

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Ana Carolina Lima Barros  
Ana Laura Miranda Campanha  
Daiane Aparecida Soares de Sousa  
Gabriela Mozdzen dos Passos**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA  
DOENÇA DE CHAGAS E OS CRITÉRIOS DE CURA:  
REVISÃO DE LITERATURA**

**IPATINGA  
2020**

**Ana Carolina Lima Barros**  
**Ana Laura Miranda Campanha**  
**Daiane Aparecida Soares de Sousa**  
**Gabriela Mozdzen dos Passos**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA DOENÇA DE  
CHAGAS E OS CRITÉRIOS DE CURA: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univão, como requisito  
parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.<sup>a</sup> orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michelle Carvalho Maia  
Prof.<sup>a</sup> co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marta de Lana

**IPATINGA**

**2020**

# CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS E OS CRITÉRIOS DE CURA: REVISÃO DE LITERATURA

Ana Carolina Lima **Barros**<sup>1</sup>, Ana Laura Miranda **Campanha**<sup>1</sup>, Daiane Aparecida Soares de **Sousa**<sup>1</sup>, Gabriela Mozdzen dos **Passos**<sup>1</sup>, Marta de **Lana**<sup>2</sup> & Michelle de Carvalho **Maia**<sup>3</sup>

---

1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Professora emérita do curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

## Resumo

**Introdução:** A doença de Chagas (DC) é uma importante parasitose resultante da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Na maioria das vezes, a fase aguda é assintomática, seguida de um período de latência (indeterminado) em que o infectado pode permanecer sem sintomas por toda a vida ou progredir para a fase crônica. A enfermidade está entre as doenças tropicais negligenciadas e configura um problema de saúde pública com elevada morbimortalidade no Brasil. **Objetivos:** Compreender sobre a doença de Chagas e sobre a importância do tratamento dos infectados pelo *T. cruzi*, especialmente o etiológico, considerando os critérios de cura da patologia. **Método:** A abordagem bibliográfica incluiu publicações de revistas nacionais e internacionais. Os artigos empregados foram preferencialmente de 2015 a 2020 e eventualmente de 2002 a 2020, com qualis entre A1 e B4. A busca também abarcou sites e documentos emitidos por órgãos regulatórios e entidades competentes. **Desenvolvimento:** O tratamento etiológico dos pacientes com DC deve ser oferecido a todo soropositivo, exceto nas formas clínicas graves da fase crônica. Sua eficácia depende do estágio em que a doença se encontra, sendo mais baixa na fase crônica tardia da doença. Alguns aspectos desestimulam o emprego do tratamento, principalmente a baixa eficácia na fase crônica tardia, a lentidão da soroconversão e os efeitos colaterais. Nesse sentido, vem-se buscando a readaptação de fármacos já existentes e a criação de novos medicamentos que consigam superar os benefícios do nifurtimox e do benznidazol. **Conclusões:** Para que haja maior aceitação de futuros tratamentos, é necessária a descoberta de farmacoterapia mais eficaz em todas as fases e formas clínicas, além da reavaliação do critério de cura. Soma-se a isso a importância da preparação dos profissionais de saúde para o enfrentamento dessa doença de importância médica. Sobretudo quanto à elegibilidade do tratamento etiológico, que resulta em melhor prognóstico da doença, ainda que a cura não seja alcançada.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas. Diagnóstico. Epidemiologia. Tratamento Farmacológico. Tratamento Etiológico.

## Introdução

A doença de Chagas (DC) é uma importante parasitose resultante da infecção pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, tendo os insetos triatomíneos como vetores. De 2000 a 2010, 70% dos casos agudos na região amazônica foram atribuídos à transmissão oral que se dá por meio do consumo de alimentos infectados (SILVA-DOS-SANTOS et al., 2017). Sendo assim, a forma mais prevalente de transmissão da doença atualmente é a oral, contudo, apresentam também importância epidemiológica a transmissão vetorial, transfusional e congênita por transplante de tecidos ou órgãos além dos acidentes laboratoriais (LANNES-VIEIRA, 2017).

A fase aguda da infecção chagásica pode vir acompanhada de febre, mal-estar e linfadenopatia. Os sintomas característicos que ajudam na suspeita clínica são representados pelo chagoma de inoculação ou sinal de Romanã resultantes da inflamação no sítio de infecção. Entretanto, na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos (sintomas inespecíficos) e evoluem naturalmente para a fase crônica. Já com a doença cronicada, cerca de 10 a 30% dos pacientes apresentam uma das duas principais manifestações clínicas: cardiopatia e/ou alterações digestivas causadas por lesões diretas, inflamação, fibrose e denervação (BRASIL, 2019a).

Nesse contexto, é importante destacar que a DC é um problema de saúde pública que impacta o Estado com os gastos em relação ao tratamento e às complicações, por ser uma doença crônica negligenciada com elevada carga de morbimortalidade e de impacto psicológico, social e econômico (BRASIL, 2019b). A Organização Panamericana de Saúde (OPAS), no seu “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), cita que mesmo diante dos avanços importantes na prevenção e no controle, a DC permanece como uma infecção desassistida pela atenção médica em função das dificuldades de diagnóstico e de tratamento (OPAS, 2018).

Desde a descoberta da patologia, no início do século XX, também começaram os esforços investidos no desenvolvimento de medicamentos, mas apenas nos anos 1960 foram descobertos medicamentos eficientes no tratamento etiológico, sendo eles o nifurtimox e o benznidazol. Essas duas opções são empregadas até os dias atuais, apesar das alterações na administração (COURA; DE CASTRO, 2002).

Segundo o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, o tratamento etiológico deve ser realizado o mais rápido possível em todos os casos na fase aguda, independentemente da via de transmissão do parasito. Já na fase crônica, o tratamento deve ser realizado de acordo com o perfil clínico do paciente e da forma da doença (DIAS et al., 2016).

É importante analisar que esse tipo de tratamento também configura uma forma de prevenção secundária, uma vez que reduz as formas tripomastigotas do *T. cruzi* circulantes no sangue humano evitando que o vetor seja contaminado e dissemine a doença (BARTSCH et al., 2018). Alguns estudos corroboram a importância do tratamento etiológico ao demonstrarem melhora no prognóstico dos pacientes tratados na fase crônica, inclusive se não curados (VIOTTI et al., 2006; FRAGATA-FILHO et al., 2016).

Entretanto, ressalta-se que, mesmo apresentando melhora clínica, de acordo com o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, a sorologia negativa é o único método de indicação de cura dessa parasitose em pacientes com exames parasitológicos (hemocultura, PCR) consistentemente negativos. A lentidão da soroconversão é um dos aspectos que mais desencoraja os médicos a prescreverem a terapia etiológica. Sabe-se que pacientes tratados na fase crônica tardia negativam a sorologia 20 anos ou mais após o tratamento (DIAS et al., 2016; DE LANA; MARTINS-FILHO, 2015). Apesar de não existir um marcador padrão ouro, a negativação da PCR é considerada um indicativo importante da efetividade da ação terapêutica (DIAS et al., 2016), já adotado em outros países endêmicos.

Esse panorama reforça a necessidade de disponibilizar a prevenção e terapias efetivas, a fim de atenuar o impacto dessa patologia no estado de bem estar. Para tanto, é imprescindível a elaboração e a disponibilização de quimioterápicos eficazes no tratamento da tripanossomíase americana tanto na fase aguda quanto na fase crônica (RIBEIRO et al., 2020). Portanto, o presente trabalho se propõe a abordar aspectos da enfermidade a fim de contribuir na melhor preparação dos profissionais de saúde, sobretudo da classe médica, tanto em relação ao diagnóstico e, especialmente, sobre a administração do tratamento etiológico mesmo com as limitações das opções independentemente da fase da doença, dado que o médico que pode fazê-lo e eleger a melhor conduta para o paciente (tratamento etiológico e/ou farmacológico ou clínico).

## Método

O presente estudo é uma revisão de literatura que seguiu os preceitos de um estudo exploratório, por meio de pesquisas bibliográficas. Artigos científicos sobre o tema foram acessados nas bases de dados SciELO, PubMed, LILACS, MEDLINE e Portal de Periódicos CAPES. O período de pesquisa foi de outubro de 2019 a outubro de 2020. A abordagem bibliográfica contou com artigos de revistas científicas publicados, preferencialmente, nos últimos cinco anos (2015 a 2020) e eventualmente publicações fundamentais do início dos anos 2000, além de sites oficiais de autoria do Ministério da Saúde, da World Health Organization (WHO) e da Fiocruz. Para confiabilidade e segurança das informações foram avaliados os QUALIS dos periódicos, empregando trabalhos entre A1 e B2, a única ressalva corresponderá à “Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde” que publicou o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas e apresenta classificação B4 (Apêndice A).

