

Benznidazol e Posaconazol na Eliminação de Parasitas em Portadores Assintomáticos de *T. Cruzi*

O Ensaio clínico STOP-CHAGAS

Maria da Consolação V Moreira

A doença de Chagas é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), com fenótipos heterogêneos na apresentação clínica polimórfica da fase aguda, crônica e nas reativações (1,2). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina (3).

A partir de 1990, várias ações intergovernamentais foram deflagradas nestes países, no sentido do controle da transmissão vetorial e garantia da qualidade das transfusões de sangue, o que culminou na redução de novos casos de infecção aguda (4). Entretanto, tem havido uma mudança no perfil epidemiológico, ou seja, novas formas de transmissão da infecção: transmissão oral por alimentos contaminados (predomínio na Amazônia Legal), transmissão vertical (congenita), acidental e por transplante de órgãos (1). Além disso, existe um grande número de pessoas vivendo com a infecção crônica decorrente da transmissão vetorial no passado (4,5).

Em 2018, 109 anos depois da sua descoberta por Carlos Chagas, a doença ainda é um enigma, apresentando vários desafios, entre outros o dilema do tratamento etiológico (1). O tratamento etiológico tem sido recomendado nos casos de infecção aguda, infecção recente, doença de chagas congênita e nos casos de reativação no contexto de imunossupressão (1). Desde a introdução do benznidazol e o nifurtimox para o tratamento etiológico há quase 50 anos, apesar das limitações destes fármacos, ainda não surgiu uma droga nova que os superasse (1,6). No entanto, o nifurtimox parece já não estar disponível em todo o mundo.

O benznidazol é a droga recomendada para o tratamento da infecção pelo *T. cruzi* (1,6). Um estudo recente testou duas doses de posaconazol no tratamento da doença de Chagas em humanos, o que resultou em insucesso

(7). Entretanto, o posaconazol ainda não foi testado em associação com benznidazol.

Nesta edição, Morillo e colegas publicam um ensaio clínico de fase II, que testa o posaconazol monoterapia versus benznidazol e a terapia combinada dos dois fármacos versus placebo, em pacientes portadores da doença de Chagas assintomáticos (8). O objetivo foi verificar se estes fármacos isoladamente ou em combinação eram eficazes em negatar os *T. cruzi* no sangue destes pacientes, pela detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasita, cuja análise foi feita por intermédio da medida da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de sujeitos com a negatificação persistente da RT-PCR em 180 dias; o desfecho secundário de eficácia foi a negatificação do RT-PCR em 360 dias. Os autores concluem que, em indivíduos com doença de Chagas assintomáticos, o posaconazol tem efeito tripanostático significativo em curto prazo (180 dias), mas este efeito não se mantém em longo prazo; a monoterapia com benznidazol é superior à monoterapia com posaconazol, tendo atingido a eficácia em negatar a RT-PCR do *T. cruzi* em 30 dias de todos os indivíduos que estavam em tratamento. Este efeito manteve-se por pelo menos um ano. A descontinuação do tratamento com benznidazol foi frequente devido à intolerância. A terapia combinada não se mostrou superior à monoterapia com benznidazol. O estudo tem como uma de suas limitações o acompanhamento de apenas um ano, não sendo possível, portanto, inferir os efeitos após esse tempo.

Os autores recomendam novos estudos para superar os efeitos colaterais do benznidazol, que culminaram na suspensão do medicamento em um terço dos pacientes do ensaio clínico. Sugerem a avaliação de ciclos mais curtos de terapia e o desenvolvimento de novos fármacos, com boa eficácia e melhor tolerância.

REFERÊNCIAS

1. Dias JC, Ramos Jr AN, Gontigo ED et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev. Bras. Med Trop.* 2016; 49:1–59.
2. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:434–42.
3. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
4. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015 Feb;90(6):33–44.
5. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Jul;104(7):447–52.
6. Cançado JR, Brener Z. *Terapeutica*. In: Brener Z, Andrade Z, editors. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 1st edition. Rio de Janeiro, Brazil: Guanabara Koogan, 1979:362–424.
7. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899–908.
8. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic T. Cruzi carriers: the STOP-CHAGAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:939–47.