



Formas Clínicas, Prognóstico e Tratamento Etiológico e das Complicações da Doença de Chagas

Tratamento específico da Doença de Chagas indicação, esquema, acompanhamento, efeitos adversos e manejo

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Fundação Oswaldo Cruz

9 de Abril de 2024



Objetivos

Quais são os medicamentos utilizados no tratamento etiológico da DC

Qual a dose, via, intervalo de tempo e duração do tratamento

Como fazer o acompanhamento do paciente

Como monitorar e identificar os eventos adversos

Como fazer o manejo clínico dos eventos adversos

Quando indicar o tratamento etiológico na DC

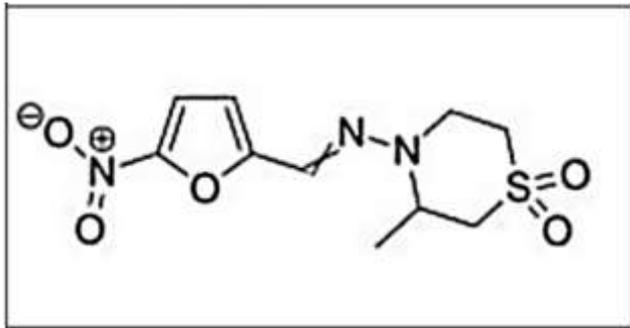
Por que tratar a forma crônica da DC



Apenas duas drogas disponíveis no mercado

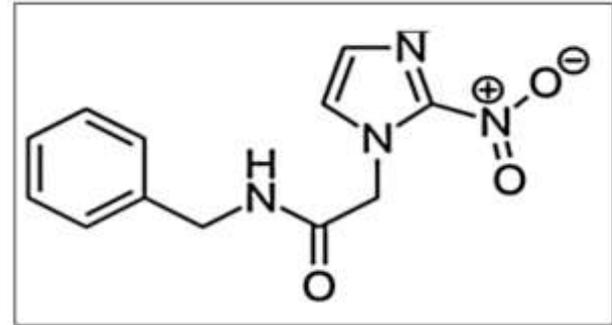
Nifurtimox (1969)

Produzido pela Bayer (El Salvador)



Benzonidazol (1971)

Produzido pelo: LAFEPE (BR) e ELEA (AR)



O Benzonidazol e o Nifurtimox não estão disponíveis no mercado farmacêutico, devendo ser solicitado diretamente ao Ministério da Saúde por intermédio do Grupo técnico de doença de Chagas da SVS



Benzonidazol é a droga de primeira escolha no Brasil

Uso Adulto

LAFEPE BENZNIDAZOL - 100 mg
benznidazol

**USO ORAL
COMPRIMIDOS
USO ADULTO**

**VENDA SOB
PRESCRIÇÃO
MÉDICA**

FORMULA: Cada comprimido contém:
benznidazol 100 mg
excipiente adequado q.s.p. 1 comprimido

**CONSERVAR EM TEMPERATURA
AMBIENTE (entre 15 e 30°C)**

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES AO AGENTE, INDICAÇÕES, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES: VIDE BULA.

ATENÇÃO AO CONSUMIDOR
Drog@Lafepe: 806.865.1121

Caráter: 18 blistera com 10 comprimidos
Nº: 1.0193.0145.003.1
Farmacêutico Responsável:
Leiduar Guido de Lima
(FACIO: 101101)

Uso Pediátrico

LAFEPE BENZNIDAZOL - 12,5 mg
benznidazol

COMPRIMIDOS

**VENDA SOB
PRESCRIÇÃO
MÉDICA**

Farmacêutico Responsável:
Leiduar Guido de Lima
CRF-PE: Nº 81647

LABORATÓRIO FARMACÉUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO S/A
LARGO DE EGÍPTO (RUA) 1117 - Recife-PE
C.N.P.J. Nº 18.877.026/0001-15
INDÚSTRIA BRASILEIRA

