



Avaliação panorâmica da doença de chagas na América Latina

Panoramic evaluation of chagas disease in Latin America

Marcelo Matos dos Santos^{1*}, Durval Lúcio Rodrigues Passos¹,

Lucas Cotrim de Abreu Souza¹, Danielle Oliveira dos Anjos¹

¹ Faculdade Santo Agostinho de Itabuna, FASAI, Itabuna, Bahia, Brasil.

*Autor correspondente: Marcelo Matos dos Santos, acadêmico de medicina, – 97santosmarcelo@gmail.com, Faculdade Santo Agostinho, Rua São Sebastião, Travessa Quarta, bairro Fátima, 56, Itabuna-BA, CEP- 45604136.

RESUMO

O presente trabalho evidencia os aspectos epidemiológicos, diagnósticos e tratamentos mais importantes da Doença de Chagas na América Latina, especialmente no Brasil. Embora descrita em 1909 pelo pesquisador Carlos Chagas, ainda representa uma doença recorrente, negligenciada e subnotificada. Esta afecção é conhecida como Tripanossomíase Americana, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, tendo predileção pelos sistemas cardiovascular e digestivo. Na fase aguda, é caracterizado por um amplo espectro clínico, podendo o hospedeiro apresentar febre, cefaleia, edema, apatia, astenia, linfadenite, hepatoesplenomegalia, chagoma de inoculação e edema bipalpebral unilateral. Na fase crônica, esse protozoário pode permanecer por décadas no organismo, resultando em cardiomegalia, insuficiência cardíaca, assim como megaesôfago e megacólon. A transmissão pode ser via vetorial (clássica), transfusão sanguínea, transmissão congênita, transplante de órgãos, acidentes de laboratório, ou mesmo via oral, a partir da cana de açúcar e açaí, sendo esta a via mais incidente nos últimos anos. O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de como ocorre o contágio juntamente com o mecanismo fisiopatológico envolvido na aquisição da doença de Chagas. Além disso, também permitiu um norteamento acerca dos principais pilares de tratamento, não só na fase aguda como também na fase crônica, sendo ações voltadas principalmente para regiões endêmicas desta afecção.

Palavras-chave: Doença de Chagas; aspectos epidemiológicos; ações de tratamento e controle

ABSTRACT

The present research shows the most important epidemiological aspects of Chagas Disease in Latin America, especially in Brazil. Although described in 1909 by researcher Carlos Chagas, it still represents a recurrent, neglected and underreported disease. This condition is known as American Trypanosomiasis, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, with a predilection for the cardiovascular and digestive systems. In the acute phase, it is characterized by a wide clinical spectrum, and the host may present with fever, headache, edema, apathy, asthenia, lymphadenitis, hepatosplenomegaly, inoculation chagoma and unilateral bipalpebral edema. In the chronic phase, this protozoan can remain in the body for decades, resulting in cardiomegaly, heart failure, as well as megaesophagus and megacolon. Transmission can be vectorial (classical), blood transfusion, congenital transmission, organ transplantation, laboratory accidents, or even orally, from sugar cane and açai, which is the most frequent route in recent years. The development of the present study made it possible to analyze how the contagion occurs together with the pathophysiological mechanism involved in the acquisition of Chagas disease. In addition, it also allowed guidance on the main pillars of treatment, not only in the acute phase but also in the chronic phase, with actions aimed mainly at endemic regions of this condition.

Keywords: Chagas disease; epidemiological aspects; treatment and control actions

Introdução

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana ou mal de Chagas, foi descoberta e descrita pela primeira vez pelo médico e cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, em 1909. É a infecção causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitida por insetos hematológicos (hemípteros reduvídeos da família Triatominae), tendo como vetor o *Triatoma infestans* (barbeiro) (BERN, 2020).

Entre 1909 e 1912, Chagas descreveu uma nova enfermidade, seu agente etiológico, seus reservatórios naturais e seu transmissor, fato que lhe rendeu, em 1912, o prêmio Schaudinn, concedido pelo Instituto de Moléstias Tropicais de Hamburgo, Alemanha (CHAGAS FILHO, 1968).

