
Doença de Chagas: do surgimento ao tratamento – revisão da literatura

Chagas Disease: from emergence to treatment – a literature review

Wilton Hideki Kawaguchi¹, Letícia Paula Leonart¹, Mariana Millan Fachi¹, Beatriz Böger¹, Roberto Pontarolo¹

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, Brasil.

Resumo

Embora a doença de Chagas seja endêmica em certas regiões da América Latina, os fluxos migratórios recentes permitiram sua expansão para áreas onde antes era desconhecida. Mais de 8 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, o que resulta em aproximadamente 10.000 mortes por ano. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma compilação sobre os tópicos mais importantes da doença de Chagas em um único trabalho: a descoberta por Carlos Chagas (1909), sua ocorrência, epidemiologia, vetores, via de transmissão, patologia, sinais e sintomas, diagnóstico, e tratamentos, ainda limitado a duas drogas utilizadas há mais de 40 anos: nifurtimox e benzonidazol.

Descritores: Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Doenças negligenciadas; Nifurtimox

Abstract

Although Chagas disease is endemic in certain regions of Latin America, recent migratory flows have allowed it to expand into areas where it was previously unknown. More than 8 million people are infected with *Trypanosoma cruzi*, causing around 10,000 deaths a year. This review aims to provide a compilation on the most important topics about the Chagas disease in a single place: its discovery by Carlos Chagas (1909), its occurrence, epidemiology, vectors, transmission route, pathology, signs and symptoms, diagnosis, and current treatments, which is still limited to two drugs for more than 40 years: nifurtimox and benznidazole.

Descriptors: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*; Neglected diseases; Nifurtimox

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 8 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *T. cruzi*, sendo que a maior parte reside em áreas endêmicas de 21 países da América Latina. A mortalidade vinculada à doença é superior à das demais doenças parasitárias, como a malária. Estima-se 10.000 óbitos por ano relacionados à doença de Chagas, e que mais de 25 milhões de pessoas estão expostas aos riscos de contrair a infecção¹.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas foi implementado nos anos 1950. Com a consolidação do programa na década de 1980, houve diminuição da transmissão da doença através dos triatomíneos, principalmente pelo *Triatoma infestans*, um dos principais vetores do país. Nessa mesma época, um rigoroso controle transfusional foi estabelecido e, por conseguinte, houve redução na incidência da infecção. Em 2006, o Brasil recebeu da Organização Pan-Americana de Saúde a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da doença Chagas pelo *Triatoma infestans*. Atualmente, a grande maioria dos casos de doenças de Chagas no Brasil são crônicos. A partir de estudos, estima-se que no Brasil existem atualmente de 1,9 milhão a 4,6 milhões de pessoas infectadas que devem receber cuidado contínuo à saúde em decorrência do caráter crônico da doença²⁻⁴.

Dada a importância da Doença de Chagas como um problema de saúde pública para o Brasil foi realizada uma vasta revisão de literatura com objetivo de

compilar de forma didática informações referentes a essa enfermidade. O foco é dado para as ocorrências nacionais, evidenciando-se os meios de transmissibilidade, tratamentos e possíveis ambientes propícios a novas epidemias. A evolução histórica da doença também é apresentada.

Revisão da literatura

Evolução histórica da doença

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, foi descoberta e descrita pela primeira vez pelo médico e cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, em 1909. Carlos Chagas atuava como pesquisador assistente do Instituto Oswaldo Cruz, no interior de Minas Gerais⁵⁻⁶ quando descobriu um flagelo oriundo do tubo digestivo do inseto hematófago popularmente conhecido como “barbeiro”, encontrado habitualmente em casas da região. Chagas enviou amostras do inseto para Manguinhos com o objetivo de conduzir testes de infecção. Os testes provaram que o protozoário era capaz de infeccionar cobaias, ocasionando graves problemas de saúde e até mesmo morte⁷⁻⁸.

O primeiro relato de acometimento da doença de Chagas em humanos foi em abril de 1909 em Lassance, Minas Gerais, em uma criança na fase aguda da infecção⁹. Nesse mesmo ano, Chagas relatou o ciclo evolutivo da doença em notas prévias no arquivo Brasil Médico, no *Archiv fur Schiffs- und Tropen Hygiene*, publicado nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz¹⁰.

Carlos Chagas enfrentou muitas dificuldades em comprovar que a doença não era apenas endêmica da região de descoberta, mas que atingia várias regiões do país. Encontrou adversidades em reunir evidências experimentais que pudessem comprovar a relevância médico-social da patologia como problema de saúde pública. Alguns médicos levantaram dúvidas sobre a descrição clínica da doença e, conseqüentemente, sobre a sua importância social e epidemiológica⁶.

Após a morte de Chagas (1934), o Centro de Estudos e Profilaxia da Moléstia de Chagas (CEPMC), um posto do Instituto Oswaldo Cruz em Bambuí, Minas Gerais, assumiu a liderança frente à pesquisa sobre a doença, sob direção de Emmanuel Dias, que havia sido aprendiz de Chagas⁶.

