



ISSN: 2675-9683

Revista de Ensino, Ciência e Inovação

Homepage: <http://recis.huunivasf.ebserh.gov.br>



Doenças Negligenciadas: Doença de Chagas e os aspectos atuais do tratamento

Neglected Diseases: Chagas Disease and current aspects of treatment

Andrielly Cassiano Oliveira Brito¹, Larissa de Carvalho Sá Falcão¹, Ana Kívia Silva Matias¹,
Rebecca Leão Feitoza de Brito¹, Ricardo Santana de Lima^{2,3}

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco-Univasf Campus Petrolina-PE, ² Docente do Colegiado de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco-Univasf, ³ Docente Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Vale do São Francisco-Univasf.

Autor correspondente: ricardo.lima@univasf.edu.br

Artigo recebido em 05/01/2021 e aceito em 04/02/2021

RESUMO

O *Trypanosoma cruzi* foi reconhecido como agente etiológico da Doença de Chagas há mais de um século. Contudo, essa afecção ainda é considerada uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo um grande problema social e de saúde pública na América Latina, que tem impacto considerável na morbimortalidade, sobretudo, nos países subdesenvolvidos. Atualmente, o tratamento para a DC é insatisfatório em virtude de sua efetividade reduzida e elevada toxicidade, destacando-se a necessidade do desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas. Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed Central, SciELO e LILACS, nos idiomas inglês, espanhol e português, nos últimos 5 anos. Foram selecionadas 24 publicações sobre os principais aspectos relacionados ao tratamento da doença de Chagas. Os estudos mostram que a terapia atual consiste basicamente no uso do Benznidazol - embora seu perfil de segurança e eficácia esteja longe do ideal -, além de manejo específico para o acometimento cardíaco e digestivo da doença. Em um contexto mais atual, tem-se testado novas estratégias terapêuticas antiparasitárias, como o reposicionamento de drogas; a associação de duas ou mais drogas utilizadas concomitantemente ou de forma sequencial; o desenvolvimento de novos fármacos e a terapia celular, tendo sido alcançado resultados promissores em muitos desses estudos. Vários trabalhos ainda estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança de novas abordagens terapêuticas, mas, por se tratar de doença negligenciada, ainda existem desafios que dificultam esse progresso, como o alto custo e baixo retorno para as indústrias farmacêuticas.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Terapêutica; *Trypanosoma cruzi*.

ABSTRACT

Trypanosoma cruzi has been recognized as an etiological agent of Chagas disease for over a century. However, this condition is still considered a tropical disease neglected by the World Health Organization, being a major social and public health problem in Latin America, which has a considerable impact on morbidity and mortality, especially in underdeveloped countries. Currently, treatment for CD is unsatisfactory due to its reduced effectiveness and high toxicity, highlighting the need to develop new pharmacological alternatives. Literature review was performed in the PubMed Central, SciELO and LILACS databases, in English, Spanish and Portuguese, in the last 5 years. 24 publications were selected on the main aspects related to the treatment of Chagas disease. Studies show that current therapy basically consists of using Benznidazole - although its safety and efficacy profile is far from ideal -, in addition to specific management for cardiac and digestive involvement of the disease. In a more current context, new antiparasitic therapeutic

strategies have been tested, such as drug repositioning; the association of two or more drugs used concomitantly or sequentially; the development of new drugs and cell therapy, with promising results having been achieved in many of these studies. Several works are still in progress to evaluate the efficacy and safety of new therapeutic approaches, but, because it is a neglected disease, there are still challenges that hinder this progress, such as the high cost and low return for the pharmaceutical industries.

Keywords: Chagas Disease; Therapeutics; *Trypanosoma cruzi*.

