam completamente disponibilizados, publicados fora das datas mencionadas, com idiomas diferentes do português e inglês, com títulos que não condizem com os descritores, que não foram de ensaio clínico e com texto sem relevância ao escopo do estudo.

### **CATEGORIZAÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS**

Nesta etapa da revisão integrativa foram elaborados instrumentos para melhor organização das informações dos estudos selecionados, com o intuito de melhor analisar e avaliar o nível das evidências na amostra que foi selecionada. É uma etapa importante para fortalecer as conclusões a respeito do estado atual do tema escolhido (MENDES, 2008).

A obtenção dos dados foi feita a partir de instrumento de coleta desenvolvido por Silva (2012). Por meio deste foram coletadas as seguintes variáveis: título do artigo, nome dos autores, fonte de publicação, objetivos/finalidades, coleta de dados/ tipo de pesquisa, análise dos dados, principais resultados/ discussão, e conclusões/ recomendações.

A análise dos dados foi feita a partir da chamada análise de conteúdo do tipo temática, que consiste em três etapas: pré-análise, exploração do material e interpretação dos resultados. Desta forma o conhecimento produzido pode ser organizado em unidades temáticas (MINAYO, 2008).

### **RESULTADOS**

Após pesquisa cruzada nas bases de dados mencionadas, utilizando os descritores especificados, e triagem criteriosa dos artigos encontrados, sendo aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 5 artigos (quadro 1) para análise cuidadosa desse estudo.

**Quadro 1** – Descrição dos artigos, quanto ao ano, título, autores, local, periódico e principais achados

<b>Nº</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Periódico</b>	<b>Local</b>	<b>Principais achados</b>
01	2012	<b>Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of Trypanosoma cruzi infection: a pilot study.</b>	PEREZ-MAZLIAH <i>et al.</i>	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Vol 68 n.2	Argentina	11 pacientes foram selecionados no total para participar no estudo, sendo administrados alopurinol na dose de 600 mg/dia durante 90 dias seguido de benznidazol na dose de 5 mg/kg/dia. Pacientes foram seguidos durante 36 meses, cujos achados foram melhoras em alguns marcadores imunológicos, como a diminuição de células T produtoras de interferon- $\gamma$ e restauração de células T CD4 e CD8 do tipo “naive”.

02	2014	<b>Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease.</b>	MOLINA <i>et al.</i>	New England Journal of Medicine. Vol. 370 n. 20	Bolívia, Brasil, Espanha, Paraguai.	78 pacientes foram selecionados em 3 grupos com base nas medicações recebidas: um recebeu posaconazol na dose de 400 mg duas vezes ao dia, outro recebeu posaconazol 100 mg duas vezes ao dia e o ultimo recebeu benzonidazol na dose de 150 mg duas vezes ao dia. Pacientes foram seguidos durante o período de 1 ano. Ao final do estudo 72% dos pacientes em uso do benzonidazol testaram negativo para <i>T. cruzi</i> , em comparação com cerca de 20% no grupo do posaconazol. 5 paciente em uso do benzonidazol abandonaram o tratamento devido a reações adversas severas.
03	2015	<b>Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy.</b>	MORILLO <i>et al.</i>	New England Journal of Medicine. Vol. 373 n. 14	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, El	Estudo conduzido em 2854 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos: um recebeu benzonidazol na dose de

					Salvador	300 mg/dia por até 80 dias, e o outro recebeu placebo durante o mesmo periodo, com seguimento de cerca de 5 anos. Eventos cardiovasculares ocorreram em 27,5% dos pacientes em uso do benzonidazol e 29,1% dos que usaram placebo.
04	2017	<b>Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic T. cruzi carriers: the STOP-CHAGAS trial.</b>	MORILLO <i>et al.</i>	Journal of the American College of Cardiology. Vol. 69 n. 8	Argentina, Chile, Colômbia, Espanha, Guatemala, México.	120 pacientes foram alocados em 4 grupos, conforme a medicação ministrada: um grupo recebeu posaconazol na dose de 400 mg duas vezes ao dia, outro recebeu benzonidazol na dose de 200 mg + placebo duas vezes ao dia, outro recebeu benzonidazol 200 mg + posaconazol 400 mg duas vezes ao dia e o ultimo recebeu placebo. Pacientes foram acompanhados por 1 ano. Os grupos que receberam benzonidazol sozinho ou em associação obtiveram 86,7% e 80%,

						respectivamente, de resultado negativo no PCR, ao passo que os grupos com posaconazol ou placebo obtiveram cerca de 10%.
05	2017	<b>Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study.</b>	DA SILVA <i>et al.</i>	Nutrition journal, Vol. 16 n. 1	Brasil	Participaram deste estudo 42 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos, um dos quais recebeu cápsulas de ômega 3 e o outro placebo, sendo acompanhados durante 8 semanas. O grupo que recebeu ômega 3 obteve melhoras no perfil serico de triglicerídeos e nos níveis de interleucina-10.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

## **DISCUSSÃO**

Entre os estudos analisados, dois deles, Molina (2014) e Morillo (2017), lidam com a fase crônica inicial da doença de Chagas. Ambos testam a eficácia do posaconazol ou da associação entre este e o benzonidazol como tripanossomicidas, isto é, a capacidade de eliminação dos tripanossomos, avaliado por métodos eficazes, como a detecção do DNA do *T. cruzi* através do exame RT-PCR, após o período de 1 ano de seguimento. O posaconazol vinha tendo resultados promissores durante testes

em murinos, portanto existia uma boa expectativa para testes clínicos em humanos (MOLINA, 2014; MORILLO, 2017).