Em 1935, o médico argentino Cecilio Romaña contribuiu para o entendimento sobre a enfermidade ao apresentar um indício clínico que facilmente caracterizava a fase aguda da doença: um inchaço inflamatório nas pálpebras, causado pela infecção da conjuntiva após o contato com as fezes ou urina contaminadas do triatomíneo. Este sinal ficou conhecido como “sinal de Romaña”, sendo considerado patognomônico da doença. Após esta descoberta, pesquisadores de outros países interessaram-se a prosseguir com as pesquisas sobre a doença de Chagas^{6,11}.

Finalmente, na década de 1950, a doença de Chagas passou a ser reconhecida como um problema notável para a saúde pública brasileira⁶.

Agente etiológico e vetor de transmissão

Trypanosoma cruzi

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário hemoflagelado, pertencente à família Trypanosomatidae, incluído na ordem Kinetoplastida. Nesse protozoário pode ser observada uma organela especial, em todas suas formas evolutivas, chamada cinetoplasto. Essa organela se trata de uma mitocôndria modificada com DNA abundante, e dá o nome à classe Kinetoplastida. O DNA extranuclear é um dos critérios utilizados na caracterização molecular de diferentes amostras ou cepas do protozoário *T. cruzi*^{8,12,13}.

O ciclo biológico do *T. cruzi* é de natureza heteroxênica, ou seja, possui um hospedeiro definitivo e um intermediário. O hospedeiro definitivo do *T. cruzi* é o vertebrado, enquanto que o intermediário é o inseto hematófago. O parasita sofre multiplicação extracelular no hospedeiro intermediário e intracelular no hospedeiro definitivo. O hospedeiro intermediário é responsável pela transmissão vetorial a humanos e outros vertebrados¹³.

Inseto vetor

O hospedeiro invertebrado do *T. cruzi* é um inseto hematófago pertencente à ordem Hemiptera, família Reduviidae e subfamília Triatominae conhecido popularmente como “barbeiro”, “chupão” ou “furão”. Os barbeiros são compostos por 148 espécies e 18 gêneros,

classificadas em cinco tribos, baseado na morfologia comparada entre elas. Estas classificações foram realizadas de acordo com as características citogenéticas e pelo sequenciamento do DNA. Todas apresentam potencial para hospedar o parasita e transmitir a doença de Chagas¹⁴. Os triatomíneos são encontrados predominante na América Latina. Porém, há registros de barbeiros na Ásia Oriental, África, Europa e Oriente Médio, mais precisamente em zonas portuárias. Esse inseto não é naturalmente encontrado nos países do velho mundo: foi levado por imigrantes infectados vindos da América Latina¹⁵.

No Brasil, existem 65 espécies de triatomíneos. Dentre estas, cinco apresentam maior relevância na transmissão da doença: *Triatoma infestans*, encontrado do Rio Grande do Sul até Pernambuco, Piauí e Paraíba, *Triatoma brasiliensis* e *Triatoma pseudomaculada*, predominantes no nordeste, *Panstrongylus megistus*, que possui uma distribuição irregular, principalmente no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Distrito Federal e Bahia, e *Triatoma sordida*, encontrado no Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Bahia, Pernambuco, Piauí, Maranhão e Tocantins^{16,17}.

Geralmente, os barbeiros medem entre 2 a 3 cm e apresentam desenvolvimento hemimetabólico, ou seja, as formas jovens (ninfas) são semelhantes às formas adultas. O ciclo evolutivo dos insetos envolve as fases de ovo, ninfa e adulta. Os vetores podem habitar tanto espaços silvestres (pedras sobrepostas, folhagens, tocas de animais terrestres), quanto áreas domiciliares e peridomiciliares, principalmente em casas com paredes de barro, que geralmente contém frestas e rachaduras. Algumas espécies são exclusivas de ambientes silvestres¹⁸.

Algumas explicações para o processo de domiciliação dos triatomíneos foram propostas, porém ainda não há uma conclusão definitiva. Alguns autores acreditam que a explicação está ligada ao desmatamento, que ocasionou a escassez de fontes naturais de alimento. Dessa forma, estes vetores acabaram migrando para regiões domiciliares, onde se adaptaram ao convívio com animais domésticos e com humanos¹⁴.

Transmissão da Doença de Chagas

Transmissão vetorial

A transmissão do parasita *T. cruzi* por meio vetorial ocorre quando o inseto triatomíneo, ao se alimentar do sangue do hospedeiro vertebrado infectado pelo parasita, ingere a forma tripomastigota do protozoário. Esta forma se diferencia na forma epimastigota no lúmen do intestino do inseto, onde ocorre multiplicação por divisão binária. Ao atingir a parte posterior do intestino, o protozoário se diferencia na forma tripomastigota metacíclica, infectante, que é eliminada nas fezes e/ou urina do triatomíneo após se alimentar, mais uma vez, do sangue do hospedeiro vertebrado⁸.

