

Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* em crianças, na evolução da fase indeterminada

Specific treatment evaluation for *Trypanosoma cruzi* in children, in the evolution of the indeterminate phase

Celeste A.N. Silveira, Edwin Castillo e Cleudson Castro

Resumo Doze pacientes com idades entre 7 a 12 anos, na forma indeterminada da doença de Chagas, com sorologia e xenodiagnóstico positivos, receberam tratamento específico. Dois pacientes tomaram 7mg/kg de nifurtimox durante 60 e 90 dias e 10 usaram 5-7mg/kg de benznidazol durante 60 dias. A evolução clínica foi verificada através de exame clínico, eletrocardiograma, exame radiológico contrastado do esôfago. Após o tratamento somente uma (8,3%) paciente apresentou todos os exames negativos. Oito deles foram avaliados após oito anos do tratamento e 4 acompanhados durante 20 anos. Sete (58,4%) permaneceram na forma indeterminada e 4 (33,3%) chagásicos progrediram clinicamente para cardiopatia grau II e/ou esofagopatia, apesar do tratamento precoce. São necessários estudos com maior número de crianças na fase indeterminada e acompanhamento a longo prazo para se estabelecer a influência do tratamento específico na evolução da doença de Chagas.

Palavras chaves: Doença de Chagas. Fase indeterminada. Tratamento específico. Evolução clínica.

Abstract Twelve chagasic patients between the ages of seven and twelve, in the indeterminate phase with serology and xenodiagnosis positive, received the specific treatment. Eight of these were evaluated after an eight-year treatment period and four were followed-up during 20 years. Two patients took 7mg/kg of nifurtimox during sixty and ninety days and ten of these used 5-7mg/kg of benznidazole during 60 days. The clinical outcome was verified through clinical examination, electrocardiogram and contrasted X-ray of the esophagus. After the treatment, only one patient presented negativity in all the examinations. Seven (58.4%) remained in the indeterminate form and despite the precocious treatment four chagasic patients (33.3%) progressed clinically to second degree cardiopathy and/or megaesophagus.

Key-words: Chagas' disease. Indeterminate phase. Specific treatment. Clinic evolution.

A quimioterapia da doença de Chagas continua sendo um desafio. Atualmente, apenas duas drogas nitroheterocíclicas são usadas, sendo que no Brasil só está disponível o benznidazol.

A Fundação Nacional de Saúde¹¹, considerando a experiência acumulada por vários pesquisadores no tratamento dessa doença^{1 6 9 15 16}, promoveu uma reunião de grupo de assessores que recomendou o tratamento da fase aguda e da fase crônica inicial em crianças.

Alguns autores^{1 6 9 15 16} têm relatado bons resultados no tratamento da doença de Chagas com benznidazol em crianças abaixo de 12 anos mostrando a negatização da sorologia. Contudo o tempo de acompanhamento pós tratamento dessas crianças tem sido curto para avaliar a evolução da forma indeterminada.

O objetivo deste trabalho é o de avaliar a evolução de crianças tratadas com nifurtimox e benznidazol após 8 e 20 anos de seguimento.

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Celeste A.N. Silveira. Núcleo de Medicina Tropical. Caixa Postal 4517, 70919-970 Brasília, DF. Recebido para publicação em 13/10/99.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratadas 12 crianças de ambos os sexos, residentes em Mambaí, Goiás, área endêmica de doença de Chagas, onde a transmissão está interrompida há mais de 10 anos. As idades dos pacientes à época do tratamento variaram de 7 a 12 anos. Todas as crianças apresentavam no mínimo duas sorologias para doença de Chagas (fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e/ou imunoenzimático de ELISA) reagentes, realizadas em dois laboratórios de referência. A confirmação parasitológica foi feita através de xenodiagnóstico, exceto em uma criança cujo exame foi negativo. O exame clínico e eletrocardiograma foram normais.

A autorização para o tratamento foi fornecida pelos pais ou responsáveis.