INTRODUÇÃO

O *Trypanosoma cruzi* foi reconhecido como agente etiológico da Doença de Chagas (DC) há mais de um século. Contudo, essa afecção, também chamada de Tripanossomíase Americana, ainda é considerada uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo um grande problema social e de saúde pública na América Latina.¹ Há forte relação entre a doença e a pobreza, afetando populações com escassa visibilidade e fraca voz política, tornando-se relativamente negligenciada pelos pesquisadores, apesar de seu impacto considerável na mortalidade e na morbimortalidade.¹

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que há 12 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina, das quais 1.156.821 estão no Brasil.² O Estado de Pernambuco-Brasil é uma região endêmica para a DC. Entre 2001 e 2013, na região do Vale do São Francisco, registrou-se 82 notificações nos primeiros sintomas da doença, sendo esse o segundo maior número no Estado.³

O curso clínico da DC compreende, geralmente, uma fase aguda e uma fase crônica. A infecção aguda pode ocorrer em qualquer idade, embora geralmente durante os primeiros anos de vida, é assintomática na maioria dos casos e dura de 4-8 semanas. Os sintomas da fase aguda incluem febre, inflamação no local de inoculação, edema palpebral unilateral (sinal de Romana), linfadenopatia e hepatosplenomegalia. A fase aguda geralmente se resolve espontaneamente, após o qual os pacientes permanecem cronicamente infectados se não forem tratados. A maioria desses pacientes nunca desenvolve sintomas ou envolvimento visceral, forma dita indeterminada da DC, que tem bom prognóstico e é caracterizada por soropositividade para o *T. cruzi*, ausência de sinais e sintomas clínicos de comprometimento cardíaco e digestivo, além de radiografia e eletrocardiografia de tórax normais. Cada vez mais pacientes com doença

indeterminada são diagnosticados com anormalidades cardíacas ou digestivas sutis, à medida que os métodos de diagnóstico se tornam mais sensíveis (por exemplo, ecocardiografia, ressonância magnética e manometria esofágica). Aproximadamente 30–40% dos pacientes infectados cronicamente podem desenvolver envolvimento de órgãos 10–30 anos após a infecção aguda, principalmente cardiomiopatia ou megavisceras (megaoesôfago, megacólon ou ambos). O envolvimento cardíaco é o tipo de envolvimento de órgãos mais frequente e grave, ocorre em 14–45% dos pacientes cronicamente infectados e afeta, principalmente, o sistema de condução e o miocárdio. O envolvimento gastrointestinal é menos comum (10–21%) e as manifestações variam de distúrbios de motilidade assintomáticos, acalasia leve a megaoesôfago grave.¹

A DC é uma doença negligenciada, o que impede sua detecção e controle precoces, seja por problemas de acesso na atenção à saúde, capacitação dos profissionais, por deficiências no diagnóstico na população geral, falha na notificação dos casos ou ainda pelo predomínio de casos oligossintomáticos e inaparentes. Devido ao controle da transmissão vetorial, especialmente do principal inseto *Triatoma infestans*, combinado com o controle da transmissão transfusional, a fase aguda da doença está se tornando cada vez mais rara, determinando que a atenção seja voltada para a população com infecção crônica, bem como outras alterações ocorridas na epidemiologia da doença de Chagas.⁴

O desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas tendo em vista o tratamento das doenças negligenciadas é de grande necessidade, devido aos grandes impactos ocasionados por essas patologias, sobretudo, nos países subdesenvolvidos. Apesar de avanços importantes, a doença ainda precisa de atenção especial, pois continua sendo um importante problema de saúde pública em âmbito mundial. Atualmente, o tratamento para a doença de Chagas é insatisfatório em virtude de sua efetividade reduzida, principalmente na

fase crônica como também sua elevada toxicidade.⁵ A partir desse contexto, torna-se notório o desafio no desenvolvimento de alternativas terapêuticas tendo em vista a patologia. Sendo assim, foi realizada uma breve revisão de literatura com o intuito de compilar os principais tratamentos referentes à doença de Chagas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada em outubro de 2020 sobre os principais aspectos relacionados ao tratamento da doença de Chagas. Foi realizada pesquisa de artigos nas seguintes bases de dados: PubMed Central, SciELO e LILACS. Foram selecionadas 24 publicações nos idiomas inglês, espanhol e português, atendendo à busca pelos descritores (Chagas Disease; Chagas Disease and Therapeutics; Doença de Chagas; Doença de Chagas e Terapêutica) e ao período selecionado (últimos 5 anos). Após análise dos resumos, foram selecionados artigos, teses e dissertações que abordassem a terapia atual da doença de Chagas; o reposicionamento de drogas, ou seja, compostos inicialmente descritos com outra indicação terapêutica sendo avaliados como alternativa para doença; a associação de duas ou mais drogas utilizadas concomitantemente ou de forma sequencial para o tratamento da doença; o desenvolvimento de alternativas farmacológicas e a terapia celular para serem lidos na íntegra. Foi incluído, no presente estudo, um trabalho publicado anteriormente ao período referido, devido a sua relevância científica. Durante a leitura dos 25 artigos, dois foram excluídos por duplicação, restando assim 23 artigos.