74593314200777

Nº de Lote: 101101
Fabricação: 10/11/2010



Benzonidazol - Posologia

Via Oral

Dose do Benzonidazol:

- adultos: 5 a 7 mg/kg/dia
- crianças: 7 a 10 mg/kg/dia

DOSE MÁXIMA DE 300mg/d

Intervalo: 12/12h ou 8/8h

Período de tratamento: 60 dias

OBS: Pacientes com mais de 60 quilos, acrescentar 1 dia por quilo a mais (ex: paciente de 70 quilos trata por 70 dias) com limite de até 80 dias (a partir de 80 quilos, todos tratam 80 dias)

(Nifurtimox é indicado em caso de intolerância ao benzonidazol)



Benzonidazol - Acompanhamento

ANTES DE INICIAR - TEMPO ZERO
CONSULTA

SOLICITAÇÃO DE HEMOGRAMA
SOLICITAÇÃO DE HEPATOGRAMA
SOLICITAÇÃO DE UREIA / CREATININA
AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA
APLICAÇÃO DE SCORE DE RISCO DE RAMs
SOROLOGIA QUANTITATIVA (IFI, ELISA -IR)
XENODIAGNÓSTICO INDIRETO
PCR QUALITATIVO
ECG CONVENCIONAL COM D2 LONGO
ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

DIA 8
COLETA DE EXAMES

HEMOGRAMA
HEPATOGRAMA
UREIA / CREATININA

DIA 10
CONSULTA

AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS + SOLICITAÇÃO DE NOVOS EXAMES

AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA

AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

AVALIAÇÃO DE POSSÍVEL SUSPENSÃO DO TRATAMENTO
--

DIA 28
COLETA DE EXAMES

HEMOGRAMA
HEPATOGRAMA
UREIA / CREATININA

DIA 30
CONSULTA

AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS + SOLICITAÇÃO DE NOVOS EXAMES

AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA

AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

AVALIAÇÃO DE POSSÍVEL SUSPENSÃO DO TRATAMENTO
--



Benzonidazol - Acompanhamento

DIA 43
COLETA DE EXAMES

HEMOGRAMA
HEPATOGRAMA
UREIA / CREATININA

DIA 45
CONSULTA

AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS + SOLICITAÇÃO DE NOVOS EXAMES
--

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

AVALIAÇÃO DE POSSÍVEL SUSPENSÃO DO TRATAMENTO
--

DIA 58
COLETA DE EXAMES

HEMOGRAMA
HEPATOGRAMA
UREIA / CREATININA

DIA 60
CONSULTA

FIM DO TRATAMENTO OU CONTINUAÇÃO DO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO, CASO O TEMPO DE USO DO BENZONIDAZOL EXCEDA 60 DIAS
--

COLETA DE EXAMES

SOROLOGIA QUANTITATIVA (IFI, ELISA -IR)
XENODIAGNÓSTICO INDIRETO
PCR QUALITATIVO



Benzonidazol - Eventos Adversos

Sintoma Inespecíficos

Cefaleia, Náuseas, Dispepsia, Dor Abdominal



Sintomáticos



Benzonidazol - Eventos Adversos

Dermatite

Muito comum (30% a 50%)

Caráter benigno na maioria dos casos

Mais comum no sexo feminino

Normalmente surge entre o 7º e o 10º dia de tratamento



Benzonidazol - Eventos Adversos

Dermatite (apresentações mais comuns)

Prurido e Descamação

Exantema Maculopapular

Eritema Polimórfico não bolhoso



Benzonidazol - Eventos Adversos

Exantema Maculopapular





Benzonidazol - Eventos Adversos

Eritema Polimórfico





Benzonidazol - Eventos Adversos

Urticárias, Edema de Quincke e Steve-Johnson
(Sinais de Gravidade)





