

SIMPOSIO INTERNACIONAL

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO
ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Hotel de las Américas, Libertad 1020, Buenos Aires.

01 de junio de 2011

Organizado por la red NHEPACHA

**“Nuevas Herramientas para el Diagnóstico y la
Evaluación del Paciente con Enfermedad de Chagas”**

INSTITUCIONES QUE CONFORMAN LA RED

- IMT-UCV (Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela).
- FIOCRUZ-IOC (Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz, Brasil.
- CRESIB (Centre Recerca en Salut Internacional de Barcelona), España.
- CIEI-PUCE (Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador), Ecuador.
- UA-CIMPAT (Universidad de los Andes), Colombia.
- IPBLN-CSIC. (Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra), Granada- España.
- CRISP –INSP (Centro Regional de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública), México.
- DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative).
- INGEBI (Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular), Buenos Aires, Argentina.
- CENDIE, (Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemoepidemias), Argentina.
- UMSS. (Universidad Mayor de San Simón), Bolivia.
- HIGA (Hospital Interzonal General de Agudos) Eva Perón, Sección Chagas, Servicio de Cardiología, Buenos Aires, Argentina.

Auspiciado por

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

SIMPOSIO INTERNACIONAL

EXPOSICIONES

- **13.15-13.35.** Dr. Alejandro Hasslocker, IPEC/Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz), Rio de Janeiro, Brasil. Experiencia del IPEC/Fiocruz: Evolución electrocardiográfica, parasitológica y serológica de pacientes con enfermedad de Chagas en forma indeterminada, tratados con benznidazol y comparados con un grupo control.
- **13.45-14.05.** Dr. Faustino Torrico, Universidad de San Simón, Cochabamba, Bolivia. "Experiencia en tratamiento en fase indeterminada en Cochabamba, Bolivia".
- **14.15-14.35.** Dra. Débora Seigelshifer, Hospital Eva Perón, Buenos Aires, Argentina. Reacciones de hipersensibilidad a drogas, posibles mecanismos con benznidazol y opciones para el diagnóstico y manejo clínico de la dermatitis.
- **14.45-15.05.** Dra. Mirta Diez Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina. Experiencia en el tratamiento de la reactivación post-trasplante de la enfermedad de Chagas.
- **15.15-15.35.** Dr. Carlos Vigliano Fundación Favalaro/Hospital Eva Perón, Buenos Aires, Argentina. "Anatomía patológica de corazones explantados con miocarditis chagásica crónica y su correlación con los episodios de reactivación. Hallazgos post-trasplante en las biopsias endomiocárdicas pre y post-tratamiento etiológico".
- **16.00-16.20.** Dra. Belkisyolé Alarcón de Noya. Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela. "Experiencia en el tratamiento de la fase aguda de transmisión oral en Venezuela".
- **16.30-16.50.** Dra. María Jesús Pinazo CRESIB (Centre Recerca en Salut Internacional de Barcelona) Barcelona, España. "Experiencia en pacientes crónicos tratados en Barcelona".
- **17.00-17.20.** Dr. Sergio Sosa-Estani Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben, Buenos Aires, Argentina. "Situación actual del tratamiento en Latinoamérica. Datos epidemiológicos sobre la aceptación o rechazo del tratamiento".
- **17.30-17.50.** Dra. Isabela Riveiro, DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative). "Perspectivas futuras y nuevas drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas".
- **18.00-18.20.** Dr. Rodolfo Viotti Hospital Eva Perón, Buenos Aires, Argentina. "Tratamiento con benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica: experiencia clínica de 20 años de seguimiento".
- **18.30 Conclusiones y cierre del simposio.**

Hotel de las Américas, Libertad 1020, Buenos Aires.
01 de junio de 2011
Organizado por la red NHEPACHA



**Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC
Fundação Oswaldo Cruz**

Experiencia del Ipec-Fiocruz. Evolución electrocardiográfica, parasitológica y serológica de pacientes con Enfermedad de Chagas en forma indeterminada, tratados con benznidazol y comparados con un grupo control.