Os dados epidemiológicos mais recentes demonstram que a doença de Chagas continua sendo considerada problema de saúde pública, tendo como áreas endêmicas a América do Sul e a Central. (WHO, 2015).

Na América Latina, a doença de Chagas apresenta o quarto maior impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias nas faixas etárias maiores de 45 anos, atrás apenas das doenças respiratórias, diarreias e pessoas acometidas pelo vírus da imunodeficiência humana. (SCHMUNIS, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 8 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, sendo que a maior parte reside em áreas endêmicas de 21 países da América Latina. A mortalidade vinculada a doença é superior às 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 infecção (WHO, 2017).

No Brasil, a área com risco de transmissão vetorial da doença de Chagas, conhecida no final dos anos 70, incluía 18 estados com mais de 2.200 municípios, nos quais se comprovou a presença de triatomíneos domiciliados. A região amazônica estava excluída dessa área de risco em virtude da ausência de vetores domiciliados. Ações de controle químico focalizadas nas populações de *Triatoma infestans* foram instituídas a partir de 1975 e mantidas com regularidade, levando a uma expressiva redução da presença dessa espécie nos domicílios e conseqüentemente reduzindo a transmissão do *Trypanosoma cruzi* ao ser humano. (WHO, 2017)

De acordo com o Ministério da Saúde, a região norte foi a mais afetada pela afecção, sendo 85% dos casos no Pará, entre 2007-2016, casos estes relacionados ao contágio através via oral (açaí e cana de açúcar contaminados). A taxa de mortalidade entre 2014 e 2015 não sofreu variação expressiva na região centro-oeste. O Distrito Federal possui a segunda maior taxa de mortalidade do centro-oeste, com 6.56 mortes por 100 mil habitantes, estando atrás do Goiás, com 11,21 mortes por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Material e Métodos

Trata-se de um estudo bibliográfico, descritivo, cujo método utilizado foi a revisão integrativa da literatura. Os descritores utilizados foram “Doença de Chagas/fisiopatologia, Cardiomiopatia chagásica/tratamento e *Trypanosoma cruzi*”.

Como critérios de inclusão foram considerados somente trabalhos das bases de dados LILACS, SCIELO, MEDLINE e estudos realizados pela Fundação Oswaldo Cruz no período de 2012 a 2022. Os critérios de exclusão foram pacientes gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e questões relacionadas à doação de órgãos de pessoas afetadas pela doença de Chagas.

A busca apresentou 36 publicações, das quais 05 foram descartadas e 31 foram selecionadas para a próxima etapa: organização e análise reflexiva de seus resultados.

Resultados e Discussão

FISIOPATOLOGIA

A ocorrência da forma de transmissão clássica da doença (vetorial) depende de três fatores básicos: a) presença do *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença, b) triatomíneos domiciliados, c) hospedeiros humanos e outros animais vivendo em ambiente domiciliar. Esse tipo de transmissão ocorre em cerca de 80% das infecções e está diretamente relacionado a fatores humanos e socioeconômicos, tais como a qualidade da habitação (casas de pau a pique), a ação do ser humano sobre o ambiente e as migrações humanas (GURGEL-GONÇALVES ET AL, 2021).

Além da transmissão vetorial, ainda há outras formas de contágio da doença de Chagas, tais como a transmissão via oral (caldo de cana de açúcar e açaí), sangue (hemoderivados, transplantes, acidente com material biológico), vertical (intraútero e periparto) ou até acidental (contato da pele ferida ou mucosa com material contaminado, principalmente fezes do inseto) (MILES MA, 2010).