Os medicamentos usados foram: nifurtimox, 7-8mg/kg/dia durante 60-90 dias em dois pacientes e benznidazol, 5-7mg/kg/dia durante 60 dias, nos demais. Os pacientes foram acompanhados pelos autores em consultas clínicas ambulatoriais semanais, onde era fornecido medicamento para 7 dias e a administração da medicação foi supervisionada pelo responsável.

Quatro crianças foram tratadas em 1978 e oito em 1989. Após o tratamento, ao longo destes anos, foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais, eletrocardiogramas, Rx contrastado do esôfago e vários xenodiagnósticos. A última avaliação (1997/98) constou de exame clínico, sorologias convencionais (HI, TIF e ELISA), PCR, xenodiagnóstico e ECG. Para cada xenodiagnóstico utilizou-se 40 ninfas do 1º estágio de *Dipetalogaster maximus* e posteriormente examinado o conteúdo intestinal dos insetos com 40 dias, no Laboratório de Xenodiagnóstico do Núcleo de Medicina Tropical/UnB. Para realização do PCR foi colhido 10ml de sangue venoso e colocado em tubo com igual volume de 6M Hidroclorado de Guanidina e 200mM solução de EDTA, e encaminhado ao Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro. As sorologias convencionais foram realizadas no Laboratório de Parasitologia do Instituto de Patologia Tropical em Goiânia. Foram considerados curados os pacientes que na última avaliação apresentaram os teste sorológicos, PCR e xenodiagnósticos negativos.

RESULTADOS

Os 12 pacientes à época do tratamento apresentavam doença de Chagas crônica indeterminada provavelmente com infecção recente, já que todos tinham entre 7 a 12 anos de idade e, foram diagnosticados pela presença de anticorpos IgG específicos. Em um deles (5548), foi possível, retrospectivamente, identificar os sinais e sintomas da fase aguda aos seis meses de vida. Segundo o relato da mãe, a criança apresentou febre, edema ocular e presença do triatomíneo no leito, porém não procurou assistência médica.

Onze pacientes tinham xenos positivos antes do início da terapêutica. A paciente (5364) cujos dois xenos prévios ao tratamento foram negativos, repetiu os teste sorológicos convencionais (IFI, HAI, ELISA) e aglutinação direta com 2 mercapto-etanol (AD-2ME) confirmando a infecção chagásica. Todos os chagásicos encontravam-se na forma indeterminada, sem alterações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. Os quatro pacientes tratados em 1978, dois com nifurtimox e dois com benznidazol, tiveram acompanhamento prospectivo de 20 anos. Os

demais receberam benznidazol em 1989 e foram acompanhados por oito anos. Dois chagásicos (5494 e 5504) tomaram o benznidazol por 52 e 58 dias respectivamente, os demais por 60 dias. As idades atuais variaram de 16 a 31 anos, apresentando duas modas 17 e 31 anos (Tabela 1).

A cura foi observada em 1 (8,3%) paciente, levando em consideração a negatificação sorológica, dos xenodiagnósticos e PCR. A persistência da positividade em todas as técnicas sorológicas após terapêutica foi observada em 4 (33,3%) dos pacientes. Mesmo levando em conta as diferenças metodológicas e temporais em 7 (58,4%) houve redução dos títulos, pois estes chagásicos passaram a apresentar resultados duvidosos ou negativos na mesma amostra de sangue por diferentes técnicas (Tabela 2).

A evolução clínica após a terapêutica foi verificada através de exame clínico, eletrocardiogramas e em quatro chagásicos, exames radiológicos contrastados do esôfago. Nenhum paciente apresentou história de obstipação e foram considerados sem colopatía (Tabelas 3 e 4). Sete (58,4%) permaneceram na forma indeterminada 1 (8,3%) apresentou BIRD,

não sendo considerado como cardiopatia chagásica e 4 (33,3%) pacientes progrediram clinicamente para cardiopatia grau II e/ou esofagopatia, apesar do tratamento específico precoce.