Para as seleções das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordaram o tratamento e o critério de cura da doença de Chagas, prioritariamente as publicações revisadas por pares. Foram excluídas publicações de relatos e de séries de casos, além daquelas com qualis menor do que B4.

Empregou-se como descritores, mediante consulta aos Descritores de Assunto em Ciência da Saúde (DeCS), os seguintes termos: “Doença de Chagas”, “Diagnóstico”, “Epidemiologia”, “Tratamento Farmacológico” e “Tratamento Etiológico”. O uso do operador booleano “and” combinou os descritores para um resultado mais específico ao tema, sendo escolhido para o trabalho 70 estudos.

## Desenvolvimento

A doença de Chagas representa uma condição infecciosa classificada como enfermidade negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) resultante da infecção pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, tendo insetos triatomíneos como vetores. Sendo assim, as formas de transmissão são: vetorial, oral, congênita, por

transfusão de sangue e transplante de tecidos ou órgãos além dos acidentes laboratoriais (DIAS et al., 2016).

Atualmente, a transmissão oral se tornou o principal meio de contaminação da doença, sendo associada ao consumo de alimentos ou bebidas contaminados com fezes e/ou urina dos insetos triatomíneos vetores contendo as formas tripomastigotas metacíclicas infectantes; ou pela ingestão de carne crua ou mal cozida de reservatórios mamíferos selvagens infectados ou ainda pela ingestão de leite materno de mãe infectada (BARRETO-DE-ALBUQUERQUE et al., 2015). Dentre os alimentos contaminados, podemos destacar o açaí, a bacaba e a cana de açúcar. Nessa perspectiva, no período de 2000 a 2014, foram registrados no Brasil 1.742 casos de doença de Chagas aguda, sendo 68% (1.185) por transmissão alimentar, 7% (128) por transmissão vetorial e em 23% (406) não foi identificada a forma de transmissão (DIAS et al., 2016).

Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT), a transmissão de mãe para filho, até 2018, ocorria em 5% no Cone Sul e 1,5% no Brasil Central. A transmissão vertical da doença de Chagas é hoje uma das importantes vias de infecção no país, em razão de não ser feito diagnóstico da gestante durante a gravidez ou do recém-nascido (SBMT, 2018). Apesar disso, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MS) para a doença de Chagas de 2018 (BRASIL, 2018), já é recomendada a triagem pré-natal para gestantes em situação de risco para essa patologia. Sendo a mãe soropositiva, a recomendação mais factível no atendimento básico é o diagnóstico da infecção no recém-nascido empregando testes sorológicos seis meses a nove meses após o parto, quando os anticorpos IgG da mãe já teriam desaparecido; confirmada a infecção, o tratamento deve ser administrado a seguir (BRASIL, 2018).

Em relação à disseminação por transfusão de sangue, estima-se que, somente no Brasil, na década de 1970, houvesse 100.000 novos casos de DC por essa via de transmissão a cada ano (COURA, 2015). Entretanto, esse número reduziu significativamente, uma vez que a atual normativa institui que todo candidato à doação de sangue deve ser testado para doença de Chagas, e, aqueles com antecedente epidemiológico de contato domiciliar com triatomíneo em área endêmica ou com diagnóstico clínico ou laboratorial de doença de Chagas, devem ser considerados doadores inaptos definitivos (BRASIL, 2020). Já quem recebe órgão de um doador infectado com *T. cruzi* pode desenvolver a infecção aguda, embora a transmissão nessas circunstâncias pareça ser bastante incomum e quando acontece pode ser tratada

etiologicamente com sucesso. Mais de 20 casos de transmissão da DC por transplante de órgãos foram documentados na literatura, contudo, todos eles ocorreram nos Estados Unidos de doadores com status de infecção desconhecido no momento do transplante (BERN, 2020).

Quanto ao ciclo de vida, o *Trypanosoma cruzi* possui variações morfológicas e funcionais que alternam entre estágios de divisão binária e as formas não replicativas e infectantes. Como formas replicativas estão incluídas as epimastigotas presentes no intestino médio do inseto vetor e amastigotas observadas no interior das células nucleadas de mamíferos infectados. Os tripomastigotas metacíclicos são encontrados nas fezes e urina do inseto vetor e os tripomastigotas circulantes estão no sangue de mamíferos; ambos são formas não replicativas e infectantes do parasito (DIAS; SCHOFIELD, 2017).

Conforme Dias, Schofield (2017), o primeiro contato do hospedeiro vertebrado com o *T. cruzi* em uma infecção vetorial é com as formas tripomastigotas metacíclicas que são eliminadas pelo inseto vetor e o infectam ao entrarem em contato com mucosas, conjuntiva ocular ou regiões lesionadas da pele dos hospedeiros ou na lesão da picada. Essas formas são altamente infectantes, podendo invadir os primeiros tipos celulares que encontrarem, que podem ser macrófagos, fibroblastos ou células epiteliais, entre outras, onde se transformam em formas amastigotas. No interior das células acometidas, ocorre proliferação por divisão binária e liberação de formas tripomastigotas, bem como algumas formas intermediárias não infectantes e amastigotas, estas últimas em menor proporção, no espaço extracelular. As formas infectantes podem invadir novas células localizadas no sítio de infecção, atingir a corrente circulatória, e, conseqüentemente, todos os tecidos do hospedeiro, onde serão invadidos os mais diferentes tipos celulares durante a fase aguda da doença que passa a ser sistêmica.

Contudo, com o surgimento da imunidade específica anti-*T. cruzi*, na fase crônica, o parasito passa a ter predileção pelo tecido muscular cardíaco ou esquelético, esôfago e cólon (RASSI JR; MARIN-NETO; RASSI, 2017). Todas as cepas desse parasito parecem compartilhar a capacidade de se replicar dentro de miócitos. No entanto, a presença ou ausência de *T. cruzi* em células e tecidos específicos são influenciadas pela cepa ou genética do parasita (DE LANA; MACHADO, 2017).

O período de incubação para manifestação clínica aguda varia de sete a 15 dias quando a transmissão é vetorial; oito a 112 dias em transmissão sanguínea; e dois a 22 dias quando a transmissão é oral (BOCCHI et al., 2017). Na fase aguda, que dura de seis

a oito semanas, a infecção chagásica pode caracterizar-se por parasitemia patente, podendo vir acompanhada de mal-estar, febre, linfadenopatia e inflamação no sítio de infecção representada pelo chagoma de inoculação ou sinal de Romanã, denominados sinais de porta de entrada que auxiliam na suspeita da infecção. Nos casos mais graves o edema é generalizado e acompanhado de hepatoesplenomegalia. No entanto, o diagnóstico exige confirmação de exames laboratoriais sorológicos ou parasitológicos, e por esse motivo, muitos indivíduos infectados não são identificados como portadores da infecção. Nessa fase da doença a miocardite e meningoencefalite são causa de morte principalmente em crianças menor de quatro anos de idade e em indivíduos imunossuprimidos. Apesar disso, na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos e evoluem naturalmente para a fase crônica, geralmente, a forma indeterminada da doença, não apresentando sinais clínicos (MALIK; SINGH; AMSTERDAM, 2015; DE LANA; TAFURI; BARTHOLOMEU, 2016; BRASIL, 2019a).

Contudo, na fase crônica, 10-30% dos pacientes apresentam alguma das duas principais manifestações clínicas: cardiopatia ou alterações digestivas causadas por lesões diretas, inflamação e fibrose, com consequente denervação (SÁNCHEZ-MONTALVÁ et al., 2016). As manifestações cardíacas geralmente ocorrem associadas à miocardite reparada pela fibrose, que ao longo do tempo evolui para um quadro de insuficiência cardíaca acompanhado de arritmia, extrassístoles, bloqueios átrio-ventriculares e do feixe de Hiss, formação de trombos, acidentes cerebrovasculares, com eventos de morte súbita (LANNES-VIEIRA, 2017).