DESENVOLVIMENTO

TERAPIA ATUAL

O tratamento antiparasitário da DC baseia-se em dois compostos nitroderivados, Benzonidazol (BZN) e Nifurtimox (NFX).^{1,6,7} Embora o perfil de segurança e eficácia esteja longe do ideal, o uso destes antiparasitários é sempre recomendado para doença de Chagas aguda e congênita, infecções reativadas e doenças crônicas em menores de 18 anos.¹ Estes medicamentos atuam com supressão evidente da parasitemia e são ativados pela nitroreductase mitocondrial do *Trypanosoma*, gerando metabólitos que medeiam a morte do

parasita.⁸ O BZN melhora a fagocitose e inibe a NADH-fumarato-redutase do parasita, aumentando sua morte e modulando a resposta específica dos linfócitos T contra o *T. cruzi*.^{5,7} O medicamento de primeira escolha em todas as situações é o BZN, produzido atualmente pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco.^{6,9,10,11}

No Brasil, o BZN apresenta-se na forma de comprimidos de 100mg (adultos) e 12,5mg (crianças), disponíveis no Sistema Único de Saúde.^{6,11} O esquema terapêutico preconizado são duas ou três doses diárias por via oral, durante 60 dias, sendo para adultos 5 mg/kg/dia e para crianças 10mg/kg/dia. Em nenhum caso deve-se ultrapassar a dose de 300mg/dia.^{1,10,11}

Embora o uso do BZN seja seguro, há impasses como altas doses, longo tempo de tratamento, aparecimento de eventos adversos, podendo acarretar a interrupção e consequentes falhas do tratamento.^{1,5,6,8,10} Em uma revisão sistemática a taxa de reações adversas ao BZN chegou a 38%.¹⁰ Os efeitos adversos podem estar associados ao perfil de expressão farmacogenômico do paciente.¹² Os efeitos mais comuns: *rash* cutâneo, intolerância digestiva, anorexia, astenia, cefaleia e distúrbios do sono. Neuropatia e depressão da medula óssea são os mais graves, acometendo menos de 1% dos casos.^{1,10} Reações leves podem ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticosteróides; em toxicidade grave, o BZN deve ser interrompido.¹

Em casos de intolerância ao BZN, tem-se como opção o NFX com comprimidos de 120mg (adultos) e 30mg (crianças).^{10,11} O esquema terapêutico consiste em três tomadas diárias por via oral, durante 60 dias, sendo para adultos 10mg/kg/dia; crianças, 15mg/kg/dia. O uso deste fármaco foi suspenso em muitos países, por menor eficácia comparado ao BZN e aos graves eventos adversos, sendo concedido via OPAS/OMS, em casos específicos de resistência ou graves efeitos colaterais associados ao BZN.^{6,9,10,11}

A indicação dos antiparasitários em pacientes com afecções graves, como insuficiência hepática e renal, deve ser avaliada de acordo com a gravidade, bem como reações adversas prévias aos componentes dos medicamentos. Nos indivíduos maiores de 50 anos o tratamento é opcional devido ao maior risco de toxicidade.^{6,11}

Manejo na fase aguda - Todos os casos nesta fase têm indicação de tratamento antiparasitário imediato, independentemente da via de transmissão. Deve haver seguimento clínico, para fins de identificação de cura sorológica. Em estudo longitudinal com 63 pacientes nesta fase, no Amazonas, a maioria dos casos agudos obtiveram desfecho satisfatório, no restante houve persistência ou evolução da forma cardíaca.¹³ Em casos de reativação da DC por imunossupressão ou imunodeficiência o manejo é baseado no tratamento antiparasitário.¹¹ O uso de antiparasitários na gravidez não é recomendado devido à falta de evidência de segurança fetal e, nos casos de infecção aguda ou reativação, o risco-benefício deve ser avaliado.^{1,10,11}

