

Eficácia de novas abordagens terapêuticas para a Doença de Chagas: uma revisão integrativa

Efficacy of new therapeutic approaches for Chagas Disease: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-236

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 11/04/2023

Biancca Bavelloni Mendes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Avenida Dr. Armando de Sales Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca - SP

E-mail: biancca.bavelloni@gmail.com

Bruno Souza Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Avenida Dr. Armando de Sales Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca - SP

E-mail: bruno.0339@gmail.com

Matheus de Souza Teixeira

Graduado em Medicina

Instituição: Secretaria Municipal de Saúde (SMS) - SE

Endereço: R. Nely Correia de Andrade, 50, Coroa do meio, Aracaju - SE

E-mail: matheusteixeira14@gmail.com

Tatiana Póvoa Naves

Mestra em Educação

Instituição: Centro Universitário Imepac - Campus Itumbiara

Endereço: Fazenda Lagoa Seca, S/N, zona rural, Itumbiara - GO

E-mail: tatiana.naves@aluno.imepac.edu.br

Pablo Giagio do Nascimento

Graduado em Medicina

Instituição: Pronto Socorro de Itaipava de Minas - Samu Base Descentralizada de Passos

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: pablogdn@hotmail.com

Pamela Cristina Marques

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital Municipal Dona Chiquita de São João Batista do Glória

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: drapamelamarques@hotmail.com

Aysla Ferreira Chaves Guimarães

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital Municipal Dona Chiquita de São João Batista do Glória
Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG
E-mail: dra.ayslaguimaraes@gmail.com

Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS)
Endereço: Rodovia MG -179, Km 0, Alfenas - MG
E-mail: mariaeduardafonseca0302@gmail.com

Dayanne Beatriz Gomes Sampaio

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma, Imperatriz - MA
Endereço: Rua Barão do Rio Branco, quadra 12, N° 100, Maranhão Novo, Imperatriz - MA
E-mail: dayannebeatriz7@gmail.com

Carla Gabriela Arruda Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma, Imperatriz - MA
Endereço: Rua Barão do Rio Branco, quadra 12, N° 100, Maranhão Novo, Imperatriz - MA
E-mail: Carlagabby@icloud.com

Marcelle Tacima dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma, Imperatriz - MA
Endereço: Rua Mato Grosso, 795, Tocantins, Maranhão Novo, Imperatriz - MA
E-mail: marcelletacima03@gmail.com

Maysa Batista Casanova

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma, Imperatriz - MA
Endereço: Rua Bahia, 1400, Três Poderes - MA
E-mail: maysabatcasanova@gmail.com

Yasmin Lemos Morello

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma, Imperatriz - MA
Endereço: Rua Goiás, 114, Edifício Búzios, Maranhão Novo, Imperatriz - MA
E-mail: yasminlmorello@gmail.com

Pedro Érico Alves de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Endereço: Avenida Marielle Franco, s/n, Km 59, Nova, Caruaru - PE
E-mail: pedro.eric@ufpe.br

RESUMO

A doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada, caracterizada pela infecção humana crônica decorrente do protozoário *Trypanosoma cruzi* e que afeta cerca de 8 a 10 milhões de pessoas em todo o mundo. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos avanços e atualizações na abordagem terapêutica da doença de Chagas, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados; artigos publicados nos últimos três anos; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca da terapêutica da doença de Chagas. Ficou constatado que o nifurtimox ajustado para idade e peso por 60 dias alcançou uma resposta sorológica 12 meses após o tratamento que foi superior ao placebo, sendo tolerado e com um perfil de segurança favorável em crianças com doença de Chagas. Ademais, o benznidazol, em associação com o fosravuconazol, conseguiu induzir resposta antiparasitária e eficaz, independente da duração do tratamento, dose ou combinação com o fosravuconazol, sendo bem tolerado em pacientes adultos na fase crônica da doença de Chagas. Por fim, o fexinidazol possibilitou a eliminação precoce e completa do *T. cruzi* que se manteve por 12 meses. No entanto, 20% dos pacientes tratados com fexinidazol desenvolveram neutropenia, além de apresentarem elevação de enzimas hepáticas durante o período de acompanhamento, sendo aplicada a interrupção do tratamento.