A forma cardíaca é dividida em cardíaca aguda, latente ou indeterminada e crônica. As manifestações da fase cardíaca aguda compreendem principalmente febre persistente, astenia, edema de face e de membros, cefaleia, taquicardia e arritmias, hepatomegalia, esplenomegalia ou, mais comumente, o indivíduo apresenta nenhum sintoma cardíaco, mas já é possível identificar alteração no eletrocardiograma (WAGHABI, 2017). Entre os achados eletrocardiográficos, na fase crônica é mais comum encontrar bloqueio intraventricular do ramo direito, bloqueio fascicular anterior esquerdo e extrassístoles, na fase aguda ocorrem mais alterações de miocardite aguda com taquicardia sinusal, da repolarização ventricular e complexos QRS de baixa voltagem (WAGHABI, 2017). Já os quadros de insuficiência cardíaca são variáveis e pode estar relacionado a outras causas de cardiomiopatia dilatada e podem evoluir para o choque cardiogênico e óbito. Entre as principais causas de morte em portadores de cardiopatia chagásica, está a morte súbita, a insuficiência refratária e o tromboembolismo (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

A forma cardíaca latente ou indeterminada é designada a pacientes com sorologia positiva para o *Trypanosoma cruzi* e ausência de doença no trato gastrointestinal ou de dano miocárdico pela avaliação clínica, radiografia de tórax e eletrocardiograma (ISSA, 2018). Ainda assim, por meio de biópsias do músculo cardíaco em pacientes com a forma indeterminada, puderam ser encontradas inflamações e pequenos focos de agressão do miocárdio (HIGUCHI, 2017).

Por fim, a forma cardíaca crônica é a que se desenvolve em 30% dos infectados com a tripanossomíase americana, manifesta em morte súbita, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos, arritmia e anginas (DIAS, 2016; LANNES-VIEIRA, 2017). É a principal causa de cardiomiopatia não isquêmica na América Latina (países endêmicos), bem como uma das maiores causas de insuficiência cardíaca e morte súbita (BRASIL, 2020). O relato da morte súbita como primeira manifestação clínica em indivíduos chagásicos evidencia a necessidade de estratificar o risco por meio de marcadores precoces de dano miocárdico. Assim, atualmente, estão entre esses elementos os transtornos avançados de condução de estímulo, frequência mais elevada de extrassístoles ventriculares, denervação do sistema nervoso intrínseco cardíaco, fibrose miocárdica, tromboembolismo, aneurisma ventricular e baixa condição socioeconômica (ROCHA et al., 2017).

Higuchi (2017), ao abordar sobre os aspectos anatomopatológicos da doença de Chagas, verificou que o coração tem o volume pouco ou moderadamente aumentado nas pessoas que faleceram por morte súbita sem insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Naquelas outras que foram a óbito com ICC, o coração encontra-se bastante aumentado de volume, dilatado e com intensa hipertrofia. No último caso, também são recorrentes as trombozes intracavitárias, principalmente na aurícula direita e na ponta do ventrículo esquerdo. A lesão da ponta, onde ocorre substituição total ou parcial do miocárdio por fibrose é considerada patognomônica da doença de Chagas e pode ser associada à trombose mural (HIGUCHI, 2017).

Já a forma digestiva afeta principalmente o esôfago e o cólon. Ela é desenvolvida por cerca de 5-35% dos infectados (SÁNCHEZ-MONTALVÁ et al., 2016) e, no contexto brasileiro, estudos epidemiológicos em áreas endêmicas indicam que 8-10% dos pacientes têm a forma digestiva da doença (CORREA-OLIVEIRA; SILVEIRA; REIS, 2017). Geralmente a avaliação é realizada por meio de radiografia e de sintomatologia autorreferida, assim, detecta-se quando o paciente está em estágio avançado da doença. Entre os motivos do diagnóstico de DC ser facilmente esquecido por médicos não bem

treinados, estão os sintomas da forma digestiva crônica, os quais são inespecíficos e com vários fatores de confusão, como a disfagia e a constipação, além da imprecisão das ferramentas de diagnóstico (PINAZO et al., 2015; SÁNCHEZ-MONTALVÁ et al., 2016). A tripanossomíase induz as lesões no sistema nervoso entérico associadas à importante redução do número de neurônios, que, por sua vez, podem culminar na dilatação do trato digestivo e nas desordens motoras como acalasia, atraso no esvaziamento gástrico e alteração no peristaltismo. Para apresentar megaesôfago, acredita-se ser necessária uma redução maior ou igual a 85% dos neurônios, e para o surgimento do megacólon, a perda neuronal mínima de 50%, incluindo neurônios motores inibitórios, mas que também é mandatório analisar a relação entre hospedeiro e parasito como a variabilidade de cepas, a resposta imune e o processo de denervação (SÁNCHEZ-MONTALVÁ et al., 2016; CORREA-OLIVEIRA; SILVEIRA; REIS, 2017).

Para avaliar o envolvimento esofágico e buscar ferramentas de detecção de alterações mais precoces, a pesquisa de Sánchez-Montalvá et al. (2016) aplicaram um questionário estruturado durante a anamnese com perguntas sobre azia, disfagia a líquidos e a sólidos, dor no peito e regurgitação ou qualquer outro sintoma esofageano em pacientes com DC na fase crônica. Os pacientes que foram submetidos à manometria de alta resolução apresentaram frequentemente pequenas alterações no peristaltismo, mas sem que houvesse associação estatística significativa com qualquer sintoma, exceto com a latência distal. Assim, apesar da necessidade de estudos com maior coorte, o trabalho de Sánchez-Montalvá et al. (2016) indicou que esse exame pode ser uma alternativa para o diagnóstico e intervenção precoce na apresentação esofágica que promove a perda progressiva do plexo mioentérico. Ressalta-se que foi oferecido tratamento com benznidazol para todos os pacientes após a avaliação esofágica incluindo esofagograma com bário e manometria de alta resolução.

Sabendo-se que os pacientes podem apresentar megaesôfago ou megacólon por causa da degeneração neuronal mioentérica, Kannen et al. (2015), buscaram investigar se o megacólon induzido pela tripanossomíase altera o risco de câncer de cólon em ratos e em humanos. O resultado do trabalho concluiu que foi observada significativa denervação neuronal mioentérica, assim como a proliferação de células epiteliais e hiperplasia. Contudo, não foram encontrados tumores de cólon, indicando que a DC como fator de proteção contra eventos carcinogênicos nessa parte do intestino grosso.

Entre as implicações da DC no ser humano, segundo Lannes-Vieira (2017), a inflamação tecidual está presente mais intensamente na fase aguda quando ainda está se

estabelecendo a relação de equilíbrio entre parasito e hospedeiro. Contudo, a inflamação está persistente também na fase crônica, embora em menor intensidade, pode ser consequência do tropismo cardíaco do tripanossoma ou de alterações autoimunes, uma vez que há uma acentuada dissociação entre a gravidade dos infiltrados inflamatórios e a escassez de parasitos no miocárdio (LANNES-VIEIRA, 2017).

Quanto aos testes para detectar a infecção, de acordo com o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, na fase aguda, diferentemente do que ocorre nas formas clínicas crônicas da doença, os principais meios para a definição do diagnóstico laboratorial são: critério parasitológico direto através de exame de sangue a fresco ou microhematócrito nos casos de transmissão congênita, indireto através de PCR - Reação em Cadeia da Polimerase e critério sorológico com a pesquisa de IgM e IgG, uma vez que ambas as classes de imunoglobulinas estão presentes na fase aguda da infecção sendo a IgM presente apenas na inicial, com raras exceções ainda não compreendidas. Na fase crônica, o diagnóstico é feito pela presença de anticorpos IgG no soro, através de testes sorológicos ou por métodos indiretos como a PCR, xenodiagnóstico e hemocultura (DIAS et al., 2016)

Tendo em vista o ciclo de vida, o diagnóstico durante a fase aguda é facilitado por causa do grande número de parasitos presentes no sangue periférico. Assim é possível confirmar a infecção pela análise direta do sangue após o período de incubação entre uma a duas semanas (BERN, 2015). Por outro lado, na fase crônica, cerca de quatro a oito semanas após o contato com material contaminado, a identificação do parasito é dificultada pela redução da parasitemia resultante da resposta imune específica contra o parasito que reduz a quantidade de tripanossomas circulantes no sangue periférico e no interior das células teciduais. Consequentemente, a parasitemia subpatente, transitória e dependente da resposta imune de cada indivíduo é limitadora da sensibilidade e da especificidade dos diagnósticos parasitológicos e sorológicos na fase crônica (D'ÁVILA et al., 2018). Sabendo-se da importância do diagnóstico positivo para que seja iniciado o tratamento, quanto antes o verdadeiro positivo for identificado, maior será a taxa de remissão da doença (SCALISE et al., 2016).

A World Health Organization (WHO), ou Organização Mundial da Saúde (OMS), no “Terceiro Relatório sobre Doenças Tropicais Negligenciadas – Investindo no Desfecho do Impacto Global das Doenças Tropicais Negligenciadas” de 2015 afirma ser prioritário que, até 2030, 100% da população de risco tenha menos barreiras de acesso gratuito ao atendimento e aos cuidados que necessita. Entre essas barreiras, a WHO cita a distância

da residência aos locais de atendimento de saúde, e por isso sinaliza como uma conquista necessária para alcançar essa meta o investimento na logística e na capacitação dos serviços de saúde para promover o atendimento daqueles que precisam e desenvolver ferramentas de diagnóstico e de tratamento que possam ser empregados (WHO, 2015).

