

# 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**

***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***

**Simposio Internacional  
Experiencia clínica en tratamiento etiológico de la  
Enfermedad de Chagas**

**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/<sup>+</sup>, 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<sup>1\*</sup>, Ana Pérez-Ayala<sup>1</sup>, Santiago Moreno<sup>2</sup>, M. Carmen Fernández-González<sup>2</sup>,  
Javier Zamora<sup>3</sup> and Rogelio López-Velez<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Infectious Diseases Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid 28034, Spain;* <sup>3</sup>*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<sup>1\*</sup>, Ana Pérez-Ayala<sup>1</sup>, Santiago Moreno<sup>2</sup>, M. Carmen Fernández-González<sup>2</sup>,  
Javier Zamora<sup>3</sup> and Rogelio López-Velez<sup>1</sup>

- ✓ **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**

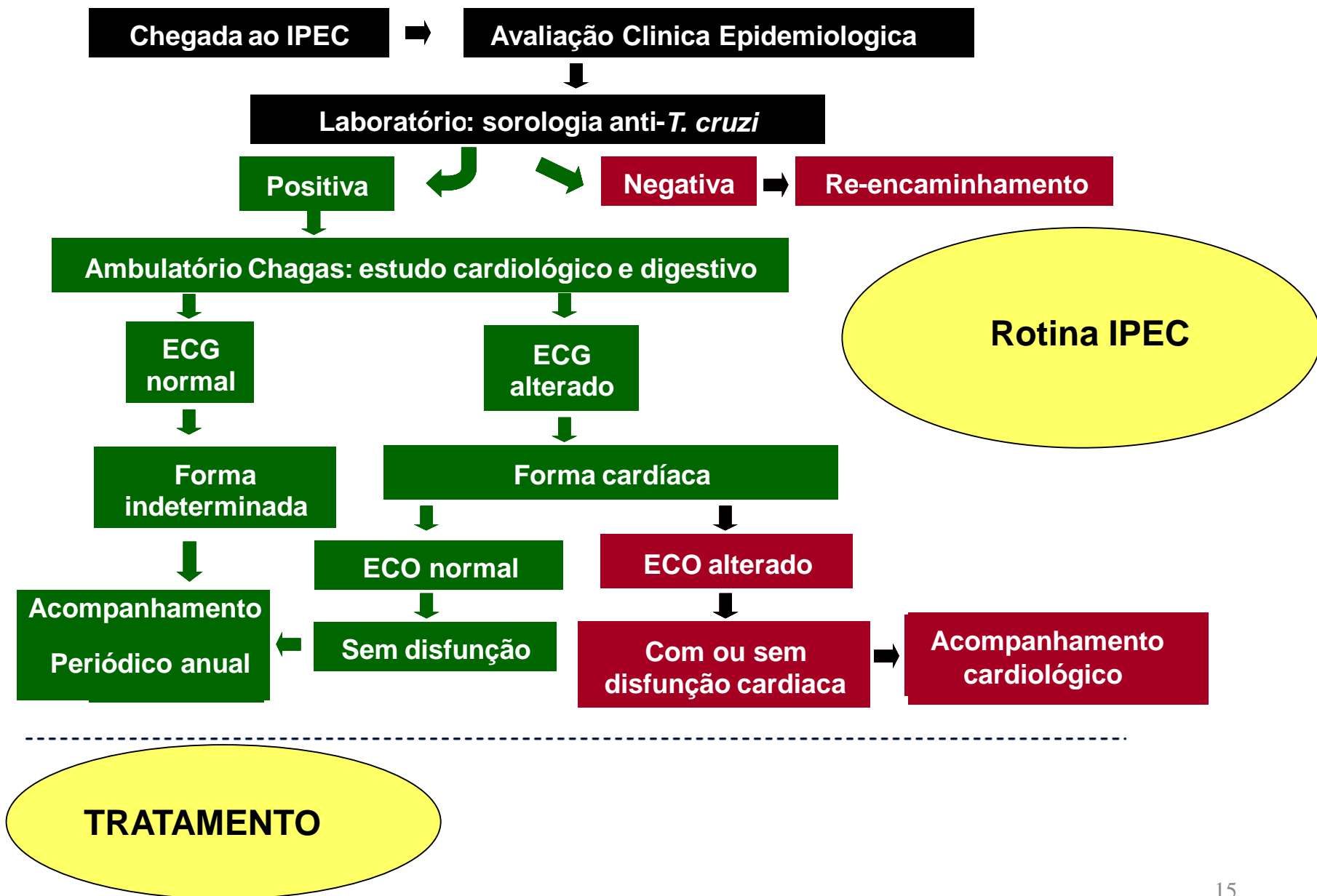
- Acompanhar a parasitemia de pacientes tratados com BZN.**
- Comparar a evolução sorológica de pacientes não tratados e tratados com BZN.**
- Comparar a progressão da doença de Chagas entre pacientes não tratados e tratados com BZN.**