Palavras-chave: Doença de chagas, tratamento, ensaio clínico, medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Chagas disease is a neglected tropical disease, characterized by chronic human infection resulting from the protozoan *Trypanosoma cruzi*, which affects approximately 8 to 10 million people worldwide. This review study sought to evaluate new advances and updates in the therapeutic approach to Chagas disease, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized trials; articles published in the last three years; that had the full text available and that addressed the treatment of Chagas disease. It was found that nifurtimox adjusted for age and weight for 60 days achieved a serological response 12 months after treatment that was superior to placebo, was tolerated and had a favorable safety profile in children with Chagas disease. Furthermore, benznidazole, in association with fosravuconazole, managed to induce an antiparasitic and effective response, regardless of the duration of treatment, dose or combination with fosravuconazole, being well tolerated in adult patients in the chronic phase of Chagas disease. Finally, fexinidazole enabled the early and complete elimination of *T. cruzi*, which was maintained for 12 months. However, 20% of patients treated with fexinidazole developed neutropenia, in addition to having elevated liver enzymes during the follow-up period, and treatment interruption was applied.

Keywords: Chagas disease, treatment, clinical trial, evidence based medicine.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada, caracterizada pela infecção humana crônica decorrente do protozoário *Trypanosoma cruzi* e que afeta cerca de 8 a 10

milhões de pessoas em todo o mundo. Os humanos são infectados por tais protozoários através da ferida da picada dos triatomíneos, insetos infectados pelo protozoário. A transmissão também pode ocorrer pela entrada direta em membranas mucosas, por meio de transfusão sanguínea ou transplante de órgãos ou medula óssea de um doador infectado e, ainda, através da transmissão da mãe para o feto durante a gestação (BERN, 2015; MANNE-GOEHLER et al., 2016; WHO, 2015).

Sabe-se que a infecção clínica pelo *Trypanosoma cruzi* acontece em duas fases, sendo uma fase aguda entre 1 a 2 semanas após a infecção, caracterizada por quadros de febre, mal-estar e hepatoesplenomegalia ao exame físico. Já na fase crônica, ao longo de 1 a 2 meses de infecção, os parasitas são eliminados da corrente sanguínea, porém permanecem na musculatura do miocárdio e do trato gastrointestinal, gerando uma resposta imune crônica que se relaciona com a morte por doença cardíaca de longa duração em 20% a 30% dos indivíduos ou, com menor frequência, uma motilidade gastrointestinal prejudicada de forma crônica (BERN, 2015; MANNE-GOEHLER et al., 2016; WHO, 2015).

Em relação ao diagnóstico, este é estabelecido a partir da detecção de anticorpos IgG como método de escolha para doença de Chagas crônica. Porém, um teste sorológico isolado não deve fechar o diagnóstico para a doença, sendo necessário dois métodos diferentes ou a recomendação de detecção de anticorpos para diferentes antígenos. O método de detecção de anticorpos contra o *T. cruzi* também é recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o rastreamento em doações sanguíneas e notificação após amostra reativa em dois testes licenciados diferentes. Além disso, cita-se o desenvolvimento de testes sorológicos em laboratório que detectam anticorpos anti - *T. cruzi* IgM e IgG, os quais têm sido utilizados em momentos de surtos da doença transmitida pela via oral (ABRAS et al., 2016; AFONSO; EBELL; TARLETON, 2012).

O tratamento atual preconizado para a doença de Chagas é feito apenas com duas drogas disponíveis, utilizadas desde 1970. A primeira, o benznidazol, é utilizado na dose de 5 mg/kg/dia por 60 dias ou a segunda, o nifurtimox, utilizado na dose de 8 a 10 mg/kg/dia por 60 a 90 dias. É conhecido que as duas medicações atuam como pró-drogas, sendo ambas ativadas dentro do parasita por uma nitroredutase tipo I dependente de NADH mitocondrial (GARCIA-HUERTAS; CARDONA-CASTRO, 2021; RASSI; REZENDE, 2012).

Destaca-se, ainda, que tais drogas são efetivas apenas na fase aguda da infecção, com possíveis efeitos adversos durante seu uso. Dentre os quais estão incluídos anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, depressão do sistema nervoso central ou sintomas maníacos, convulsões, parestesias, polineuropatias periféricas e dermatite, gerando a descontinuação do tratamento em

até 30% dos pacientes (GARCIA-HUERTAS; CARDONA-CASTRO, 2021; MEJIA et al., 2012a).