Na infecção congênita, exames reagentes após 9 meses de idade implicam no início obrigatório de tratamento com BZN, pela alta eficácia e segurança, com esquema terapêutico para crianças. Estudos evidenciam alta taxa de cura ($\geq 95\%$) quando o tratamento é iniciado antes de 1 ano de idade.^{11,14}

Na cardiopatia chagásica aguda, o manejo farmacológico é baseado combinando três tipos de fármacos: diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e betabloqueadores (BB), sempre associados ao tratamento antiparasitário. Em imunocomprometidos com miocardite chagásica aguda, o reconhecimento precoce da IC aguda descompensada e a aplicação das medidas terapêuticas adequadas, associada ao tratamento antiparasitário, podem reduzir o elevado coeficiente de letalidade observado nesses casos.¹¹

Manejo na Forma Crônica Indeterminada - Em indivíduos assintomáticos, com manifestações clínicas leves, ou ainda em crianças, recomenda-se o tratamento com BZN a fim de retardar o avanço da doença para formas mais graves.^{6,11} Estudos demonstraram benefícios com o uso de BZN, todavia, as opiniões ainda divergem sobre o impacto do tratamento etiológico nesta fase.^{1,7}

Manejo na Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) - Apesar de não haver consenso na literatura sobre uso de BZN na fase crônica, o estudo BENEFIT, maior ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, duplo cego, que envolveu 2854 pacientes com CCC, mostrou que, apesar de ser capaz de reduzir a

carga parasitária, o tratamento com BZN não representou melhoras clínicas aos pacientes.^{1,5,7,10,15} Os antiparasitários são recomendados em: todas as crianças ≤ 12 anos com DC devem ser tratadas; maiores de 13 anos e adultos com infecção crônica recente (fase aguda há no máximo 12 anos); mulheres cronicamente infectadas em idade fértil, a fim de reduzir a transmissão em futuras gestações.^{1,10,11,14} Os antiparasitários não devem ser utilizados na fase crônica com forma cardíaca grave ou lesão de órgão específico, pois não há evidências de benefícios clínicos.^{11,14}

Nas arritmias ventriculares, a amiodarona melhora a sobrevida em pacientes com alto risco de morte arritmica súbita e pode ser indicada para pacientes com taquicardia ventricular sustentada e/ou taquicardia ventricular não sustentada com disfunção miocárdica. Nos casos de arritmias supraventriculares, se houver IC associada, usa-se digitálicos e BB; nos casos de função ventricular normal, recomenda-se o uso de BB convencionais (propranolol, atenolol) ou de bloqueadores do canal de cálcio para controle da frequência cardíaca. A anticoagulação com warfarina está indicada sempre que a fibrilação atrial estiver associada à cardiomegalia e à IC, ou quando houver evidências de trombose intracavitária ou de episódios embólicos prévios. O implante de um marcapasso é recomendado para bradiarritmias graves e anormalidades de condução avançada.^{1,11}

A conduta na CCC é baseada nos mesmos esquemas usados para IC com outras causas. No entanto, como os pacientes com DC frequentemente apresentam pressão arterial baixa e bradiarritmias, eles podem ser incapazes de tolerar doses-alvo de IECA e BB.¹ Em gestantes com CCC deve-se observar as contra-indicações dos fármacos em uso com ação sobre o sistema cardiovascular e encaminhá-las para centros de gestação de alto risco. Não suspender amamentação em puérperas na fase crônica, exceto se fissura mamária ou elevada parasitemia.^{10,11,14} O transplante cardíaco é o tratamento de escolha na fase terminal da IC. Não há evidências que justifiquem terapêutica de ressincronização cardíaca e implante de cardioversor-desfibrilador na CCC.^{1,11}

Manejo na forma digestiva da DC - A conduta clínica no megaesofago é baseada em adequação dos hábitos alimentares, uso dos

fármacos isossorbida ou nifedipina, procedimentos como toxina botulínica e dilatação por balão. No megacólon, o tratamento clínico consiste em adequação alimentar, educação intestinal quanto ao hábito de evacuar, uso de laxativos ou óleo mineral, remoção de fecaloma e lavagem intestinal. O tratamento cirúrgico das megassíndromes são recomendados em casos graves.^{1,11}