Ao ser picado, o que ocorre normalmente no período

noturno durante o sono, o indivíduo coça o local da picada e leva as excreções do inseto para dentro da ferida, ocasionando a infecção pelo parasita. O protozoário entra no organismo do vertebrado na forma tripomastigota metacíclica. Essa forma é fagocitada pelas células do hospedeiro, e passa por diferenciação à forma amastigota, que se multiplica por divisão binária. Com a multiplicação intensa, a célula infectada pelo parasita se rompe e os protozoários saem para o meio extracelular, onde se diferenciam agora na forma tripomastigota. O protozoário circula, então, pelos vasos periféricos do hospedeiro vertebrado, sendo capaz de infectar novas células em outros locais do organismo, como tecidos nervosos e músculos lisos¹⁹.

No Brasil, os avanços tecnológicos possibilitaram o controle da transmissão vetorial da doença de Chagas através de atividades de vigilância epidemiológica, planos para reconhecimento da existência do vetor, dispersão de inseticidas nas casas e peridomicílios, e medidas educativas sanitárias^{10,19,20}.

Transmissão via transfusão sanguínea

A transmissão da doença de Chagas através da transfusão sanguínea teve aumento devido à urbanização e processos migratórios no Brasil e em alguns países endêmicos na América Latina. Quando o indivíduo é acometido pela enfermidade, carrega consigo antígenos parasitários no sangue e/ou tecidos por toda a sua vida, devendo estes serem excluídos então como doadores de sangue⁸.

A migração dos indivíduos afetados pela doença de Chagas da área rural para áreas urbanas em busca de melhores condições de vida ocasionou preocupação por este meio de transmissão, devido ao aumento da prevalência de doadores portadores da doença de Chagas nos hemobancos do país. A maior parte dos diagnosticados pela doença está na fase crônica, constituindo um grupo de potenciais doadores de sangue, o que eleva o risco transfusional da doença de Chagas. Nos países não endêmicos, a principal via de transmissão é através da transfusão sanguínea, uma vez que estes não realizam triagem para a infecção do *T. cruzi*²¹.

Transmissão congênita

A transmissão congênita é mais uma forma como a doença de Chagas pode ser transmitida. Ocorre principalmente pela via transplacentária, mas também pode se suceder através do contato das mucosas do feto, no canal do parto, com o sangue infectado da mãe portadora da doença. A transmissão pode acontecer em qualquer fase da doença, sendo que o risco de transmissão vertical é consideravelmente maior na fase aguda, em qualquer período da gestação, porém com maior prevalência no fim do primeiro trimestre da gravidez¹⁰. Ainda se sabe pouco sobre os mecanismos de transmissão congênita da doença de Chagas. Há relatos de que pode estar relacionada com a carga parasitária, com fatores imunitários e com aspectos da população do parasita nas mães acometidas pela doença^{10,20}.

A taxa de infecção pela transmissão congênita é baixa, cerca de 1%. Na maioria das crianças as manifestações clínicas não são presentes, porém, o alto índice de cura entre crianças faz com que o diagnóstico precoce seja primordial para início do tratamento o quanto antes¹⁰. Com o controle vetorial, a transmissão vertical também tem reduzido progressivamente⁸.

Transmissão oral

A transmissão oral ocorre através da ingestão de alimentos (açai, caldo de cana, bacaba) contendo o triatomíneo infectado, seus dejetos contaminados com o parasita, animais que ingeriram o inseto vetor e que por vez foram caçados e servidos de alimentos para outros, e também através da amamentação. Em relação a esse último caso, estudos mostraram que *T. cruzi* já foi encontrado em leite materno durante a fase aguda da infecção. A entrada do parasita no corpo humano nestes casos se dá através da mucosa da boca, íntegra ou lesionada^{8,10,20}.

Transmissão por acidente de trabalho

Nos laboratórios, a transmissão pode ocorrer entre pesquisadores e técnicos que executam trabalhos com o parasita, manipulando sangue de pacientes ou animais infectados. Este tipo de transmissão acidental está ligado a lesões na pele ou nas mucosas, além da auto-inoculação. Em grande parte dos casos, a infecção passa despercebida e não diagnosticada. Fatores como desconhecimento dos perigos na manipulação de material contaminado, falta de atenção na execução da atividade laboral e o não uso de equipamentos de proteção coletivos e individuais levam a este tipo de transmissão^{8,10,20}.

Transmissão transplantar

A transmissão transplantar ocorre através do transplante de órgãos infectados. O paciente que recebe o órgão infectado pode desenvolver a fase aguda da doença, uma vez que este faz uso de drogas imunossupressoras antes e após o procedimento cirúrgico, apresentando menor resistência a infecções⁸.

Patologia da Doença

Na etapa inicial da infecção, os tripomastigotas se espalham pelo organismo do hospedeiro definitivo através do sangue. Proliferam-se dentro de macrófagos e de outras células presentes em diversos órgãos e tecidos, como fígado, baço, linfonodos, tecido conjuntivo intersticial e miocárdio. Nos órgãos, já na forma amastigota, multiplica-se gerando pseudocistos que, ao se romperem, provocam resposta inflamatória e necrose. Os antígenos liberados pelo parasita se ligam à superfície das células vizinhas, tornando-as alvo da resposta imune celular e humoral. Ao multiplicar-se, tanto o parasita quanto a célula hospedeira sofrem degeneração, ocasionando a liberação do parasita no interstício em suas diversas formas, bem como de organelas citoplasmáticas da célula hospedeira. Devido a essas liberações

pela célula hospedeira circundantes, aparece uma inflamação aguda focal. Os parasitas que não sofreram degeneração não são barrados no foco inflamatório inicial, indo parasitar qualquer outro órgão de forma aleatória²².