É também calculada uma proporção de 10 a 40%, entre os infectados, aqueles que já têm ou que terão cardiopatia crônica, sendo que deste total pelo menos 10% apresentarão forma grave que será provavelmente a causa principal de óbito. Nos dias de hoje, é prevalente em populações rurais, onde encontram-se milhares de insetos vetores nas moradias de madeira e barro e estima-se que haja cerca de 12 a 14 milhões de pessoas infectadas na América Latina, 300.000 casos novos por ano, com dois a três milhões de pacientes com complicações crônicas da moléstia, atingindo 21.000 óbitos/ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Há três fases distintas da doença: a aguda, a indeterminada e a crônica. A fase aguda é na maioria das vezes assintomática (90% dos casos) ou oligossintomática, podendo ter febre, linfadenopatia generalizada, exantema, chagoma de inoculação (na região cutânea onde o triatomíneo inoculou), sinal de romanã (edema bipalpebral unilateral), adenomegalia ou hepatoesplenomegalia, sendo marcada pelos amastigotas nos músculos estriados. A forma indeterminada ocorre entre a fase aguda e a crônica, não há sintomas e nem lesões típicas, podendo durar vários anos nesta fase (LANA M, 2012).

No entanto, a forma crônica é grave, com predileção pelos sistemas cardíaco (lesões de plexo nervoso no músculo cardíaco e até cardiomegalia em 25-30% dos sintomáticos) e digestivo (megaesôfago e megacólon em 5-10% dos casos) (MILES MA, 2010).

O período de incubação é variável (3-40 dias), sendo menor quando o contágio é via oral (Chagas agudo), tendo o barbeiro um tropismo por células do sistema fagocítico mononuclear, musculoesqueléticas e cardíacas. (LANA M, 2012).

A doença de Chagas provoca alterações clássicas no eletrocardiograma, como bradicardia, bloqueio atrioventricular total, extrassístoles polifocais, bloqueio de ramo direito e até bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. As alterações do trato gastrointestinal também podem incidir, como o megaesôfago (disfagia e empachamento pós-prandiais, vômitos tardios) e o megacólon (obstipação progressiva, refratário ao uso de laxantes, volvo intestinal) (DE LA ROSA ET AL., 2018).

Ciclo de vida do *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* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O parasita possui um complexo ciclo biológico, o qual envolve um hospedeiro invertebrado e outro vertebrado e apresenta três formas distintas. A epimastigota, cujo cinetoplasto está localizado anteriormente ao núcleo, prolifera-se de modo extracelular no intestino do triatomíneo. Essa forma não é infectiva, sendo usada para ensaios. A amastigota, que é proliferativa intracelular, dissemina-se no sistema cardíaco e digestório, ou seja, nas células cardíacas e intestinais. A tripomastigota, cujo cinetoplasto está localizado posterior ao núcleo, é infectiva e encontrada na ampola retal do triatomíneo. Além disso, não é proliferativa. (WHO, 2017).

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 (barbeiro, chupança, fincão ou bicudo). O parasita sofre multiplicação extracelular no hospedeiro intermediário e intracelular no hospedeiro definitivo. O hospedeiro intermediário é responsável pela transmissão vetorial a humanos. (FERNANDES & ANDREWS, 2012).

O *T. Cruzii* pode penetrar na célula por 3 vias: independente da forma que entrou, vai formar um vacúolo e depois vai ser degradado, depois se prolifera no citoplasma. A forma desse vacúolo é a tripomastiga, vai produzir proteínas para ter a lise desse vacúolo, sendo assim, os amastigotas vão se proliferar no citoplasma. Esse vacúolo vai ser formado tanto com a membrana do hospedeiro como a do próprio vacúolo. Pode entrar por um processo dependente dos filamentos de actina, sendo típico de fagocitose, englobando a célula. Uma outra via é a dependente de lisossoma, que aumenta o cálcio, recruta o lisossoma. Ainda há a via dependente de PIP3 (fosfatidilinositol trifosfato), ele é recrutado, invagina e forma vacúolo (LANA M, 2012).