Cura sorológica - A sorologia tornando-se negativa é considerada o único método tradutor de cura pós-tratamento antiparasitário da DC. O percentual de cura e sua comprovação dependem de fatores, como a fase e o tempo de duração da doença, bem como a susceptibilidade da cepa de *T. cruzi* aos antiparasitários.¹¹ A cura sorológica com BZN é alcançada em até 100% dos pacientes com doença congênita tratados durante o primeiro ano de vida e em 76% dos casos agudos. A taxa de cura em adultos, na fase crônica, é 2–40% e, na fase crônica indeterminada cerca de 8%.¹

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS

O reposicionamento de fármacos é caracterizado por uma ação estratégica utilizada para diversas doenças negligenciadas, com o intuito da busca pelo tratamento. Devido ao tempo e custos elevados na produção de novas drogas, opta-se pela utilização de medicamentos com perfil toxicológico e farmacocinético já estabelecido, como forma de descoberta de novas terapêuticas.⁵

Estudos relacionando um fármaco, utilizado no tratamento da hipertensão arterial, a benidipina, juntamente com o antibiótico clofazimina, alcançaram bons resultados em uma possível estratégia de combate à doença, pois inibem a principal cisteína-protease (cruzipaína), sendo constatada a redução da parasitemia no sangue, no tecido esquelético e diminuição dos efeitos inflamatórios em camundongos infectados.¹⁶ A clomipramina, um antidepressivo tricíclico que inibe a tripanotiona redutase, uma enzima exclusiva e essencial à vida do parasito, conseguiu reduzir a parasitemia e aumentou a sobrevivência de camundongos infectados. O resveratrol, um suplemento alimentar, apresentou atividade antioxidante e cardioprotetora, exercendo ação na fase crônica da doença por mecanismos não tripanocidas.⁵ Já o fexinidazol, antiparasitário, possui ação no metabolismo do parasita contribuindo para a diminuição da inflamação

causada pela doença, contudo, não eliminou completamente o parasito. Outros compostos como triclabendazol (antiparasitário), sertaconazol (antifúngico) e paroxetina (antidepressivo), apresentaram ação na inibição da proliferação na forma epimastigota do *T. cruzi*.¹⁷

Outras drogas, tais como o alopurinol e os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol), são relatados como supressores da parasitemia por *T. cruzi* e podem ser utilizados em alguns cenários, como nas reativações em imunodeprimidos ou quando houver impedimento na utilização do uso do benzonidazol ou do nifurtimox, ainda assim sem evidências clínicas comprovadas com eficácia terapêutica.¹¹

ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

Crescem as evidências a favor do uso de combinações de medicamentos para aumentar a eficácia e tolerância do tratamento da doença de Chagas. Esses estudos se concentram na combinação de drogas com diferentes pontos de ação no parasita, buscando produzir a cura completa, reduzir as doses dos medicamentos ou diminuir a duração dos tratamentos, com conseqüente redução de efeitos adversos e custos, além de diminuir a toxicidade e a chance de desenvolvimento de resistência.^{5,18}

Estudos *in vitro* realizados para testar a atividade anti-*T. cruzi* das associações do BZN com três novos inibidores sintéticos da triose fosfato isomerase do *T. cruzi* (tiazol, furano e tiofeno), a fim de potencializar suas ações, mostraram que o efeito do BZN combinado com cada um desses compostos, no crescimento dos epimastigotas, indicou uma ação aditiva ou sinérgica, ao combiná-lo com tiazol ou furano, respectivamente, e uma ação antagônica ao combiná-lo com tiofeno. A evolução das cargas parasitárias, *in vivo*, mostrou que a combinação sinérgica, furano + BZN, apresentou o melhor perfil, mas, em ambas as combinações adequadas, foi detectada uma diminuição no número de tripomastigotas e níveis mais baixos de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*, bem como uma clara proteção contra a morte.¹⁸

A associação entre itraconazol e BZN foi bem sucedida em estudo com camundongos, sendo possível uma redução de 25% da dose de ambos os fármacos e redução da duração do

tratamento necessário para reduzir a parasitemia. Os animais tratados com a combinação apresentaram diminuição de lesões no tecido cardíaco e menos células inflamatórias associadas à fase crônica da doença quando comparados aos animais tratados com apenas um dos fármacos. Acredita-se que o itraconazol altere o perfil farmacocinético do BZN, aumentando sua meia vida e volume de distribuição.⁵