Em geral, essa fase apresenta-se assintomática durante o primeiro trimestre da infecção, dificultando o diagnóstico e é detectada somente pela alta carga parasitária nos exames laboratoriais do sangue periférico. Contudo, quando sintomática, nos primeiros 10 dias esta fase apresenta manifestações comuns a qualquer outra infecção sistêmica, como febre, que tende a ser baixa ou moderada, edema e cefaleia. Ainda, podem ocorrer manifestações sistêmicas como adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia e alterações nervosas⁸.

Na transmissão vetorial, o indivíduo infectado pode apresentar manifestações locais, como o chagoma de inoculação, caracterizado como um pequeno nódulo saliente presente em qualquer parte do corpo, de coloração avermelhada, enrijecida, comumente indolor e de forma arredondada. Quando a porta de entrada da infecção é próxima à região ocular, o chagoma é denominado sinal de Romaña, que consiste em um edema bpalpebral unilateral, de coloração róseo-violáceo e indolor²³⁻²⁵.

Ainda, na fase aguda, o coração pode ser intensamente lesionado. Com o intenso parasitismo, “ninhos” de amastigotas são formados, às vezes bastante grandes no interior das fibras musculares, mas enquanto não houver rompimento, não ocorrerá sinais de inflamação no local. A miocardite manifesta-se devido ao rompimento destes ninhos. No exsudato inflamatório, há presença predominante de linfócitos, macrófagos, alguns eosinófilos e neutrófilos⁸ (LANA; TUFARI, 2012). Durante a fase aguda, o tubo digestivo também é acometido pela infecção pelo *T. cruzi*, que parasita principalmente o sistema nervoso intramural^{8,26}.

Após a fase aguda (com duração de 2 a 4 meses), 50 a 70% dos indivíduos entram no período de latência. A fase de latência, que varia de 10 a 30 anos, também pode ser chamada de forma indeterminada da doença, estando presente em 50 a 70% dos pacientes. Esse período é caracterizado por indivíduos com exames parasitológicos e/ou sorológicos positivos^{10,27,28}, porém com ausência de sintomas, eletrocardiograma convencional normal, coração, esôfago e cólon radiograficamente normais. Podem permanecer com a infecção latente por vários anos ou durante toda a vida⁸.

Após esse período, a fase crônica é instaurada. Essa fase é considerada mais complexa do que a fase aguda, apresentando-se na forma cardíaca, digestiva, e mista e, de acordo com alguns relatos, há uma forma que afeta o sistema nervoso periférico²⁹.

A forma cardíaca da doença de Chagas é a mais importante dentre as formas clínicas devido à sua alta prevalência e à morbidade e mortalidade associadas²⁸. Cerca de 30% dos indivíduos infectados desenvolvem complicações cardíacas como miocardite crônica, insuficiência cardíaca e eventual morte súbita devido à arritmia cardíaca^{10,27,29-30}. Na forma cardíaca, os indi-

víduos infectados podem levar anos até apresentarem a cardiopatia chagásica crônica. A desproporção entre a fibrose miocárdica e presença de parasitas nas lesões instigou a teoria da autoimunidade. Os miócitos cardíacos sofrem necrose e citólise por vários mecanismos, e infiltração por células mononucleares compostas por macrófagos, células T e B, que se desenvolvem no tecido cardíaco. Esses linfócitos ativos iniciam e mantêm a atividade no tecido cardíaco, resultando na produção local de citocinas inflamatórias como TNF- α e IFN- γ ³¹. Histologicamente, observa-se uma miocardite crônica fibrosante em focos sistematizados, desenvolvimento de trombos oclusivos, aneurisma apical do ventrículo esquerdo dilatado, diminuição da contratilidade das fibras musculares e destruição do sistema de condução cardíaca. O dano muscular associado leva à dilatação e disritmias cardíacas, bloqueio cardíaco de alto grau e insuficiência cardíaca congestiva³².

Na forma digestiva, a acalasia do esôfago e dilatação do cólon são causadas pela deservaçãoção parassimpática, o que dificulta a mobilidade dos órgãos afetados^{28,33}. Outras lesões também são observadas, como alterações morfofuncionais das glândulas do intestino, e alteração do peristaltismo intrínseco com relação ao extrínseco⁸. Esta forma da doença é evidenciada pela dilatação do esôfago (megaesôfago) e do cólon (megacólon). Sintomas como disfagia, odinofagia (dor ao deglutir alimentos), regurgitação, dor epigástrica ou retroesternal, sialose (intensa salivagem), tosse e emagrecimento estão vinculadas ao quadro de megaesôfago, enquanto a obstrução intestinal prolongada, desordem motora do arco duodenal e meteorismo (presença de ar no trato digestivo) relacionam-se ao megacólon²⁹.

Na forma mista há o comprometimento digestivo e cardíaco, apresentando os sintomas de ambas as formas simultaneamente^{8,27,35}.

