

Evolução eletrocardiográfica e sorológica de pacientes com doença de Chagas crônica acompanhados por seis anos após o tratamento com benzonidazol

Electrocardiographic and serological evolution of patients with chronic Chagas disease followed-up for six years after treatment with benzonidazole

Mônica Coelho Andrade¹, Eduardo Arrais Rocha², Alanna Carla da Costa³, Danilo de Andrade Lima⁴, José Damião da Silva Filho⁵, Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra⁶, Welida Guerreiro Sales Barbosa⁷, Maria de Fátima Oliveira⁸

Resumo: Introdução: O tratamento com benzonidazol na fase crônica da doença de Chagas ainda permanece controverso. O presente estudo objetiva avaliar a efetividade da quimioterapia com benzonidazol em pacientes chagásicos crônicos por meio de análises sorológica e eletrocardiográfica. **Método:** Estudo prospectivo histórico, com acompanhamento eletrocardiográfico e sorológico pelos métodos imunoenzimático (ELISA) e de imunofluorescência indireta uma vez por ano, antes e após o tratamento, entre 2005 e 2011. No perfil sociodemográfico dos 30 pacientes acompanhados o predomínio era do sexo masculino, faixa etária entre 25-64 anos, com primeiro grau incompleto e em sua maioria agricultores. **Resultados:** A análise sorológica por ELISA demonstrou queda significativa da densidade óptica das amostras coletadas antes (2005) e após o tratamento com benzonidazol (2011). Em relação à imunofluorescência indireta, os pacientes se mantiveram inalterados durante o acompanhamento (variação de no máximo uma diluição entre as amostras basal e final). Na avaliação eletrocardiográfica, 76,2% (16/21) dos pacientes apresentaram manutenção dos laudos eletrocardiográficos ao longo do estudo. **Conclusão:** Foram observadas regressões nas análises sorológicas dos pacientes tratados com benzonidazol, acompanhados por 6 anos, além da manutenção dos padrões eletrocardiográficos iniciais na maioria dos casos, o que pode sugerir um efeito benéfico do fármaco no tratamento desses pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

Descritores: Doença de Chagas; Testes Sorológicos.

Abstract: Background: Treatment with benzonidazole in the chronic phase of Chagas disease remains controversial. This study is aimed at evaluating the effectiveness of chemotherapy with benzonidazole in chronic Chagas disease using serological and electrocardiographic analysis. **Method:** Historical prospective study with electrocardiographic and serological monitoring by enzyme immunoassay (ELISA) and indirect immunofluorescence once a year, before and after the treatment, from 2005 to 2011. In the socio-demographic profile of the 30 patients followed-up, there was a prevalence of males, ages ranged between 25-64 years, incomplete school education and most of them farmers. **Results:** ELISA serology showed a significant decrease in the optical density of the samples collected before (2005) and after treatment with benzonidazole (2011). Indirect immunofluorescence demonstrated patients remained unchanged during follow-up (maximum variation of one

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

1. Pós-graduanda em Patologia Médica da Universidade Federal do Ceará (UFC-CE), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Especialista em Cardiologia e Arritmia e Marcapasso, doutor em Cardiologia, médico assistente do Hospital das Clínicas da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 3. Mestre em Ciências Farmacêuticas, pós-graduanda do Programa de Pós-graduação da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 4. Mestre em Patologia Médica, pós-graduando em Patologia Médica da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 5. Mestre em Patologia Médica, pós-graduando em Patologia Médica da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 6. Pós-graduando em Patologia Médica da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 7. Médica cardiologista do Hospital das Clínicas da UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil. 8. Doutora e professora de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas, UFC-CE, Fortaleza, CE, Brasil.

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha. Av. Padre Antonio Tomás, 3.535 – ap. 1.301 – Fortaleza, CE, Brasil – CEP 60192-120 E-mail: eduardoa@cardiol.br

Artigo submetido em 9/2016 e publicado em 12/2016.

dilution between the baseline sample and 2011). In the electrocardiographic assessment, 76.2% (16/21) of the patients maintained their electrocardiographic reports throughout the study. **Conclusion:** Patients treated with benzonidazole and followed-up for 6 years presented a regression in serological analysis and maintenance of their baseline ECG patterns in most cases, which may suggest a beneficial effect of the drug in the chronic treatment of Chagas disease.

Keywords: Chagas Disease; Serologic Tests.

Introdução

A doença de Chagas é uma afecção de natureza endêmica, causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), com pronunciada relevância entre as doenças cardíacas. Essa endemia, antes restrita às regiões das Américas, principalmente América Latina, espalhou-se para outros continentes e hoje se tornou uma preocupação mundial, deixando para trás o estereótipo de uma doença zoonótica que afetava exclusivamente a população rural e pobre da América Latina¹. Estima-se que existam 7-8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina².