Tabela 1 - Distribuição por sexo, idade à época do tratamento e atual, medicação usada e tempo de evolução dos 12 portadores de T. cruzi estudados em Mambai, GO, 1998.

Registro	Sexo	Idade à época do tratamento	Idade atual	Medicação usada	Evolução (anos)
348	M	11	31	nifurtimox	20
1004	M	11	29	benznidazol	20
1281	M	12	31	benznidazol	20
4161	F	12	31	nifurtimox	20
4746	M	11	19	benznidazol	8
5155	M	12	21	benznidazol	8
5230	F	8	17	benznidazol	8
5334	F	8	16	benznidazol	8
5364	F	9	17	benznidazol	8
5494	F	7	16	benznidazol	8
5504	M	12	20	benznidazol	8
5548	M	9	17	benznidazol	8

Tabela 2 - Resultados das reações sorológicas, por diferentes técnicas, xenodiagnóstico pré e pós tratamento e PCR pós tratamento dos portadores de T. cruzi estudados em Mambai, GO, 1998.

Reg	Sorologias						Xenodiagnóstico				PCR	
	pré			pós			pré	pós				
	FC	IFI	HAI	IFI	HAI	ELISA		1978/79	1984/89	1997/98		1997/98
348*	pos	pos	pos	duv	pos	pos	pos	neg neg	neg neg	neg	neg	neg
1004*	pos	pos	pos	duv	duv	pos	pos	neg neg	neg neg	neg	neg	neg
1281*	pos	pos	pos	duv	neg	duv	pos	neg neg	neg neg	neg neg	neg	neg
4161*	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg neg	neg	neg	neg	neg
4746	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	-	-	neg pos	pos	pos
5155	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	-	-	neg neg	neg	neg
5230	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	-	-	neg	neg	neg
5334	pos	pos	pos	duv	duv	pos	pos	-	-	neg neg neg	neg	neg
5364	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	-	-	neg neg	neg	neg
5494	pos	pos	pos	duv	neg	pos	pos	-	-	neg neg	neg	neg
5504	pos	pos	pos	pos	duv	pos	pos	-	-	neg neg	neg	neg
5548	pos	pos	pos	duv	neg	pos	pos	-	-	neg	neg	neg

duv: duvidoso; pos: positivo; neg: negativo. FC: fixação do complemento; HAI: hemaglutinação indireta; IFI: imunofluorescência indireta; ELISA: imunoenzimático.

* Os exames pré tratamento dos quatro primeiros pacientes foram realizados em 1975, e dos demais em 1989.

Tabela 3 - Resultados dos exames eletrocardiográficos dos 12 portadores de T. cruzi estudados em Mambai, GO, por sexo, idade, pré e pós tratamento, 1998.

Reg.	Sexo	Idade	Eletrocardiograma			
			pré		pós	
			75/89	1982	1988	1998
348*	M	31	normal	normal	Ritmo juncional	normal
1004*	M	29	normal	normal	BIRD/ BAV 1° G	BCRD/ BAV 1° G
1281*	M	31	normal	normal	normal	normal
4161*	F	31	normal	-	-	normal
4746	M	19	normal	-	-	BCRD
5155	M	21	normal	-	-	BCRD
5230	F	17	normal	-	-	normal
5334	F	16	normal	-	-	normal
5364	F	17	normal	-	-	normal
5494	F	16	normal	-	-	normal
5504	M	20	normal	-	-	BIRD
5548	M	17	normal	-	-	normal

BCRD: bloqueio completo do ramo direito; BIRD: bloqueio incompleto do ramo direito; BAV 1° grau: bloqueio átrio-ventricular do 1° grau.

* Os exames pré tratamento foram realizados nos quatro primeiros pacientes em 1975 ; nos demais em 1989.