Alterações no sistema nervoso central são raramente observadas na fase crônica³⁵. Carlos Chagas admitiu a existência desta forma que foi muito discutida, porém, para os patologistas, do ponto de vista morfológico, esta forma não é suficientemente documentada. As manifestações neurológicas comumente encontradas são: amnésia, alterações psicológicas e comportamentais. Dentre os indivíduos acometidos pela doença na fase crônica, os pacientes imunossuprimidos como co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), os com neoplasias ou transplantados, são os que mais sofrem alterações no sistema nervoso central, frequentemente apresentando alterações comportamentais, disfunção do sono, distúrbios cognitivos, perda de memória e depressão, alterações neurológicas como a meningoencefalite, hipertensão craniana, meningite, dores de cabeça e convulsões^{8,35-36}.

O grau da resposta inflamatória que se instala nos órgãos afetados conduz ao controle da parasitemia, que acaba por ocasionar lesão tecidual. Os indivíduos com a doença de Chagas apresentam uma elevada expressão de moléculas de antígenos leucocitários nas células endoteliais da mucosa esofágica, intestinal e no tecido cardíaco. Essas moléculas estão relacionadas ao surgi-

mento de antígenos para os linfócitos T. As citocinas inflamatórias no tecido cardíaco e na mucosa gastrointestinal de indivíduos portadores da doença sintomática foram identificadas como IFN- γ , TNF- α e a IL-6³⁷.

A infecção crônica sintomática induz uma resposta imunológica de caráter inflamatório, com propagação de linfócitos T auxiliares (Th – T helper) do tipo 1 (Th1) e a produção sistêmica de suas citocinas. Na forma assintomática não é encontrado esse perfil. Neste caso, há intensificação de linfócitos Th do tipo 2 (Th2)³⁷.

A tentativa do corpo em resistir à infecção do T. cruzi é caracterizada por uma intensa produção de IFN- γ e por linfócitos T CD4+, o que leva à ativação e diferenciação das células T CD8+. Estas células são responsáveis pela citotoxicidade contra as células hospedeiras infectadas, o que leva à fibrose extensiva e citólise, contribuindo para os danos ao coração. A regulação imunitária pelo hospedeiro parece ser um fator fundamental para o desenvolvimento da doença. Moléculas inibidoras, tais como CTLA-4 (Linfócitos T Citotóxicos Associados à Proteína 4) e DP-1 (Proteína de morte celular programada – 1) favorecem a tolerância periférica, restringindo a ativação e proliferação das células T. A infecção pelo parasita *T. cruzi* envolve vários mecanismos celulares e humorais da resposta imune inata e adquirida. Consequentemente, o parasita passa a ser constantemente atacado, culminando na redução de sua multiplicação¹¹.

Discussão

Diagnóstico Clínico

No diagnóstico clínico, o quadro sintomatológico do paciente deve ser avaliado, verificando-se a presença de sinais característicos da doença, como o chagoma de inoculação e o sinal de Romana, juntamente com outros sintomas. Além disso, os dados clínicos devem ser relacionados a informações como a região de procedência do paciente e a exposição a possíveis formas de transmissão²⁰. Contudo, o diagnóstico clínico não é confirmatório^{8,20,29}.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial depende da fase da infecção da doença²⁰. Na fase aguda, alta parasitemia e anticorpos específicos e inespecíficos da infecção (IgM e IgG) são encontrados. Desta forma, é possível a realização do diagnóstico através de exames parasitológicos e sorológicos. O exame parasitológico pode ser feito através do teste direto a fresco, através do qual busca-se pelo parasita na forma de tripomastigota no sangue por microscopia óptica. Também podem ser utilizados os métodos de hemoconcentração (técnica de Strout e microhematocrito), exame de sangue em gota espessa, esfregaço sanguíneo corado pelo Giemsa, punção-biópsia de linfonodos, hemocultura e xenodiagnóstico²⁰. A confirmação da doença por meio de exames sorológicos pode ser realizada através das técnicas de imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação direta e indireta e imunotestes enzimáticos, como ELISA^{8,29}.

Na fase crônica, o indivíduo acometido pela doença apresenta baixa parasitemia, dificultando o diagnóstico por microscopia²⁰. Sendo assim, a confirmação da doença é realizada somente por testes sorológicos. A OMS recomenda que o diagnóstico seja feito através de pelo menos dois testes sorológicos com métodos distintos. E, em caso desses testes apresentarem resultados contraditórios, deve-se realizar um terceiro teste com outro princípio. Se mesmo assim ainda houver dúvida, realiza-se um quarto teste. Nos casos em que o diagnóstico continue incerto, orienta-se utilizar um método de diagnóstico não imunológico^{22,30,38}. Apesar da baixa sensibilidade, e consequentemente, possíveis resultados falso-negativos, pode ser realizado também exames parasitológicos indiretos⁸.

O diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma opção para diagnóstico, porém pouco utilizado na rotina. Esse teste baseia-se na amplificação do DNA do parasita *T. cruzi* no sangue. Destaca-se pela sua alta sensibilidade e aplicabilidade em casos de sorologia inconclusiva. Além disso, pode ser utilizado como método de monitoramento terapêutico. O seu uso pouco frequente ocorre devido ao alto custo, à necessidade de instalações específicas, à ausência de padronização, e à possibilidade de contaminação cruzada de DNA^{22,30,38}.