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

**Simposio Internacional
Experiencia clínica en tratamiento etiológico
Buenos Aires, 1 de Junio de 2011**

Regressão das lesões fibrotico-inflamatórias em camundongos tratados (*Andrade et al, 1991, 1992*)

Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 86 (2): 187-200 apr./jun. 1991

REVERSIBILITY OF CARDIAC FIBROSIS IN MICE CHRONICALLY INFECTED WITH *TRYPANOSOMA CRUZI*, UNDER SPECIFIC CHEMOTHERAPY

SONIA G. ANDRADE; SYLVIANE STOCKER-GUERRET*; ARIANE S. PIMENTEL & JEAN ALEXIS GRIMAUD*

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/UFBA Rua Valdemar Falcão, 121, 41945 Salvador, BA, Brasil

*Institut Pasteur de Lyon – Centro de Microscopie Electronique Av. Tony Garnier, s/n, 69365 Lyon Cedex, France

Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up

Prescribing etiologic treatment for chronic Chagas' disease is highly controversial because of the difficulties involved in assessing its therapeutic efficacy—the low degree of parasitemia, the persistence of positive immunologic reactions, the lack of clinical findings to support each type of treatment, and the necessarily prolonged follow-up of the patient. An 8-year average follow-up

CRITÉRIOS DE CURA

Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I: 357-362, 1999

Chagas Disease: Criteria of Cure and Prognosis

Eliane Dias Gontijo/⁺, Lúcia MC Galvão*, Silvana Eloi-Santos**

- **PARASITOLÓGICO**
- **SOROLÓGICO**
- **CLÍNICO**

VOL. 38: SUPLEMENTO III, 2005
ISSN-0037-8682



**REVISTA DA
SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MEDICINA TROPICAL**

CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**



TRATAMENTO

CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS (2005)

BENZONIDAZOL : 5 a 10mg / kg

INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

- FASE AGUDA
- REATIVAÇÃO EM IMUNOSSUPRIMIDOS
- FASE CRÔNICA: RECENTE / INDETERMINADA

CRIANÇAS E ADOLESCENTES

TRATAMENTO FORMA CRÔNICA TARDIA

De qualquer modo, na perspectiva de programas de saúde pública, não há indicação de tratamento em larga escala para adultos na fase crônica.

The BENEFIT Trial: Evaluation of the Use of an Antiparasital Drug (Benznidazole) in the Treatment of Chronic Chagas' Disease

ClinicalTrials.gov Identifier:

First Received: July 21, 2005

Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis

José A. Pérez-Molina^{1*}, Ana Pérez-Ayala¹, Santiago Moreno², M. Carmen Fernández-González²,
Javier Zamora³ and Rogelio López-Velez¹

¹*Tropical Medicine Unit, Infectious Diseases Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid 28034, Spain;*

²*Infectious Diseases Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid 28034, Spain;* ³*Clinical Biostatistics Unit, Hospital Ramón y Cajal and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid 28034, Spain*

REVISÃO SISTEMÁTICA METANÁLISE

- ✓ **9** ARTIGOS : GRUPO CONTROLE
- ✓ **3** RANDOMIZADOS / DUPLOS – CEGOS
 - **1** ADULTOS : *XENO*
- ✓ **6** OBSERVACIONAIS
 - **5** ADULTOS :
 - 1** *HEMOCULTURA*
 - 1** *PCR*
 - 1** *PCR +SOROLOGIA*
 - 2** *PROGRESSÃO + SOROLOGIA*

Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis

José A. Pérez-Molina^{1*}, Ana Pérez-Ayala¹, Santiago Moreno², M. Carmen Fernández-González²,
Javier Zamora³ and Rogelio López-Velez¹

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

JUSTIFICATIVA

**PACIENTES NA FORMA CRÔNICA
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS SE
BENEFICIAM COM O TRATAMENTO
ESPECÍFICO COM BENZONIDAZOL ?**