Há autores que indicam como imprescindível o desenvolvimento de testes fáceis de serem utilizados em regiões remotas, sem a necessidade de equipamentos de laboratório e mão de obra especializada (EGÜEZ et al., 2017). Assim, testes rápidos com alta sensibilidade e especificidade constituiriam uma alternativa para aumentar o rastreamento e consequentemente os casos diagnosticados, pois se sabe que a DC tem correlação com fatores de vulnerabilidade social e um comportamento que muitas vezes é assintomático.

O estudo de Fitzpatrick, Engels (2016) empregou revisão de literatura e elaborou um modelo de regressão para determinar o custo por pessoa por ano do tratamento em massa de doenças tropicais negligenciadas. O resultado da pesquisa concluiu que o custo médio foi de menos que US\$ 0,50 em programas que tratam 100 mil pessoas ou mais, valor também encontrado no “Terceiro Relatório sobre Doenças Tropicais Negligenciadas – Investindo no Desfecho do Impacto Global das Doenças Tropicais Negligenciadas” (WHO, 2015). Já para programas menores e que não contam com voluntários, o valor tende a ser mais alto. Ainda assim, investimentos em quimioterapia preventiva, administração de droga em massa, controle do vetor e da transmissão representam um custo menor aos sistemas de saúde do que a ausência dessas medidas (WHO, 2015; FITZPATRICK; ENGELS, 2016).

A DC é entendida como uma doença tropical negligenciada por importantes instituições, como a World Health Organization (WHO), a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS). A OPAS, no seu “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), cita que houve avanços importantes na prevenção e no controle, mas que, ainda assim, a DC permanece como uma infecção desatendida pela atenção médica. Sabe-se que o tratamento adequado atingiria a cura parasitológica em 80-90% dos casos agudos, porém há entraves como a grande escassez de especialização médica e de disponibilidade de laboratórios em áreas endêmicas, somado ao problema adicional da perda progressiva de interesse e de visibilidade dessa patologia, que está ocorrendo em áreas endêmicas após a implementação de controle (DIAS; SCHOFIELD, 2017).

A DC apresenta distribuição endêmica em 21 países da América Latina, incluindo o

Brasil, Argentina e México como alguns dos países com maior número de pessoas infectadas no mundo, com incidência de 30 mil novos casos e 14 mil mortes por ano (BRASIL, 2020). Apesar da doença de Chagas ser endêmica na América Latina, onde há a presença do seu vetor, a enfermidade também afeta habitantes de países europeus, EUA, Canadá e Austrália por causa da mobilidade populacional gerada pela migração e pelo retorno de turistas para seus países de origem. Assim, a estimativa da WHO (2020) é que oito milhões de pessoas estejam infectadas com o *Trypanosoma cruzi* no mundo, sendo a primeira causa de morte entre as doenças negligenciadas nos anos de 2000 a 2011 (MARTINS-MELO et al., 2016). De acordo com a WHO (2015), além do grande número de casos no mundo, há também os impactos da associação com outras condições crônicas, como a coinfeção e a comorbidade entre DC e HIV.

O conceito de doenças tropicais negligenciadas está sendo mais precisamente aplicado desde os anos 2000. Apesar de ainda não existir consenso entre todos os *stakeholders*, de forma geral analisa-se: relação da patologia com a pobreza; endemismo na região tropical ou subtropical; pouca atenção na saúde pública apresentando indicadores inaceitáveis; investimentos reduzidos em pesquisas, na produção de medicamentos e em seu controle; geralmente com alta morbidade e baixa mortalidade e falta de tratamento específico (HORSTICK; TOZAN; WILDER-SMITH, 2015).

Essas características fomentam a percepção da OMS de que as doenças negligenciadas ocorrem em populações negligenciadas, pessoas sem voz política para conquistarem mudanças e romperem com o ciclo doença-pobreza (WHO, 2012). Ressalta-se que a experiência de ação coordenada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) com os países do cone Sul e México resultaram em uma queda estimada de 50% dos casos de DC entre 1990 e 2010 com estratégias de controle e eliminação da doença por meio da interrupção da transmissão vetorial, transfusional e do fornecimento de atenção e cuidado para os pacientes (DIAS; SCHOFIELD, 2017).

Tal perspectiva reforça a necessidade de disponibilizar prevenção e terapias efetivas, a fim de atenuar o impacto dessas patologias no estado de bem-estar. Para tanto, é imprescindível a elaboração e disponibilização de quimioterápicos eficazes no tratamento da tripanossomíase americana, tanto na fase aguda quanto na fase crônica.

As primeiras terapêuticas para DC surgiram um pouco depois da descoberta da doença, em 1909, e consistiam em compostos de arsênio, corante de rosalina, antimonial pentavalente e cloreto de mercúrio, mas não obtiveram resultados desejáveis

(COURA; DE CASTRO, 2002). Posteriormente, na década de 1970, passaram a ser utilizados para o tratamento etiológico da doença de Chagas duas drogas nitro heterocíclicas: a nifurtimox e o benznidazol, que começaram uma nova fase no desenvolvimento de tratamento farmacológico para DC e que são empregadas até os dias atuais (ARRÚA et al., 2019). O mecanismo de ação dessas drogas ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que o nifurtimox causa estresse oxidativo gerando radicais livres e o benznidazol modifica e interfere na síntese do DNA, proteínas e lipídios e altera o metabolismo do parasito (SALES-JUNIOR et al., 2017). No contexto brasileiro utiliza-se mais o benznidazol. O nifurtimox pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ao remédio de primeira escolha, embora seja um medicamento de difícil obtenção na rede do sistema de saúde de alguns países, como o Brasil (DIAS et al., 2016).

De acordo com o II Consenso Brasileiro em DC (2016), na fase aguda e em pacientes diagnosticados com DC congênita, o tratamento etiológico deve ser realizado em todos e o mais rápido possível, independentemente da via de transmissão do parasita (classe I, nível de evidência B) (DIAS et al., 2016). Segundo Bern (2015), o tratamento tripanocida na fase aguda pode reduzir a gravidade dos sintomas, reduzir o tempo de doença e minimizar a duração de parasitemia detectável ao exame a fresco e, dessa forma, a ocorrência de cura parasitológica, além da cura clínica, que é estimada em 80 a 90% dos casos.

Entretanto, o tratamento etiológico da pessoa afetada com a doença na fase crônica deve ser realizado de acordo com o perfil do paciente e a condição clínica da doença. As crianças com idade igual ou inferior a 12 anos portadoras da doença de Chagas em sua fase crônica, por exemplo, devem ser tratadas (classe I, nível de evidência A). Já para adolescentes com idade entre 13 e 18 anos e adultos com infecção crônica, quando se consegue estabelecer que a fase aguda ocorreu até 12 anos antes, considera-se como infecção recente, sendo usualmente recomendado o tratamento antiparasitário (classe IIa, nível de evidência C), conforme Dias et al. (2016).

O tratamento para mulheres infectadas na idade fértil não só tem o potencial de reduzir a morbidade e a mortalidade causada pela doença na forma cardíaca e digestiva, como também pode ser uma estratégia para prevenir a transmissão congênita de *T. cruzi* (MOSCATELLI et al., 2015). Segundo a OPAS (2018), o tratamento tripanocida diminui significativamente a probabilidade de transmissão vertical (OR, 0,07; IC 95%: 0,02-0,3). Em Dias et al. (2016), também é abordado que os casos diagnosticados como doença de

Chagas congênita devem receber tratamento antiparasitário, independentemente de o diagnóstico ter sido realizado por métodos parasitológicos nas primeiras semanas ou por meio de testes sorológicos convencionais nove meses após o nascimento (classe I, nível de evidência B). Quanto ao tratamento de casos com imunossupressão – por exemplo, os usuários de medicamentos imunossupressores para o tratamento de neoplasias, em transplantes e outras doenças – e casos com imunodeficiência, como aqueles com coinfeção *T. cruzi*/HIV, deve se fazer um acompanhamento bem monitorado do pós-tratamento, equilibrando os efeitos de imunossupressores com o antiparasitário, porque são mais propícios a desenvolverem quadro de reativação da doença de Chagas (DIAS et al., 2016).