Outro ponto considerado que dificulta o manejo da doença de Chagas, gerando falha terapêutica, é a resistência de diferentes cepas às drogas disponíveis atualmente, o que faz com que muitos esforços estejam voltados para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas para o tratamento de tal doença negligenciada (MEJIA et al., 2012b; SANCHEZ-VALDEZ et al., 2018). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novas evidências na abordagem terapêutica da doença de Chagas, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados.

2 METODOLOGIA

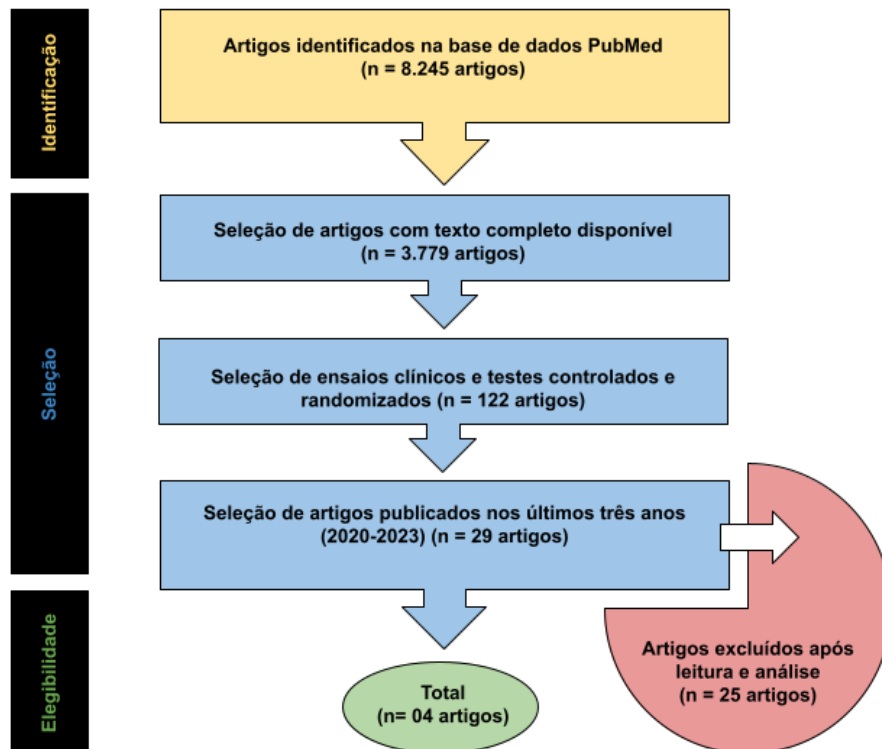
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em abril de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Chagas disease”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Doença de Chagas”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados nos últimos três anos (2020-2023) com o intuito de se analisar os novos avanços e atualizações publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca da terapêutica da doença de Chagas. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 8.245 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 3.779 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 122 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos três anos (2020-2023), foram encontrados 29 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 04 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Auto r/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
ALT CHEH et al., 2021	<i>Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO)</i>	Investigar a eficácia, segurança e tolerabilidade do nifurtimox administrado em comprimidos divisíveis, dispersíveis de 30 mg e 120 mg em crianças com doença de Chagas.	Estudo de superioridade comparativa de fase 3, randomizado, quádruplo-cego, de grupos paralelos, historicamente controlado.	330 pacientes com idade menor que 18 anos de 25 centros médicos em três países da América do Sul foram randomizados 2:1 para nifurtimox 10-20 mg/kg/dia (idade menor que 12 anos) ou 8-10 mg/kg/dia (idade \geq 12 anos) por 60 dias (n = 219), ou por 30 dias mais placebo por 30 dias (n = 111).	O nifurtimox ajustado para idade e peso por 60 dias alcançou uma resposta sorológica 12 meses após o tratamento que foi superior ao placebo histórico, foi bem tolerado e teve um perfil de segurança favorável em crianças com doença de Chagas.
MOL INA- MOR ANT et al., 2020	<i>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</i>	Avaliar a eficácia e a segurança de três diferentes esquemas de dosagem de benznidazol para o tratamento da doença de Chagas na fase crônica.	Ensaio clínico internacional de fase II, randomizado, de não inferioridade, duplo-cego e multicêntrico.	Um total de 240 pacientes com doença de Chagas na fase crônica serão recrutados em quatro países diferentes (Argentina, Brasil, Colômbia e Espanha). Os pacientes serão randomizados para receber benznidazol 150 mg/dia por 60 dias, 400 mg/dia por 15 dias ou 300 mg/dia por 60 dias (braço comparador).	Os regimes posológicos experimentais foram escolhidos com base nas evidências de estudos anteriores, nos quais se verificou que esquemas de menor duração e/ou doses menores com a mesma duração poderiam alcançar a mesma taxa de cura. Além disso, doses mais altas poderiam ser usadas sem acarretar uma taxa maior de eventos adversos.
TOR RICO et al., 2021	<i>New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial</i>	Avaliar a eficácia e segurança de novos esquemas de monoterapia com benznidazol e combinações com fosravuconazol no tratamento da doença de Chagas.	Estudo duplo-cego, duplo-simulado, de fase 2, multicêntrico e randomizado.	Os participantes receberam benznidazol 300 mg por dia durante 8 semanas, 4 semanas ou 2 semanas, benznidazol 150 mg por dia durante 4 semanas, benznidazol 150 mg por dia durante 4 semanas mais fosravuconazol, benznidazol 300 mg uma vez por semana durante 8 semanas mais fosravuconazol ou placebo, com seguimento de 12 meses.	O benznidazol induziu resposta antiparasitária eficaz, independentemente da duração do tratamento, dose ou combinação com fosravuconazol, e foi bem tolerado em pacientes adultos com doença de Chagas crônica. Regimes mais curtos ou reduzidos de benznidazol podem melhorar a tolerabilidade e acessibilidade do tratamento, mas mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.
TOR RICO et al., 2023	<i>A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Proof-</i>	Avaliar a base farmacocinética do risco-benefício do	Estudo duplo-cego, randomizado,	Adultos com doença de Chagas crônica indeterminada confirmada sorologicamente e PCR positivo foram	A inscrição foi interrompida após 4/47 pacientes apresentarem neutropenia assintomática transitória de graus 3 e 4. É