Tabela 4 - Distribuição dos 12 portadores de *T. cruzi* estudados em Mambaí, GO, segundo as formas clínicas pré e pós tratamento, 1998.

Reg	Esofagopatia				Colopatia				Cardiopatia				
	pré		pós		pré		pós		pré		pós		
	75/89	1982	1988	1998	75/89	1982	1988	1998	75/89	1982	1988	1998	
384*	aus	-	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	CI	aus
1004*	aus	-	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	CII	CII
1281*	aus	aus	GI	GI	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus	aus
4161*	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus
4746	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	CII
5155	aus	-	-	GI	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	CII
5230	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus
5334	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus
5364	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus
5494	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus
5548	aus	-	-	aus	aus	-	-	aus	aus	-	-	-	aus

Aus : ausência; GI : megaesôfago grau I; CI : cardiopatia grau I; CII: cardiopatia grau II.

* Obs. Os exames pré tratamento foram realizados nos quatro primeiros pacientes, em 1975 e nos demais em 1989.

DISCUSSÃO

Os nitrohetrocíclicos atuam contra o *T. cruzi* e são capazes de curar doentes na fase aguda em 70 a 100% enquanto na fase crônica indeterminada as percentagens variam entre 6 a 30%⁶. A falha terapêutica observada em parte dos pacientes chagásicos agudos pode ser explicada pela existência de cepas naturalmente resistentes às drogas⁴. No entanto, ainda não se tem uma explicação adequada para os baixos índices de resposta na fase crônica.

Como critérios de cura são utilizados xenodiagnósticos e hemoculturas mesmo reconhecendo-se a baixa sensibilidade destes exames. Recentemente, vários trabalhos têm sido publicados^{5, 20} usando a técnica de polimerase em cadeia (PCR) para detecção do *T. cruzi*, apresentando alta sensibilidade entre 96,5 a 100%. A influência da terapêutica específica sobre a parasitemia é evidente, traduzida pela negatividade persistente dos exames parasitológicos, exceto em um paciente cujo xeno voltou a positivar.

A persistência da positividade da sorologia na grande maioria dos pacientes tratados na fase crônica tem levado alguns autores¹⁷ a considerá-la como memória imunológica, com a manutenção de anticorpos na ausência do *T. cruzi*. Andrade et al^{2, 3} demonstraram, através de imunoeletromicroscopia que antígenos parasitários retidos nas células dendríticas do baço podem ser responsáveis por esta memória imunológica, capaz de manter o organismo em processo de estimulação antigênica.

O sucesso terapêutico para doença de Chagas é considerado quando há negativação

parasitológica e sorológica após o tratamento específico¹⁹.

O principal efeito que se busca com o tratamento antiparasitário é a cura, mas muitas vezes este objetivo não é alcançado. Contudo, se a progressão da doença puder ser evitada a terapêutica se justificaria.

Neste trabalho, apenas em 1 paciente a cura foi observada.

Há dúvidas se o tratamento na forma indeterminada tardia é capaz de interferir na evolução da doença. Estudos longitudinais em áreas endêmicas têm demonstrado que anualmente 2% dos pacientes na forma indeterminada evoluem para alguma forma clínica¹³ e 0,3% para megaesôfago⁷.

Macêdo e Silveira¹⁴, comparando a evolução de chagásicos na forma indeterminada tratados com tripanosomicidas e placebo por um período de cinco anos, não encontraram diferença na evolução dos dois grupos. Resultados semelhantes foram relatados por Estani et al⁸ em crianças com infecção recente, tratadas com benznidazol e grupo placebo e avaliadas quatro anos após a terapêutica. Contudo, Fragatta Filho et al¹⁰ e Viotti et al¹⁸ acompanhando chagásicos crônicos por um período médio de 8 anos, mostraram piora clínica e eletrocardiográfica entre os não tratados quando comparados aos tratados.

