

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE CHAGAS DISEASE IN BRAZIL AND LATIN AMERICA

RESUMO

Dilma do Socorro Moraes de Souza^{1,2}
Rui Manuel dos Santos Povoas³

1. Universidade Federal do Pará, Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina, Pará, Brasil.
2. Ambulatório de Doença de Chagas Aguda do Hospital Universitário João de Barros Barreto.
3. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rua Veiga Cabral, 199, Cidade Velha, Belém, PA, Brasil. CEP: 66023-630. rmspovoas@cardial.br

A doença de Chagas aguda apresenta mudanças no quadro epidemiológico, resurgindo em um cenário não habitual, relacionado com a forma de transmissão. Atualmente, a transmissão por via oral envolvendo alimentos contaminados é a principal via de infecção humana, com surtos em toda a América Latina. Entre os sintomas da fase aguda, destacam-se febre prolongada, quase sempre acompanhada de mal-estar, adinamia, cefaleia e perda do apetite, acompanhados de manifestações sistêmicas, tais como adenomegalias e hepatoesplenomegalias. As manifestações cardíacas variam desde quadros assintomáticos até graus variáveis de insuficiência cardíaca aguda ou choque cardiogênico e morte. O tratamento da fase aguda com antiparasitários deve sempre ser instituído, pois existem algumas evidências de melhor evolução clínica em relatos de casos.

Descritores: Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Epidemiologia.

ABSTRACT

Acute Chagas disease shows changes in the epidemiological situation, reappearing in an unusual scenario related to the mode of transmission. Currently, the oral transmission involving contaminated food is the main route of human infection with outbreaks throughout Latin America. Among the symptoms of the acute phase stand out prolonged fever, often accompanied by malaise, asthenia, headache and loss of appetite, accompanied by systemic manifestations such as lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Cardiac manifestations range from asymptomatic clinical statuses to varying degrees of acute heart failure or cardiogenic shock and death. Treatment of acute phase with antiparasitic agents should always be provided, as there is some evidence of better clinical outcome in case reports.

Descriptors: Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) vem adquirindo cada vez mais um grau de importância crescente devido a mudanças no quadro epidemiológico. Após um século de descobertas da doença, ressurgiu em um cenário não habitual, especialmente no aspecto relacionado à forma de transmissão.

É uma antroponose causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), com evolução clínica bifásica. A forma aguda da doença de Chagas muitas vezes não é identificada e evolui na maioria das vezes para a fase crônica, com apresentação em formas indeterminadas, digestiva, cardíaca ou cardiodigestiva.

A doença de Chagas aguda (DCA) é um estágio dinâmico de evolução da doença que pode ser diagnosticada quando ocorre a demonstração da presença do parasita

no sangue periférico por exames de identificação que envolvem a análise direta do sangue. (Figura 1)

HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS

A infecção pelo *T. cruzi* já é muito antiga e remonta da época pré-colombiana, pois o ciclo silvestre da DC surgiu focalmente em diferentes áreas do continente americano e disseminada por migrações internas. Existem evidências que logo nos primórdios da habitação humana da América do Sul ocorria infecção pelo *T. cruzi*.¹

Em análises de múmias de Chinchorros há 9.000 anos, encontradas no deserto do Atacama no Chile, e utilizando técnicas de análise de DNA do parasita, encontraram evidências de que a infecção em seres humanos já ocorria nestas populações nômades, com rotas entre o mar e as montanhas.^{2,3}

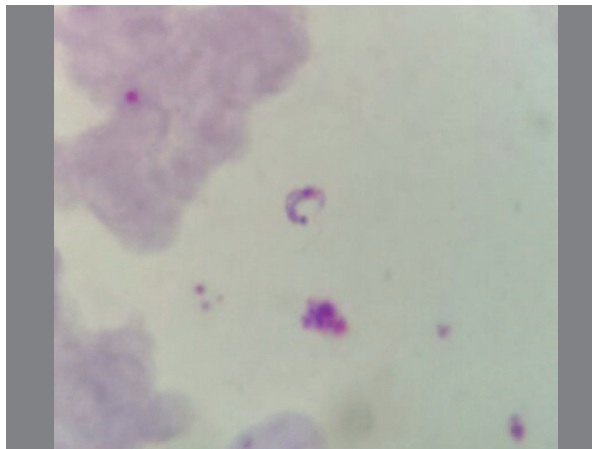


Figura 1. Presença do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico.

Estes povos conheciam os triatomíneos que habitavam as redondezas peridomiciliares e alguns deles ainda serviam de alimento. O assentamento no altiplano, de alguns povos, principalmente os quéchuas bolivianos, com o hábito de criar alguns roedores domésticos para alimentação e habitando em casas muito primitivas trouxeram o *T. cruzi* para o domicílio humano.^{4,5}

Os chinchorros foram os primeiros povos onde foi identificada a infecção pelo parasita, que se espalhou ao longo da costa sul americana do deserto do Atacama para a região sul do Peru e norte do Chile. Em escavações arqueológicas utilizando a análise do DNA, o *T. cruzi* foi identificado em diversos locais da América do Sul. No Brasil, durante a análise de uma múmia de 560 anos e de um fragmento de osso datado de 4.500-7.000 anos, no vale do Peruaçu no Estado de Minas Gerais, foram encontrados vestígios do *T. cruzi*.^{6,7}

O processo de disseminação foi tão intenso que até no Texas (EUA) foram encontrados traços do DNA do parasita em múmias de 1.150 anos do deserto Chihuahuan.⁵ Além da detecção do *T. cruzi* no processo de exumação destas múmias também foram encontradas lesões sugestivas da doença de Chagas.⁸

