

TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS: UM ANTIGO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

ETIOLOGICAL TREATMENT OF CHAGAS DISEASE: A FORMER PUBLIC HEALTH PROBLEM

JOÃO PEDRO DE OLIVEIRA **ALEXANDRE**^{1*}, ANA PAULA MARGIOTO **TESTON**², GERSON ZANUSSO **JÚNIOR**³

1. Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica generalista, Mestre e Doutoranda em Ciências da Saúde na Universidade Estadual de Maringá (UEM); 3. Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Ciências Farmacêuticas e Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), Docente da Faculdade Ingá (Uningá).

* Rua Governador Manoel Ribas, 245, Centro, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP: 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 30/09/2014. Aceito para publicação em 13/10/2014

RESUMO

A doença de Chagas (DC) ou Tripanossomíase Americana é uma infecção causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido ao homem através das fezes do inseto triatomíneo infectado. Acomete cerca de 7-8 milhões de pessoas em todo o mundo. Apenas dois medicamentos têm eficácia comprovada contra o *T. cruzi*, o benzonidazol e o nifurtimox, no entanto, apenas o benzonidazol está clinicamente disponível no Brasil. Ambos apresentam atividade tripanocida contra formas tripomastigotas e amastigotas, atuam no parasito a partir da formação de radicais livres de hidrogênio que promovem alterações letais. São indicados para pacientes nos estágios definidos como fase aguda, exacerbações em imunocomprometidos, forma indeterminada em crianças e adolescentes, forma indeterminada em adultos, cardíacos assintomáticos e em transplantados de órgãos. Causam vários efeitos adversos aos pacientes, o que leva a redução da adesão terapêutica e abandono do tratamento. Tem eficácia de cerca de 70% na fase aguda e apenas 10% na fase crônica, com altas taxas de cepas e isolados com perfil de resistência ao tratamento, a qual pode ser influenciada pela ampla heterogeneidade genética do parasito. Faz-se necessário a pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, ajustes e readequação dos esquemas terapêuticos existentes, associação de drogas sintéticas e naturais.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Chagas, nifurtimox, benzonidazol, tratamento, efeitos adversos.

ABSTRACT

This Chagas disease (CD) or American trypanosomiasis is an infection caused by the protozoan hemoflagellate *Trypanosoma cruzi*, which is transmitted to humans through the feces of infected triatomine insect. Affects approximately 7-8 million people worldwide. Only two drugs have proven effective against *T. cruzi* infection, nifurtimox and benznidazole, however, only benznidazole is clinically available in Brazil. Both exhibit trypanocidal activity against trypomastigotes and amastigotes, acting on parasite from the formation of free rad-

icals that promote hydrogen lethal changes. Are indicated for patients in stages defined, as asymptomatic acute phase, exacerbations in immunocompromised, indefinite form in children and adolescents, indeterminate form in adults, cardiac asymptomatic and transplant of organs. Cause several side effects to patients, which leads to reduced adherence and treatment dropout. Is effective about 70% in the acute phase and only 10% in the chronic phase, with high rates of strains and isolates with resistance to treatment profile, which can be influenced by broad genetic heterogeneity of the parasite. It is necessary to research and development of new drugs, adjustment and readjustment of existing therapeutic regimens, combination of synthetic and natural drugs.

KEYWORDS: Chagas disease, nifurtimox, benznidazole, treatment, side effects.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou Tripanossomíase Americana é uma infecção causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido ao homem através das fezes do inseto triatomíneo infectado, liberadas durante o repasto sanguíneo. Este já foi considerado o mecanismo de maior relevância epidemiológica, mas atualmente o parasito tem sido transmitido com maior prevalência pela via oral, em casos onde há a contaminação da água e/ou alimentos com as fezes do triatomíneo infectado, ou o inseto é triturado junto aos alimentos^{1,2}.

Apesar dos esforços e medidas para o controle da transmissão vetorial da doença, a DC ainda representa um importante problema médico e social em muitos países da América Latina, acometendo cerca de 7-8 milhões de pessoas, especialmente pelo fato de estar restrita a regiões em desenvolvimento, onde a execução de políticas eficazes de saneamento e habitação é precária^{3,4}.