Parte significativa do *T. cruzi* irá aderir à célula hospedeira pelo flagelo. Adesão é vista como o reconhecimento das moléculas que estão na membrana do parasito e também das que estão na membrana do hospedeiro. A via de sinalização vai aumentar o cálcio citosólico, permitindo que o *T. cruzi* seja internalizado/englobado pela célula. (LANA M, 2012)

Além disso, há moléculas que estão na membrana do parasito e outras que vão ser secretadas na hora, como por exemplo a transialidase, que é uma enzima presente nos tripomastigotas sanguícolas, que vai remover o ácido cilíaco da célula hospedeira, depois vai se recobrir e fazer a infecção. Se a tripomastigota não tiver essa enzima a infecção será ineficaz. (MILES MA, 2010)

Invasão pelo *Trypanosoma cruzi*

O *Trypanosoma cruzi* é um agente infeccioso, ao entrar no corpo produz uma resposta inflamatória a partir desse primeiro momento de contato. Essa resposta inflamatória aguda gera alterações vasculares (aumenta o fluxo sanguíneo, ocasionando vasodilatação) e celulares (principalmente neutrófilos). (AMORIM, 2021)

Acrescenta-se ainda, aumento na permeabilidade vascular, saindo proteínas plasmáticas (líquido) do vaso para o interstício (exsudato inflamatório), gerando um edema, como o chagoma de inoculação e o sinal de romanã, por exemplo. Quando tem essa resposta inflamatória inicial, ocorre um estímulo persistente do *T. cruzi* para entrar na célula, e estapoderá se adaptar (inflamação crônica). A adaptação de células cardíacas gerará hipertrofia (aumento do tamanho da célula), que a longo prazo poderá gerar doença crônica e até morte (BERN C, 2020).

Cargas hemodinâmicas crescentes facilitam a hipertrofia do coração por adaptação, sendo que a partir do suprimento sanguíneo insuficiente para demanda, o músculo sofre lesão irreversível e morte celular (necrose), que se baseia na lise celular, liberando muito conteúdo no citoplasma, provocando liberação de citocinas, podendo gerar futuras lesões. (LANA M, 2012)

ANÁLISE PANORÂMICA DOS RESULTADOS

Tabela 01 - Casos confirmados segundo Unidade Federativa de notificação no período de 2014 a 2020 no Brasil.

ESTADO	Casos confirmados
Brasil	2.126
Rondônia	4
Acre	61
Amazonas	96
Roraima	4
Pará	1.717
Amapá	111
Tocantins	31
Maranhão	40
Piauí	1
Rio Grande do Norte	11
Paraíba	3
Pernambuco	29
Bahia	1
Minas Gerais	1
Rio de Janeiro	3
São Paulo	4
Rio Grande do Sul	1
Mato Grosso	5
Distrito Federal	3

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. (2014-2020)

Segundo os dados do Ministério da Saúde, pode-se perceber que há maior incidência da Doença de Chagas nos seguintes Estados em ordem decrescente no período de 2014 a 2020: Pará, com 80,76%; Amapá, com 5,22%; Amazonas, 4,5%, e o Acre com 2,86%, proporções estas calculadas pelos dados da tabela 01. Os Estados com menor incidência foram Rio Grande do Sul, Bahia, Minas Gerais e Piauí, com apenas 01 caso em cada estado.

Dessa forma, é evidente que a região Norte é a mais acometida pela Doença de Chagas, o que se deve não só às condições de vida da população, como também aos seus hábitos alimentares.

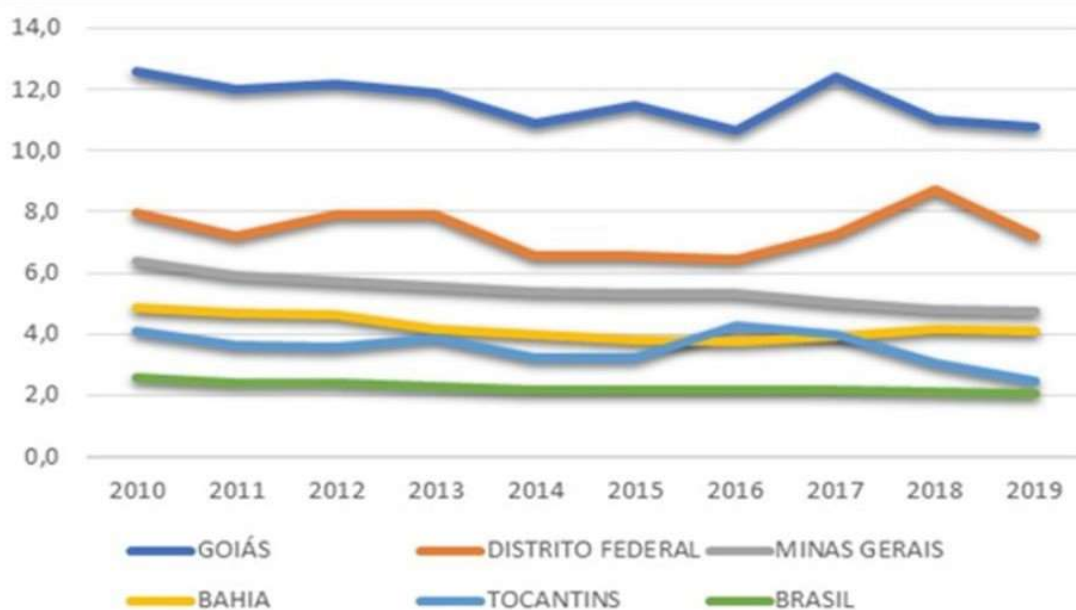
Tabela 02 - Distribuição do número de casos mensal de Doença de Chagas em 16 municípios do estado do Amazonas (Brasil) no período entre 2004 e 2014.