Ainda em harmonia com o II Consenso Brasileiro em DC (2016), para os indivíduos com DC na faixa etária de 19 a 50 anos, sem infecção recente documentada, o tratamento antiparasitário deve ser considerado de forma individualizada, seja na forma crônica indeterminada (classe IIa, nível de evidência B), seja na forma crônica determinada sem cardiopatia avançada (classe IIb, nível de evidência C). Ademais, para indivíduos com idade superior a 50 anos, sem cardiopatia avançada, não há estudos justificando o tratamento antiparasitário. Apesar de não apresentarem justificativa para o tratamento, esses pacientes não estão fora do plano terapêutico da DC, pois ainda pode-se fazer um tratamento individualizado em uma recomendação de classe IIb e nível de evidência C (DIAS et al., 2016).

De acordo com o “Guia para o Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas” (2018), o tratamento tripanocida pode reduzir o risco de desenvolver doenças cardíacas em longo prazo (OR, 0,38; IC95%: 0,18-0,78), devido à redução da carga parasitária e os benefícios potencialmente substanciais em termos dos resultados clinicamente relevantes (diminuição do dano a órgãos específicos), além de aumentar substancialmente a probabilidade de parasitemia negativa em curto prazo (RR, 1,44; IC95%: 1,21-1,72) e sorologia em longo prazo (OR, 3,32; IC95%: 1,4-7,8) (OPAS, 2018).

Já o resultado do BENEFIT o maior estudo randomizado que comparou, após 5,4 anos, pacientes com cardiomiopatia recebendo placebo com aqueles recebendo benznidazol, demonstrou que, apesar de ter reduzido a quantidade de parasitos circulantes no sangue dos pacientes tratados, não houve redução do agravamento dos problemas cardíacos (MORILLO et al., 2015). Segundo o estudo de Weaver et al. (2019), a carga parasitária está fortemente relacionada com a gravidade da inflamação, ou seja, é bastante provável a hipótese de que a persistência do

parasitismo em baixo grau possa participar do mecanismo fisiopatogênico mediante apresentação continuada de antígenos, que alimenta o processo inflamatório, amplificado por mecanismos de autoimunidade, o que justifica a ausência de melhora clínica na pesquisa de Morillo (2015). Desse modo, Morillo (2015), não contesta as diretrizes atuais que recomendam o tratamento com tripanocida para infecção crônica por Chagas, principalmente porque foi um estudo de pouco tempo de acompanhamento se considerarmos o tempo necessário para a negatificação dos títulos indicativos de presença do parasito, reversão da inflamação e consequente melhora clínica, observadas em seguimentos de 10 anos ou mais.

Em contrapartida, o estudo de Viotti et al. (2006), que acompanhou os pacientes por uma média de 9,8 anos, teve como resultado a redução do risco de progressão da DC na forma cardíaca. Além disso, uma pesquisa realizada por Fragata-Filho et al. (2016) mostrou que o tratamento com benznidazol previne alterações eletrocardiográficas, resultando em um melhor prognóstico, além de reduzir a detecção de antígenos pela técnica de imunofluorescência enquanto os títulos permaneceram estáveis nos pacientes não tratados.

Ademais, é importante levar em consideração que o tratamento etiológico é uma forma de prevenção secundária, uma vez que reduz as formas tripomastigotas do *T. cruzi* circulantes no sangue humano, evitando que o vetor seja contaminado e dissemine a doença (BARTSCH et al., 2018). Entretanto, muitas vezes, os médicos ficam desencorajados a prescreverem o tratamento etiológico pelos efeitos colaterais que ele pode causar (MORILLA; ROMERO, 2015). Contudo, é preciso levar em consideração que os efeitos mais graves, como neuropatia e depressão da medula óssea são considerados raros e os mais comuns envolvem hipersensibilidade, principalmente na forma de erupção cutânea (29 a 50%), intolerância digestiva (5 a 15%) e sintomas gerais como anorexia, astenia, dor de cabeça e distúrbios do sono (40%). Além disso, a maioria das reações são reversíveis e são graves em menos de 1% dos casos (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Já em indivíduos na fase crônica da DC com a forma cardíaca grave, DIAS et al. (2016) indicam uma recomendação de classe III e nível de evidência C que o tratamento antiparasitário não deve ser realizado, restando o tratamento paliativo. O motivo é que não há estudos expressivos que apontem benefícios clínicos da terapia etiológica na evolução desses pacientes em estado avançado grave da tripanossomíase, por outro lado, o tratamento sintomático deve ser realizado. Nesse sentido, a maioria dos

cardiologistas com experiência em doença de Chagas prefere a amiodarona como medicamento de primeira linha para arritmias e suporte ventricular, além de cardioversores-desfibriladores implantáveis como um método adicional de tratamento nesses pacientes (BERN, 2015). Ainda conforme Bern (2015), a insuficiência cardíaca congestiva é gerenciada de acordo com as diretrizes padrão e, além disso, devido às bradiarritmias serem comuns na cardiomiopatia chagásica, é necessária uma monitoração cuidadosa quando a digoxina ou os betabloqueadores são usados.

Para mais, foi apontado que o transplante cardíaco é um método eficaz para gerenciar a cardiomiopatia de Chagas, e o monitoramento sistemático da PCR pós-transplante permite o diagnóstico e tratamento precoces de reativação de *T. cruzi* (BERN, 2015). A sobrevivência de pacientes transplantados cardíacos por cardiomiopatia chagásica em estágio terminal é igual ou maior à dos transplantados por causa idiopática ou por cardiomiopatia isquêmica. Em pacientes submetidos a transplantes, que foram monitorados prospectivamente, a reativação do *T. cruzi* foi rara causa de morte (BERN, 2015; BOCCHI et al., 2017).

Ainda em relação ao tratamento etiológico, os principais benefícios esperados são a redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda, quando os índices de cura são elevados, quanto na crônica) e aumento da qualidade de vida (DIAS et al., 2016). Entretanto, nem sempre esses resultados são alcançados, uma vez que: o tratamento é individualizado; a melhora clínica é, muitas vezes, discreta; e a eficácia terapêutica está relacionada ao tempo da infecção, à imunidade do paciente, à adesão do paciente ao tratamento e à suscetibilidade da cepa de *T. cruzi* ao medicamento (DIAS et al., 2016).

Além disso, segundo Molina-Morant et al. (2020), os esquemas atuais de tratamento têm algumas limitações: por um lado, possui uma eficácia limitada baseada na soroconversão com cerca de 50-80% na fase aguda da doença e 8–20% na fase crônica, além de uma alta taxa de eventos adversos ao usar essas drogas. Desse modo, cerca de 15% desses pacientes precisam interromper definitivamente o tratamento por esse motivo, com a taxa ainda maior em pacientes tratados com nifurtimox (MOLINA-MORANT et al., 2020).

Nesse sentido, um dos principais desafios em relação à DC foi determinar um critério de cura ideal. Assim, em 1962 foi feita uma reunião com pesquisadores brasileiros e com representantes da indústria farmacêutica. Eles concluíram que o critério de cura para a

DC não poderia ser clínico, devido à lenta evolução natural da doença. Desse modo, definiu-se que a indicação de cura deveria ser feita com a prova da eliminação do *T. cruzi* (CANÇADO, 1999). Esse critério permanece até hoje, segundo o II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (DIAS et al., 2016), e deve ser feito por meio de testes parasitológicos (PCR, hemocultura e/ou xenodiagnóstico) e sorológicos (ELISA, IFI e HAI). Ainda de acordo com esse Consenso, a redução dos títulos dos exames sorológicos se faz gradativamente e o declínio persistente e progressivo acima de três diluições é sugestivo de que o teste sorológico irá negativar, indicando que o paciente está em processo de cura. Já os exames parasitológicos não são obrigatórios como controles de cura, porém em qualquer momento da evolução do paciente e a positividade desses indica fracasso terapêutico.

Portanto, a negativação sorológica é um critério de cura adotado há várias décadas, contudo, a demora da soroconversão desmotiva os médicos a prescreverem o tratamento etiológico (DE LANA; MARTINS FILHO, 2015), acarretando em menos de 1% dos pacientes receberem esse tipo de tratamento ao mesmo tempo em que se estima que, ao ano, 2% dos infectados desenvolvem comprometimento cardíaco ou digestivo (PINAZO; 2015). O tempo necessário para que o anticorpo não seja mais detectado nos exames sorológicos é variável e depende da fase e do tempo da doença, sendo de um ano para a infecção congênita, de três a cinco anos para a fase aguda, de cinco a 10 anos para a fase crônica recente e acima de 10 anos (usualmente, 20-25 anos) para a fase crônica de longa duração (DIAS et al., 2016).

Em vista disso, diversos marcadores da progressão da infecção por *T. cruzi* estão sendo descobertos e desenvolvidos, mas poucos foram avaliados e estudados adequadamente (PINAZO et al., 2015). Nesse sentido, de acordo com De Lana e Filho (2015) o desejável é que seja descoberto um biomarcador sensível, específico, de fácil execução, barato e simples. Entretanto, para esses autores, o monitoramento da DC não deve se restringir a uma análise laboratorial e sim ser estendido a um sistema integrado da situação clínica e laboratorial dos pacientes tratados, empregando métodos de avaliação laboratorial específicos.