<i>of-Concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults With Chronic Indeterminate Chagas Disease</i>	tratamento com fexinidazol para doença de Chagas.	controlado por placebo, de determinação de dose e prova de conceito.	aleatoriamente designados para 1 de 6 regimes de fexinidazol (1200 ou 1800 mg/dia por 2, 4 ou 8 semanas) ou placebo.	necessária uma avaliação mais aprofundada para estabelecer a dosagem mínima eficaz de fexinidazol e a relação risco-benefício. Os resultados sugerem potencial para regimes de tratamento eficazes menor que 10 dias.
--	---	--	--	---

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novos avanços no tratamento da doença de Chagas: Nifurtimox, Benznidazol, Benznidazol combinado com Fosravuconazol e Fexinidazol. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

4.1 NIFURTIMOX

O tratamento com drogas tripanocidas é recomendado para todas as crianças menores que 18 anos pelas diretrizes atuais para todos os pacientes com doença em fase aguda ou infecção congênita, além daqueles que apresentam imunossupressão ou infecção crônica, fase caracterizada pela presença de acometimento cardíaco, digestivo e neurológico. Nesse sentido, a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* apresenta alta chance de cura se o tratamento antiparasitário for iniciado logo após a infecção, prevenindo ou freando a progressão da doença para a sua fase crônica, fase da doença que apresenta menor eficácia do tratamento (ALTCHEH et al., 2021).

Entre os agentes antitripanossômicos disponíveis e aprovados estão o benznidazol e o nifurtimox, drogas que atuam através da formação de radicais livres citotóxicos capazes de gerar estresse oxidativo no parasita. Ambos os agentes podem reduzir o curso da doença e a gravidade dos sintomas, estando relacionados com taxas de cura de até 100% em recém-nascidos e de 80-90% em crianças que foram tratadas no curso inicial da doença. No entanto, os dados de crianças tratadas com nifurtimox são limitados e apenas os comprimidos de 120 mg estão disponíveis, fato que está relacionado à ocorrência de efeitos adversos associados à duração longa do tratamento com doses altas dos agentes, além de tolerabilidade e adesão ao tratamento (ALTCHEH et al., 2021).