MUNICÍPIOS	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	TOTAL
Anamã	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Apuí	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	4
Autazes	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Barcelos	1	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	4	9
Carauari	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	12	14
Coari	0	0	2	23	0	2	0	0	0	0	1	0	28
Eirunepé	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Juruá	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Jutaí	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Manacapuru	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Manaus	0	1	1	1	9	1	1	2	1	1	1	0	19
Nova Olinda do Norte	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Santa Isabel do Rio Negro	5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	9	16
Stº Antônio do Içá	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Tabatinga	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Tonantins	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	7	3	5	27	11	4	5	5	2	2	4	25	100

Fonte: Ministério da Saúde (2014).

No período de 2004 a 2014 foram identificados 100 casos da Doença de Chagas no Estado do Amazonas em 16 dos 62 municípios, conforme dados disponibilizados pela Fundação de Vigilância em Saúde- FVS/AM, conforme tabela 02.

Figura 01 – Taxa de mortalidade por Doença de Chagas mais elevadas nos Estados brasileiros, Brasil, 2010 a 2019.



Fonte: Ministério da Saúde, Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE). Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.

Na análise segundo a macrorregião de saúde, observou-se que, no período de 2010 a 2019, esse agravo concentrou-se no Centro-Norte, Leste e Oeste. A macrorregião Centro-Norte, apresentou a maior taxa de mortalidade, sinalizando o risco elevado desse território (SIMIONI et al., 2019).

O Nordeste é a região mais atingida no Brasil, constando a Bahia o Estado mais afetado, tendo o maior número de contaminados, sendo esta enfermidade bastante significativa, com média anual de 624 óbitos no período de 2008 a 2017.

A taxa de mortalidade é historicamente expressiva, sendo atualmente a quarta maior entre as unidades federativas, ficando atrás somente dos Estados de Goiás, Minas Gerais e do Distrito Federal (SIMIONI et al., 2019).

O padrão de mortalidade causado pela doença tem relação com a intensidade da infecção, da região geográfica, do biotipo, da linhagem do protozoário e do estado de saúde de seu hospedeiro. Tecnicamente, os desafios do combate à doença estão em sua propagação, que atingem maiores áreas, usando o crescimento populacional com a tendência de se espalhar (BRASIL, 2021).

De acordo com o Boletim Epidemiológico do ano de 2021, as regiões com maior incidência da doença de Chagas, no estado da Bahia, são Barreiras, Boquira, Caetitê, Guanambi, Ibotrama, Irecê, Santa Maria da Vitória e Senhor do Bonfim (BRASIL, 2021).

Na região metropolitana de Salvador, os municípios de Camaçari, Candeias, Dias d' Avila, Itaparica, Lauro de Freitas, Madre de Deus e outras cidades vizinhas foram verificados que o desmatamento poderia favorecer para a proliferação e ocorrência de triatomíneos nas residências, o desmatamento ocorrido naquela região foi uma justificativa para o aumento (BRASIL, 2021).