Nessa perspectiva, D'ÁVILA et al. (2018) estudaram a empregabilidade da qPCR (*quantitative real time PCR*) para avaliar a eficácia do tratamento, especialmente no monitoramento de pacientes crônicos. Os pesquisadores concluíram que a técnica pode ser empregada para estimar com precisão a carga parasitária em pacientes na fase crônica, desde que se estabeleça um valor para uma linha de corte. A metodologia

também colaboraria para o monitoramento da progressão da doença, avaliação da parasitemia em resposta a tratamento específico, infecção congênita e detecção precoce da reativação. Além disso, os autores ainda citam que a quantificação da carga parasitária auxiliaria na decisão médica quanto à introdução ou não de terapêutica específica contra a infecção por *T. cruzi* (D'ÁVILA et al., 2018).

Ademais, o estudo de Viotti et al. (2014), de acompanhamento de longo prazo usando PCR qualitativo antes e após o tratamento com benznidazol, realizado em um país onde a DC não é endêmica, demonstrou alguns achados chave. Entre os adultos com doença de Chagas crônica, 68% eram PCR positivo antes do tratamento etiológico e 100% deles foram convertidos em PCR negativos imediatamente após a intervenção terapêutica. Após um ano de tratamento, a manutenção dos resultados negativos para PCR foi observada em 90% dos pacientes.

A resposta ao PCR qualitativo padronizado para a avaliação do impacto da carga parasitária no tratamento foi disponibilizada e está sendo usada em estudos pré-clínicos e clínicos em andamento. Esses estudos esclarecerão o valor de medidas quantitativas e qualitativas do DNA do *T. cruzi* para monitorar a resposta terapêutica e sua associação com os resultados (VIOTTI et al., 2014), uma vez que a redução da carga parasitária (tecidual) e/ou parasitemia (sanguínea) implicaria em menor intensidade das lesões (WAGHABI, 2017). Por conseguinte, Viotti et al., (2014) opinam que é mandatório o tratamento etiológico para adultos com DC crônica.

Mesmo diante de tantos desafios, estudos para o desenvolvimento de novas drogas e para o aprimoramento de medicamentos já existentes são realizados e têm apresentado resultados otimistas (RIBEIRO et al., 2020). O reposicionamento de agentes farmacoterapêuticos já conhecidos e o uso de associações do benznidazol ou nifurtimox (COURA, 2009) são estratégias eficazes, principalmente para doenças negligenciadas, uma vez que o custo é menor quando comparado ao desenvolvimento de novos medicamentos, além disso, o perfil toxicológico e farmacocinético do medicamento usado no reposicionamento já é conhecido (SBARAGLINI et al., 2016a).

A benedipina e a clofazimina, por exemplo, foram capazes de reduzir a carga parasitária nos músculos cardíacos e esqueléticos de camundongos infectados cronicamente em comparação aos camundongos não tratados, bem como diminuir o processo inflamatório nesses tecidos; entretanto, mais estudos devem ser realizados para verificar o sinergismo com benznidazol e nifurtimox (SBARAGLINI et al., 2016b). Francisco et al. (2016) verificaram que camundongos tratados com fexinidazol em ambas

as fases da infecção, acompanhados por bioluminescência, apresentaram maior taxa de cura quando comparados aos grupos tratados com os medicamentos de referência, mesmo após promover imunossupressão depois do tratamento. Esse medicamento, inclusive, foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos como tratamento para a tripanossomíase africana, o que comprova seu potencial terapêutico ao ser aplicado à DC (DNDI, 2018).

Em relação à associação de drogas, o itraconazol em conjunto com benznidazol mostrou lesões menores no tecido cardíaco e menos células inflamatórias associadas à fase crônica da doença, além de ter permitido redução de 25% da dose habitual de benznidazol e do tempo necessário para reduzir a parasitemia (MARTINS et al., 2015). Já a associação entre benznidazol e clomipramina mostrou atividade sinérgica contra o tripanossoma e redução da parasitemia e das taxas de mortalidade (STRAUSS et al., 2018). Além disso, em camundongos com cardiomiopatia chagásica crônica, o uso concomitante de sinvastatina e benznidazol reduziu a fibrose e a inflamação (GONZÁLEZ-HERRERA et al., 2017).

Nesse sentido, é importante ressaltar que os derivados azólicos, atualmente utilizados para tratar infecções fúngicas, são inibidores da síntese de ergosterol, que é um dos esteróides endógenos presente tanto nos fungos como no cinetoplasto dos protozoários parasitas (NISIMURA et al., 2020). Desse modo, medicamentos como o posaconazol, ravuconazol e fexinidazol vêm sendo estudados há décadas e, contudo, apesar de terem apresentado bons resultados nos ensaios pré-clínicos, o resultado dos ensaios clínicos não se mostrou como o esperado (PAUCAR; MORENO-VIGURI; PÉREZ-SILANES, 2016). O estudo feito por Morillo et al. (2017), por exemplo, indicou a superioridade do benznidazol como monoterapia em relação ao posaconazol em um acompanhamento feito por um ano. Entretanto, Urbina (2018) comenta que é preciso levar em consideração que o estudo de Morillo et al. (2017) avaliou a exposição sistêmica ao posaconazol 400 mg, duas vezes ao dia, em suspensão líquida, o que corresponde a uma biodisponibilidade inferior à atingida na dose curativa em animais modelos. Além disso, o intervalo de tempo analisado não permite alcançar conclusões definitivas sobre o efeito dos diferentes tratamentos na supressão sustentada de parasitemia (PAUCAR; MORENO-VIGURI; PÉREZ-SILANES, 2016).

Já a respeito do desenvolvimento de novos fármacos, a nanotecnologia está apresentando bons resultados, uma vez que ela é capaz de levar a substância ativa a atuar também nos amastigotas intracelulares, ou seja, nas formas reprodutivas do

tripanossoma no hospedeiro vertebrado. Outro aspecto positivo é a redução dos efeitos colaterais por serem liberados lentamente, concentrarem a ação de forma localizada no tecido com inflamação, e possuírem melhores parâmetros farmacocinéticos (MORILLA; ROMERO, 2015; BRANQUINHO et al., 2017; BRANQUINHO et al., 2020).

Entende-se como parâmetros farmacocinéticos principais a concentração plasmática, a biodistribuição (extensão e velocidade que um fármaco ou metabólito chega à circulação sistêmica, alcançando, assim, o local de ação), o tempo de permanência no organismo e a velocidade de eliminação da substância ativa (BUXTON, 2018). Um exemplo é o trabalho de Branquinho et al. (2020), o primeiro estudo reportando alta eficácia (100%) em camundongos infectados com uma cepa de *T. cruzi* resistente ao tratamento, tratados nas fases aguda e crônica da DC. Os resultados mostraram o grande potencial da licnofolida, uma substância natural da família Asteracea, carregada em nanocápsulas poliméricas, que promoveu negatificação da hemocultura, verificada por PCR no sangue e qPCR de tecido cardíaco, também houve ausência de inflamação e fibrose (BRANQUINHO et al., 2020).

García-Huertas et al. (2018) fizeram um estudo com uma substância extraída da planta *Piper jericense* mostrando que ela age contra as formas epimastigotas, amastigotas e tripomastigotas, e, possui maior atividade e menor toxicidade que o benznidazol. Nesse mesmo sentido, um estudo publicado por Sülsen et al. (2019) mostrou que uma substância extraída de uma planta da família *Asteraceae* possui atividade contra tripomastigotas e amastigotas e é mais uma importante candidata a componente para o tratamento da DC.

Esse contexto evidencia os progressos na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos e no reposicionamento dos medicamentos já existentes para o tratamento etiológico, algo essencial no enfrentamento de uma doença tropical negligenciada, além de caracterizar um tipo de prevenção secundária. A perspectiva de cura da parasitose em diferentes fases e com menos efeitos colaterais perpassa não só pelos quimioterápicos, mas também pela discussão e estabelecimento de novos critérios de cura, onde seria desejável um consenso por uma atualização do critério sorológico de negatificação, medida que poderia impactar positivamente no manejo da patologia. Soma-se à importância das ações coordenadas entre governos e organizações que fomentam as iniciativas para elaboração e disponibilização de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento para população afetada, notadamente composta por pessoas em situação de vulnerabilidade socioeconômica.