OBJETIVO GERAL

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

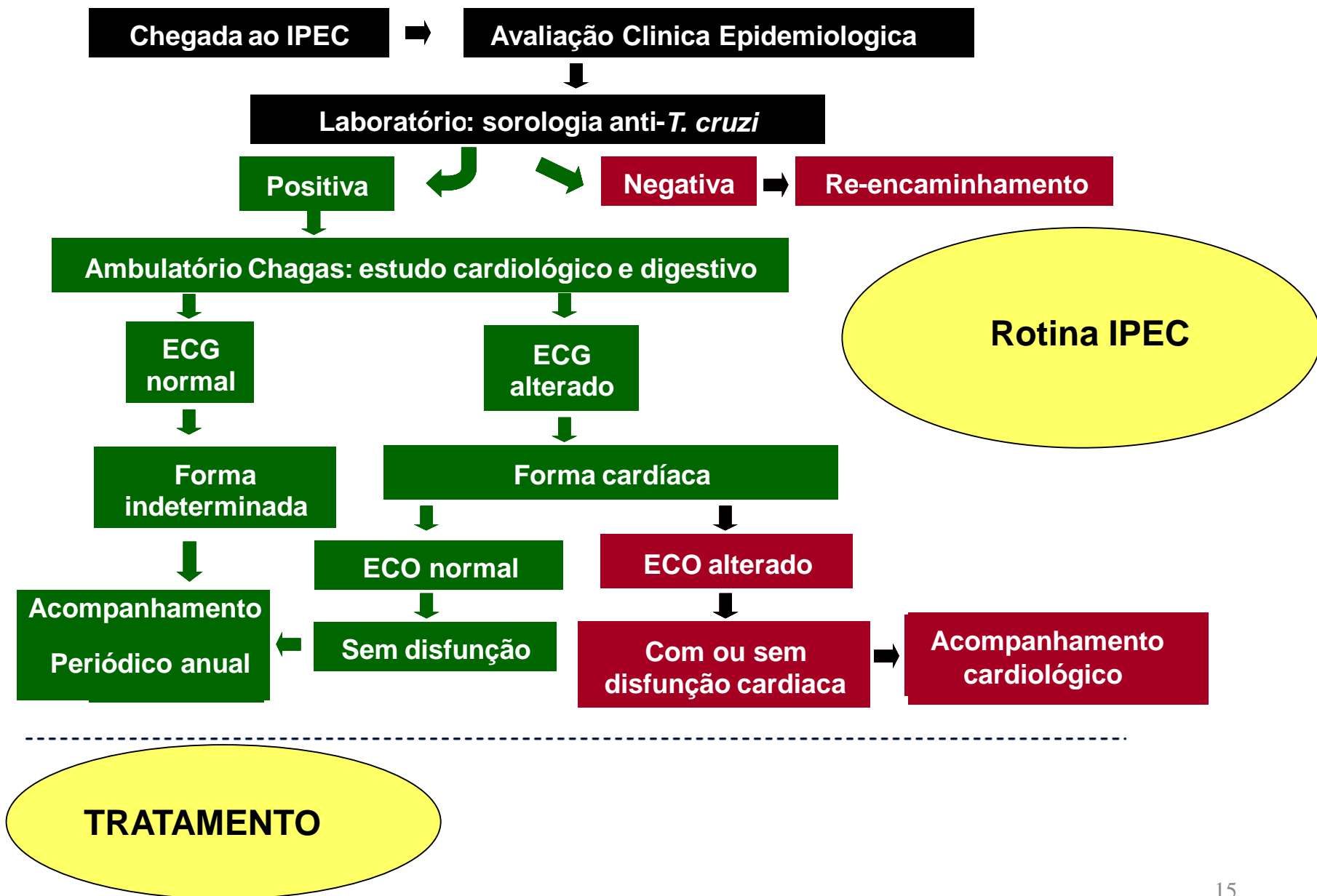
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 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 entre pacientes não tratados e tratados com BZN.**

EVOLUÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA, PARASITOLÓGICA E SOROLÓGICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NA FORMA INDETERMINADA TRATADOS COM BENZONIDAZOL E COMPARADOS COM GRUPO CONTROLE.

MATERIAL e MÉTODOS

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO



SELEÇÃO DE PACIENTES

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- **FORMA INDETERMINADA ATÉ 40 ANOS**

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- **PRESENÇA DE CO-MORBIDADES**
- **HISTÓRIA DE TRATAMENTO PRÉVIO**
- **TRATAMENTO IRREGULAR**

TRATADOS

PRÉ TRATAMENTO

✓ **SOROLOGIA**

✓ **XENO**

✓ **ECG**

PÓS TRATAMENTO IMEDIATO

✓ **SOROLOGIA**

✓ **XENO**

PÓS TRATAMENTO FINAL

✓ **SOROLOGIA**

✓ **ECG**

NÃO TRATADOS

INÍCIO SEGUIMENTO

SOROLOGIA

ECG

FIM DO SEGUIMENTO

SOROLOGIA

ECG

BENZONIDAZOL

➤ DOSE

- ✓ 200mg DOSE FIXA (independente do peso)
- *80% dos pacientes*
- ✓ 300 a 600mg por dia (dependendo do peso)