Outro aspecto curioso são algumas cerâmicas pré-colombianas datadas dos séculos 13 a 16, onde as figuras humanas representadas mostram uma possível contaminação pela doença. Algumas apresentam um inchaço unilateral na pálpebra muito sugestivo do sinal de Romanã.¹

Com bases nestes dados de distribuição paleontológica a hipótese da origem andina da doença é bem sólida, sendo que os chinchorros foram os primeiros povos a abandonar a vida nômade se estabelecendo na região com desenvolvimento da agricultura e da pecuária. Com isso houve modificações do meio ambiente com desmatamento para esta ocupação. Os triatomíneos, em particular o *T. infestans* se adaptaram rapidamente à vegetação mais aberta desenvolvendo uma preferência por habitações humanas ao longo do tempo.⁹ O desmatamento está muito relacionado com o aumento da prevalência da DC, e esta relação está fundamentada pelo fato de que as populações indígenas da Amazônia foram isentas da tripanossomíase americana devido ao uso de diferentes padrões, tanto socioambientais de manuseio do solo, quanto de estruturas habitacionais com cabanas de dimensões amplas e abertas que

são desfavoráveis à colonização dos vetores. Além disso, a constante mudança de local, e a ausência de animais domésticos dificultou a transmissão vetorial da doença.¹⁰

A partir do século 16, surgiram diversos relatos de viajantes e médicos descrevendo sinais e sintomas de doenças que lembram a tripanossomíase americana no Brasil.¹¹ Em 1735 um médico português descreveu uma síndrome digestiva muito parecida com a síndrome megavisceral da DC, relatando a relação dos sintomas com a ampliação e distensão do reto.¹² Outros registros descreveram a disfagia do megaesôfago com toda a áurea clínica da desnutrição desencadeada pela anormalidade digestiva.¹²

Diversos acontecimentos históricos indicam que a DC está presente, de forma bem evidente na América Latina desde o século 16, afetando toda a população, desde os indígenas até os conquistadores. Além disso, existem relatos de domiciliação dos triatomíneos antes do conceito de vetor da doença. Charles Darwin, em 1835, anotou em seu diário um ataque do triatomíneo durante a noite. Descreveu com detalhes a picada do inseto e as transformações durante a sucção do sangue. Pontuou o encontro desta espécie (*Reduvius*), além dos pampas, no norte do Chile e Peru.¹¹

A história moderna da doença começa em 1908 quando o higienista e bacteriologista brasileiro Carlos Chagas, durante uma campanha antimalária, na construção de linha férrea no estado de Minas Gerais, encontrou insetos de grandes dimensões que sugavam sangue. Estes insetos viviam em grande quantidade nas habitações humanas, e picavam as pessoas durante a noite preferencialmente no rosto enquanto dormiam.¹³ Carlos Chagas dissecou diversos destes insetos e encontrou inúmeros tripanossomas no intestino grosso, que chamou de "*Trypanosoma Cruzii*" em homenagem a Oswaldo Cruz. Provocou a infecção em animais de laboratório (saguís), sem ainda saber o tipo de doença, e somente dois anos após o exame de uma menina de dois anos com quadro febril, hepatoesplenomegalia e adenomegalias, chegou à conclusão final. Os parasitas, semelhantes aos encontrados na infecção experimental em saguís, foram encontrados na corrente sanguínea desta paciente, descrevendo então com detalhes a doença, que levou em homenagem o seu nome.¹³⁻¹⁵

FORMAS DE TRANSMISSÃO

Na forma clássica de transmissão, o *T. cruzi* é eliminado pelas fezes de triatomíneos após a picada para a sucção de sangue. O parasita penetra pela escarificação da pele ou mucosas e tem acesso à corrente sanguínea. Dentro das células hospedeiras se reproduz em grande quantidade provocando a lise celular e disseminação hematogênica, momento em que o parasita está evidente no sangue periférico. O ciclo se completa quando o triatomíneo se alimenta do sangue humano contaminado.¹⁶

A DC também pode ser transmitida por transfusões de sangue contaminado, ou de forma vertical da mãe para o filho, situações comuns no passado em zonas urbanas não endêmicas.¹⁷ Estas vias clássicas de contaminação, tanto a vetorial quanto a transfusional, vêm diminuindo progressivamente devido a campanhas organizadas para o controle do vetor triatomíneo e um maior rigor nos bancos de sangue. Tanto que em 2006, apesar de surtos isolados pelo país,

o Brasil recebeu da OMS o certificado de eliminação da transmissão da DC pelo vetor *Triatoma infestans*.¹⁸

Com este maior controle das formas vetoriais e transfusionais, reduzindo assim este meio de transmissão, a forma de contaminação oral tem se destacado. Atualmente a transmissão por via oral envolvendo alimentos representa a principal via de infecção humana. Há registros de surtos atribuídos a contaminação oral em todas as áreas rurais e periurbanas da América Latina.¹⁹ Em algumas áreas rurais a contaminação pode ocorrer por alimentos sólidos ou líquidos e ocorre devido à domiciliação dos vetores. Em áreas urbanas pode ocorrer por mudanças do *habitat* do vetor, mas o mais comum são os alimentos contaminados em áreas de extração. Exemplo disso é a extração do suco do fruto do açaí (*Euterpe oleracea*), onde os triatomíneos são esmagados, contaminando o alimento.²⁰⁻²⁴

Em regiões do estado do Pará, no Brasil, o açaí representa um dos principais alimentos que aquecem a economia do Estado. Faz parte da cultura alimentar da região, e por isso a grande associação do consumo deste suco e as microepidemias de DCA. Entretanto, outros alimentos podem facilmente se contaminar. Há relatos de contaminação no suco de cana-de-açúcar, na bacaba (*Oenocarpus bacaba*), e outras frutas regionais.²⁵ Na Venezuela foram descritos casos de contaminação no suco de goiaba, laranja e tangerina.²⁶

A transmissão por via oral costuma estar associada em surtos, com dois tipos de características relacionadas ao local. Em áreas urbanas, decorre principalmente do consumo de alimentos semi-industrializados como no caso de açaí, refletindo práticas ruins de manipulação do alimento. Nos surtos de áreas rurais encontramos diversos tipos de alimentos que são elaborados de forma artesanal por membros da família ou por comerciantes.