Benzonidazol - Eventos Adversos

Manejo das reações dermatológicas

Formas Leves

- Manter o tratamento; anti-histamínicos; loções hidratantes

Formas Moderadas

- Manter o tratamento; associar corticoide (prednisona), 20mg/d

Formas Graves

- Suspender o tratamento; internação hospitalar

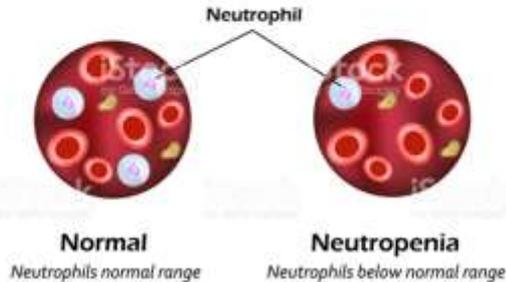


Benzonidazol - Eventos Adversos

Depressão da Medula Óssea

Neutropenia

(neutrophils below normal range in blood)



Tempo Dependente

Reversível



Benzonidazol - Eventos Adversos

Depressão da Medula Óssea

Manejo

Hemograma semanal

Neutropenia leve - Manter o tratamento

Neutropenia moderada ou grave - Suspende o tratamento

TABELA 51.1 Classificação das neutropenias

Neutrófilos/ μL	Classificação
1.500 a 1.000	Leve
1.000 a 500	Moderada
< 500	Grave



Benzonidazol - Eventos Adversos

Neurite Periférica

Dose e Tempo dependente

Os sintomas iniciam-se, habitualmente, após o 30º dia de tratamento

Pode ocorrer após o término do tratamento

Diagnóstico clínico

Confirmação com Eletroneuromiografia de MMII



Benzonidazol - Eventos Adversos

Neurite Periférica

Manejo

Suspensão do Tratamento

Iniciar: Gabapentina ou Pregabalina
e/ou Amitriptilina





Benzonidazol - Eventos Adversos

Raros: Ageusia, Hepatite, Nefrite



Manejo

Leve: Manter tratamento

Moderado a Grave: Suspender tratamento



Tratamento Etiológico

Nifurtimox - Quando utilizar?

Presença de eventos adversos graves ao benzonidazol

Doença de Chagas Aguda ou Crônica Reativada por imunossupressão

Apresentação: comprimidos de 120 mg e 30 mg

Dose

Adultos 10 mg/kg/dia – via oral em 3 tomadas diárias por 60 dias

Crianças 15 mg/kg/dia – via oral em 3 tomadas diárias por 60 dias



Tratamento Etiológico

Nifurtimox – Eventos Adversos

Inespecíficos

Náuseas; Vômitos; Dor abdominal; Diarreia; Cefaleia

Específicos

- Perda de apetite – Emagrecimento

- Mialgia

- Alterações Neuropsiquiátricas: Sonolência; Insônia;

Tonteira; Vertigem; Depressão, Ansiedade.

- Alterações hematológicas: Anemia ou Plaquetopenia

- Reações alérgicas dermatológicas: Prurido; Dermatite (frequentes); edema de Quincke; edema de glote por anafilaxia (raro)





Tratamento Etiológico

Se a incidência de eventos adversos é frequente, por que então utilizar estes medicamentos?



Safety of benznidazole use in the treatment of chronic Chagas' disease

Alejandro M. Hasslocher-Moreno, Pedro E. A. A. do Brasil, Andrea S. de Sousa, Sergio S. Xavier, Mayara C. Chambela and Gilberto M. Sperandio da Silva*

Code	WHO-ART class	Interruption of treatment		n	%
		yes	no		
100	skin and appendage disorders	33	17	50	26.3
600	gastrointestinal system disorders	10	8	18	9.5
410	central and peripheral nervous system disorders	7	3	10	5.3
1810	body as a whole—general disorders	2	4	6	3.2
433	special senses other, disorders	3	0	3	1.6
1220	white cell and reticuloendothelial system	2	0	2	1.1
431	vision disorders	0	1	1	0.5
200	musculoskeletal system disorders	0	1	1	0.5
420	autonomic nervous system disorders	1	0	1	0.5
1830	resistance mechanism disorders	1	0	1	0.5
Does not apply	ADRs doubtful/improbable	0	97	97	51.1
Total		59	131	190	100

50% dos pacientes apresentaram evento adverso



30% dos pacientes suspenderam o tratamento



10% dos pacientes apresentaram eventos adversos moderados a graves



70% dos pacientes completaram o tratamento



Tratamento Etiológico

É possível prever os eventos adversos?