Estudo em camundongos também alcançou resultado satisfatório com a associação de BZN e posaconazol. A combinação foi bem tolerada e eficaz na redução da parasitemia, aumentando a sobrevida dos animais de forma superior aos resultados obtidos com a administração isolada dos compostos.⁵ Em contrapartida, estudo do uso de posaconazol oral no tratamento de DC crônica assintomática demonstrou que o posaconazol apresenta atividade tripanostática durante o tratamento, mas é ineficaz a longo prazo em portadores assintomáticos de *T. cruzi*.¹⁹ Esse e outro estudo sobre o tratamento da infecção crônica mostraram que a combinação de posaconazol e BZN não proporcionou nenhuma eficácia adicional ou vantagens de segurança em relação à monoterapia com BZN.^{1,19}

Estudos realizados na FIOCRUZ investigaram a eficácia da combinação de drogas com a cepa Y do *T. cruzi*. Os mecanismos de ação do BZN com o NFX apresentaram baixa especificidade, ainda assim, esses medicamentos são os utilizados para o tratamento da doença. O estudo avaliou o efeito das doses de BZN, NFX e cetoconazol (CETO) e associações em animais infectados pela cepa Y do *T. cruzi*. Animais experimentais foram tratados com BZN + NFX, BZN + CETO ou não tratados. O BZN isolado mostrou maior eficácia na cura e na diminuição das lesões no miocárdio e no músculo esquelético. Resultados do tratamento com BZN + CETO não foram significativos, assim como com BZN + NFX em relação ao tratamento isolado do BZN.⁹

A associação entre BZN e clomipramina trouxe redução de necrose e lesões no fígado, possivelmente proporcionados pelo antidepressivo, que apresenta efeitos protetores nos hepatócitos. O uso sequencial de BZN e alopurinol, fármaco utilizado no tratamento de gota, foi bem

tolerado em humanos, acarretando alterações imunológicas indicativas de benefícios terapêuticos na fase crônica da doença.⁵

Observou-se que a associação de medicamentos representa uma importante alternativa para o tratamento da doença de Chagas, tendo sido alcançado resultados promissores com a combinação de alguns fármacos. Das muitas drogas estudadas nesse contexto, tem-se investigado, amplamente, a eficácia da combinação dos derivados azólicos e o BZN.

NOVOS FÁRMACOS

A descoberta e a preparação de novos fármacos contra o parasita *T. cruzi* visa o progresso de uma possibilidade farmacológica. Para alcançar a aprovação de um certo medicamento, é necessário que este passe por várias fases de análises. No entanto, pelo fato da doença de Chagas ser uma doença negligenciada, ainda existem desafios como o alto custo e baixo retorno monetário para as indústrias farmacêuticas, além da necessidade de autenticação de alvos moleculares atuais.⁵ Dessa forma, é fundamental o incentivo para o desenvolvimento de novas drogas com a colaboração de vários setores, públicos e privados, a fim de elaborar propostas de tratamento eficazes, diminuindo assim custos futuros para tratar as complicações da doença.

Na avaliação e estudo dos fármacos é analisada a farmacocinética, farmacodinâmica, além do mecanismo de ação das moléculas analisadas. Dentre as drogas descritas nos estudos até o momento, tem-se um composto em que seus efeitos estão sendo estudados e este é responsável por inibir de forma não competitiva o proteossoma do protozoário, que é uma protease que degrada proteínas intracelulares sem atingir as células humanas. Essa molécula é conhecida como GNF6702.²⁰

Os vários elementos orgânicos que são biologicamente ativos como os pertencentes a subclasse sesquiterpenos lactonizados tiveram resultados importantes no combate ao parasita. A Psilostaquina (Psi) e Psilostaquina C (PsiC) tem uma ação semelhante que é exercer algum efeito sobre a hemina, a qual é necessária para sobrevivência do protozoário. Além dessas, tem-se a *Lychnophora trichocarpha*, uma planta que consegue diminuir a quantidade de *T. cruzi* no sangue do hospedeiro.²¹

Em um contexto mais recente, pesquisadores de uma universidade de São Paulo mostraram, nos testes anteriores, a alta capacidade de uso de compostos a base de metal, mais especificamente o rutênio, no tratamento da doença de Chagas. Demonstraram que o uso dos metalofármacos, como os acetatos de rutênio produzidos em laboratório, precisaram de menores doses na fase aguda da doença quando comparado ao benzonidazol, medicamento usado na terapêutica atual. Quanto à forma crônica dessa enfermidade, analisaram uma eficiência ainda maior com menores quantidades do composto.²²