Atualmente, devido à sua globalização, a DC passou a ser vista como um novo problema epidemiológico, econômico, social e político causado pela migração legal

e ilegal de pessoas de países endêmicos para não endêmicos como os Estados Unidos, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Oceania⁵.

Clinicamente a DC é bem inespecífica, principalmente na fase inicial da doença, o que dificulta o diagnóstico precoce e o início do tratamento. A fase aguda pode ser sintomática ou assintomática, e inicia-se ao primeiro contato e invasão do parasito no organismo. Alguns sintomas podem estar presentes como febre, astenia, inapetência e cefaleia, sintomas estes que desaparecem de quatro a oito semanas na maioria dos indivíduos acometidos e que são comuns de muitas outras doenças infecciosas. Os sinais clínicos bem conhecidos da DC são os sinais de porta de entrada, denominados de sinal de Romaña e chagoma de inoculação, que nem sempre são expressos em indivíduos infectados^{6,7}.

A fase crônica está subdividida em crônica assintomática ou indeterminada e sintomática. A fase assintomática é caracterizada pela falta de manifestações clínicas, e eletrocardiograma sem alterações significativas com coração, esôfago e colo radiologicamente normais. Trinta por cento dos pacientes com DC que apresentam a forma indeterminada irão manifestar sintomas da fase crônica somente em um período de 10 a 20 anos após a infecção ou podem passar a vida toda sem sintomatologia⁸. Na fase crônica sintomática, os pacientes podem apresentar complicações relacionados ao sistema cardiovascular e digestivo⁹. A forma crônica cardíaca da doença é a mais relevante pela elevada causa de morbimortalidade, devido aos danos ocorridos no sistema de condução e pela falência cardíaca nos casos graves da DC¹⁰.

Apesar da DC ter sido descoberta há mais de um século e o primeiro tratamento há mais de quarenta anos, atualmente tem-se apenas dois fármacos: o nifurtimox e o benzonidazol, sendo este último o único disponível no Brasil. Ambos são igualmente tripanocidas contra as formas tripomastigotas e amastigotas. No entanto, o índice de cura varia muito de acordo com o paciente, a via de infecção, a fase da doença e também com heterogeneidade genética do parasito¹¹.

Na fase aguda o paciente possui maiores chances de cura (70-80%), se diagnosticado precocemente, independente da via de transmissão. Ao contrário, na fase crônica o paciente possui chances muito baixas de cura (~10%), tendo o tratamento farmacológico apenas fins paliativos, para reduzir os sintomas e a proliferação do parasito. Além disso, o tratamento causa diversos efeitos colaterais, como dor muscular, tonturas, náuseas, até graves distúrbios da hematopoiese, diminuindo a adesão, o uso e até abandono da terapêutica¹¹.

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo, realizar uma revisão bibliográfica em livros e artigos científicos de base de dados nacionais e internacionais,

para elucidar o tratamento etiológico da doença de Chagas nas diferentes fases da doença, assim como seus benefícios e problemas encontrados durante o uso dos medicamentos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido a partir de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed e Lilacs, e em fontes de pesquisa como EBSCO, Scielo e Google Acadêmico, referentes ao tema escolhido. Utilizando os descritores: doença de Chagas, tratamento etiológico, reações adversas, benzonidazol e nifurtimox.

3. DESENVOLVIMENTO

Tratamento farmacológico da DC

Medicamentos preconizados para doenças de Chagas no Brasil

Uma variedade de análogos dos nitrofuranos e nitroimidazólicos é eficaz em infecções experimentais da DC causada pelo *T. cruzi*. Desses, o nifurtimox e o benzonidazol são usados na clínica para tratar a doença¹³. No Brasil, o benzonidazol é a única droga atualmente disponível para tratamento específico da doença de Chagas. O nifurtimox, existente na América Central e pode ser utilizado como alternativa em caso de intolerância ao benzonidazol. Em casos de falha terapêutica com uma das drogas, apesar de eventual resistência cruzada, a outra pode ser tentada¹¹.