No Brasil, o único fármaco disponível para a terapêutica da doença de Chagas é o benzonidazol. Desde 2008, passou a ser produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), atualmente o único fabricante mundial do benzonidazol.

O tratamento tem como objetivo a eliminação do *T. cruzi*, a fim de diminuir as chances de progressão da doença e interromper a cadeia de transmissão do parasita³. Dessa forma, o tratamento é recomendado para pessoas diagnosticadas com infecção aguda, casos de infecção congênita, crianças na fase crônica, contaminação acidental e pacientes imunodeprimidos^{4,5}. Apesar de o tratamento específico na fase crônica não apresentar evidências fortes que garantam o sucesso dessa terapia, pode ser instituído na fase crônica recente (período de 5-12 anos após a infecção inicial). Para a fase crônica de maior duração, tem sido indicado na forma indeterminada e nas formas cardíacas e digestivas leves⁶.

Segundo as diretrizes latino-americanas em doença de Chagas⁶, a negatividade sorológica tem sido considerada o único método indicador de cura. Especialistas apontam que o tempo necessário para a negatificação é variável e depende da fase da doença, sendo de 3-5 anos para a fase aguda, 12 meses para a infecção congênita, 5-10 anos para a fase crônica recente e > 20 anos para a fase crônica de longa duração. Nessa fase, pode ocorrer o declínio persistente e progressivo superior a 3 diluições dos títulos sorológicos, sendo sugestivo

de futura negatificação. Em qualquer momento da evolução do paciente, a positividade dos exames parasitológicos indica fracasso terapêutico⁷.

As técnicas sorológicas recomendadas são imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e hemaglutinação indireta. Essas técnicas permitem comparar os títulos de anticorpos séricos antes, durante e após a conclusão do tratamento. A cura sorológica é determinada pela obtenção de resultados sorológicos pós-terapêuticos negativos após longo período de acompanhamento⁸⁻¹⁰.

O eletrocardiograma (ECG) basal é um exame de grande importância em estudos longitudinais, com implicações no diagnóstico e no prognóstico de diversas afecções. É um dos principais métodos utilizados na detecção do acometimento cardíaco, entretanto sua sensibilidade não é elevada, já que a ausência de alterações eletrocardiográficas não indica, fidedignamente, ausência de acometimento cardíaco¹¹⁻¹⁴.

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi realizar uma avaliação eletrocardiográfica e sorológica da efetividade da quimioterapia com benzonidazol em pacientes chagásicos crônicos, por meio de acompanhamento eletrocardiográfico e sorológico, pelos métodos IFI e ELISA, por um período de até 6 anos após o tratamento com benzonidazol.

Método

Delineamento e período do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo histórico ou estudo prospectivo não concorrente e concorrente. É considerado não concorrente porque a primeira etapa do acompanhamento da coorte se faz em relação a fatos já passados, e concorrente porque a segunda etapa da observação é realizada contemporaneamente, como parte integrante dos trabalhos atuais da pesquisa, com data preestabelecida para seu encerramento. Os pacientes foram acompanhados desde a admissão no estudo, em 2005, até 2011.

Local e casuística

O projeto de atenção farmacêutica ao paciente chagásico do estado do Ceará foi iniciado em

2005, no Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, com atendimento de pacientes recrutados do ambulatório de doença de Chagas do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os pacientes passaram por avaliação tanto clínica como laboratorial no ambulatório de Cardiologia, e aqueles com indicação de tratamento com benzonidazol eram encaminhados ao Laboratório para realização de entrevistas, início do protocolo, fornecimento do fármaco e acompanhamento farmacoterapêutico. O medicamento foi cedido pelo Núcleo de Endemias da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

No primeiro encontro com os pacientes, era preenchida uma ficha contendo informações sobre o perfil sociodemográfico e fornecimento das orientações do farmacêutico, juntamente com a ficha de reações adversas ao medicamento e coleta de sangue. Os pacientes retornavam após 30 dias de tratamento para receber o restante do medicamento e realizar os exames laboratoriais. Finalizado o tratamento (em torno de 60 dias), os demais encontros foram realizados uma vez por ano para nova avaliação e coleta de sangue.

Para esse estudo (análise sorológica) serão considerados apenas os dados do primeiro atendimento (antes do tratamento) e o acompanhamento realizado uma vez por ano após o uso do benzonidazol, já que nosso objetivo é avaliar a efetividade da terapia após o fim do tratamento farmacológico, quando comparado ao primeiro atendimento, em acompanhamento a longo prazo.

A dose utilizada do benzonidazol foi de 5 mg/kg a cada 8 horas por 60 dias ou prolongado até completar a dose total esperada.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisas da instituição, recebendo parecer favorável em 19 de agosto de 2010 com o protocolo de número 014.03.10. Os requisitos básicos da bioética (autonomia, não maleficência, beneficência e justiça) previstos na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foram seguidos. Os participantes foram informados sobre a finalidade da pesquisa e deram seu consentimento.