Existem diversas moléculas estudadas que conseguem atuar na inibição de proteínas e de colesteróis do Tripanossoma, sendo alvos farmacológicos. Algumas drogas referidas, no caso da ação do Nitrotriazol, que inibem a CYP51, consequentemente reduzem ou para a completa produção de esteróis pelo protozoário. Ademais, existem compostos que agem sobre a mitocôndria causando a ausência de produção de energia, e lesões de células devido aos radicais livres, o chamado estresse oxidativo.²³

É evidente a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, com estudos embasados acerca do seu mecanismo. O objetivo de pesquisar novas terapêuticas é buscar reduzir possíveis danos, com menos efeitos colaterais para a população infectada, e encontrar medicamentos com ações mais seletivas.

TERAPIA DE CÉLULAS TRONCO

As células tronco têm a característica de reconstituir tecidos lesados e conseguem se diferenciar em células com funcionalidades específicas. Elas exercem um papel essencial na medicina e na busca por tratamento e cura de diversas doenças crônicas e degenerativas. As terapias celulares mostraram-se eficientes principalmente nas cardiopatias.²⁴ Dessa maneira, buscaram-se estratégias viáveis do seu uso a fim de restaurar ou reduzir as lesões crônicas cardíacas de origem chagásica.

Em um estudo experimental, foram usadas células tronco da medula óssea de camundongos sem a doença e injetadas por via endovenosa em camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* apresentando doença

cardíaca crônica. O que resultou em redução da fibrose e da inflamação da camada média do coração em um período de tempo logo depois do tratamento. Mostrando, assim, que podem ter benefícios na terapêutica das complicações causadas pela doença de Chagas.²⁵

Outro estudo que foi realizado, mas dessa vez em humanos com quadro de insuficiência respiratória, alguns em estado grave, conseqüentes da cardiopatia chagásica. Nesses pacientes foi realizado o transplante de células mononucleares derivadas da medula óssea (TCDMO) autóloga, em que foi puncionado certo volume de material da medula óssea através de ambas cristas ilíacas posteriores e, posteriormente, injetado nas artérias coronarianas. Foi observado que após um tempo, a fração de ejeção do ventrículo direito apresentou uma melhora. Mostrou-se também que as mortes não tiveram relação diretamente com o procedimento nem com os transplantes. De certa forma, o artigo da pesquisa descreve que os procedimentos parecem serem efetivos e foram bem suportados entre os pesquisados.²⁶