A contaminação dos alimentos representa hoje uma das preocupações principais de todos os profissionais da área da saúde e da tecnologia dos alimentos. Em recente pesquisa de Ferreira et al., utilizando técnicas de detecção de DNA do *T. cruzi*, verificaram que a metodologia era sensível em detectar a contaminação do parasita no suco do açaí. Esta metodologia não permite dizer se existe ou não potencial de contaminação do *T. cruzi* e sim fragmentos celulares do parasita nos alimentos.²⁷

Além da transmissão vetorial, classicamente descrita desde os primórdios da descoberta da doença, a infecção humana pode ocorrer por outras formas quando na ocasião de transplante de órgãos de indivíduos infectados para receptores sadios, transfusão sanguínea ou de hemoderivados, transmissão vertical quando a mãe infectada com o parasita transfere para o conceito durante a gestação, e acidentes de laboratório durante a manipulação de material infectado com *T. cruzi*.²⁸ O controle das ações de políticas públicas nos bancos de sangue tem possibilitado redução da transmissão vetorial no Brasil, assim como da transmissão por sangue e derivados.²⁹ A infecção congênita no Brasil assume baixa prevalência, na ordem de 0,02%, sendo maior no Rio Grande do Sul, o que pode ser atribuída a proximidades com países da América do Sul onde esta forma de infecção é prevalente como: Uruguai, Argentina, Chile, Paraguai e Bolívia.³⁰

EPIDEMIOLOGIA DA DCA NO BRASIL E AMÉRICA LATINA

A DC ainda é considerada como um grande problema de saúde pública tanto no Brasil como na América Latina. Nos anos de 1990, Dias e Coura estimaram que 2 a 3 milhões de pessoas estivessem contaminadas, e a incidência anual de casos relatados era de 100 casos novos por ano.³¹ Entretanto com os maiores cuidados na prevenção da transmissão vetorial, com uma vigilância e controle mais sistematizado, esta forma se reduziu substancialmente.

Entre as diversas formas de transmissão, a via oral tem se destacado nos últimos anos como a principal via, ficando a via vetorial como uma causa pouco prevalente.

Há relatos da forma aguda em todo o Brasil, e diversos países da América tais como Venezuela, Peru, Colômbia, chegando ao México e sul dos Estados Unidos. Segundo o Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2013 ocorreram o registro de 1.570 casos no Brasil, sendo 1.081 contaminados por via oral, 100 pela forma vetorial, 6 pela vertical, 372 ignoradas e 11 por outras formas. A região norte foi a com maior número (1.430 casos), sendo em 1.023 por contaminação oral.³²

A Região Norte do Brasil, que contribui com a maioria dos casos no país, têm a incidência relacionada com os meses da safra do açaí, entre agosto e novembro. (Figura 2)

Em geral nesta forma de transmissão oral os surtos ocorrem em microepidemias, muitas delas familiares. Entre 2005 e 2013 ocorreram 112 surtos envolvendo 35 municípios da região Amazônica, e na maioria deles a contaminação foi por via oral com ingestão de alimentos contaminados, principalmente o açaí, a bacaba, coquinhos, caldo de cana e outros sucos. A maioria destes surtos ocorreu nos estados do Pará (75,9%) e Amapá (12,5%), havendo alguns surtos esporádicos em Tocantins e Bahia.³² Há relatos em praticamente todos os estados brasileiros. Em 2005 foram identificados diversos casos suspeitos de DCA relacionados com a ingestão de caldo de cana em Santa Catarina. Destes, 25 casos tiveram confirmação laboratorial e cinco evoluíram para o óbito. Dez vetores infectados foram encontrados em uma palmeira próxima ao quiosque de venda de caldo de cana e um vetor contaminado no quiosque. Também foi encontrado uma gambá com quatro filhotes contaminados.³³

Na captura ativa ou passiva das espécies de triatomíneos, foram relatadas mais de 60 espécies distribuídas tanto no intradomicílio quanto no peridomicílio, em toda a extensão territorial do Brasil. Em amostras destes triatomíneos

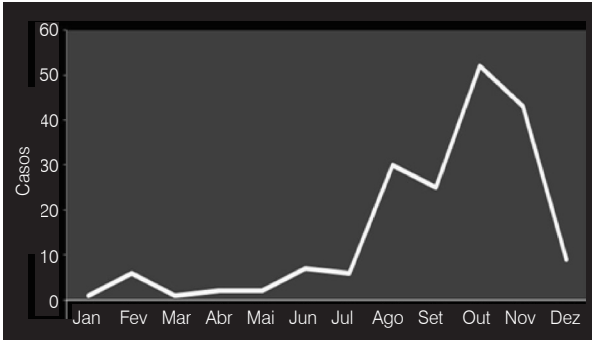


Figura 2. Distribuição mensal dos casos acumulados de DCA no município Abaetetuba - PA, 2005-2012.

capturados, a prevalência de infecção pelo *T. cruzi* foi de 2,7%, sendo as espécies mais contaminadas o *T. vitticeps* (52%), *R. robustus* (33%) e *P. lutzi* (29%).³²

ASPECTOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas são muito variáveis desde casos absolutamente assintomáticos à insuficiência cardíaca grave e choque cardiogênico, podendo evoluir para o óbito. Esta variação sintomatológica é dependente não só da resposta imune, mas também na intensidade da infecção.