O estudo de Morillo (2017) testou pacientes na chamada forma crônica indeterminada da doença, ou seja, sem comprometimento cardíaco ou gastrointestinal, e encontrou uma boa taxa de resposta terapêutica, próxima de 80%, para o benzonidazol ou a associação deste com posaconazol. Porém, o posaconazol sozinho não apresentou resultados melhores do que o placebo, nem sua associação com o benzonidazol contribuiu com melhor resposta terapêutica. Outro grande problema achado no estudo foi a alta taxa de abandono, próxima de 30% registrada com o benzonidazol, devido a efeitos colaterais, que não foi reduzida com a associação.

Por sua vez, Molina (2014) estudou o efeito das duas medicações em pacientes com as formas crônica indeterminada ou com comprometimento cardíaco e gastrointestinal, com uma dose menor de benzonidazol, encontrando achados proporcionais em termos de resposta terapêutica e abandono do tratamento.

Associações tem sido estudadas devido a efeitos promissores em outras doenças crônicas parasitárias. Um dos estudos associou benzonidazol com alopurinol, obtendo resultados promissores em termos terapêuticos, avaliado através de marcadores imunológicos, e boa tolerabilidade. Porém, o estudo não avaliou a comparação da associação com o uso solitário do benzonidazol, além de ter utilizado pequena amostragem, sendo necessário, assim, mais pesquisas (PEREZ-MAZLIAH, 2012).

Em relação a forma crônica com comprometimento cardíaco, a mais preocupante em termos de frequência e morbimortalidade, o uso do benzonidazol, comparado com o placebo, foi avaliado em um dos estudos, com seguimento de 5 anos. Resultados encontrados não foram promissores, apesar do bom perfil parasiticida do benzonidazol, com pouca diferença na taxa de complicações compa-

rado ao placebo. Isso talvez se deva a um menor papel do próprio parasita na fisiopatologia da forma cardíaca da doença de Chagas, e, por conseguinte, um maior papel do sistema imune, orientando novas formas de tratamento nessa área (MORILLO, 2015).

Em relação a esse papel autoimune na fisiopatologia da forma cardíaca da doença de Chagas, foi avaliada administração de ômega 3 em pacientes com esta forma clínica. Resultados encontrados foram promissores em termos de marcadores responsáveis pela imunomodulação e perfil lipídico. Porém, devido ao pouco tempo de seguimento do estudo, 8 semanas, o que é uma grande limitação, mais pesquisas serão necessárias (DA SILVA, 2017).

### **CONCLUSÃO**

A revisão dos estudos analisados apresentou resultados mistos, por um lado elencou possibilidades promissoras de associações de medicamentos para a fase crônica, e também nova possibilidade para desenvolvimento de fármacos para o tratamento da forma cardíaca, por outro confirmou a pecha de doença negligenciada para a doença de Chagas. Porém, essa moléstia tende a receber cada vez mais importância devido a imigração hispânica maciça para os EUA e Europa, com o surgimento de atenção redobrada para novas possibilidades de tratamento.

### **REFERÊNCIAS**

BROOME, Marion E. Integrative literature reviews for the development of concepts. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 231-50, 2000.

COURA, José Rodrigues; BORGES-PEREIRA, José. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 3, p. 286-296, 2012.

COUTINHO, Marília; DIAS, João Carlos Pinto. A descoberta da doença de Chagas. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, v. 16, n. 2, p. 11-51, 1999.

DA SILVA, Paula Simplicio et al. Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study. *Nutrition journal*, v. 16, n. 1, p. 36, 2017.

GANONG, Lawrence H. Integrative reviews of nursing research. *Research in nursing & health*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta tropica*, v. 130, p. 167-174, 2014.

MENDES, Karina Dal Sasso et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 2008.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. *Informativo médicos sem fronteiras*. v. 24, 2009.

MOLINA, Israel et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 20, p. 1899-1908, 2014.

MORILLO, Carlos A. et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 14, p. 1295-1306, 2015.

MORILLO, Carlos A. et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 69, n. 8, p. 939-947, 2017.

NETO, Vicente Amato et al. Centenário da doença de Chagas. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n. 2, p. 381-382, 2009.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. 2006.

PEREZ-MAZLIAH, Damián Eduardo et al. Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection: a pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. 2, p. 424-437, 2012.

POMPEO, Daniele Alcalá et al. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta paulista de enfermagem*, v. 22, n. 4, p. 434-438, 2009.

SILVA, Marcus Vinícius Esteves da. Início tardio do pré-natal: revisão integrativa da literatura. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva.

Teófilo Otoni, 2012. 72f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família).

SOBRINHO, José Lamartine Soares et al. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. *Rev Patol Trop*, v. 36, n. 2, p. 103-18, 2007.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1 Pt 1, p. 102-6, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*, v. 90, n. 06, p. 33-44, 2015.