Mecanismo de ação dos medicamentos

O Nifurtimox e o Benzonidazol são igualmente tripanocidas contra formas evolutivas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. O nifurtimox também apresenta atividade contra *T. brucei* e pode apresentar potencial de cura nos estágios precoce e tardio da doença. Tanto o nifurtimox quanto o benzonidazol são ativados por uma nitrorredutase mitocondrial dependente de NADH, levando a geração intracelular de radicais nitros aniônicos que são tidos como responsáveis pelo efeito tripanocida. A transferência de elétrons a partir do fármaco ativado regenera o nitrofurano nativo e forma radicais aniônicos superóxido e outras espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio e a radical hidroxila. A reação dos radicais livres com macromoléculas celulares resulta em lesões celulares que incluem a peroxidação de lipídeos, lesão da membrana, inativação enzimática e lesão no DNA^{13,14,15,16}.

Farmacocinética

O nifurtimox é bem absorvido após a administração oral, sendo observado o pico plasmático após 3,5h, por

isso há apenas baixas concentrações do fármaco no plasma (10-20nm) e < 0,5% da dose excretada na urina. A meia vida de eliminação é de aproximadamente 3h. Entretanto, observam-se altas concentrações de vários metabólitos não identificados devido uma rápida biotransformação, provavelmente através de um efeito de primeira passagem pré-sistêmico. Não se sabe se os metabólitos têm qualquer atividade tripanocida^{13,17}.

O benzonidazol é totalmente absorvido por via digestiva. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 2 a 4 horas e o tempo de meia-vida de eliminação plasmática é de 12 horas, sendo seus metabólitos eliminados rapidamente pela urina e pelas fezes^{12,18,19}.

Esquemas terapêuticos para DC

No Brasil o tratamento para DC teve evolução e mudanças não muito consideráveis. A partir de 1998, o Ministério da Saúde passou a indicar o nifurtimox e o benzonidazol no tratamento da DC para pacientes nos estágios definidos como fase aguda, exacerbações em imunocomprometidos, forma indeterminada em crianças e adolescentes, forma indeterminada em adultos e cardíacos assintomáticos e em transplantados de órgãos^{1,20}. Decisões de tratamento individualizado para adultos devem levar em consideração o potencial benefício, o curso prolongado e os efeitos adversos da droga. Criteriosas avaliações devem ser feitas ao se determinar o tratamento de pacientes com vírus da imunodeficiência humana ou daqueles que esperam por um transplante de órgão^{1,21,22}.

Tratamento na Fase Aguda

Na fase aguda, evidenciada, na maioria das vezes, pela presença de *T. cruzi* no exame direto de sangue periférico, o tratamento deve ser realizado em todos os casos e o mais rápido possível, após a confirmação diagnóstica, independente da via de transmissão. Na gestação não é recomendado o tratamento em razão da toxicidade e teratogenicidade¹¹.

O tratamento com benzonidazol deve ser mantido por 30 a 60 dias consecutivos, durante a fase aguda. Crianças com menos de 40 kg podem receber 7,5 mg/kg de peso corporal, durante 60 dias. Já o nifurtimox deve ser empregado na dose de 8 a 10 mg/kg diariamente, durante 60 a 120 dias^{1,23}.

Tratamento na Fase Crônica

A fase crônica é subdividida em crônica recente e tardia. A crônica recente é constatada quando o paciente se encontrar no intervalo de 5 a 12 anos após a infecção inicial. Crianças com idade igual ou inferior a 12 anos e sorologia positiva devem ser tratadas imediatamente. Para adultos nesta fase, o tratamento é indicado mesmo quando não há evidência comprovada do sucesso da te-

rapia^{11,1}. A crônica tardia é caracterizada quando o paciente é diagnosticado a mais de 12 anos de infecção. O tratamento da fase crônica tardia visa reduzir os níveis de parasitemia, evitar o aparecimento ou progressão de lesões viscerais e interromper a cadeia de transmissão^{11,24}. Nesta fase, o nifurtimox deve ser empregado na dose de 8 a 10 mg/kg diariamente, durante 60 a 120 dias. Para crianças, a dose poderá ser maior, de 15 mg/kg por dia, e o período de uso poderá ser menor. Sua dose diária é de 5 a 7,5 mg/kg de peso corporal, devendo ser dividida em duas ou três tomadas. No tratamento com benzonidazol, a dose diária é de 5 a 7 mg/kg de peso corporal, devendo ser dividida em duas tomadas, uma após o café da manhã e outra após o jantar, com intervalo aproximado de 12 horas entre as doses. O tratamento deve ser mantido durante 30 a 60 dias consecutivos^{2,19}.