A fase aguda da DC pode apresentar diversas manifestações clínicas que podem ser inespecíficas e confundidas com infecções virais. Por esta razão muitos indivíduos não são identificados.

Na forma clássica de transmissão, quando o *T. cruzi* penetra pela pele, podemos encontrar o chagoma de inoculação (sinal de Romanã) que é uma pequena formação maculonodular, eritematosa, consistente, pouco dolorosa, circundada por halo de edema elástico, com adenomegalias regionais, com lenta regressão, podendo persistir por até dois meses. Se a entrada ocorrer pela membrana da mucosa ocular, podemos encontrar edema periorbital acompanhados de conjuntivite. Entretanto o local de entrada pode ocorrer em qualquer parte do corpo susceptível a picada do barbeiro. Na Figura 3 observamos o processo inflamatório da porta de entrada por picada de triatomíneo.

Dentre os diversos sintomas se destaca a febre prolongada, sem causa etiológica comum, quase sempre acompanhada de mal estar, adinamia, cefaleia e perda do apetite. Podem ocorrer manifestações sistêmicas tais como adenomegalias e hepatoesplenomegalias de intensidades variáveis, sendo o mais comum de grau leve. Geralmente os linfonodos apresentam pequeno aumento, não aderentes, indolores e não fistulizam.

Costa et al. em avaliação clínica de 977 casos no período de 2006 a 2012 encontraram a febre persistente como o principal sintoma da fase aguda da doença.³⁴ Na Tabela 1 encontramos os principais sinais e sintomas dos pacientes com DCA por via oral.

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DA FASE AGUDA

As manifestações cardíacas da fase aguda são muito variáveis. A maioria dos pacientes é assintomática do ponto de vista cardíaco, entretanto já apresentam algum tipo de alteração no eletrocardiograma (ECG). Souza et al. avaliando as alterações eletrocardiográficas em uma série de casos verificaram que haviam as alterações no ECG mesmo em indivíduos assintomáticos.³⁵



Figura 3. Chagoma de inoculação em face e perna em moradores da região urbana de Belém - Umarizal (arquivo pessoal).

Tabela 1. Principais manifestações clínicas da DCA em 977 pacientes.³⁴

Sintomatologia	N	%
Febre persistente	847	86,6
Astenia	701	71,7
Edema de face/membros	352	36,0
Cefaleia	188	19,2
Taquicardia/arritmias	183	18,7
Hepatomegalia	173	17,7
Esplenomegalia	131	13,4
Outros	430	44,0
Assintomáticos	11	1,1

Alguns casos podem apresentar quadros variáveis de insuficiência cardíaca, e até evoluir para choque cardiogênico e morte. O aspecto clínico da miocardite chagásica aguda é muito similar à miocardite viral. O paciente pode apresentar em graus variáveis, dispneia, taquicardia, presença de terceira bulha, sopros e arritmias. A congestão pulmonar em geral é discreta pelo comprometimento concomitante do ventrículo direito.

O ECG é uma ferramenta muito útil, principalmente nos casos de comprometimento leve do coração, onde a hipótese diagnóstica está fundamentada pelo quadro febril e epidemiológico. Em avaliação de 161 pacientes consecutivos em atendimento ambulatorial com DCA, foram encontradas alterações na maioria dos pacientes. Na Tabela 2, encontram-se as principais alterações.³⁵

Estas alterações do ECG são muito comuns e apesar de inespecíficas podem em muito ajudar na triagem diagnóstica de um caso febril em área endêmica, podendo ser o primeiro indicador da doença. De características diferentes da fase crônica onde prevalece o bloqueio de ramo direito, na fase aguda as alterações da repolarização ventricular predominam em 72,6% dos pacientes. (Figura 4)

Em casos mais graves, principalmente onde a agressão miocárdica é mais intensa pode ocorrer supradesnívelamento do segmento ST, em muito parecido com os das síndromes coronárias aguda. (Figura 5).

A forma de transmissão oral é considerada de maior gravidade. Fato já observado em animais de experimentação, correlacionando a agressividade das manifestações clínicas

Tabela 2. Alterações eletrocardiográficas em pacientes na fase aguda da DC por transmissão oral.³⁵

Alterações eletrocardiográficas	N (161)	%
Alterações da repolarização ventricular	117	72,6
Sobrecarga atrial esquerda	49	30,4
Intervalo QT prolongado	36	22,3
Taquicardia sinusal	30	18,6
Bloqueios de ramo direito (1º e 2º graus)	23	14,2
Baixa voltagem do QRS	22	13,6
Sobrecarga ventricular direita	10	6,2
QRS alargado (>12ms)	8	4,9
Fibrilação atrial	6	3,7
Bloqueio atrioventricular (1º grau)	5	3,1
Zonas eletricamente inativas	4	2,4
Bloqueio de ramo direito (3º grau)	3	1,8
Flutter atrial	2	1,2
Dissociação atrioventricular	1	0,6

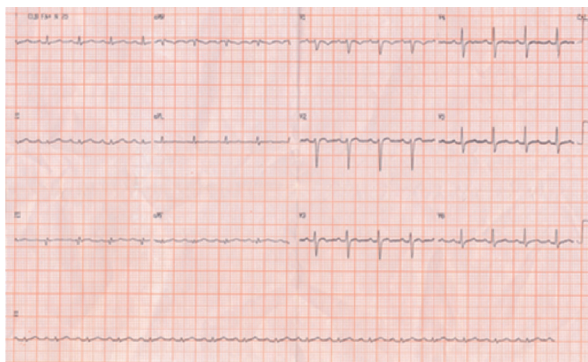


Figura 4. Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas aguda. Observar os complexos QRS de baixa voltagem e as alterações da repolarização ventricular.