➤ TEMPO

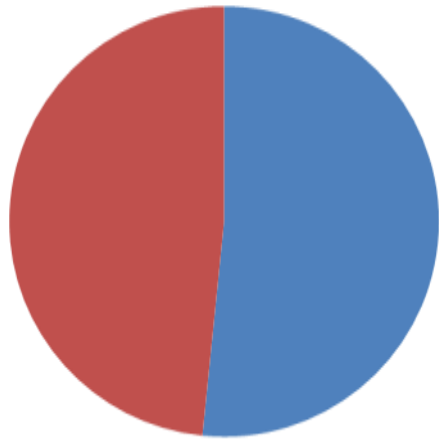
- ✓ No mínimo 30 dias = **13%**
- ✓ Média de 60 dias = **55%**
- ✓ > 70 e até 190 dias = **32%**

RESULTADOS

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

■ Positivos ■ Negativos

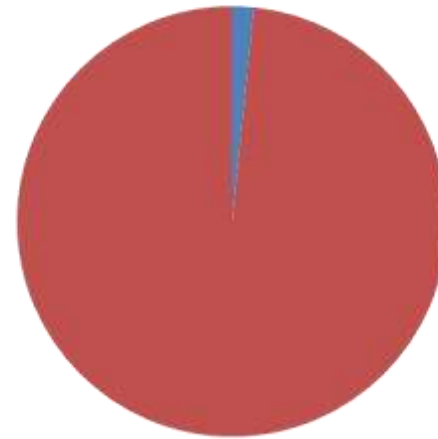


**Xenodiagnóstico
pré-tratamento**



**19,32 ± 5,03
meses**

■ Positivos ■ Negativos



**Xenodiagnóstico
pós-tratamento**

XENOPOSITIVIDADE PÓS TRATAMENTO

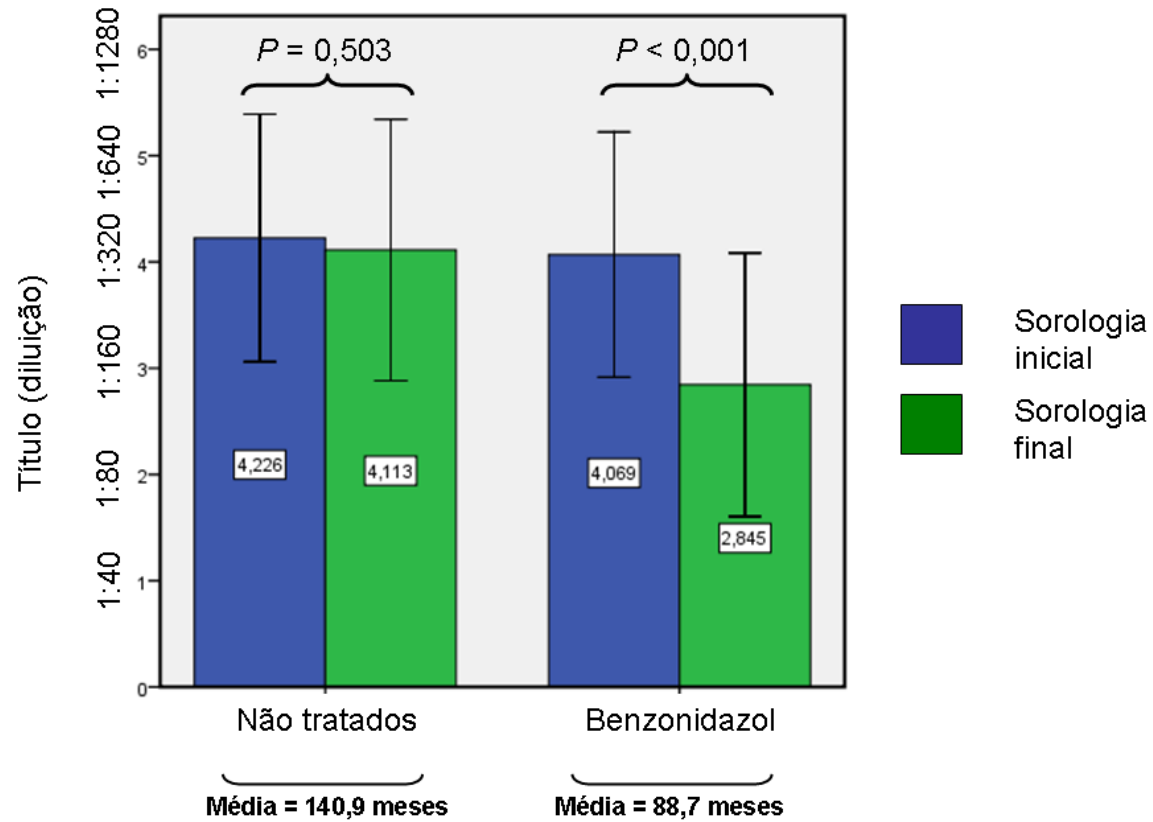
- *Coura (1997)* : 1,8%
- *Lauria-Pires (2000)* : 6,6%
- *Fabbro (2007)* : 0%