Nesse sentido, estudo recente avaliou os efeitos que o nifurtimox apresentou em 330 crianças quando administrado em comprimidos divisíveis e dispersíveis de duas dosagens diferentes, 30 mg e 120 mg, ajustados à idade e peso em regimes de tratamento de 60 e 30 dias. Os resultados mostraram que o nifurtimox foi bem tolerado pelos pacientes pediátricos do estudo, com apenas 4,2% dos pacientes necessitando de descontinuação do tratamento por efeitos adversos decorrentes do tratamento. Além disso, o estudo constatou que o nifurtimox administrado em doses ajustadas à idade e peso por 60 dias alcançou uma resposta sorológica superior em comparação com o grupo que recebeu a mesma dosagem por 30 dias (ALTCHEH et al., 2021).

4.2 BENZNIDAZOL

O benznidazol é o medicamento disponível para tratamento da doença de Chagas mais utilizado e mais estudado. Apesar disso, os esquemas atuais de tratamento com essa droga apresentam limitações como eficácia limitada dependendo da fase da doença, que apenas ocorre soroconversão entre 8-20% na fase crônica, além de estar relacionada com alto índice de eventos adversos durante o seu uso (MOLINA-MORANT et al., 2020).

Entre os efeitos adversos, que chegam até 40-50% dos pacientes que fazem uso da medicação, estão quadros de hipersensibilidade, distúrbios gastrointestinais, toxicidade da medula óssea e polineuropatia periférica. Nesse sentido, tendo em vista que o esquema atual para uso de benznidazol na doença de Chagas é de 5 a 7 mg/kg/dia por 60 dias, cuja recomendação vem de estudos realizados na década de 1970, parece claro que o seu uso pode ser otimizado (MOLINA-MORANT et al., 2020).

Desse modo, objetivando ofertar um tratamento mais eficaz, melhor tolerado e mais barato para curar a doença de Chagas, o ensaio clínico randomizado MULTIBENZ vai avaliar a eficácia de dosagens e duração de tratamento diferentes a base de benznidazol (150mg/dia por 60 dias, 400 mg/dia por 15 dias e 300 mg/dia por 60 dias) em 240 pacientes com doença de Chagas na fase crônica em 4 diferentes países. A eficácia será avaliada de acordo com a proporção de pacientes que apresentem supressão sustentada da carga parasitária no sangue periférico pela reação em cadeia de polimerase (MOLINA-MORANT et al., 2020).

4.3 BENZNIDAZOL COMBINADO COM FOSRAVUCONAZOL

Entendendo que o tratamento atual da doença de Chagas que utiliza nifurtimox e benznidazol apresenta longa duração e preocupações acerca da tolerabilidade e eficácia insuficiente na fase crônica da doença, o recente estudo BENDITA sugeriu a terapia combinada com compostos direcionados a diferentes vias como forma de melhorar a eficácia desse tratamento (TORRICO et al., 2021).

Nesse sentido foi avaliado a eficácia e a segurança de duas abordagens, a primeira focada na monoterapia com benznidazol com exposição reduzida a fim de ser possível alcançar melhor tolerabilidade, e uma segunda focada na combinação entre benznidazol e fosravuconazol, pró-fármaco do ravuconazol que em estudos prévios apresentou eliminação inicial da parasitemia e perfil de segurança favorável ao seu uso. Os 210 participantes desse estudo foram randomizados e receberam benznidazol na formulação de 300 mg e 140 mg em 8, 4 e 2 semanas em associação ou não com fosravuconazol, com seguimento em todos os casos por 12 meses (TORRICO et al., 2021).

Os resultados mostraram que apesar de não haver grandes diferenças entre os grupos com relação à ocorrência de efeitos adversos, estas ocorreram mais frequentemente no grupo que recebeu benznidazol 300 mg por dia por 8 semanas em relação aos outros grupos. Além disso, o benznidazol conseguiu induzir resposta antiparasitária e eficaz, independente da duração do tratamento, dose ou combinação com o fosravuconazol, sendo bem tolerado em pacientes adultos na fase crônica da doença de Chagas. No entanto, regimes mais curtos e reduzidos podem melhorar a tolerabilidade e acessibilidade do tratamento, sendo necessários estudos maiores para confirmar esses resultados (TORRICO et al., 2021).