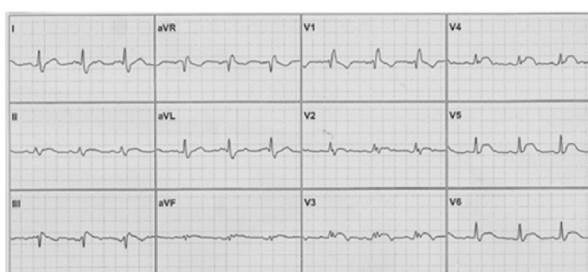


Figura 5. Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas aguda e importante comprometimento miocárdio. Observar o supra desnívelamento do segmento ST.

devido a alta carga parasitária. A miocardite pelo *T. cruzi* pode ser fatal em 3-5% dos casos e junto com a meningoencefalite representa a principal causa do óbito.³⁶

As arritmias são comuns e aparecem em mais de 30% dos pacientes. Marques et al. em avaliação de um surto por ingestão de suco de goiaba em uma escola na Venezuela, encontraram que as arritmias mais comuns foram as supra-ventriculares que ocorreram em 22% dos casos, as ventriculares em 5,8% e o bloqueio atrioventricular total em 2,9%.²⁶

O ecocardiograma pode revelar disfunção sistólica global de graus variáveis e derrame pericárdico nos casos mais graves, entretanto na maioria dos pacientes costuma ser normal. Na microepidemia descrita por Marques et al. onde o exame só foi realizado nos pacientes com alterações eletrocardiográficas, encontraram em 68% dos pacientes exame absolutamente normal, sendo que os restantes 32% apresentavam derrame pericárdico leve a moderado. Não descreveram alterações na contratilidade.²⁶

Souza et al., em um relato anatomopatológico de DCA que foi a óbito por intensa disfunção cardíaca, evidenciaram nódulos inflamatórios no trajeto das coronárias sugestivos da epicardite moliniforme ou em rosário. No estudo histológico do miocárdio encontraram intensa destruição de miócitos (Figura 6), além de cistos rotos de amastigotas (Figura 7), porém com preservação do endocárdio.³⁸ (Figura 8)

Na fase aguda já podem existir anormalidades do trato digestivo. Rassi & Rezende avaliando o esôfago e os cólons de 94 pacientes na fase aguda encontraram aperistalse em cinco e disfagia incipiente em oito pacientes, que geralmente voltaram ao normal após a fase aguda. As alterações em cólons foram mínimas.³⁹

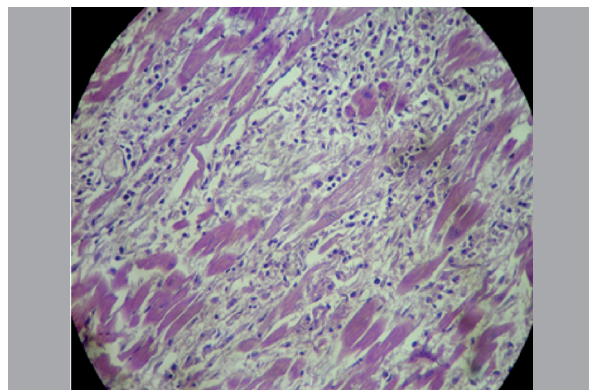


Figura 6. Miocardite chagásica aguda. Observar extensa destruição de fibras cardíacas edema e áreas de fibrose.

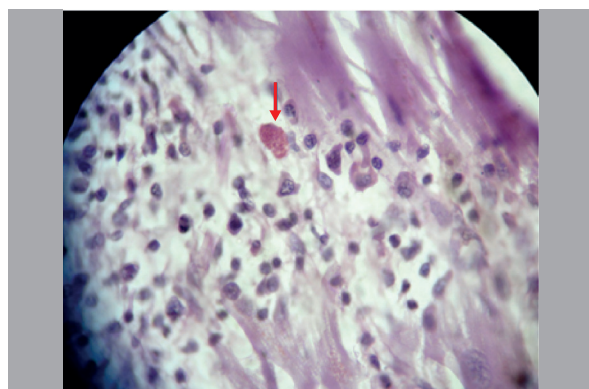


Figura 7. Ninho de amastigota no miocárdio em paciente com doença de Chagas aguda.

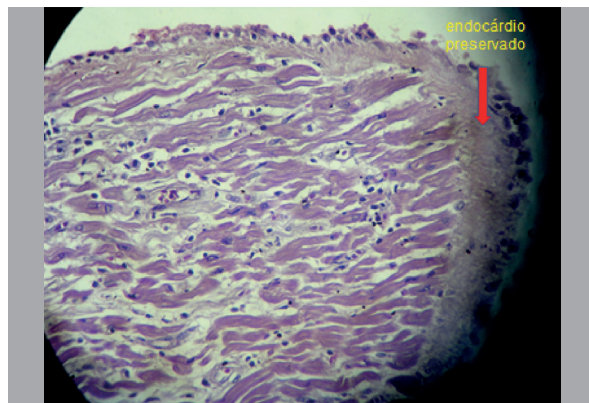


Figura 8. Miocardite chagásica. Observar intensa lesão miocárdica, com preservação do endocárdio.