Amostragem, critérios de inclusão, exclusão e análise estatística

O estudo contou com 30 pacientes acompanhados sorologicamente por um período de até 6 anos, entre 2005 (4 pacientes), 2006 (12 pacientes) e 2007 (14 pacientes) até 2011. Foram incluídos aqueles que tinham infecção chagásica crônica, de ambos os sexos, com faixa etária > 18 anos, que concordassem em participar do estudo e que assinassem o termo de consentimento.

Realizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para classificação das variáveis normais. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas, como médias ou medianas e desvio padrão. O teste *t* de Student para amostras pareadas e não pareadas foi utilizado para comparar as distribuições de variáveis contínuas aproximadamente normais e a análise de variância (ANOVA, análise de medidas repetidas) na presença de mais de duas variáveis normais e independentes. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparações de variáveis contínuas, não normais e pareadas.

Análise sorológica

A sorologia foi realizada através de dois testes de princípios diferentes: ELISA e IFI. As amostras de soro foram armazenadas a -20°C até o momento da análise. O ensaio semiquantitativo de imunoglobulina G (IgG) anti-*T. cruzi* foi realizado através do ensaio imunoenzimático (ELISA CRUZI, Biomeriêux Brasil, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) utilizando soros na diluição de 1/80 para todas as amostras analisadas.

Com relação à evolução sorológica através do ELISA, os pacientes foram classificados em: evolução inalterada, quando a densidade óptica da última amostra recolhida apresentou aumento ou redução < 1,5 vez em relação à amostra basal (antes do tratamento); progressiva, quando a densidade óptica apresentou aumento $\geq 1,5$ vez à análise inicial; e regressiva, quando a densidade óptica teve redução $\geq 1,5$ vez à primeira análise, de acordo com Zauza e Pereira¹⁵. Foi realizada razão entre as densidades ópticas, sempre do valor final pelo valor inicial.

Para o IFI, as amostras de soro foram armazenadas a -20°C até que fossem devidamente analisadas. O ensaio de IFI foi realizado por diluição seriada (1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1.280) das amostras de soro, a fim de verificar a presença de IgG anti-*T. cruzi*.

Avaliação eletrocardiográfica

A avaliação eletrocardiográfica foi realizada através da análise dos eletrocardiogramas (ECGs) de 21 pacientes chagásicos crônicos atendidos no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram realizadas análises dos ECGs mais próximos ao início do tratamento, sendo recrutados para novos exames em 2011.

Os pacientes foram submetidos à realização do ECG convencional, que foi analisado de forma padronizada, calculando-se a frequência cardíaca e medindo-se a duração do complexo QRS e dos intervalos QT e QT corrigido, por meio da fórmula de Bazett.

De acordo com estudos prévios¹¹ e com os critérios para diagnóstico eletrocardiográfico na doença de Chagas⁶, conceituamos nova alteração eletrocardiográfica como a ocorrência das seguintes anormalidades no acompanhamento, desde que ausentes no exame inicial: distúrbio da condução intraventricular; distúrbio da condução atrioventricular; fibrilação atrial, *flutter* atrial ou ritmo atrial ectópico; extrassístoles ventriculares (critério sujeito a nova análise); área de inatividade elétrica; baixa voltagem periférica; sobrecargas ventriculares; e alteração da repolarização ventricular (critério sujeito a nova análise).

Resultados

Descrição do perfil sociodemográfico

Os resultados demonstram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino ($n = 20$), com faixa etária variando entre 20-69 anos. A faixa etária de 30-59 anos apresentou a maior frequência.

Quanto à naturalidade dos pacientes, a maioria era natural de Russas (19,4%), Limoeiro do Norte (16,1%), Jaguaruana (12,9%), Quixeramobim (12,9%) e outros municípios (38,4%) do interior do estado do Ceará. Quanto à procedência, 38,7% eram procedentes de Fortaleza; 12,9%, de Jaguaruana; 16,1%, de Limoeiro do Norte; e 32,2%, dos demais municípios.

Análise sorológica

Na Figura 1, observa-se a variação das médias das densidades ópticas de 30 pacientes chagásicos crônicos acompanhados por um período de até 6 anos. De acordo com o teste t pareado, houve diferença significativa entre as médias antes ($0,73 \pm 0,09$) e após o tratamento ($0,62 \pm 0,07$), com $P < 0,05$.

Com relação às análises ano a ano, observa-se que os pacientes acompanhados com sorologias

anuais durante 4 anos apresentaram redução significativa entre as médias (de acordo com o teste ANOVA) (Figura 2).