Nos casos de transmissão transplacentária, os métodos sorológicos são utilizados para o diagnóstico. Já no caso da infecção congênita, o recém-nascido deve ser submetido aos exames nos primeiros meses de vida, através de microscopia do sangue do cordão umbilical ou do sangue periférico ou ainda por PCR. Se o laudo do diagnóstico for negativo, ou se não realizado durante os primeiros meses, a criança deverá ser submetida a testes sorológicos após 9 meses de vida, investigando a presença de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*. É estabelecido este período de nove meses pois os anticorpos da mãe não estão mais presentes^{30,38}.

Tratamento

Em busca de meios terapêuticos para o tratamento da doença de Chagas, medicamentos com o intuito de alcançar a cura desta enfermidade foram desenvolvidos. Contudo, estes permitem apenas efeitos supressivos e não erradicam o parasita do indivíduo infectado²⁰. Após um século da descoberta da doença de Chagas e de 40 anos da fabricação do primeiro fármaco, atualmente somente dois medicamentos são utilizados no controle da doença: o benznidazol e o nifurtimox³⁹. O benznidazol foi desenvolvido no início da década de 1970 com o nome comercial de ROCHAGAN®, e o Nifurtimox foi produzido no final da década de 1960 e comercializado como LAMPIT®. Este último teve sua venda suspensa no Brasil e em outros países da América Latina devido à sua menor eficácia em comparação ao benznidazol e aos graves eventos adversos⁴⁰.

O benznidazol e o nifurtimox atuam nas formas sanguíneas (tripomastigotas) e teciduais (amastigotas), porém apresentam menor atividade sob as formas amas-

tigotas, logo o efeito na fase crônica é menor^{10,39,40}. Além disso, possuem melhor efeito terapêutico no tratamento em crianças do que em adultos⁴¹.

Estes fármacos são contraindicados para gestantes, para pessoas com insuficiência renal ou hepática, com problemas cardíacos, com infecções sistêmicas, e com neoplasias^{30,41}. Nos indivíduos com mais de 50 anos o tratamento é opcional devido ao risco de toxicidade mais elevado quando comparado às demais faixas etárias³⁸.

Existem relatos de que fatores como a idade e a fase da infecção influenciam na eficácia do tratamento. Ainda, alguns pesquisadores sugerem que a variedade de cepas do parasita podem estar associadas a dificuldade de encontrar substâncias capazes de combatê-lo^{22,30}.

Nifurtimox

O medicamento nifurtimox (NFX) (LAMPIT®, Bayer), 3-metil-4(5-nitrofurilideno-amino)-tetra-hidro-4H-(1,4)-tiazina-1-1-dióxido, é um nitro-heterocíclico pertencente ao grupo dos nitrofuranos. Seu mecanismo de ação consiste na inibição do desenvolvimento intracelular do *T. cruzi*. Apresenta alta eficácia no tratamento na fase aguda da infecção (> 80%) e baixa eficácia na fase crônica⁴². A ineficácia em alguns casos está relacionada à resistência de algumas cepas do *T. cruzi*⁴³.

O uso deste fármaco foi suspenso em muitos países devido aos graves eventos adversos como anorexia, dores abdominais, náuseas, vômitos, polineurite, alterações psíquicas e emagrecimento, neuropatia periférica, dermatopatias alérgica^{10,41}. Entretanto, ainda é considerado como tratamento de escolha em países da América Central. No continente africano é utilizado para o tratamento da tripanossomíase africana (doença do sono)⁴¹.

A administração do NFX é por via oral, na dose de 120 mg. Sua absorção ocorre via gastrointestinal, sendo metabolizado no fígado (citocromo P450) e seus metabólitos excretados por via renal^{10,41,43}.

Benznidazol

Benznidazol (BNZ), 2-Nitro-N-(fenilmetil)-1-imidazol-1-acetamida, foi produzido e registrado inicialmente pelo laboratório Roche com o nome ROCHAGAN®. Atualmente é produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), único laboratório oficial, no mundo, fabricante do BNZ, e é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde. Assim como o NFX, o BNZ é um nitro-heterocíclico derivado de nitroimidazólico⁴⁰.

O BNZ apresenta um perfil de eficácia semelhante ao do NFX, atuando principalmente na fase aguda^{41,44}. Apesar de relatos de pouca ou nula eficácia na fase crônica, alguns estudos in vivo demonstraram efeitos positivos no uso do medicamento na fase crônica avançada. Nestes estudos houve redução da parasitemia, da miocardite e da carga de anticorpos contra antígenos *T. cruzi*.

Nos indivíduos em fase crônica indeterminada, com manifestações cardíacas ou digestivas leves, sem manifestações clínicas ou ainda em crianças, recomenda-

se o tratamento com BNZ com o propósito de retardar ou diminuir o avanço da doença para formas mais graves e diminuir sua transmissão^{10,41,42}.