As manifestações neurológicas são incomuns nos pacientes imunocompetentes, porém naqueles com algum tipo de imunodepressão a encefalite pode comprometer muito a evolução clínica. Estes pacientes podem ter abscessos granulomatosos no cérebro com comprometimento da função neurológica.⁴⁰

A meningoencefalite foi muito bem descrita por Carlos Chagas, geralmente em casos muito graves e indivíduos jovens e deve ser suspeitada nos pacientes com quadro de cefaleia, vômitos, rigidez de nuca e/ou convulsões.⁴¹

A fase aguda é usualmente seguida por um período

assintomático de tempo muito variável, denominado fase indeterminada. Durante esta fase os parasitas desaparecem da corrente sanguínea e 70 a 90% dos pacientes nunca ficam sintomáticos. Alguns pacientes entram na fase crônica por volta de 5 a 15 anos. Porém, acredita-se que na forma de contaminação oral, devido a carga parasitária ser maior, a forma crônica aparece mais precocemente.

HISTÓRIA NATURAL

A história natural da fase aguda ainda é desconhecida. Uma quantidade expressiva dos indivíduos infectados sequer procura atendimento especializado, e em muitos pacientes não é feito o diagnóstico. Além destes fatores epidemiológicos que são pontos de confusão, ainda não temos estudos sistematizados que possam trazer conclusões corretas da história natural.

Gus et al. apresentaram a evolução de oito indivíduos de um grupo de 17 pessoas acometidas por infecção chagásica aguda após 25 anos da microepidemia por contaminação oral. Oito pacientes permaneceram fiéis às avaliações e após este período nenhum apresentou sinal ou manifestação orgânica da doença.⁴² Apesar do viés no acompanhamento de menos da metade dos indivíduos, neste grupo de oito indivíduos somente um apresentava a sorologia positiva para a doença.

A descrição da história natural é muito variável, e os registros da literatura chamam atenção para as diferentes cepas do *T. cruzi*, carga parasitária, aspectos imunológicos e porta de entrada do parasita como determinantes da evolução clínica inicial da DC. Com esta mudança no cenário epidemiológico, e a transmissão oral mais frequente e mais grave ainda, pouco se sabe sobre os preditores clínicos de mortalidade na fase aguda.^{43,44}

Alguns autores referem maior mortalidade com a transmissão oral em comparação com a via clássica de transmissão vetorial, atingindo de 8 a 35% sendo descrito que 5 a 10% dos casos sintomáticos evoluem para óbito relacionados com miocardite grave ou meningocefalite, porém sem relacionar com a forma de transmissão.¹⁷ A real dimensão dessa lacuna literária precisa ainda avançar no que tange à evolução clínica do acometimento cardíaco em populações atingidas por surtos de microepidemia familiar, especialmente em regiões com predomínio desta forma de transmissão.

Em estudos experimentais, as vias de transmissão apresentam gravidades distintas, influenciando na mortalidade. Neste modelo, o aspecto inicial foi de uma infestação sistêmica grave, alta parasitemia, níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) alfa com miocardite leve e alta taxa de mortalidade quando a porta de entrada era pela mucosa da cavidade bucal, contrariamente quando a infecção foi diretamente pela via gástrica na qual a miocardite foi mais grave.⁴⁴

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ETIOLOGIA

Para o diagnóstico da fase aguda o padrão ouro é o encontro do *T. cruzi* no exame parasitológico direto. A pesquisa a fresco é a primeira alternativa, pois o procedimento é rápido e simples. O momento ideal da coleta do sangue deve ser com o paciente febril e dentro de 30 dias do início

dos sintomas. Quando esta pesquisa a fresco for negativa e o paciente com sintomas há mais de 30 dias, deve ser realizada a pesquisa por métodos de concentração pelo *Strout*, microhematócrito ou creme leucocitário, que possuem maior sensibilidade. A técnica da lâmina corada de gota espessa ou esfregaço é indicada em localizações onde existe a concomitância da malária (Amazônia Legal), apesar da menor sensibilidade.^{45,46} Caso não se encontre positividade na primeira coleta, e seja alta a suspeição, novas coletas devem ser realizadas até a confirmação e/ou desaparecimento da sintomatologia, ou feito o diagnóstico da doença febril.

Os exames sorológicos não são os melhores para o diagnóstico da fase aguda. Estão indicados quando a pesquisa do *T. cruzi* pelo método direto for negativa e ainda houver suspeita clínica. A detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG se fazem por métodos da imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI) e ensaio imunoenzimático (ELISA).^{47,48}

A detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM, não se aplica unicamente para o diagnóstico da DCA, além de ser uma técnica complexa, apresenta muitos resultados falso-positivos em diversas doenças que evoluem com febre.

Geralmente, após 12 semanas, o parasita só é detectado por métodos mais complicados que melhoram o achado parasitológico. O xenodiagnóstico e a hemocultura que apresentam positividade de 30-50%, ou métodos moleculares que analisam a reação da cadeia de polimerase (PCR) com positividade de 45-95%.⁴⁹

Em áreas endêmicas da doença, onde prevalece a transmissão oral, é também importante o diagnóstico diferencial com outras endemias febris que podem apresentar características clínicas similares à infecção pelo *T. cruzi*, principalmente a febre tifoide, calazar e diversas viroses.⁵⁰ A infecção pelo *T. cruzi* apresenta febre prolongada de até 18 dias, em geral vespertina, sendo o sinal clínico mais expressivo.⁵¹

DOENÇA DE CHAGAS EM IMUNODEPRIMIDOS

Os pacientes com algum tipo de imunodepressão, principalmente aqueles portadores de neoplasias, usuários de fármacos imunodepressores ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana podem ter um quadro agudo mais grave e exuberante, com comprometimento infeccioso intenso e lesões cardíacas mais graves. Em casos de DC crônica podem ocorrer reativação da doença com a sintomatologia de um caso agudo.