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

A Clinical Adverse Drug Reaction Prediction Model for Patients with Chagas Disease Treated with Benznidazole

Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, Mauro Felipe Felix Mediano, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, Mayara da Costa Chambela, Joyce Almeida da Silva, Andrea Silvestre de Sousa, Sergio Salles Xavier, Andrea Rodrigues da Costa, Roberto Magalhães Saraiva and Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno
Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(11):6371. DOI: 10.1128/AAC.02842-14.
Published Ahead of Print 11 August 2014.

**Maior risco de evento adverso
com benzonidazol**

- Mulheres

- Brancas

- Adultos Jovens (20 - 40 anos)

TABLE 4 Logistic regression model of overall ADRs to BZN

Variable	β^a	Wald	P value	OR ^b	95% CI ^c
Female sex	1.05	10.56	0.001	2.86	1.52–5.40
Graduated from elementary school	0.71	4.72	0.030	2.03	1.07–3.84
Age (yr)					
20–40	0.90	0.93	0.336	2.45	0.40–15.11
>40	0.35	0.00	0.97	1.04	0.15–7.11
Race					
Mulatto	1.73	4.35	0.037	5.65	1.11–28.72
White	1.60	3.94	0.047	4.96	1.02–24.09

^a Coefficient.

^b OR, odds ratio.

^c CI, confidence interval (the ORs and 95% CIs are derived from stepwise multivariate logistic regression).



Tratamento Etiológico

Quando tratar?



**Diretrizes para o tratamento etiológico da
doença de Chagas**



Tratamento Etiológico



OPAS - 2018

Informe especial



Síntesis de evidencia: Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Organización Panamericana de la Salud*

CONITEC Comissão Nacional de
Incorporação de
Tecnologias no SUS

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Doença de Chagas

Outubro/2018

Nº 397

MS - 2018



Tratamento Etiológico

Nível de Recomendação – DC Crônica

Recém-Natos e crianças – **Mandatório**

Imunossuprimidos assintomáticos com alta parasitemia - **Fortemente Recomendado**

Mulheres em idade fértil – **Fortemente Recomendado**

Adultos jovens na Forma Indeterminada – **Recomendado**

Adultos na Forma Cardíaca sem disfunção ventricular < 50 anos – **Recomendado**

Adultos > 50 anos na Forma Indeterminada – **Não Recomendado**

Adultos na Forma Cardíaca com disfunção ventricular – **Não Recomendado**

Grávidas – **Desaconselhável (Não Tratar)**



Tratamento Etiológico

Por que tratar a Forma Crônica da DC?



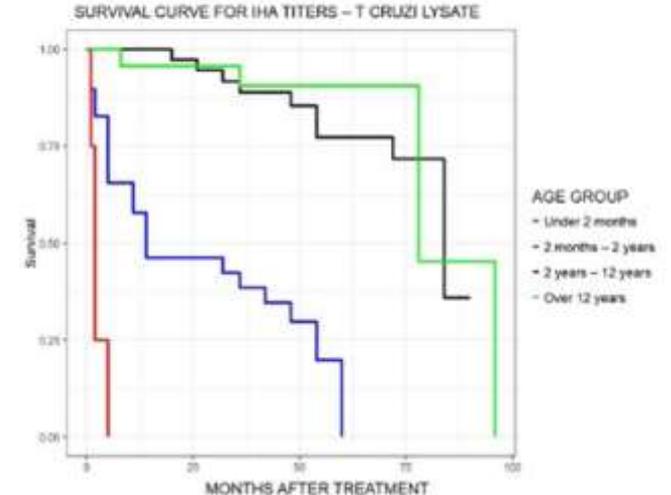
Tratamento Etiológico RN, Crianças e Adolescentes