**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

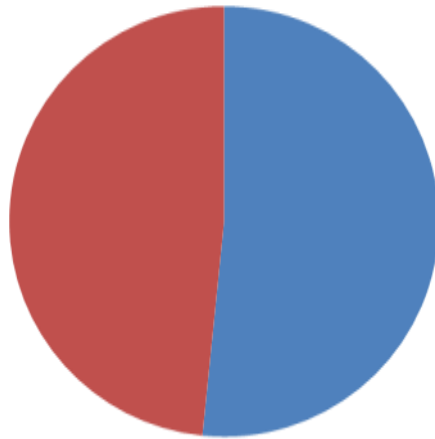
- ✓ No mínimo 30 dias = **13%**
- ✓ Média de 60 dias = **55%**
- ✓ > 70 e até 190 dias = **32%**

# **RESULTADOS**

## **AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA**

# AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

■ Positivos ■ Negativos

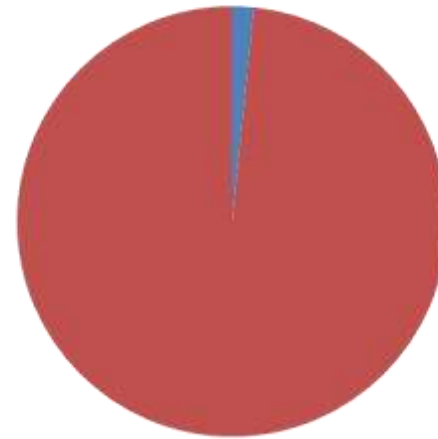


**Xenodiagnóstico  
pré-tratamento**



**19,32 ± 5,03  
meses**

■ Positivos ■ Negativos



**Xenodiagnóstico  
pós-tratamento**

# XENOPOSITIVIDADE PÓS TRATAMENTO

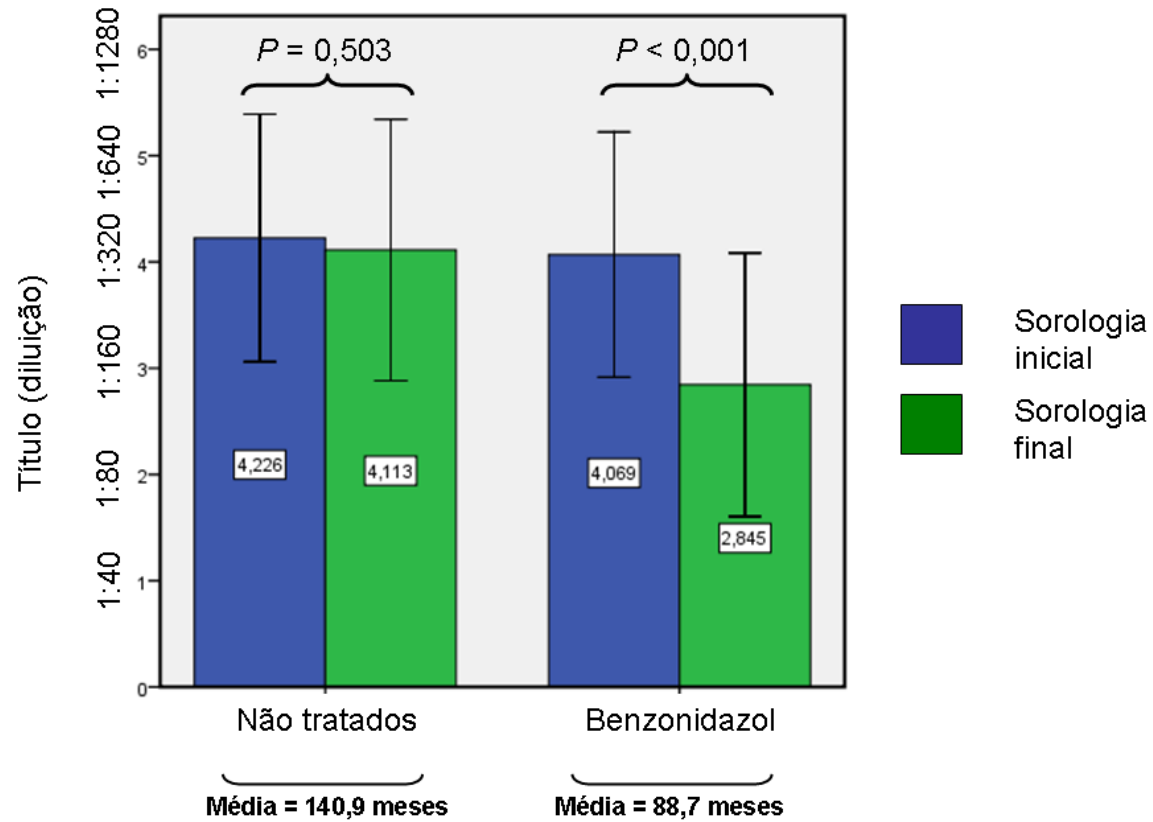
- *Coura (1997)* : 1,8%
- *Lauria-Pires (2000)* : 6,6%
- *Fabbro (2007)* : 0%
  