A exteriorização dos sinais clínicos de maior gravidade é evidenciada por miocardite com significante disfunção cardíaca que em geral evolui com episódios de arritmias, muitas vezes complexas, insuficiência cardíaca refratária podendo evoluir para choque cardiogênico. O comprometimento cerebral com meningoencefalite e/ou acidente vascular cerebral podem acompanhar os sintomas da infecção.⁵²

TRATAMENTO

O tratamento da fase aguda com antiparasitários deve sempre ser instituído, pois existem algumas evidências de melhor evolução clínica em relato de casos, devido a

supressão da parasitemia.^{53,54} O resultado depende de alguns fatores, principalmente a duração da infecção da fase aguda, a idade do paciente, condições clínicas e principalmente à susceptibilidade da cepa do *T. cruzi*.

Existem apenas dois medicamentos antiparasitários que podemos utilizar no tratamento específico: o benznidazol (agente derivado nitroimidazólico) e o nifurtimox (composto nitrofurânico), sendo o agente de primeira escolha o benznidazol.^{55,56}

Apesar destes fármacos serem largamente preconizados no tratamento da DCA, o nível de evidência é muito frágil. Não existe estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo mostrando a real eficácia com mudança na história natural da fase aguda.

Pinto et al. acompanharam 179 pacientes com DCA que receberam o tratamento antiparasitário e no acompanhamento de 5,6 anos houve cura sorológica em 26,3%.⁵⁷ Andrade et al. avaliaram crianças de 7 a 12 anos identificadas em um censo com anticorpos positivos para a doença de Chagas, tipificadas como tendo infecção recente e tratadas com benznidazol. Verificaram que o tratamento era seguro e a negatização pela soroconversão para os anticorpos específicos foi de 55,8%.⁵⁸

Nestes dois trabalhos pioneiros em tratamento da fase aguda não podemos concluir pela eficácia, visto que a metodologia não contemplou um grupo placebo, podendo estas alterações da melhora sorológica ser simplesmente uma evolução natural em alguns pacientes. Além disso, a definição de fase aguda, nestes dois estudos envolveu vieses de conceituação.

O benznidazol é bastante utilizado, com poucos efeitos

adversos principalmente em crianças.⁵⁹ É muito discutível o uso em gestantes, não havendo uma regulamentação na fase aguda. Parece haver uma redução do risco de transmissão vertical e menor chance de evoluir a gravidez para o aborto.

No Brasil a dosagem dos comprimidos é 100 mg e recomenda-se para os adultos a dosagem de 5 mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias, sendo a dose máxima de 300 mg/dia. Em crianças a dosagem de 5-10 mg/kg/dia e em lactentes 10 mg/kg/dia.

Nos casos de intolerância ao benznidazol pode-se utilizar o nifurtimox, que pode ser encontrado em comprimidos de 120 mg e deve ser utilizado em duas ou três tomadas diárias. Em adultos a dose é de 8-10 mg/kg/dia e em crianças de 15 mg/kg/dia.

A intolerância ao benznidazol é infrequente na fase aguda, e os efeitos adversos mais frequentes são a neuropatia e as lesões cutâneas. Podem ocorrer manifestações gastrointestinais tais como anorexia, perda de peso e principalmente vômitos. A neuropatia periférica é geralmente dose dependente e aparecendo por volta da quinta semana e costuma responder aos anticonvulsivantes. Quando ocorrem lesões cutâneas é recomendada a retirada do benznidazol e a utilização de anti-histamínicos ou corticoides.

Os efeitos colaterais do nifurtimox são muito semelhantes aos do benznidazol, porém com menos efeitos digestivos.⁶⁰

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 2014;7:317
2. Carlier Y, Dias JCP, Luquetti AO, Hontebeyrer M, Torrico F, Truysens C. Trypanosomíase americana ou maladie de Chagas. In: *Encyclopedie Médico Chirurgicale*. Paris: Elsevier; 2002. p. 8-505-A-20, 21.
3. Barrett MP, Bruchmore RJ, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ et al. The trypanosomiasis. *Lancet*. 2003; 362(9394):1469-80.
4. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Guhl F, Arriaza B, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(7):2034-9.
5. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl. 1):9-16.
6. Fernandes A, Iñiguez AM, Lima VS, Souza SM, Ferreira LF, Vicente AC, et al. Pre-Columbian Chagas disease in Brazil: Trypanosoma cruzi in the archaeological remains of a human in Peruáçu Valley, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103(5):514-6.
7. Lima VS, Iniguez AM, Otsuki K, Fernando Ferreira L, Araújo A, Vicente AC, et al. Chagas disease in ancient hunter-gatherer population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):1001-2.
8. Rothhammer F, Allison MJ, Núñez L, Standen V, Arriaza B: Chagas' disease in pre-Columbian South America. *Am J Phys Anthropol*. 1985;68(4):495-8.
9. Walsh JF, Molyneux DH, Birley MH: Deforestation: effects on vector-borne disease. *Parasitology*. 1993;106(Suppl):S55-S75.
10. Briceño-León R: Chagas disease and globalization of the Amazon. *Cad Saude Publica*. 2007;23(Suppl 1):S33-S40.
11. Miles MA. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):247-60.
12. Meneghelli UG. Miguel Dias Pimenta (1661-1715) e a história do megacólon e do megacólon chagásicos. *Arg Gastroenterol*. 1996;33(3):115-21.
13. Chagas C: Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218.
14. Prata A. Evolution of the clinical and epidemiological knowledge about Chagas disease 90 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl 1):81-8.
15. de Lana M, Chiari CA, Chiari E, Morel CM, Gonçalves AM, Romanha AJ. Characterization of two isolates of Trypanosoma cruzi obtained from the patient Berenice, the first human case of Chagas' disease described by Carlos Chagas in 1909. *Parasitol Res*. 1996;82(3):257-60.
16. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):565-9.
17. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
18. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(2 supl 3):1-48.
19. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):845-52.
20. Shaw J, Lainson R, Fraiha H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saude Publica*. 1969;3(2):153-7.
21. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS,