O tratamento com BNZ apresenta alguns problemas, como grandes doses administradas, longo tempo de tratamento, que contribuem para o aparecimento de eventos adversos⁴⁵.

O mecanismo de ação do BNZ não está totalmente elucidado²⁶, porém há relatos de que está vinculado à formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos. Nos derivados nitroimidazol, ocorre a redução do grupo nitro (NO₂) em grupo amino (NH₂) por ação das enzimas do tipo nitroreductase, presentes em células de protozoários ou bactérias. Essa reação leva à formação de intermediários radiculares e de metabólitos eletrofílicos. A reação inicia-se pela ação da enzima NADPH citocromo P450 redutase. Esta enzima atua sobre o grupo nitro (R-NO₂) da molécula nitroimidazol, induzindo a produção de um radical nitro intermediário (R-NO₂) e formação de hidroxilamina (R-NHOH). Os intermediários agem sobre as ligações covalentes de macromoléculas como DNA e, conseqüentemente, resulta na fragmentação da cadeia e desestabilização da hélice. Assim, há inibição da síntese do DNA e morte celular do parasita. Além disso, outras macromoléculas são alteradas, como lipídeos e proteínas, acometendo o metabolismo do *T. cruzi*.

Outro mecanismo de ação do BNZ é o aumento da fagocitose, levando à lise e inibição do crescimento do *T. cruzi* por meio de um mecanismo dependente de IFN- γ e através da enzima NADH-fumarato redutase, respectivamente^{41,46}.

Em virtude da alta reatividade e baixa especificidade dos metabólitos eletrofílicos, podem ocorrer efeitos também no hospedeiro humano, observados como eventos citotóxicos durante o tratamento⁴⁶. Os eventos adversos nos indivíduos em tratamento com BNZ podem ser classificados em três grupos: manifestações de hipersensibilidade (dermatite com erupções cutâneas, edema generalizado ou peritonal, febre, linfadenopatias, dores musculares e articulares), depressão da medula óssea (agranulocitose, neutropenia e púrpura trombocitopênica) e polineuropatia periférica (parestias e polineurite)³⁹.

A administração do benznidazol é por via oral, na forma farmacêutica de comprimidos (100 mg para adultos e 12,5 mg para crianças). A absorção do BNZ ocorre por via gastrointestinal, atingindo a concentração plasmática máxima entre 2 a 4 horas, com meia vida de eliminação de 12 horas. A eliminação do fármaco é por via metabólica e os seus metabólitos são eliminados predominantemente por via renal, e em menor parte por via fecal³⁹.

Conclusão

A doença de Chagas é negligenciada pois ocorre quase que restritamente em países em desenvolvimento que recebem pouca atenção das indústrias farmacêuticas. Aspectos biomédicos da doença de Chagas estão

inseridos em contextos sócio-culturais e ambientais, o que influencia em sua epidemiologia. Esta revisão é um recurso potencialmente útil para formuladores de políticas, clínicos, pesquisadores e pacientes, porque fornece em um único lugar informações detalhadas e atuais sobre vários aspectos da doença.