- **ESTUDO** : 1,61%

RESULTADOS

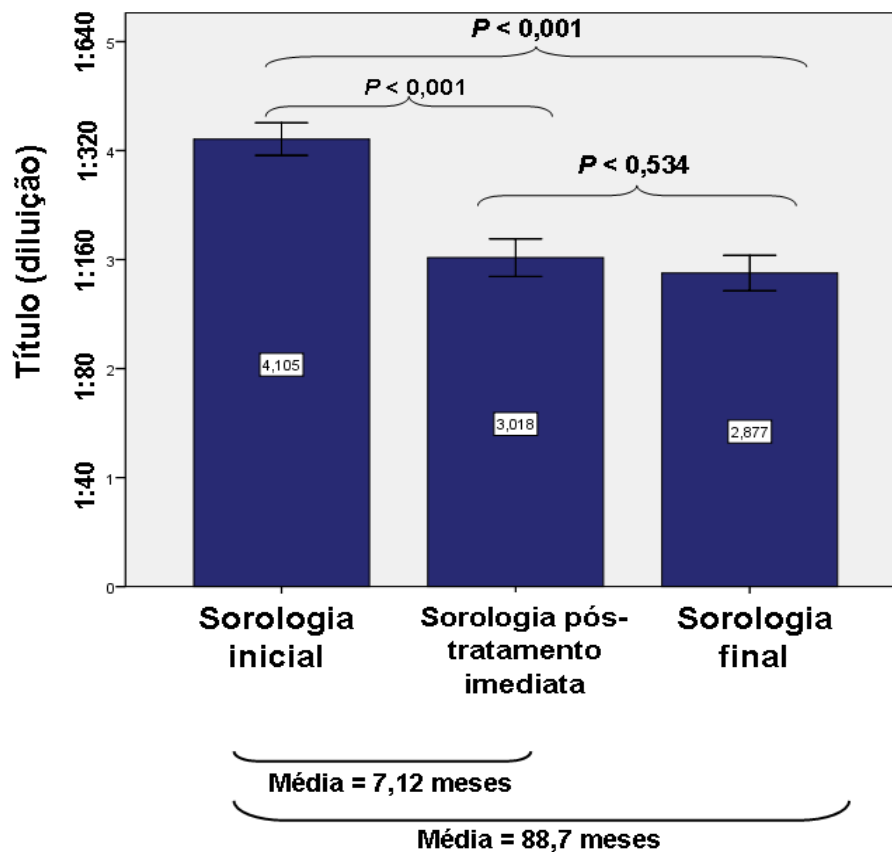
AVALIAÇÃO SOROLÓGICA

AVALIAÇÃO SOROLÓGICA



AVALIAÇÃO SOROLÓGICA

PACIENTES TRATADOS



NEGATIVAÇÃO / DIMINUIÇÃO

- **Viotti (1994):** 110 PT (50 PNT) - 19,1% (6%) 36,4% (28%)
 - **Lauria-Pires (2000):** 45 PT (46 PNT) - 2,2% (4,3%)
 - **Cançado (2002):** 41 PT – 0.88% 24,39%
 - **Viotti (2006):** 218 PT (212 PNT) - 15% (6%)
- **Fabbro (2007):** 27 PT (57 PNT) 33% (0%) 22% (0%)
 - **Lana (2009):** 16 PT 0% 25%
- **ESTUDO :** 62 PT (62 PNT) 3,22% (0%) 88,7% (41,93%)

RESULTADOS

AVALIAÇÃO CLÍNICA

PROGRESSÃO

*Frequência de surgimento de alterações
Eletrocardiográficas.*

- ❖ **Tratados: 12,9%** ; densidade de incidência de 1,09/1000
- ❖ **Não tratados: 16,1%** ; densidade de incidência de 1,11/1000

$p = 0,400$

TAXA DE PROGRESSÃO

- **Viotti (1994):** 56 **PT** e 11 **PNT** - 0% (1 / 9,1%)
- **Lauria-Pires (2000):** - não comparável
- **Cançado (2002):** - não comparável
- **Viotti (2006):** 73 **PT** e 75 **PNT** - 3 / 4,1% (14 / 18,7%)
- **Fabro (2007):** 27 **PT** e 57 **PNT** - 2 / 3,7% (14 / 24,6%)
- **Lana (2009):** 16 **PT** - 0,5%
- **ESTUDO :** 62 **PT** / **PNT** - 8 / 12,9% (10 / 16,1%)