Entre os anos de 2008 a 2018, verificou-se que no Estado da Bahia, os indivíduos do sexo masculino obtiveram um número maior na taxa de mortalidade. Entre este período foram identificados cerca 4127 óbitos ocorrido no sexo masculino, e cerca 2729 óbitos no sexo feminino. Neste mesmo estudo foram observados que os indivíduos com baixo grau de escolaridade apresentaram uma maior tendência na taxa de mortalidade, esses fatores podem estar correlacionados as questões financeiras (AMORIM, 2021).

Aproximadamente 99,52% dos municípios da Bahia possuem pelo menos

um caso confirmado de doença de chagas, e dentre esses municípios foram observados através de uma revisão de literatura que as cidades de Livramento de Nossa Senhora e Salvador apresentaram uma das maiores taxas de prevalência (MIRANDA ET AL., 2017)

Entre os anos de 2015 a 2019, foi feito um estudo descritivo transversal, os dados informativos foram retirados no DATASUS, e foi concluído que neste período foram registrados cerca 13,4% óbitos na Bahia, o que corresponde a cerca de 0,7%, dentre desta taxa óbito o sexo masculino teve um predomínio de 58,3%, e 57% era da cor parda. (BRASIL, 2021).

No que se refere à faixa etária, as idades de 70 a 79 anos apresentaram a maior mortalidade, salientando que neste estudo a região Leste do Estado da Bahia e os municípios de Salvador e Santo Antônio de Jesus apresentaram os maiores índices de casos (MOURA; MOURA; OLIVEIRA, 2021).

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico na fase aguda pode-se realizar o exame a fresco, esfregaço ou gota espessa, que são testes parasitológicos diretos realizados por meio da visualização em microscópio de formas tripomastigotas no sangue do paciente, sendo o exame a fresco o método de escolha. Há também exames gerais, como hemograma com linfocitose na fase aguda e distensão colônica em raios X, cardiomegalia, alargamento mediastinal e ECG com bloqueio de ramo e extrassístoles na fase crônica (WHO, 2017).

Os métodos mais específicos para a fase aguda ao diagnóstico são 7 ou mais dias de febre persistente + 1 ou mais dos sinais: edema de face ou membros, exantema, esplenomegalia, manifestações hemorrágicas, adenomegalia, hepatomegalia, sinal de romanã, cardiopatia aguda (sinais de ICC, taquicardia) (WHO, 2017).

Para a fase crônica o padrão ouro no diagnóstico implica na busca por anticorpos anti-*T. cruzi* em dois ou três métodos diferentes positivos: ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), imunofluorescência e a hemaglutinação (MILES MA, 2010).

TRATAMENTO

O controle da doença é de suma importância principalmente nas áreas endêmicas, visando evitar as comorbidades digestivas e cardíacas, como o megacólon e insuficiência cardíaca. Nesse viés, em regiões com transmissão vetorial da doença deve-se controlar o vetor e avaliar cuidadosamente os casos crônicos. Nas regiões com risco de surtos agudos (como na Amazônia legal) deve-se detectar os casos agudos e tratá-los. (BRASIL, 2017)

O tratamento será definido de acordo com a fase clínica em que está o paciente, sendo que a eficácia da terapêutica específica da doença de Chagas parece melhor estabelecida na fase aguda, entretanto, na fase crônica os resultados são insatisfatórios. (BRASIL, 2017)

Tratamento da forma aguda

A quimioterapia específica para a doença de Chagas é realizada com o benznidazol (Bz) e o nifurtimox (Nfx), sendo as únicas alternativas disponíveis - e insatisfatórias - para o tratamento há mais de quatro décadas (HALL e WILKINSON, 2011)

Os resultados de diferentes estudos clínicos usando Bz ou Nfx têm demonstrado que quanto mais cedo o diagnóstico é feito e o tratamento específico iniciado, maiores são as chances de se obter a cura parasitológica (HALL e WILKINSON 2011)

Por outro lado, compostos triazólicos de gerações mais recentes, como o D0870, o albaconazol, o TAK-187, o posaconazol e o ravuconazol, com potente e seletiva ação anti-*T. cruzi*, além de propriedades farmacocinéticas favoráveis no homem (amplo volume de distribuição e longa meia vida plasmática), foram capazes de induzir distintos níveis de cura parasitológica em vários modelos animais em ambas as fases da doença, aguda e crônica (BRASIL, 2021).