4.4 FEXINIDAZOL

Uma alternativa investigada aos fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas na sua fase crônica é o fexinidazol, antiprotozoário de largo espectro que se mostrou seguro e eficaz para o tratamento da doença do sono, além de ter se mostrado superior ao benznidazol e nifurtimox ao apresentar taxas de cura dependentes de dose contra o *T. cruzi* em camundongos. As simulações *in vivo* sugerem a necessidade de doses altas e um tempo de tratamento prolongado, similares aos utilizados no esquema a base de benznidazol (TORRICO et al., 2023).

Baseando-se nesses fatos e em dados de eficácia pré-clínica, foi iniciado um estudo controlado por placebo na Bolívia, mas por questões de segurança o tratamento foi interrompido. Como foram concluídos os acompanhamentos do estudo, foi visto que todos os pacientes tratados com fexinidazol tiveram eliminação precoce e completa do *T. cruzi* que se manteve por 12 meses. No entanto, 20% dos pacientes tratados com fexinidazol desenvolveram neutropenia, além de apresentarem elevação de enzimas hepáticas durante o período de acompanhamento, fato que interrompeu o tratamento. São necessárias, portanto, mais avaliações para estabelecer a dosagem efetiva mínima de fexinidazol e seu potencial benefício diante do risco que apresenta (TORRICO et al., 2023).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva da doença de Chagas, uma vez que ainda é considerada uma doença tropical negligenciada que afeta cerca de 8 a 10 milhões de pessoas em todo o mundo. Ficou constatado que o nifurtimox ajustado para idade e peso por 60 dias alcançou uma resposta sorológica 12 meses após o tratamento que foi superior ao placebo, sendo tolerado e com um perfil de segurança favorável em crianças com doença de Chagas.

Ademais, o benznidazol, em associação com o fosravuconazol, conseguiu induzir resposta antiparasitária e eficaz, independente da duração do tratamento, dose ou combinação com o fosravuconazol, sendo bem tolerado em pacientes adultos na fase crônica da doença de Chagas. Porém, regimes mais curtos e reduzidos podem melhorar a tolerabilidade e acessibilidade do tratamento, sendo necessários estudos maiores para confirmar esses resultados. Por fim, o fexinidazol possibilitou a eliminação precoce e completa do *T. cruzi* que se manteve por 12 meses. No entanto, 20% dos pacientes tratados com fexinidazol desenvolveram neutropenia, além de apresentarem elevação de enzimas hepáticas durante o período de acompanhamento, sendo aplicada a interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABRAS, A. et al. Serological diagnosis of chronic Chagas disease: is it time for a change?. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 6, p. 1566-1572, 2016.
- AFONSO, A. M.; EBELL, M. H.; TARLETON, R. L. A systematic review of high quality diagnostic tests for Chagas disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 11, p. e1881, 2012.
- ALTCHEH, J. et al. Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. e0008912, 2021.
- BERN, C. Chagas' disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456-466, 2015.
- GARCIA-HUERTAS, P.; CARDONA-CASTRO, N. Advances in the treatment of Chagas disease: Promising new drugs, plants and targets. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 142, p. 112020, 2021.
- MANNE-GOEHLER, J. et al. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 11, p. e0005033, 2016.
- MEJIA, A. M. et al. Benznidazole-resistance in *Trypanosoma cruzi* is a readily acquired trait that can arise independently in a single population. **The Journal of infectious diseases**, v. 206, n. 2, p. 220-228, 2012a.
- MEJIA, A. M. et al. Sensibilidad al benzonidazol de cepas de *Trypanosoma cruzi* sugiere la circulación de cepas naturalmente resistentes en Colombia. **Biomédica**, v. 32, n. 2, p. 196-205, 2012b.
- 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.
- RASSI, A.; REZENDE, J. M. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infectious Disease Clinics**, v. 26, n. 2, p. 275-291, 2012.
- SANCHEZ-VALDEZ, F. J. et al. Spontaneous dormancy protects *Trypanosoma cruzi* during extended drug exposure. **Elife**, v. 7, p. e34039, 2018.
- TORRICO, F. et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 8, p. 1129-1140, 2021.
- TORRICO, F. et al. A phase 2, randomized, multicenter, placebo-controlled, proof-of-concept trial of oral fexinidazole in adults with chronic indeterminate chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. 1186-1194, 2023.
- WHO. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. **Relevé Épidémiologique Hebdomadaire**, v. 90, n. 6, p. 33-44, 2015.