Tratamento da forma congênita

A DC congênita é considerada aguda e de notificação compulsória. Em casos de resultados positivos e/ou inconclusivos em criança assintomática, deve-se repetir a sorologia entre o 6º e 9º mês após o nascimento^{1,2}. No recém-nascido com DC congênita, a dose recomendada de nifurtimox é de 10 mg/kg/dia, administrada em duas tomadas por dia, durante 60 dias. Para o benzonidazol sugere-se 5,0 mg/kg/dia, em duas tomadas, por 30 dias^{11,25}.

Problemas relacionados ao uso dos medicamentos

Reações adversas

Os dois medicamentos causam vários efeitos adversos aos pacientes com DC, e a eficácia do tratamento durante a fase crônica apresenta baixo índice de cura²⁶. O benzonidazol por ter dose terapêutica mais elevada, causa efeitos tóxicos bem mais acentuados, e frequentes, como astenia, dor muscular, tonturas, náuseas, estados subfebris, parestesias, polineuropatias periféricas, erupções cutâneas do tipo eritema polimorfo não-bolhoso e distúrbios de hematopoiese²⁷. O nifurtimox apresenta efeitos semelhantes, porém com menor intensidade e frequência. As reações principais são perda de peso, anorexia, insônia, distúrbios psíquicos, hiperorexia, vômitos, epigastralgia, irritabilidade e neurite periférica sensitiva^{2,28,29}.

A aplicação clínica dos medicamentos demanda atenção por causa do aparecimento de reações adversas. Sérios efeitos adversos têm sido relatados em adultos tratados com benzonidazol, incluindo dermatopatia alérgica generalizada, neuropatia periférica e depressão da medula óssea. A dermatite é um fenômeno imprevisível e atinge em torno de 20% dos pacientes tratados com benzonidazol. Essas reações aparecem entre o sétimo e o décimo dia de tratamento e levam, muitas vezes, à inter-

rupção do tratamento. Outro efeito indesejável induzido pelo benzonidazol é a polineurite, porém pouco frequente. Seus índices de ocorrência ficam em torno de 7% dos pacientes submetidos à terapia com benzonidazol, em geral quando se ultrapassa a dose diária de 300mg. Neste caso, o paciente pode apresentar um aumento da sensibilidade à dor nas extremidades dos dedos ao cortar as unhas e ao lavar as mãos com água fria³⁰.

Diante das reações colaterais dos fármacos usados no tratamento etiológico da infecção chagásica, é necessária uma cuidadosa atenção para a adequação da dose dos medicamentos e o manejo de reações adversas que ocorrem em cerca de 20% a 60% dos pacientes tratados na fase crônica com gravidade variável^{28,31}.

Sintomas como a depressão da medula óssea, seguida de neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica é um efeito adverso raro que pode ser induzido pelo benzonidazol³². Recomenda-se, por esse motivo, realizar o hemograma antes de iniciar o tratamento e nos dias 10^o, 20^o, 37^o e 52^o depois de iniciada a terapia da fase aguda. Dessas alterações, a neutropenia é a mais frequente. Na agranulocitose, os primeiros sintomas observados são faringite e febre. Os sintomas precursores da púrpura trombocitopênica são petéquias e hemorragias na mucosa oral. Essas reações devem desaparecer quando a dose é reduzida ou o tratamento é interrompido^{33,34}.