Dos 30 pacientes avaliados por meio do ELISA convencional, 24 (80%) apresentaram evolução inalterada, 3 (10%) apresentaram evolução regressiva e 3 (10%), progressiva, segundo critério apresentado nos métodos do estudo. Na Figura 3 observa-se que 20 (66,7%) pacientes se encontram abaixo da linha basal do índice de reativação, indicando que seus níveis de IgG evoluíram para regressão, entretanto sem atingir os níveis de corte de 1,5 de redução na titulação nesse período de acompanhamento.

No presente estudo, a faixa etária variou entre 20-69 anos e a maioria se encontrava na faixa de 30-39 anos (35,5%), dos quais 3 com evolução sorológica regressiva, 2 com progressiva e 6 com inalterada, seguida da faixa de 40-49 anos com 8 (25,8%) pacientes, dos quais 1 com evolução regressiva, 1 com progressiva e 6 com inalterada, e de 50-59 anos, também com 8 (25,8%) pacientes, dos quais 2 com evolução regressiva, 1 com progressiva e 5 com inalterada. Além disso, todos os pacientes entre 20-29 anos e 60-69 anos apresentaram evolução inalterada. De acordo com esses resultados, pode-se afirmar que a resposta sorológica regressiva ou progressiva variou nas mais diferentes faixas etárias, não apresentando predominância em determinadas faixas etárias.

Na avaliação sorológica por meio da IFI, pode-se observar que a maioria dos pacientes sofreu variação de uma diluição entre as amostras basal e final, e que 40% se mantiveram com titulações inalteradas durante o acompanhamento (Figuras 3 e 4; Tabela 1).

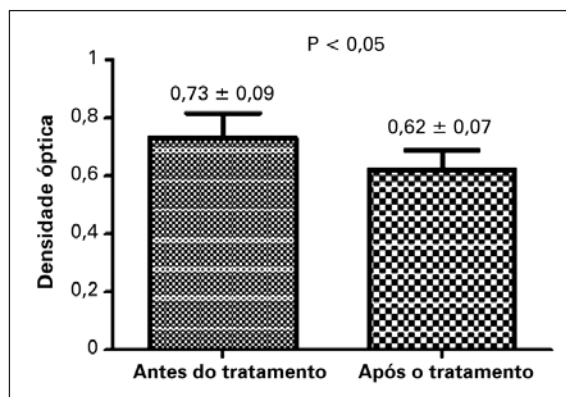


Figura 1: Comparação sorológica entre as médias das densidades ópticas antes e após o tratamento (até 6 anos de acompanhamento) de 30 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol, analisados por meio do ensaio imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) convencional.

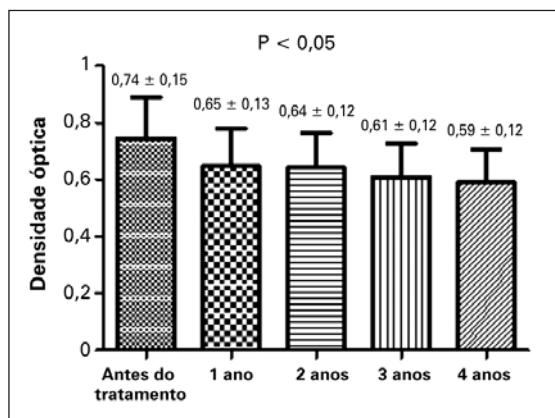


Figura 2: Acompanhamento sorológico de pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol, analisados por meio do ensaio imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) convencional por 4 anos ininterruptos, quando analisados anualmente, com resultado significativo na queda das médias das densidades ópticas ($P < 0,05$).