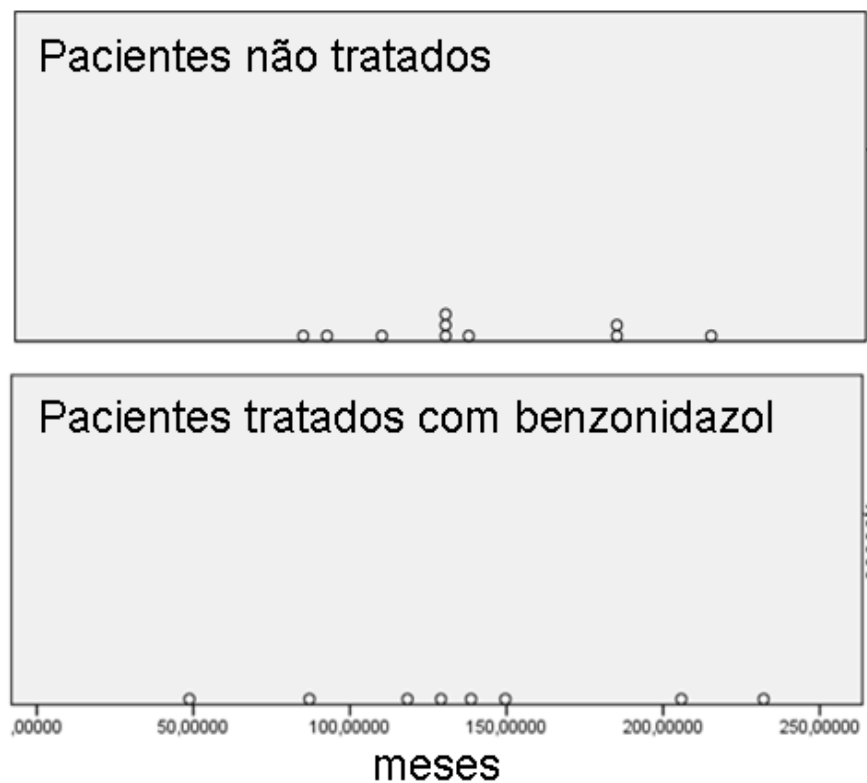
Tabela 2. Comparação dos pacientes que evoluíram para forma cardíaca com aqueles que permaneceram com a forma indeterminada da doença de Chagas, acompanhados no ambulatório do IPEC / Fiocruz.

<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)	

**EXISTE ALGUM FATOR QUE POSSA
INTERFERIR NA ANÁLISE DA
PROGRESSÃO?**

TEMPO DE ACOMPANHAMENTO ?

Figura 1. 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.



TEMPO DE ACOMPANHAMENTO

- *Viotti (1994)*: PT e PNT - 96 MESES
- *Lauria-Pires (2000)*: PT e PNT - 120 MESES
- *Cançado (2002)*: PT - 72 a 216 MESES
- *Viotti (2006)*: PT e PNT - $142,32 \pm 60,6$ / $135,3 \pm 40,8$
- *Fabbro (2007)*: PT e PNT - 252 MESES
- *Lana (2009)*: PT - 108 MESES
- ESTUDO : PT /PNT - $118,3 \pm 61,7$ / $144,51 \pm 49$ meses

NDA AMOSTRA ?

DESENHO DE ESTUDO

PAREAMENTO DOS GRUPOS **1:1**



E SE O PAREAMENTO TIVESSE SIDO

1:2 ? ou 1:3 ?

CONCLUSÃO

O Benzonidazol quando usado em pacientes na Forma Crônica Indeterminada é um potente trypanossomicida, já que diminui drasticamente a Parasitemia após o Tratamento.

CONCLUSÃO

O Tratamento com Benzimidazol tem impacto na Sorologia, evidenciado por queda de titulação.

CONCLUSÃO

A ausência de Parasitemia e a queda dos títulos na Sorologia não necessariamente indicam melhor evolução clínica e conseqüente *Não Progressão* da Doença.

CONCLUSÃO

Fazem-se necessários Ensaio Clínicos Prospectivos, Randomizados e Duplos-Cegos sobre o Tratamento na Fase Crônica da Doença de Chagas, para melhor avaliar resposta terapêutica ao Benzonidazol.



OBRIGADO