Neste estudo, 4 (33,3%) pacientes, todos do sexo masculino, evoluíram para alguma forma clínica. Três deles para a forma cardíaca grau II,

segundo critério de Macêdo¹², e 2 pacientes desenvolveram esofagopatia.

Embora com pequeno número de casos, a evolução clínica dos quatro pacientes para as formas cardíacas e/ou digestivas, denotam que o

tratamento não impediu a progressão da doença de Chagas. São necessários estudos com maior número de crianças na forma indeterminada e acompanhamento a longo prazo para se estabelecer a influência do tratamento específico na evolução da doença de Chagas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Alejandro Luquetti Ostermayer e as biomédicas Suelene Brito N. Tavares e Rosângela Amaral de Oliveira, do Instituto de Patologia Tropical – UFG, pela realização das

sorologias para doença de Chagas e aos Drs. Octavio Fernandes e Constança Britto, do Laboratório de Biologia Molecular da FIOCRUZ, RJ, pela realização do PCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM, Silva SA, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, Andrade SS, Andrade JG, Martelli CMT. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348:1407-1413, 1996.
2. Andrade SG, Freitas LA, Peyrol S, Pimentel AR, Sandigursky M. *Trypanosoma cruzi* antigens detected by immunoelectron microscopy in the spleen of the mice serologically positive but parasitologically cured chemotherapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 21:41-42, 1988.
3. Andrade SG, Freitas LA, Peyrol S, Pimentel AR, Sandigursky M. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitologically cured mice. *Bulletin of the World Organization* 69:191-197, 1991.
4. Andrade SG, Rassi A, Magalhães JB, Ferrioli Filho F, Luquetti AO. Specific chemotherapy of Chagas disease: a comparison between the response in patients and experimental animals inoculated with the same strains. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86:624-626, 1992.
5. Avila HA, Pereira JB, Thieman D, Paiva E, Degrave W, Morel CM, Simpson L. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *Journal of Clinical Microbiology* 31:2421-2426, 1993.
6. Caçado JR. Terapêutica específica. In: Dias JCP, Coura JR (eds) *Clínica e terapêutica de doença de Chagas* 323-51, 1997.
7. Castro C, Macêdo VO, Rezende JM, Prata A. Estudo radiológico longitudinal do esôfago em área endêmica da doença de Chagas, em um período de 13 anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27:227-233, 1994.
8. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene* 59:526-529, 1998.
9. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com Nifurtimox e Benznidazol. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23:209-211, 1990.
10. Fragata Filho AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado São Paulo* 4:192-97, 1994.
11. Ministério da Saúde. Tratamento etiológico da doença de Chagas, 2ª edição, Fundação Nacional da Saúde, 1997.
12. Macêdo V. Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas. *Revista de Patologia Tropical* 5:33-116, 1976.
13. Macêdo V. Forma indeterminada da doença de Chagas. *Jornal Brasileiro de Medicina* 38:34-40, 1980.
14. Macêdo V, Silveira CAN. Perspectiva da terapêutica na doença de Chagas. Experiência na forma indeterminada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 20(supl II):24-26, 1987.
15. Prata A. Tratamento da doença de Chagas pelo Nifurtimox (Bayer 2502). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 9:297-307, 1975.
16. Prata A, Ferreira H. Dois casos de doença de Chagas aguda aparentemente curados pelo Nitrofurazona. *Gazeta Médica da Bahia* 69:25-29, 1969.
17. Schenone H, Concha L, Aranda R. Experiência terapêutica com el bayer 2502 en la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Boletim Chileno de Parasitologia* 24:66-69, 1969.
18. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and

- serologic evolution of patient with long-term follow-up. *American Heart Journal* 127:151-162, 1994.
19. World Health Organization. Control of Chagas' disease. WHO Technical Report 811, Geneva, 1991.
20. Wincker P, Britto C, Pereira JB, Cardoso MA, Aelemann W, Morel CM. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect in blood sample from chronic chagasic patient in a rural endemic area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 5:771-777, 1994.