Nas crianças, os efeitos adversos destes fármacos podem manifestar-se de maneira bem tolerada. Em um acompanhamento realizado no Brasil, com crianças na faixa etária de 7 a 12 anos, portadores da DC crônica, o tratamento foi suspenso em uma única criança com presença de rash cutâneo moderado. Reações neuroperiféricas, hematológicas e hepáticas não foram observadas nas crianças, que foram tratadas com benzonidazol. Observaram que 33% dos casos abandonaram o tratamento e menos de 5% dos participantes apresentaram reações adversas como erupção cutânea, prurido, náuseas, anorexia, cefaleia, dor no estômago e artralgia³⁵.

Outro estudo foi realizado na Argentina, com 45 crianças na faixa etária de 2 a 13 anos tratadas com Nifurtimox (10-15mg/kg/dia) em três tomadas durante 30 a 90 dias, na dose máxima de 480mg/dia, observaram que em 53% não houve sinais de toxicidade atribuída ao nifurtimox e 22% manifestaram transtornos gastrointestinais³⁶.

No Estado do Ceará, foi realizado um estudo entre janeiro de 2005 a abril de 2006, onde foram acompanhados 32 pacientes portadores de infecção chagásica crônica, em tratamento com benzonidazol, de ambos os sexos com idade entre 23 a 58 anos. Destes, apenas quatro (12,5%) não apresentaram reações adversas, enquanto que 28 (87,5%) que apresentaram algum tipo de reação adversa em algum momento do tratamento; 25% tiveram o tratamento suspenso e 75% dos pacientes finalizaram o tratamento. Foram identificadas diferentes

reações adversas, onde os sintomas relatados com maior frequência pelos pacientes foram prurido (50%), parestesias (43,8%), astenia (37,5%), rash cutâneo (31,3%) e descamação da pele (25%)³⁷.

Resistência aos fármacos

Por serem os únicos medicamentos de eficácia comprovada, persistem até hoje pesquisas para avaliar o índice de cura de animais experimentalmente infectados com cepas e isolados de *T. cruzi*, com destaque para os trabalhos que visam observar a influência da variabilidade genética do parasito sobre o tratamento. Segundo o Consenso em DC³⁸ o parasito está dividido em linhagens genéticas (Unidades de Tipagem Distintas – DTU) nomeadas de TcI a TcVI, que vem sendo estudadas há tempos atrás. Brener, Costa e Chiari (1976)³⁹ observou determinada heterogeneidade de algumas cepas de *T. cruzi* frente ao tratamento. Porém, Andrade *et al* (1985)⁴⁰ foram os primeiros a demonstrar associação entre a resistência ao tratamento com benzonidazol e nifurtimox com aspectos biológicos do parasito. Em seguida, Filardi & Brener (1987)⁴¹ estudando a suscetibilidade *in vivo* a estas drogas em cepas de diferentes hospedeiros e origens geográficas, obtiveram um amplo gradiente de cura que variou de 0 a 100% e relataram que as cepas de origem silvestre, mesmo sem contato prévio, apresentavam resistência natural à droga. Toledo *et al* (1997)⁴² também verificaram variação na suscetibilidade *in vivo* ao benzonidazol de cepas de *T. cruzi* obtidas no Estado do Paraná, tanto do ciclo silvestre quanto do ciclo doméstico. Estudos mais recentes mostraram que estoques de TcI apresentam alta resistência aos fármacos testados (benzonidazol e itraconazol), e que os TcII eram parcialmente resistentes a sensíveis ao tratamento⁴³. Quando empregadas técnicas moleculares aos métodos de controle de cura, Teston *et al* (2013)⁴⁴ observou que independente da DTU estudada (TcI, TcII e TcIV) havia cepas resistentes, parcialmente resistentes e sensíveis ao benzonidazol, independente da origem geográfica ou fonte de isolamento. Destacando o fato de que as linhagens genéticas do parasito pode apresentar cepas monoclonais e policlonais que influenciam e determinam resultados terapêuticos tão discrepantes.

4. CONCLUSÃO

A DC atinge áreas endêmicas e não-endêmicas em uma abrangência globalizada. Apesar de descoberta há mais de um século, pouco se conhece a respeito desta, com relação aos aspectos biológicos do parasito, ciclos de transmissão, manifestações clínicas, e principalmente quanto ao tratamento e cura dos infectados. Por tratar-se de uma doença negligenciada prevalente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos com precariedade sanitária, ambiental, econômica e social, pouco se tem feito para beneficiar os pacientes com DC.