## Conclusões

Em vista da importância epidemiológica e das consequências clínicas que a Doença de Chagas pode causar, é necessária a aplicação de um tratamento eficaz; para isso, o principal efeito esperado é a cura. Entretanto, o critério de cura adotado pelo Ministério da Saúde é a conversão sorológica, que pode demorar muitos anos, o que desmotiva os médicos a prescreverem os medicamentos existentes. Diante dessa situação, novos biomarcadores indicativos de cura estão sendo descobertos e aplicados, mas infelizmente ainda não incorporados pelo Ministério da Saúde de nosso país. Ainda assim, o importante é que o médico avalie individualmente cada paciente, levando em consideração os riscos e benefícios do tratamento tendo em vista que, mesmo se a cura não for alcançada, a redução da parasitemia irá retardar progressão da doença e haverá um melhor prognóstico, o que por si já justifica a administração do tratamento etiológico.

## CONSIDERATIONS ABOUT THE TREATMENT OF CHAGAS DISEASE AND THE CURE EVALUATION CRITERIA: A REVIEW

### Abstract

**Introduction:** Chagas disease (CD) is an important parasitosis that comes from the *Trypanosoma cruzi* protozoan infection. Most of the time, the acute phase is asymptomatic, followed by a latency period (of indeterminate length), in which the infected person can be without symptoms for their entire life, or may progress to a chronic phase. The illness is among the neglected tropical diseases and it is a Brazilian public health problem, with high morbidity and mortality. **Objectives:** To understand the Chagas disease and the importance of Chagas disease chemotherapy, especially the etiologic treatment, considering the cure evaluation criteria. **Method:** The bibliographic review included publications in national and international journals. The articles used were preferably from 2015 to 2020, and eventually from 2002 onwards, all selected from journals with qualis A1 to B4. The search also covered websites and documents issued by regulatory and relevant bodies. **Discussion:** The etiologic treatment of CD must be offered to all seropositive patients, except for severe clinical cases during the chronic phase. Treatment efficiency depends on the stage of the disease, being lower in the late chronic phase. Some aspects discourage the treatment, especially the low efficiency on the late chronic phase, the slow seroconversion, and the side effects. In this context, repurposing existing drugs and the development of new drugs that overcome the benefits of nifurtimox and benznidazole has been sought. **Conclusions:** To improve acceptance of future treatments, it is necessary to discover a more efficient drug for all phases and clinical forms, in addition to reassessing the cure criteria, considering the long period to achieve negative serology, especially on the late chronic phase. Furthermore, it is important to qualify care workers to deal with this disease of medical importance, particularly regarding the eligibility for etiologic treatment, for which adoption results in a better prognosis, even if a cure is not achieved.

**Keywords:** Chagas disease. Diagnosis. Epidemiology. Pharmacological treatment. Etiological treatment.

## Referências

ARRÚA, E. C. et al. Nanocarriers for effective delivery of benznidazole and nifurtimox in the treatment of chagas disease: A review. **Acta Tropica**, v. 198, n. 105080, p.1-10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105080>. Acesso em: 01 out. 2020.

BARRETO-DE-ALBUQUERQUE, J. et al. *Trypanosoma cruzi* infection through the oral route promotes a severe infection in mice: new disease form from an old infection?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003849, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003849>. Acesso em: 20 out. 2020.

BARTSCH, S. M. et al. The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on *Trypanosoma cruzi* transmission. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 11, p. 1-22, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006809>. Acesso em: 2 mar. 2020.

BERN, C. Chagas disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456-66, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1410150>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BERN, C. Chagas disease in the immunosuppressed host. **UpToDate**, v.5, n. 114195, p.1-5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328354f179>. Acesso em: 4 out. de 2020.

BOCCHI, E. A. et al. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 12, p. 1510-1524, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.004>. Acesso em: 4 out. 2020.

BRANQUINHO R.T. et al. Increased Body Exposure to New Anti-Trypanosomal Through Nanoencapsulation. **Scientific Reports**. v 7 n 1:8429. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08469-x>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BRANQUINHO, R. T. et al. Lychnopholide in poly (d, l-lactide)-block-polyethylene glycol nanocapsules cures infection with a drug-resistant *Trypanosoma cruzi* strain at acute and chronic phases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 4, p. 1-13, 2020. Disponível em: 10.1128/AAC.01937-19 . Acesso em: 18 out. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília. v. 50 n. 02. Jan 2019b. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/23/2018-025.pdf>. Acesso em: 28 set. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília. 2019a. Disponível em:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acesso em: 28 set. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril – dia mundial. **Boletim Epidemiológico** [Internet]. 2020. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 13 out. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. Brasília. 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Chagas.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf). Acesso em: 4 out. 2020.

BUXTON, I. L. O. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination. *In*: BRUNTON, L. L. (Ed.). **Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis Of Therapeutics**. McGraw-Hill Education, 2018. p. 13-30

CANÇADO, J. R. Criteria of Chagas disease cure. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 94, p. 331-335, 1999. Disponível em: [dx.doi.org/10.1590/S0074-02761999000700064](https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000700064). Acesso em 28 dez. 2019.

CORREA-OLIVEIRA, R.; SILVEIRA, A. B. M.; REIS, D. A. Forma digestiva - avanços e perspectivas sobre a patogenia da forma digestiva da doença de Chagas. **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patogenia/>. Acesso em: 02 mai. 2020.

COURA, J. R. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 4, p. 549-554, July 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000400002>. Acesso em: 21 Out. 2020.

COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 3, p. 277-282, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-0276140362>. Acesso em: 4 out. 2020.

COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000100001>. Acesso em: 28 set. 2019.

D'ÁVILA, D. A. et al. Monitoring the parasite load in chronic Chagas disease patients: comparison between blood culture and quantitative real time PCR. **PloS One**, v. 13, n. 11, 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/31226>. Acesso em: 13 out. 2020.

DE LANA, M.; MACHADO, E. M. M. Biology of *Trypanosoma cruzi* and Biological Diversity. *In*: TELLERIA, J.; TIBAYRENC, M. (Ed.). **American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research**. Oxford: Elsevier, 2017. p. 345-363

DE LANA, M.; MARTINS-FILHO, O. A. Revisiting the posttherapeutic cure criterion in Chagas disease: time for new methods, more questions, doubts, and polemics or time to change old concepts?. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-10, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/652985>. Acesso em: 4 out. 2020.

DE LANA, M.; TAFURI, W. L.; BARTHOLOMEU, D.C., *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: NEVES, D. P. (Org.). **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 2016, p. 91-117. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821988000300004>. Acesso em: 4 out. 2020.

DIAS, J. C. P.; SCHOFIELD, C. J. Controle vetorial de transmissão da doença de Chagas: a Iniciativa do Cone Sul (Incosul). **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/transmissao/>. Acesso em: 29 set. 2019.

DIAS, J. C. P.; SCHOFIELD, C. J. Social and medical aspects on Chagas disease management and control. In: TELLERIA, J.; TIBAYRENC, M. (Ed.). **American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research**. Oxford: Elsevier, 2017. p. 47-57.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 7-86, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000500002>. Acesso em: 27 mar. 2019

DNDI - DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE = INICIATIVA MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS. A Agência Europeia de Medicamentos recomenda o uso do fexinidazol, o primeiro tratamento exclusivamente oral para a doença do sono. **Site DNDi América Latina** [Internet]. Paris e Genebra, 2018. Disponível em: <https://www.dndial.org/2018/comunicacao-e-informacao/press-releases/a-agencia-europeia-de-medicamentos-recomenda-o-uso-do-fexinidazol-o-primeiro-tratamento-exclusivamente-oral-para-a-doenca-do-sono/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

EGÜEZ, K. E. et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. e0005501, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005501>. Acesso em: 13 out. 2020.

FITZPATRICK, C.; ENGELS, D. Leaving no one behind: a neglected tropical disease indicator and tracers for the sustainable development goals. **International Health**, v. 8, n. suppl\_1, p. i15-i18, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihw002>. Acesso em: 13 out. 2020.

FRAGATA-FILHO, A. A. et al. Evaluation of parasiticide treatment with benznidazol in the electrocardiographic, clinical, and serological evolution of Chagas disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. 1-12, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004508>. Acesso em: 01 fev. 2020.

FRANCISCO, A. F. et al. Nitroheterocyclic drugs cure experimental *Trypanosoma cruzi* infections more effectively in the chronic stage than in the acute stage. **Scientific**

**Reports**, v. 6, n. 35351, p.1-11, 2016. Disponível em: <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1038/srep35351>. Acesso em: 28 set. 2020

GARCÍA-HUERTAS, P. et al. Activity in vitro and in vivo against *Trypanosoma cruzi* of a furofuranlign an isolated from *Piper jericóense*. **Experimental Parasitology**, v. 189, p. 34-42, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.009>. Acesso em: 24 mar. 2020.