Longitudinal follow up of serological response
in children treated for Chagas disease

Guillermo Moscatelli^{1,2*}, Samanta Moroni^{1,2}, Facundo Garcia Bourmissen^{1,2},
Nicolás González¹, Griselda Ballering¹, Alejandro Schijman³, Ricardo Corral¹,
Margarita Bisio¹, Héctor Freilij¹, Jaime Altchek^{1,2}

PLOS Neglected Tropical Diseases | <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007668> August 29, 2019

Response in children treated for Chagas



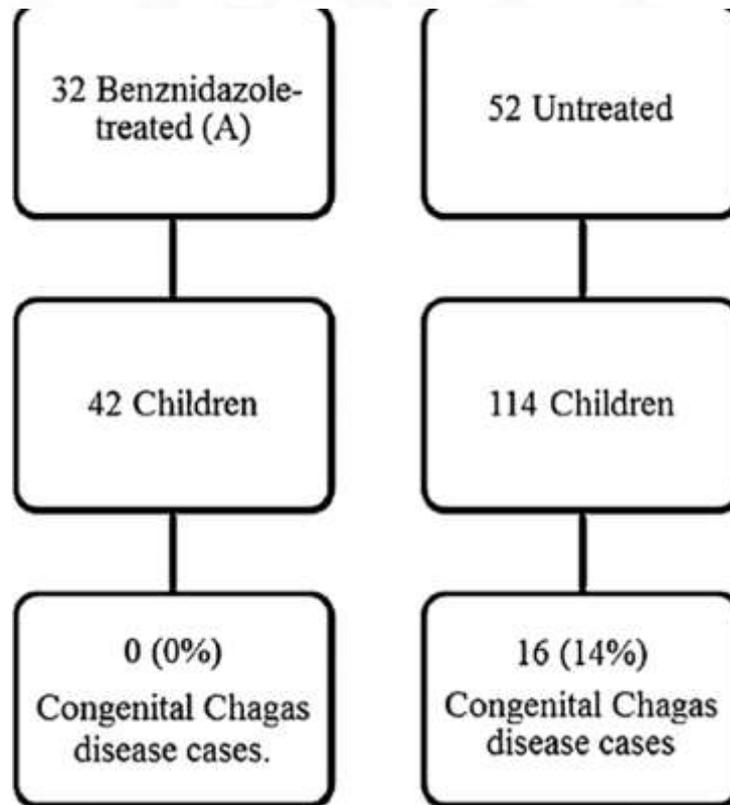


Tratamento Etiológico Mulheres em Idade Fértil

Acta Tropica 174 (2017) 149–152

Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study

María G. Álvarez, Carlos Vigliano, Bruno Lococo, Graciela Bertocchi, Rodolfo Viotti*





Tratamento Etiológico

Forma Indeterminada

História natural

Taxas de progressão média para cardiopatia crônica de 1,9% ao ano

JAMA
Network | **Open.**

Original Investigation | Infectious Diseases

Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease

A Systematic Review and Meta-analysis

Sindhu Chadalawada, MBBS; Stefan Sillau, PhD; Solana Archuleta, BA; William Mundo, BSc, MPH; Mehdi Bandali, BSc; Gabriel Parra-Henao, PhD; Alfonso J. Rodriguez-Morales, MD, MSc; Wilmer E. Villamil-Gomez, MD; José Antonio Suárez, MD; Leland Shapiro, MD; Peter J. Hotez, MD, PhD; Laila Woc-Colburn, MD; Kristen DeSanto, MSLS; Anis Rassi Jr, MD; Carlos Franco-Paredes, MD; Andrés F. Henao-Martinez, MD