- **ESTUDO** : 1,61%



# RESULTADOS

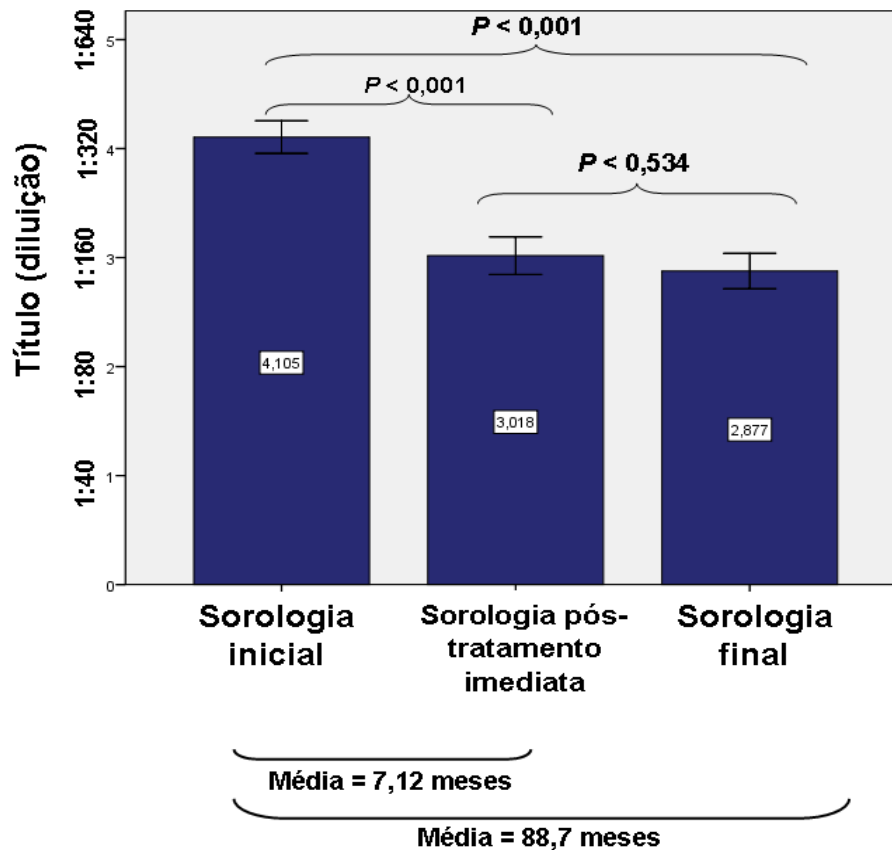
## AVALIAÇÃO SOROLÓGICA

# 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.

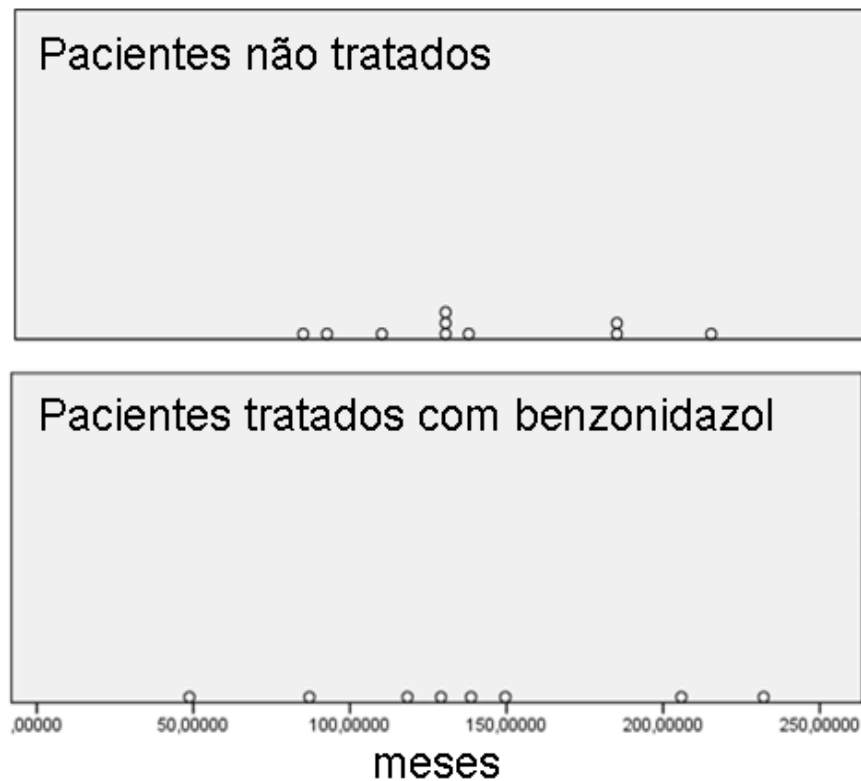
<i>Variáveis</i>	<i>Evolução com surgimento de alterações eletrocardiográficas (n = 18)</i>	<i>Manutenção na forma indeterminada (n = 106)</i>	<b>p-valor</b>
<b>Idade</b>	35,2 ± 9,6	34,8 ± 6,7	0,824
<b>Sexo</b>			
Masculino, n (%)	12 (14,5)	64 (85,5)	0,613
Feminino, n (%)	6 (12,5)	42 (87,5)	
<b>Sorologia inicial, média ± desvio padrão*</b>	4,22 ± 1,11	4,09 ± 1,19	0,672
<b>Naturalidade</b>			
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)	
<b>Tratamento</b>			
<b>Sim</b>	<b>8 / 62 (12,9)</b>	<b>54 / 62 (87,1)</b>	0,400
<b>Não</b>	<b>10 / 62 (16,1)</b>	<b>52 / 62 (83,9)</b>	



**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 Benzonidazol 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**