CONCLUSÃO

Depreende-se que a terapia atual consiste basicamente no uso do Benzonidazol, sem evidências conclusivas na fase crônica, destacando ainda mais o caráter de negligência da doença de Chagas. Apesar disso, alguns dos estudos analisados utilizaram novas estratégias na terapia da DC com resultados promissores ao avaliar fármacos já existentes e associá-los no tratamento, como itraconazol e clomipramina, que otimizaram o manejo com BZN e diminuíram efeitos adversos. Outros estudos evidenciaram novas moléculas que atenuam o metabolismo do *T. cruzi*, bem como houve desfechos significativos com o uso terapia de células tronco em cardiopatia chagásica. Vários trabalhos ainda estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança de novas abordagens terapêuticas, na busca por efetividade em todos os estágios da doença, mas, por ser uma doença negligenciada, ainda existem desafios que dificultam esse progresso, como o alto custo e baixo retorno monetário para as indústrias farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018; 391: 82 – 94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
2. Mudo SMM. Concepções e práticas acerca da doença de chagas: a importância da extensão em saúde [dissertação]. Juazeiro: Universidade Federal do Vale do São Francisco; 2019.
3. Gomes MES et al. Doença de Chagas em Pernambuco: Uma análise entre os anos de 2001 a 2013. In: 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2016 ago 21-24; Maceio. *Soc Bras Med Trop*. [internet]. 2016. [citado 2020 Nov 17]. Disponível em: <http://www.sbmt.org.br/medtrop2016/wp-content/uploads/2016/10/9578-Doenc%CC%A7a-de-Chagas-em-Pernambuco-Uma-ana%CC%81lise-entre-os-anos-de-2001-a-2013.pdf>
4. Almeida EA de, Júnior ANR, Correia D, et al. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980 - 2010). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2011; 44(6): 762-770. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600021>
5. Ribeiro VAO. Tratamento farmacológico da doença de chagas e suas perspectivas [trabalho conclusão de curso]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2017.
6. Kawaguchi WH, Leonart LP, Fachi MM et al. Doença de Chagas: do surgimento ao tratamento – revisão da literatura. *J Health Sci Inst* [internet]. 2019 [citado 2020 Nov 17]; 37(2):182-9. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20131003_234206.pdf
7. Mendes LL, Silva MS, Martins ALO. Tratamento da fase crônica da Doença de Chagas: revisão sistemática. *Rev. Bras. Análises Clínicas* 2017; 49(4):333-8. <https://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201600437>
8. Francisco AF, Lewis MD, Jayawardhana S et al. Limited Ability of Posaconazole To Cure both Acute and Chronic Trypanosoma cruzi Infections Revealed by Highly Sensitive In Vivo Imaging. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(8):4653-4661. <https://doi.org/10.1128/AAC.00520-15>
9. Lima GB, Amaral MAR, Berro E et al. Métodos de Prevenção e Tratamento para a Doença de Chagas. *Revista Ciência & Inovação - FAM* [internet]. 2019 [citado 2020 Nov 17]; 4 (1): 61-67. Disponível em: http://faculdadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/129
10. Ferreira AM, Damasceno RF, Monteiro-Junior RS et al. Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. *Cad. Saúde Colet* 2019; 27 (3): 354-362. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201900030456>
11. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2016; 25(esp): 7-86. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000500002>
12. Franco LAM. Perfil farmacogenômico de pacientes com doença de Chagas em tratamento com benznidazol [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2019. <https://doi.org/10.11606/T.5.2019.tde-09122019-113756>
13. Ortiz JV, Pereira BVM, Couceiro KN, et al. Avaliação cardíaca na fase aguda da Doença de Chagas com evolução pós tratamento em pacientes atendidos no Estado do Amazonas-Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112(3):240-246. <https://doi.org/10.5935/abc.20190007>
14. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2020; 44(28). <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.28>
15. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(14):1295-1306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574>
16. Sbaraglini ML, Bellera CL, Fraccaroli L, et al. Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(1):91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.018>

17. Alberca LN, Sbaraglini ML, Balcazar D, et al. Discovery of novel polyamine analogs with anti-protozoal activity by computer guided drug repositioning. *J Comput Aided Mol Des.* 2016; 30(4):305-21. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9903-6>
18. Aguilera E, Varela J, Serna E, Torres S, Yaluff G, Bilbao NV, et al. Looking for combination of benzimidazole and Trypanosoma cruzi-triosephosphate isomerase inhibitors for Chagas disease treatment. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2018;113(3):153-160. <https://dx.doi.org/10.1590/0074-02760170267>
19. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benzimidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(8): 939-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.023>
20. Khare S, Nagle A, Biggart A, et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature.* 2016;537, 229–233. <https://doi.org/10.1038/nature19339>
21. Sülsen VP et al. Mode of action of the sesquiterpene lactones psilostachyin and psilostachyin C on Trypanosoma cruzi. *PloS one* 2016;11(3), e0150526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150526>
22. Ferreira I. Fármacos à base de rutênio têm alto potencial contra doença de Chagas. *Jornal da USP [Internet].* 2019 [citado 2020 Out 28]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?p=264701>
23. Papadopoulou, MV. et al. Discovery of potent nitrotriazole-based antitrypanosomal agents: In vitro and in vivo evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2015;23 (19), 6467-6476. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.08.014>
24. Brasil. Ministério da Saúde. O que são células tronco? Ministério da Ciência e Tecnologia. Brasília, 2015. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/folder_nbsp_celulas.pdf
25. Silva DN. Terapia com células-tronco mesenquimais geneticamente modificadas para superexpressão De G-CSF e IGF-1 na doença de Chagas crônica experimental [tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2018.
26. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, et al. Transplante de células da medula óssea na insuficiência cardíaca chagásica: relato da primeira experiência humana. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 96(4): 325-331. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000028>