- Barone AA, Dias JC et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(5):351-7.
22. Beltrão HB, Cerroni MP, Freitas DR, Pinto AY, Valente VC, Valente AS, et al. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Para State, Brazil, in 2007. *Trop Doct*. 2009;39(4):231-2.
23. Dias JP, Bastos C, Araújo E, Mascarenhas AV, Martins Netto E, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:296-300.
24. Cavalcanti LPG, Rolim DB, Pires Neto RJ, et al. Microepidemics of acute Chagas' disease by oral transmission in Ceará. *Cad Saude Colet*. 2009;17:911-21.
25. Alarcón de Noya B, Diaz- Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1308-15.
26. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):249-54.
27. Ferreira RT, Melandre AM, Cabral ML, Branquinho MR, Cardarelli Leite P. Extraction of *Trypanosoma cruzi* DNA from food: a contribution to the elucidation of acute Chagas disease outbreaks. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(2):190-5.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Boletim Epidemiológico*. 2015;46(21).
29. Silveira AC. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(sup2):122-4.
30. Villela MM, Souza JM, Melo Vde P, Dias JC. Avaliação do Programa de Controle da Doença de Chagas em relação à presença de *Panstrongylus megistus* na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(4):907-17.
31. Dias JCP, Coura JR. Epidemiologia. In: __ (Eds.). Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997. p. 33-66.
32. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saude. 2015;46(21).
33. Ianni BM, Mady C. Como era gostoso o meu caldo de cana... *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(6):379-81.
34. Costa EDG, Santos SOD, Soyo-Milano M, et al. Chagas disease surveillance is possible in the Brazilian Amazon: The Para state experience. *Trop Med Int Health*. 2015;20(sup 1):338.
35. Souza, DSM, Almeida AJB, Costa FA, et al. O eletrocardiograma na fase aguda da Doença de Chagas por transmissão oral. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(2):127-30.
36. Vazquez BP, Vazquez TP, Miguel CB, Rodrigues WF, Mendes MT, de Oliveira CJ, et al. Inflammatory responses and intestinal injury development during acute *Trypanosoma cruzi* infection are associated with the parasite load. *Parasit Vectors*. 2015;8:206.
37. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Belfari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):pii:e674.
38. Souza S, Araújo MT, Garcez PdaS, Furtado JC, Figueiredo MT, Povoa RM. Aspectos anatomopatológicos da miocardite chagásica aguda por transmissão oral. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):77-80.
39. Rassi A, Rezende JM. Estudo clínico-radiológico do esôfago e dos cólons na fase aguda da doença de Chagas com relato de três casos de remissão espontânea de aperistalse do esôfago do grupo I. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):70-5.
40. Py MO. Neurologic manifestations of Chagas disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(6):536-42.
41. Chagas C. Tripanosomíase americana: forma aguda da moléstia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1916;8:37-60.
42. Gus I, Molon ME, Bueno AP. Doença de Chagas- Revisão de 8 casos de miocardite chagásica: 25 anos após. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60(2):99-101.
43. Dias GB, Gruending AP, Araújo SM, Gomes ML, Toledo MJ. Evolution of infection in mice inoculated by the oral route with different developmental forms of *Trypanosoma cruzi* I and II. *Exp Parasitol*. 2013;135(3):511-7.
44. Barreto-de-Albuquerque J, Silva-dos-Santos D, Pérez AR, Berbert LR, de Santana-van-Vliet E, Farias-de-Oliveira DA, et al. *Trypanosoma cruzi* Infection through the Oral Route Promotes a Severe Infection in Mice: New Disease Form from an Old Infection? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):e0003849.
45. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z; Andrade Z.; Barral-Netto M (org.), *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 344-348, 2000.
46. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
47. Cerisola JA, Fataha Chaben M, Lazari JO. Test de hemaglutinação para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Prensa Med Argent*. 1962;49:1761-7.
48. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas disease. *Lancet*. 1975; 305(7904):426-8.
49. Portela-Lindoso A, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. *Rev Saude Publica*. 2003;37:107-15.
50. Organização Panamericana de Saúde, Organização Mundial de Saúde, PANAF-TOSA-VP. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PANAF-TOSA-VP/OPAS/OMS; 2009.
51. DIAS, JCP et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2016. *Epidemiol. Serv. Saúde* v. 24, n. 1,
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico: Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-Infecção *Trypanosoma cruzi*-Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
53. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):641-5.
54. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014; 370:1899-908.
55. Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996; 348(9039):1407-13.
56. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(7):e488.
57. Pinto AY, Valente Vda C, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, et al. Clinical Follow-Up of Responses to Treatment with Benznidazole in Amazon: A Cohort Study of Acute Chagas Disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64450.
58. de Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996; 348(9039):1407-13.
59. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López- Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4896-9.
60. Fragata Filho AA, da Silva MA, Boainain E. Ethiological treatment of acute and chronic Chagas' heart disease. *São Paulo Med J*. 1995;113(2):867-72.