Exacerbada pelo pequeno apoio financeiro destinado as pesquisas e pouco sucesso nos resultados obtidos daquelas em andamento, o tratamento e cura da DC tornou-se um sério problema de saúde pública.

Frente a este fato, e de que apenas duas drogas estão disponíveis para o tratamento da DC, e que estas apresentam baixos índices de cura, principalmente na fase crônica da infecção; elevada toxicidade e número de reações adversas, baixa adesão terapêutica, bem como perfis de resistência ao tratamento relacionados a heterogeneidade do parasito, destaca-se a necessidade de desenvolvimento de novas drogas sintéticas e derivados naturais, bem como, o emprego de doses terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas, associação de drogas existentes para tratamento com drogas de efeito cardíaco e digestivo, com o intuito de minimizar e solucionar este problema de saúde pública que acomete pessoas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

- [01] Ministério da Saúde do Brasil. Secretária de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 2009; 7 ed. Brasília-DF.
- [02] Costa M, Tavares V, Aquino MVM, Moreira D. Doença de Chagas: uma revisão bibliográfica. 2013; 1(2).
- [03] Dias JCP. O controle da doença de Chagas no Brasil. In OPAS, O controle da Doença de Chagas nos Países do Cone do Sul da América: História de uma Iniciativa Internacional, *Organização Pan-Americana da Saúde*, 2002; 145-239.
- [04] World Health Organization: WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. Acesso em 10 de fev. 2014.
- [05] Schmunis GH. The globalization of Chagas disease. *ISBT Science Series*. 2007; 2(1):6-11.
- [06] Colosio RC, Falavigna-Guilherme AL, Gomes ML, Marques DSO, Lala ERP, Araújo SM. Conhecimentos e atitudes sobre a doença de Chagas entre profissionais de saúde- Paraná, Brasil. *Rev Ciênc e Saúde*, 2007; 6(2):355-363.
- [07] Lozano VF. Avaliação da atividade antiparasitária e efeito sinérgico de compostos cumarínicos comparados ao benzonidazol em duas cepas de *Trypanosoma cruzi*. Dissertação. Universidade Bandeirantes de São Paulo 2011 .
- [08] Barbosa LGN. Doença de Chagas. *Rev Logos*, 2009; 1:20-36.
- [09] Gilber SR. Reação em cadeia da polimerase em comparação com o teste de imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (enzimaimunoensaio) no diagnóstico para doença de Chagas. Curitiba-PR. Dissertação em processos biotecnológicos, setor de tecnologia. Universidade Federal do Paraná, 2007.
- [10] Lunardelli A, Borges FP, Mello KF, Zeferino ASA. Soro prevalência da doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue. *Rev Bras Anál Clin*. 2007; 39(2):139-41.
- [11] Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(2):1-30.
- [12] Barreto RFSM. Estudo do mecanismo de ação de derivados naftimidazólicos de Beta-lapachona sobre *Trypanosoma cruzi*. Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Molecular- IOC/Fiocruz], 2006.
- [13] Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 12 ed. Porto Alegre: AMGH. 2012; 1431-1432.
- [14] Urbina JA. Specific treatment of Chagas disease: current status and new development. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:733-41.
- [15] Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez P, Ferreira J, Faúndez M, Galanti N, Ferreira a, Morello A. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host (Review.) *Comp Biochem Physiol A Mol Integ Physiol* 2006; 146: 601-20.
- [16] Rey L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos tópicos ocidentais. 4 ed. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan; 2008. p. 295-343.
- [17] Castro JA, Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American Trypanosomiasis). *Hum Exp Toxic* 2006; 25:471-9.
- [18] Lamartine J, Medeiros FPM, De La Roca MF, Silva ER, Lima LNA, Neto PJR. Delineamento de alternativas terapêuticas para do tratamento da doença de chagas. *Rev Pat Trop* 2007 mai-ago v. 36(2): 103-118
- [19] P.R. Vade-Mecum, Benzonidazol. [acesso 11 set 2014] Disponível em: <http://br.prvademecum.com/droga.php?droga=358>.
- [20] Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(2 supl.1):1-48.
- [21] Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:2171-81.
- [22] Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. Na update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:727-43.
- [23] Organização Panamericana de Saúde – Organização Mundial da Saúde. Tratamento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de reunión de especialistas. OPC/HCP/140/99, Rio de Janeiro, 32p., 1998. In: *Rev Patol Trop* 1999; 28: 247-79.
- [24] Ianni BM, Mady C. Terapêutica da Forma Crônica da Doença de Chagas. É Eficaz o Tratamento Etiológico? *Arq Bras Cardiol* 1998; 1(70).
- [25] Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. 486 p. ISBN 85-85676-31-0.
- [26] Coura JR. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:549-54.
- [27] Sosa ES, Armenti A, Araújo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, et al. Tratamento de la enfermedad de Chagas com benznidazol y acido tióctico. *Medicina* 2004; 64:1-6.