Referências

1. World Health Organization Chagas Disease (American Trypanosomiasis). Fact Sheet [acesso 15 out 2018]. Disponível em: <<http://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>>.
2. Ferreira I, Silva T. Transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2006;39(5): 507-9.
3. Fundação Oswaldo Cruz. Doença de Chagas [acesso 16 out 2018]. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doenca-de-chagas>>.
4. Dias JCP, Ramos Júnior AN, Dias Gontijo E. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol. Serv. Saúde. 2016; 25(no esp).
5. Prata A. Carlos Chagas: Coletânea de trabalhos científicos. Brasília: Universidade de Brasília, 1981.
6. Kropf SP. Ciência, saúde e desenvolvimento: a doença de Chagas no Brasil. Tempo. 2005;10(19):107-24.
7. Fitarelli DB, Horn J. Descarte de bolsas de sangue devido à reatividade para doença de Chagas em um laboratório de triagem sorológica de doadores em Porto Alegre-RS. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(5):310-4.
8. Lana M, Tafuri WL, Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. In: Neves DP. Parasitologia humana. 12ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 89-114.
9. Coutinho M, Freire Jr O, Dias JCP. The Noble Enigma: Chagas' Nominations for the Nobel Prize. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1999; 94 (suppl1).
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(2 supl 3).
11. Dias FC, Medina T, Mendes-Junior CT. Polymorphic Sites at the Immunoregulatory CTLA-4 Gene Are Associated with Chronic Chagas Disease and Its Clinical Manifestations. PLoS ONE. 2013. 8(10):e78367.
12. Hoare CA, Broom JC. Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes: IV Biometrical study of the relationship between *Trypanosoma uniforme* and *T vivax*. Trans Royal Soc Trop Med Hyg. 1938;31(5): 517-34.
13. Gomes YM. Diagnóstico etiológico. In: Malta J. (Org). Doença de Chagas, São Paulo: Sarvier; 1996;p.119-132.
14. Galvão C, Justi, SA. An overview on the ecology of Triatominae (Hemiptera:Reduviidae). Acta Trop. 2015.151(1):116-25.
15. Schofield CJ, Galvão C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. Acta Trop. 2009.110 (2-3):88-100.
16. Villela MM, Catalá S, Juberg J, Silva IG, DiasJCP. Patterns of antennal sensilla of *Panstrongylus megistus* from three Brazilian states. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2005.100(7): 699-702.
17. Jurberg J, Rodrigues JMS, Moreira FFF. Atlas Iconográfico dos Triatomíneos do Brasil (Vetores da Doença de Chagas). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2014.
18. Gonçalves RG, Galvão C, Mendonça J, Neto EM. Guia De Triatomíneos Da Bahia. Feira de Santana: UEFS; 2012.
19. Argolo AM, Felix M, Pacheco R, Costa J. Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil. Imperial Novo Milênio, Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
20. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2014.109(7): 856-62.
21. Moraes-Souza H, Ferreira-Silva MM. O controle da transmissão transfusional. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011;44(spl2).
22. Lescure FX, Loup G, Freilij H. Chagas disease: changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis. 2010;10(8): 556-70.
23. Torres CM. Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1941;36(3):391-404.
24. Laranja FS, Dias E, Nobrega, G. Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1948;46(2):73-529.
25. Huggins DW, Malta J, Medeiros LB. Quadro clínico: fase aguda. In: Malta J(Org). Doença de Chagas. São Paulo: Sarvier; 1996; p. 39-42.
26. Oliveira AP, Bernardo CR, Camargo AV. Genetic susceptibility to cardiac and digestive clinical forms of chronic chagas disease: Involvement of the CCR5 59029 A/G polymorphism. PLoS ONE. 2015; 10(11): e0141847.
27. Lopes ER, Chapadeiro E. Anatomia patológica da doença de chagas humana. In: Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral, Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p67-84.
28. Guedes PM, Andrade CM, Nunes DF. Inflammation enhances the risks of stroke and death in chronic chagas disease patients. PLoS Negl Trop Dis. 2016.10(4): e0004669.
29. Rey L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. Rio de Janeiro: Guanabara Kooogan; 2008.
30. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: Pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009.104:152-8.
31. Keating SM, Deng X, Fernandes F. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. Int. J. Cardiol. 2015.199: 451-9.
32. Bonney KM, Engman DM. Autoimmune pathogenesis of chagas heart disease: looking back, looking ahead. Am. J. Pathol. 2015.185(6): 1537-47.
33. Strasen J, Williams T, Ertl G. Epidemiology of chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge. Clin Res Cardiol. 2014.103(1): 1-10.
34. Manoel-Caetano FDS, Silva AE. Implications of genetic variability of *Trypanosoma cruzi* for the pathogenesis of Chagas disease. Cad. Saúde Pública. 2007.23(10): 2263-74.
35. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis.2001.1(2):92-100.
36. Silva RR, Mariante RM, Silva AA. Interferon-gamma promotes infection of astrocytes by *Trypanosoma cruzi*. PLoS ONE. 2015.10(2):e0118600.
37. Ribeiro BM, Crema E, Rodrigues V Jr. Analysis of the cellular immune response in patients with the digestive and indeterminate forms of Chagas' disease. Hum Immunol. 2008.69(8):484-9.
38. Parker ER, Sethi A. Chagas disease: coming to a place near you. Dermatol Clin. 2011;29(1): 53-62.
39. Alexandre JP, Teston APM.; Júnior GZ. Tratamento etiológico da doença de Chagas : um antigo problema de saúde pública. Uningá Rev.,2014; 20:91-6.

40. Serafim EOP, Chin CM, Ribeiro ML, Araújo D. Abordagem da latência de fármacos como ferramenta para descoberta de novos antichagásicos. *Rev Bras Multidisciplinar*. 2011; 14(1).
41. Coura JR, Castro SL. A critical review on chagas disease chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2002; 97(1):3-24.
42. Costa M, Tavares V, Aquino MV, Moreira D. Doença de chagas: uma revisão bibliográfica. *Rev Eletr Fac Ceres*. 2013; 2(1).
43. Andrade AQ, Gontijo ED. Triagem neonatal para infecção chagásica congênita: Aplicação de análise de classe latente para avaliação dos testes diagnósticos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(6): 615-20.
44. Britta EA, Scariot DB, Falzirolli H. 4-Nitrobenzaldehyde thiosemicarbazone: a new compound derived from S-(-)-limonene that induces mitochondrial alterations in epimastigotes and trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology*. 2015. 142 (7): 978-88.
45. Priotti J, Ferreira MJ, Lamas MC. First solid-state NMR spectroscopy evaluation of complexes of benznidazole with cyclodextrin derivatives. *Carbohydr Polym*. 2015 131: 90-7.
46. Trochine A, Creek DJ, Faral-Tello P, Barrett MP, Robello C. Benznidazole biotransformation and multiple targets in *Trypanosoma cruzi* revealed by metabolomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014.8(5):2844.

Endereço para correspondência:

Beatriz Böger
Universidade Federal do Paraná
Rua XV de Novembro, 1299 – Centro
Curitiba-PR, CEP 80060-000
Brasil

E-mail: beatrizboger@gmail.com

Recebido em 30 de janeiro de 2019
Aceito em 14 de maio de 2019