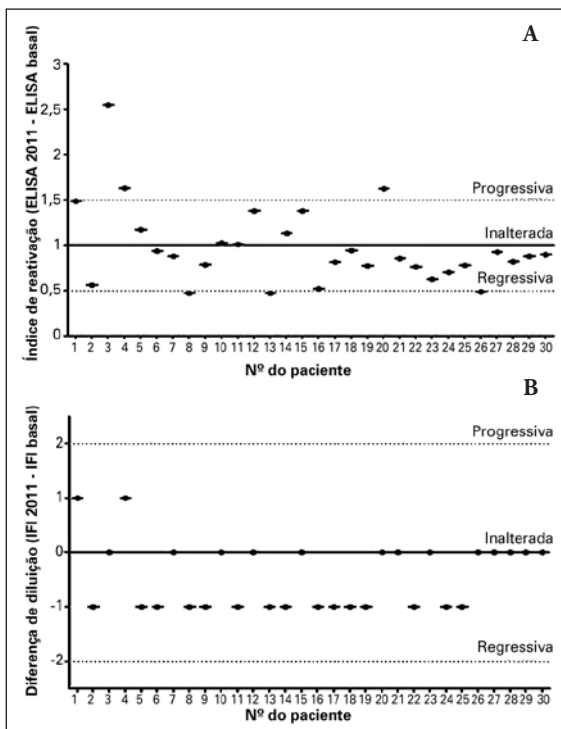


Figura 3: Em A, evolução sorológica por meio do ensaio imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) convencional de 30 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol, com predomínio de regressão nas análises. Em B, evolução sorológica por imunofluorescência indireta (IFI) de 30 pacientes durante o acompanhamento, demonstrando redução da diluição entre as amostras basal e final na maioria dos pacientes. (Adaptado de Zauza e Pereira¹⁵). Inalterada = variação dos índices de reatividade $< \pm 50\%$ ($0,5 < x < 1,5$); Progressiva = aumento $\geq 50\%$ ($\geq 1,5$); Regressiva = diminuição $\geq 50\%$ ($\leq 0,5$).

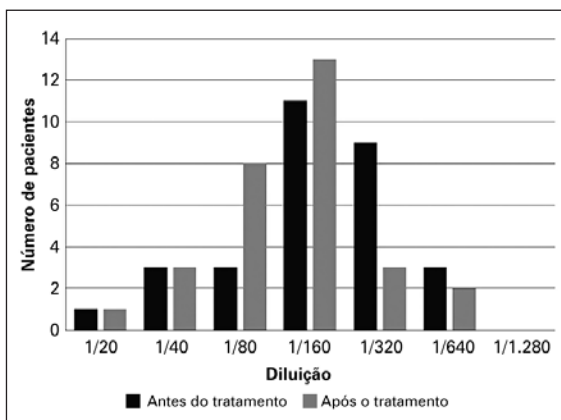


Figura 4: Avaliação sorológica por imunofluorescência indireta (IFI) de 30 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol com até 6 anos de acompanhamento.

Análise do eletrocardiograma

Com relação ao acompanhamento eletrocardiográfico, foram avaliados 21 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol (Tabela 2).

Analisando a duração do QRS, não houve diferença significativa, com mediana de 100 ms antes (80-120 ms) e após o tratamento (80-120 ms), de acordo com o teste de Wilcoxon.

Para a frequência cardíaca, observou-se diferença significativa entre as médias antes ($68,62 \pm 11,12$) e após ($65,15 \pm 11,73$) o tratamento com benzonidazol.

O intervalo QT mostrou diferença significativa, com mediana de 380 ms (360-410 ms) antes e 400 ms (370-440 ms) após o uso do benzonidazol. Já com relação ao intervalo QT corrigido, não houve diferença significativa entre os valores das médias antes ($408,3 \pm 31,96$) e após ($415,4 \pm 30,11$) o tratamento (Tabela 3).

Na Tabela 2, observa-se que os pacientes C e D apresentaram novas alterações eletrocardiográficas (ausentes no exame inicial) e tiveram evolução sorológica progressiva. Outros dois casos de sorologia progressiva (A e N) apresentaram os laudos eletrocardiográficos normais ao longo do estudo. Um caso (O) evoluiu com aparecimento de extrasístoles ventriculares (embora tivesse ECG basal normal), enquanto a análise sorológica foi inalterada. Três pacientes com sorologia regressiva (B, K, P) mantiveram as alterações eletrocardiográficas ao longo do estudo.

Discussão

O estudo demonstrou redução sorológica significativa pelo método de ELISA e ausência de progressão eletrocardiográfica dos pacientes com doença de Chagas crônica, tratados com benzonidazol e seguidos por até 6 anos, podendo sugerir a eficácia desse fármaco.

Fabbro et al.¹⁶ acompanharam, durante um período médio de 21 anos, por meio de marcadores parasitológicos, sorológicos e clínicos, 54 pacientes tratados (27 com nifurtimox e 27 com benzonidazol) e 57 controles residentes em Santa Fé, na Argentina. No grupo tratado, 37% negataram a sorologia, 28,7% diminuíram a titulação (9 com sorologia final discordante) e 35,2% permaneceram positivos com titulação constante. Com relação ao grupo controle, os pacientes conservaram os níveis iniciais de IgG anti-*T. cruzi*. Na evolução clínica, 2 dos 54 pacientes tratados e 9 dos 57 não tratados apresentaram alterações eletrocardiográficas atribuíveis à cardiopatia chagásica, o que foi considerado significativo ($P < 0,05$). Esses autores concluíram que, apesar das limitações das terapias existentes, 37% dos pacientes foram curados e que os medicamentos exerceram efeito protetor na evolução clínica da doença.