- [28] Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benzimidazole. *Rev Inst Med Top S Paulo* 2002;44:1-20.
- [29] Penildon S. *Farmacologia*, 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 1107-1108.
- [30] Oliveira MF, Nagao-Dias AT, Pontes VMO, Júnior ASS, Coelho HLL, Coelho ICB. Tratamento etiológico da doença de chagas no brasil. *Rev Bras de Pato Tropical* 2008; 37(3): 209-228.
- [31] Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long term follow-up. *Am Heart J* 1994;127: 151-162.
- [32] Cançado JR. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. In: Brener Z, Andadre ZA, Baral-Neto M (eds). *Trypanossoma cruzi e doença de Chagas*. 2000; 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan: 389-405.
- [33] Pfaffenbach G, Carvalho OM, Mendes GB. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48: 237-241.
- [34] Silveira CAN, Castillo E, Castro C. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanossoma cruzi* em crianças, na evolução da fase indeterminada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33: 191-196.
- [35] Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM, Silva AS, Luquetti A, Travassos LR, *et al.* Randomised Trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanossoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348:1407-1013.
- [36] Freilij H, Altchek J. Reputa terapêutica al nifurtimox en pacientes de edad pediátrica com enfermidad de Chagas crônica de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev Patol Trop* 1998; 27:17-19.
- [37] Pontes VMO, Júnior ASS, Cruz FMT, Coelho HLL, Dias ATM, Coelho ICB, Oliveira MF. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benznidazol, no Estados do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(2):182-187.
- [38] Zingales B, Andrade SG, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O *et al* AG. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:1051-4.
- [39] Brener Z, Costa CAG, Chiari E. Diferenças na sensibilidade de *Trypanosoma cruzi* cepas para ativos agentes quimioterápicos. *Rev Inst Med Trop* 1976; São Paulo 18: 450.
- [40] Andrade SG, Magalhães JB, Pontes AL. Evaluation of chemotherapy with benznidazole and nifurtimox in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains of different types. *Bull. World Health Organ* 1985; 63: 721-726.
- [41] Filardi LS, Brener Z. Susceptibility and natural resistance of *Trypanosoma cruzi* strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Trans. R. Soc Trop. Med. Hyg* 1987; 81: 755-759.
- [42] Toledo MJO, Guilherme ALF, Silva JC, Gasperi MV, Mendes AP, Gomes ML, Araújo SM. *Trypanosoma cruzi*: chemotherapy with Benznidazole in mice inoculated with strains from Paraná state and from different endemic areas of Brazil. *Rev Inst Med Trop* 1997; S Paulo 39: 283-290.
- [43] Toledo MJO, Bahia MT, Carneiro CM, Martins-filho OA, Tibayrenc M, Barnabé C, Tafuri WL, Lana M. Chemotherapy with benznidazole and itraconazole for mice infected with different *Trypanosoma cruzi* clonal genotypes. *Antimicrob Ag Chemother* 2003; 47: 223-230.
- [44] Teston APM, *et al.* In vivo susceptibility to benznidazole of *Trypanosoma cruzi* strains from the western Brazilian Amazon. *Tropical Medicine and International Health* 2013; 18(1):85-95.