JAMA Network Open. 2020;3(8):e2015072



Tratamento Etiológico

Forma Indeterminada



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

EClinicalMedicine

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>



Research Paper

Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study

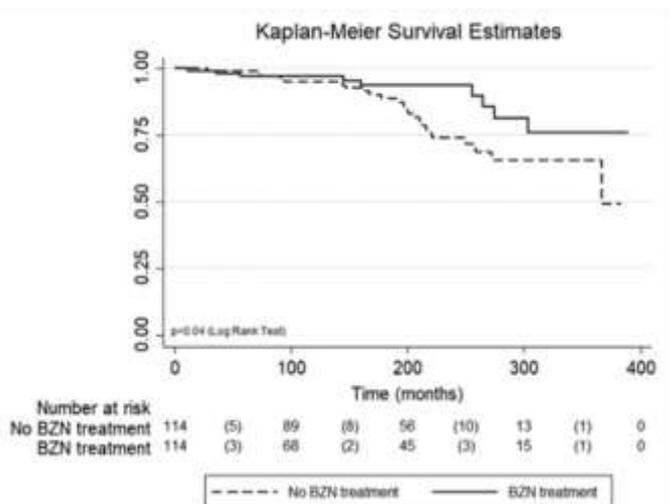
Alejandro M. Hasslocher-Moreno^{a,*}, Roberto M. Saraiva^a, Luiz H.C. Sangenis^a, Sergio S. Xavier^a,
Andrea S. de Sousa^{a,b}, Andrea R. Costa^a, Marcelo T. de Holanda^a, Henrique H. Veloso^a,
Fernanda S.N.S. Mendes^a, Filipe A.C. Costa^c, Marcio N. Boia^{c,d}, Pedro E.A.A. Brasil^a,
Fernanda M. Carneiro^a, Gilberto M.Sperandio da Silva^a, Mauro F.F. Mediano^a

^a Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

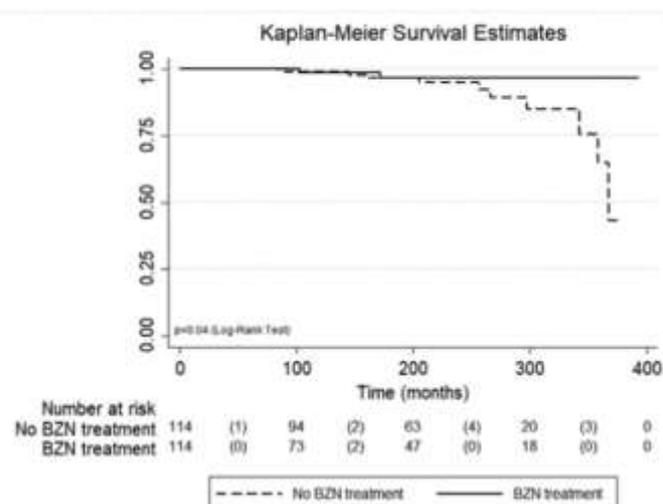


Tratamento Etiológico Forma Indeterminada

(A) Progression from indeterminate to cardiac form



(B) Composite of cardiovascular events



PONTOS-CHAVE ABORDADOS

Tratamento Etiológico na Forma Crônica

BENEFÍCIOS

Curar Crianças e Adolescentes

Diminuir Transmissão Congênita

Diminuir Taxas de Progressão para a Cardiopatia

Diminuir Eventos Cardiovasculares

Transmitir ao Paciente na Forma Indeterminada que há, sim, Tratamento para a sua doença





SUGESTÃO DE BIBLIOGRAFIAS PARA CONSULTA

CONITEC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença de Chagas. Relatório de recomendação, 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Organización Panamericana de la Salud, 2018.

INTEGRAÇAGAS
-AMAZÔNIA BRASILEIRA-