O papel do tratamento antiparasitário na fase crônica da doença de Chagas é considerado controverso, com poucas evidências, utilizando tanto

Tabela 1: Evolução sorológica de 30 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol

| Paciente | IFI | | | ELISA | | | Evolução sorológica |
|----------|--------------|-------------|------|------------|-----------|-------|---------------------|
| | Título basal | Título 2011 | D.D. | D.O. basal | D.O. 2011 | Razão | |
| 1 | 1/80 | 1/160 | +1 | 0,645 | 0,961 | 1,49 | Inalterada |
| 2 | 1/320 | 1/160 | -1 | 1,131 | 0,639 | 0,56 | Inalterada |
| 3 | 1/80 | 1/80 | 0 | 0,16 | 0,408 | 2,55 | Progressiva |
| 4 | 1/160 | 1/320 | +1 | 0,468 | 0,764 | 1,63 | Progressiva |
| 5 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,423 | 0,496 | 1,17 | Inalterada |
| 6 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,832 | 0,781 | 0,94 | Inalterada |
| 7 | 1/160 | 1/160 | 0 | 0,827 | 0,727 | 0,88 | Inalterada |
| 8 | 1/320 | 1/160 | -1 | 1,518 | 0,716 | 0,47 | Regressiva |
| 9 | 1/160 | 1/80 | -1 | 0,507 | 0,4 | 0,79 | Inalterada |
| 10 | 1/40 | 1/40 | 0 | 0,257 | 0,264 | 1,02 | Inalterada |
| 11 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,691 | 0,698 | 1,01 | Inalterada |
| 12 | 1/160 | 1/160 | 0 | 0,373 | 0,515 | 1,38 | Inalterada |
| 13 | 1/160 | 1/80 | -1 | 0,721 | 0,34 | 0,47 | Regressiva |
| 14 | 1/160 | 1/80 | -1 | 0,38 | 0,431 | 1,13 | Inalterada |
| 15 | 1/80 | 1/80 | 0 | 0,36 | 0,497 | 1,38 | Inalterada |
| 16 | 1/160 | 1/80 | -1 | 1,085 | 0,568 | 0,52 | Inalterada |
| 17 | 1/160 | 1/80 | -1 | 0,429 | 0,35 | 0,81 | Inalterada |
| 18 | 1/160 | 1/80 | -1 | 0,152 | 0,143 | 0,94 | Inalterada |
| 19 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,586 | 0,454 | 0,77 | Inalterada |
| 20 | 1/20 | 1/20 | 0 | 0,089 | 0,145 | 1,63 | Progressiva |
| 21 | 1/40 | 1/40 | 0 | 0,273 | 0,234 | 0,85 | Inalterada |
| 22 | 1/640 | 1/320 | -1 | 1,568 | 1,201 | 0,76 | Inalterada |
| 23 | 1/160 | 1/160 | 0 | 1,194 | 0,747 | 0,62 | Inalterada |
| 24 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,845 | 0,591 | 0,7 | Inalterada |
| 25 | 1/320 | 1/160 | -1 | 0,825 | 0,645 | 0,78 | Inalterada |
| 26 | 1/40 | 1/40 | 0 | 0,127 | 0,062 | 0,48 | Regressiva |
| 27 | 1/640 | 1/640 | 0 | 1,826 | 1,694 | 0,92 | Inalterada |
| 28 | 1/320 | 1/320 | 0 | 1,44 | 1,183 | 0,82 | Inalterada |
| 29 | 1/160 | 1/160 | 0 | 0,757 | 0,666 | 0,87 | Inalterada |
| 30 | 1/640 | 1/640 | 0 | 1,397 | 1,253 | 0,89 | Inalterada |

Inalterada = variação dos índices de reatividade $< \pm 50\%$ ($0,5 < x < 1,5$); Progressiva = aumento $\geq 50\%$ ($\geq 1,5$); Regressiva = diminuição $\geq 50\%$ ($\leq 0,5$). (Adaptado de Zauza e Pereira¹⁵.) D.D. = diferença nas diluições da sorologia por imunofluorescência indireta; D.O. = densidade óptica pelo método ELISA; ELISA = ensaio imunoenzimático (do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*); IFI = imunofluorescência indireta; Razão (índice de reatividade) = proporção da densidade óptica de 2011 dividida pela densidade óptica basal do método ELISA.

modelos experimentais da doença como pacientes crônicos. Os dados da literatura sugerem que, do ponto de vista tanto sorológico como parasitológico, as taxas de cura após o tratamento são altamente variáveis, sendo maiores naqueles tratados precocemente^{17,18}.

Depois de realizar uma revisão sistemática, Villar et al.¹⁹ encontraram apenas cinco estudos randomizados investigando os efeitos da terapia tripanocida em pacientes chagásicos crônicos assintomáticos. No total, foram incluídos 756 pacientes (entre adultos e crianças), cujos dados foram reunidos e

utilizados para uma metanálise. Apenas três desses estudos utilizaram benzonidazol ou nifurtimox como agente tripanocida, enquanto os outros estudos utilizaram fármacos ineficazes, como alopurinol, obtendo resultados insatisfatórios. Depois de um período de acompanhamento de 1-4 anos, certos índices apresentaram redução parasitária significativa nos pacientes tratados, em comparação com os não tratados. Com relação à soroconversão, 61 dos 102 pacientes tratados negataram a sorologia, em comparação com apenas 6 dos 98 pacientes não tratados ($P < 0,01$).