GONZÁLEZ-HERRERA, F. et al. Simvastatin attenuates endothelial activation through 15-epi-lipoxin A4 production in murine chronic Chagas cardiomyopathy. **Antimicrobial Agentes and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. 1-10, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02137-16>. Acesso em: 14 mar. 2020.

HIGUCHI, M. L. Forma cardíaca - Aspectos anátomo-patológicos nas diferentes formas clínicas da infecção humana. **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patologia/#cardiopatia>. Acesso em: 02 mai. 2020.

HORSTICK, O.; TOZAN, Y.; WILDER-SMITH, A. Reviewing dengue: still a neglected tropical disease?. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, p. 1-18, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003632>. Acesso em: 02 abr. 2020.

ISSA, V. S. The indeterminate form of Chagas disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 2, p. 111-112, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855902/>. Acesso em: 13 out. 2020.

KANNEN, V. et al. Trypanosomiasis-induced megacolon illustrates how myenteric neurons modulate the risk for colon cancer in rats and humans. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, p. e0003744, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003744>. Acesso em: 13 out. 2020.

LANNES-VIEIRA, J. Doença. **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/sessao/doenca/>. Acesso em: 27 set. 2019.

MALIK, L. H.; SINGH, G. D.; AMSTERDAM, E. A. Chagas heart disease: an update. **The American Journal of Medicine**, v. 128, n. 11, p. 1251.e7-1251. e9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.04.036>. Acesso em: 4 out. 2020.

MARTINS, T. A. F. et al. Benznidazole/itraconazole combination treatment enhances anti-*Trypanosoma cruzi* activity in experimental Chagas disease. **PloS One**, v. 10, n. 6, p. 1-12, 2015. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0128707](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128707). Acesso em: 24 mar. 2020.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 2, p. 103-110, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750431/>. Acesso em: 13 out. 2020.

MOLINA-MORANT, D. et al. Efficacy and safety assessment of different dosage of benznidazol for the treatment of Chagas disease in chronic phase in adults (MULTIBENZ study): study protocol for a multicenter randomized Phase II non-inferiority clinical trial.

**Trials**, v. 21, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4226-2>. Acesso em: 14 out. 2020.

MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L. Nanomedicines against Chagas disease: an update on therapeutics, prophylaxis and diagnosis. **Nanomedicine**, v. 10, n. 3, p. 465-481, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/nnm.14.185>. Acesso em: 10 dez. 2019.

MORILLO, C. A. et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295-1306, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1507574>. Acesso em: 17 jan. 2020.

MORILLO, C. 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. Disponível em: DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.023. Acesso em: 14 mar. 2020.

MOSCATELLI, G. et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 507-509, Jun 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140347>. Acesso em: 05 abr. 2020.

NISIMURA L. M. et al. Effect of Posaconazole in an in vitromodel of cardiac fibrosis induced by *Trypanosoma cruzi*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2020.111283>. Acesso em: 14 out. 2020.

OPAS – Organização Panamericana da Saúde = PAHO – Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. **Organización Panamericana de la Salud**, Washington, D.C, 2018. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275320433\\_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275320433_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y). Acesso em: 15 dez. 2019.

PAUCAR, R.; MORENO-VIGURI, E.; PÉREZ-SILANES, S. Challenges in Chagas disease drug discovery: a review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 28, p. 3154-3170, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867323999160625124424>. Acesso em: 14 out. 2020.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4). Acesso em: 13 ago. 2020.

PINAZO, M. J. et al. Biomarkers of therapeutic responses in chronic Chagas disease: state of the art and future perspectives. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 422-432, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140435>. Acesso em: 19 dez. 2019.

RASSI JR, A.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the

BENZnidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 3, p. 224-235, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160334>. Acesso em: 4 de out. 2020.

RIBEIRO, V. et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 12, n. p. 7-17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.004>. Acesso em: 12 jan. 2020.

ROCHA, M. O. C. et al. Cardiopatia – avaliação funcional - a forma cardíaca da doença de Chagas – realidade atual e avaliação funcional. **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patologia/#cardiopatia>. Acesso em: 02 mai. 2020.

SALES-JUNIOR, P. A., et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: a review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 97, n. 5, p.1289–1303, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0761>. Acesso em: 01 out. 2020.

SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A. et al. High resolution esophageal manometry in patients with Chagas disease: a cross-sectional evaluation. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 2, p. e0004416, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004416>. Acesso em: 13 out. 2020.

SBARAGLINI, M. L. et al. Neglected tropical protozoan diseases: drug repositioning as a rational option. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.16, n.19, p. 2201-2222, 2016a. Disponível em: [10.2174/1568026616666160216154309](https://doi.org/10.2174/1568026616666160216154309). Acesso em:12 jan. 2020.

SBARAGLINI, M. L. et al. Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 1, p. 91-95, 2016b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.018>. Acesso em: 14 out. 2020.

SBMT- Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Apesar de estar em constante ascensão, Chagas congênita continua negligenciada. **Portal da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** [Internet]. Brasília (DF), Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 13 set. 2018. Disponível em: <https://www.sbmt.org.br/portal/despite-being-in-constant-rise-congenital-chagas-disease-is-still-neglected/>. Acesso em: 20 set. 2020.

SCALISE, M. L. et al. Promising efficacy of benznidazole nanoparticles in acute *Trypanosoma cruzi* murine model: in-vitro and in-vivo studies. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 2, p. 388-393, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0889>. Acesso em: 13 out. 2020.

SILVA-DOS-SANTOS, D. et al. Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. e0005507, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>. Acesso em: 4 de out. 2020.

STRAUSS, M. et al. In vitro and in vivo drug combination for the treatment of *Trypanosoma cruzi* infection: A multivariate approach. **Experimental Parasitology**, v. 189, p. 19-27, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.016>. Acesso em: 14 out. 2020.

SÜLSEN, V. P. et al. Activity of Estafietin and Analogues on *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania braziliensis*. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1209, 2019. Disponível em: [10.3390/molecules24071209](https://doi.org/10.3390/molecules24071209). Acesso em: 24 mar. 2020.

URBINA, J. A. The long road towards a safe and effective treatment of chronic Chagas disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 363-365, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30535-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30535-2). Acesso em: 24 mar. 2020.

VIOTTI, R. et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 10, p. 724-734, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00006>. Acesso em: 15 jan. 2020

VIOTTI, R. et al. Towards a Paradigm Shift in the Treatment of Chronic Chagas Disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 635–639, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.01662-13>. Acesso em: 14 jan. 2020.

WAGHABI, M. C. Fibrose cardíaca. **Portal de Chagas** [Internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patologia/#cardiopatia>. Acesso em: 02 mai. 2020.

WEAVER, J.D. et al. Low-level parasite persistence drives vasculitis and myositis in skeletal muscle of mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. **Infection and Immunity**, v. 87, n.6, p. 1-21, 2019. Disponível em: <https://iaa.asm.org/content/87/6/e00081-19>. Acesso em: 03 out. 2020

WHO - World Health Organization = OMS - Organização Mundial da Saúde. **Chagas disease (American trypanosomiasis) – Epidemiology**. Geneva. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>. Acesso em: 10 set. 2020.

WHO - World Health Organization = OMS - Organização Mundial da Saúde. **Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Disease: third WHO Report on Neglected Tropical Diseases**. Geneva. 2015a. Disponível em: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/9789241564861/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/). Acesso em: 13 out. 2020.

WHO - World Health Organization = OMS - Organização Mundial da Saúde. Why are some tropical diseases called "neglected"?. **World Health Organization**, Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/why-are-some-tropical-diseases-called-neglected>. Acesso em: 29 set. 2020

## Apêndice A

<b>Título da Revista</b>	<b>Classificação Qualis</b>
ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	A1
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY	A1
ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA	B2
BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL	B1
BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION	A1
CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY	A2
CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY	A2
EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE	B4
EXPERIMENTAL PARASITOLOGY	B2
INFECTION AND IMMUNITY	A1
INTERNATIONAL HEALTH	B2
INTERNATIONAL JOURNAL FOR PARASITOLOGY: DRUGS AND DRUG RESISTANCE	A2
INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	A2
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS	A2
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	A1
LANCET. INFECTIOUS DISEASES (PRINT)	A1
MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ	B2
MOLECULAR AND BIOCHEMICAL PARASITOLOGY	B1
MOLECULES	B1
NANOMEDICINE	A1
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASE	A2
PLOS ONE	A2
REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL	A2
SCIENTIFIC REPORTS	A1
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	A1
THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	B1
THE LANCET GLOBAL HEALTH	A1
TRIALS	B1