Tabela 2: Acompanhamento eletrocardiográfico de 21 pacientes chagásicos crônicos tratados com benzonidazol

| Paciente | ECG (2005, 2006 ou 2007) | ECG (2011) | Evolução sorológica |
|----------|---|---|---------------------|
| A | Normal | Normal | Progressiva |
| B | BRD + BDAS | BRD + BDAS | Regressiva |
| C | BIRD + BDAS + baixa voltagem | BRD + BDAS | Progressiva |
| D | Normal | Baixa voltagem | Progressiva |
| E | Bradicardia + sobrecarga atrial esquerda + baixa voltagem | Sobrecarga atrial esquerda + baixa voltagem + bradicardia | Inalterada |
| F | BRD | BRD | Inalterada |
| G | Normal | Normal | Inalterada |
| H | Normal | Normal | Inalterada |
| I | Baixa voltagem | Baixa voltagem | Inalterada |
| J | BRD + BDAS | BRD + BDAS | Inalterada |
| K | Sobrecarga atrial esquerda + BRD | Sobrecarga atrial esquerda + BRD | Regressiva |
| L | BRD + BDAS | BRD + BDAS | Inalterada |
| M | Sobrecarga atrial esquerda + BRD | Sobrecarga atrial esquerda + BRD | Inalterada |
| N | Normal | Normal | Progressiva |
| O | Normal | ESV | Inalterada |
| P | BRD + baixa voltagem | BRD + baixa voltagem | Regressiva |
| Q | Sobrecarga atrial esquerda + bradicardia | Sobrecarga atrial esquerda + bradicardia | Inalterada |
| R | Normal | Normal | Inalterada |
| S | Normal | Normal | Inalterada |
| T | Normal | Normal | Inalterada |
| U | BRD + BDAS + baixa voltagem + ESV | BRD + BDAS + baixa voltagem | Inalterada |

ARV = alteração da repolarização ventricular; BDAS = bloqueio divisional ântero-superior; BIRD = bloqueio incompleto de ramo direito; BRD = bloqueio de ramo direito; ESV = extrassístole ventricular.

Tabela 3: Análise dos intervalos QT e QT corrigido antes e após tratamento com benzonidazol

| | Intervalo QT (ms) | | Intervalo QT corrigido (ms) | |
|--|---------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Antes | Após | Antes | Após |
| Número de pacientes | 21 | 21 | 21 | 21 |
| Mediana | 380 | 400 | 405,1 | 418,6 |
| Intervalo interquartil | 360-410 | 370-440 | 381,7-428,7 | 397,4-430,5 |
| Média \pm desvio padrão | 383,8 \pm 27,29 | 401,9 \pm 31,56 | 408,3 \pm 31,96 | 415,4 \pm 30,11 |
| Intervalo de confiança de 95% (limite inferior-superior) | 371,4-396,2 | 387,5-416,3 | 393,7-422,8 | 401,7-429,1 |
| Valor de P | P < 0,05 (Wilcoxon) | | P > 0,05 (teste t pareado) | |

Neste estudo, embora com período de acompanhamento bem menor que o de Fabbro et al.¹⁶, observou-se tendência de queda dos níveis séricos de IgG anti-*T. cruzi* por IFI e redução significativa da média de densidade óptica pelo ELISA, demonstrando regressão de 10% por esse método. Esse fato apoia a necessidade da continuação do acompanhamento desse grupo, a fim de observar uma possível cura sorológica nesses pacientes.

Embora seja um tema que apresente divergência de opiniões, o significado das alterações basais no ECG e da ocorrência de novas alterações no acompanhamento apresenta grande importância, uma vez que o ECG é uma ferramenta de fácil

acesso e muito utilizado no controle médico dos pacientes chagásicos¹¹.

Neste estudo, 76,2% (16/21) dos pacientes apresentaram manutenção dos laudos eletrocardiográficos. Com relação aos demais casos, 4 pacientes evoluíram com o surgimento de novos achados eletrocardiográficos, como: paciente C, que evoluiu para bloqueio completo de ramo direito; paciente D, com o surgimento de baixa voltagem no ECG; paciente O, com o surgimento de extrassístoles ventriculares frequentes; e paciente Q, com redução da frequência cardíaca de 10 bpm. Esses dados sugerem que a maioria dos pacientes apresentou boa evolução do ponto de

vista eletrocardiográfico, já que 16 casos (76,2%) mantiveram os laudos eletrocardiográficos iniciais em até 6 anos de acompanhamento.

Entretanto, é importante comentar que a influência de fatores externos, como idade, presença ou não de comorbidades (como hipertensão) e uso de medicamentos de ação cardiovascular, pode ter contribuído para as possíveis novas alterações eletrocardiográficas descritas. Nesse contexto, pode-se mencionar o caso do paciente C, que evoluiu com bloqueio de ramo direito ao longo do acompanhamento e havia iniciado amiodarona no período.

A presença de aumento da duração do QRS também significa fator prognóstico independente na cardiopatia chagásica, como citado por Ribeiro et al.²⁰. No presente trabalho, não foi observado aumento estatisticamente significativo na duração do QRS, sugerindo não progressão da doença no período.

Os parâmetros do intervalo QT podem ser considerados potenciais marcadores de prognóstico de risco de arritmogenicidade e mortalidade cardiovascular. Segundo Salles et al.²¹, que avaliaram o valor prognóstico do intervalo QT e o risco de mortalidade na doença de Chagas, a dispersão do intervalo QT pode ser considerada importante preditor de risco de mortalidade, juntamente com a ecocardiografia. Entretanto, os autores ressaltam a necessidade de maior número de pesquisas nessa área, a fim de avaliar o real valor preditivo dessas variáveis. Neste estudo, não foram verificadas alterações no intervalo QT corrigido.

Uma das limitações do presente estudo foi a dificuldade de acompanhar, por um longo período, um maior número de pacientes, pelo fato de residirem em zona rural, com dificuldades de acesso e transporte, limitando um maior número de inclusões.

Finalmente, embora este estudo aponte para um possível efeito benéfico do uso do benzonidazol em pacientes chagásicos crônicos, com reduções de sorologias pelo ELISA e queda de uma diluição em 50% dos casos (15/30) por meio da IFI, além da manutenção dos padrões eletrocardiográficos iniciais na grande parte dos pacientes (76%), a efetividade do benzonidazol ainda permanece controversa. Esse fato também decorre das diferentes populações estudadas, dos mais diversos períodos de acompanhamento, das diferentes cepas de *T. cruzi* e, principalmente, do fato de a maioria das informações sobre o tratamento na fase crônica tardia resultar de estudos não randomizados, como é o caso do estudo de Pérez-Molina et al.²².

Os resultados demonstrados no estudo sugerem que alguns fatores devem ser considerados de

importância em pesquisas futuras, na avaliação da efetividade do benzonidazol em pacientes na fase crônica da doença de Chagas, como a utilização de marcadores de cura de maior sensibilidade e de detecção precoce, a realização de estudos randomizados e o acompanhamento de maior número de pacientes por um período maior de tempo.

Conclusão

Foram observadas regressões nas análises sorológicas dos pacientes tratados com benzonidazol e acompanhados por até 6 anos, além da manutenção dos padrões eletrocardiográficos iniciais na maioria dos casos, o que pode sugerir um efeito benéfico do fármaco no tratamento desses pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

Suporte Financeiro

Este artigo teve o suporte financeiro da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP.

Referências

1. Coura JR, Viñas PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*. 2010;465(7301):S6-7.
2. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*. 2015;90(6):33-43.
3. Sosa Estani S, Viotti R, Segura E. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(S-1):167-80.
4. Menezes C, Costa GC, Gollob KJ, Dutra WO. Clinical aspects of Chagas disease and implications for novel therapies. *Drug Dev Res*. 2011;72(6):471-9.
5. World Health Organization (WHO). Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/WHO_NTD_report_update_2011.pdf.
6. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42.
7. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benzonidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(4):526-9.
8. Coura JR, Pereira JB. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):641-5.
9. Silveira CA, Castillo E, Castro C. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* em crianças na evolução da fase indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(2):191-6.
10. Oliveira MF, Nagao-Dias AT, Pontes VMO, Souza Júnior AS, Coelho HLL, Coelho ICB. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. *Rev Patol Trop*. 2008;37(3):209-28.
11. Araújo CG. Significado da evolução eletrocardiográfica

na doença de Chagas [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

12. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Chagasic cardiopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72:247-63.

13. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci.* 2003; 8(1):e44-54.

14. Garzon SAC, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas heart disease. *São Paulo Medical Journal/RPM.* 1995;113(2):802-13.

15. Zauza PL, Pereira JB. Níveis séricos de IgG anti-*Trypanosoma cruzi* na evolução da cardiopatia chagásica crônica, no período de 10 anos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(5): 399-405.

16. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, Del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(1):1-10.

17. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010; 375(9723):1388-402.

18. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi Jr A, Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.

19. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003463.

20. Ribeiro AL, Cavalcanti PS, Lombardi F, Nunes Mdo C, Barros MV, Rocha MO. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2008;19(5):502-9.

21. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108(3):305-12.

22. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1139-47.