Para o tratamento da fase aguda no Brasil, utiliza-se o Benznidazol (Rochagan), um derivado do 2-nitroimidazol, que atua como um antiparasitário com atividade específica *in vitro* e *in vivo* contra o *Trypanosoma cruzi*, embora seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado (BRASIL, 2021).

Evidências recentes indicam que o Benznidazol age por meio de radicais

livres nitrogenados produzidos por nitro-redutases humanas que induzem modificações covalentes de macromoléculas. Esses radicais livres podem danificar o DNA do parasito e exercem efeito inibitório na síntese de proteínas e na síntese do ácido ribonucleico em células de *T. Cruzi* (WHO, 2017).

Quanto à farmacocinética, a absorção por via digestiva é rápida e praticamente total. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 2 a 4 horas. O tempo de meia-vida de eliminação plasmática ($t_{1/2\beta}$) é de 12 horas aproximadamente. O medicamento encontra-se no organismo principalmente sob a forma inalterada, sendo os metabólitos rapidamente eliminados pela urina e pelas fezes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Dentre os efeitos adversos, destacam-se com frequência o rash cutâneo (30-44%), parestesias (10,3%), artralgias (8,1%) e intolerância gastrointestinal (13,3%), muitos pacientes abandonam seu uso. Por isso, descobrir a doença na fase aguda, para uma maior chance de sucesso do tratamento, porém, o problema é que esta fase muitas vezes é assintomática, passando despercebida e evoluindo para a forma crônica, na qual o tratamento é apenas paliativo (WHO, 2017).

Já o Nifurtimox, um derivado nitrofurano, produzido pela Bayer sob a marca Lampit®, é um fármaco que possui o grupo nitro (NO₂) o qual é reduzido ao grupo amino (-NH₂) pela ação de enzimas do tipo nitroredutases, que atuam especificamente em sistemas moleculares do tipo R-NO₂. Este processo iniciado pela reação catalisada pela NADPH citocrome P450 redutase leva a formação de um intermediário nitro radicalar (R-NO₂-) com subsequente formação de hidroxilamina (R-NHOH) (LANA M, 2012).

As evidências para o uso de nifurtimox são menores, entretanto esse medicamento pode ser uma alternativa no caso de não tolerância ao benzonidazol e possui frequência de eventos adversos de 85%, sendo os mais incidentes a intolerância gastrointestinal (61%), eventos reumatológicos como artralgias (33%) e acometimento dermatológico (15%) (BRASIL, 2017).

Pelo pequeno número de publicações avaliando o uso do nifurtimox, menor disponibilidade no país e maior ocorrência de eventos adversos, seu uso não é recomendado. Contudo, ele pode ser considerado nos casos com expectativa de maior benefício, como crianças, adolescentes e adultos jovens

com infecção recente e intolerância ao benznidazol (EDWARDS e MONTGOMERY, 2021).

A terapêutica com o nifurtimox é realizada por meio de comprimidos de 120 mg. É utilizado na dose de 15 mg/kg/dia em crianças e na dose de 10 mg/kg/dia em adultos. O medicamento é usado em três doses diárias, por 60 dias. Além disso, o tratamento com nifurtimox, quando recomendado, deve ser realizado em serviços especializados, fora do âmbito da Atenção Primária a Saúde com avaliação periódica durante o tratamento e atenção especial aos eventos adversos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

Tratamento da forma crônica

Apesar do tratamento na fase aguda resultar em altos índices de cura, a doença de Chagas, por ser uma doença de evolução silenciosa, é geralmente diagnosticada quando o indivíduo está na fase crônica. Não há tratamento eficaz para os indivíduos que se encontram nessa fase, que é a mais prevalente, tanto em áreas endêmicas quanto não-endêmicas. Todos os estudos clínicos publicados mostram que o tratamento com Nfx ou Bz apresenta uma baixa eficácia entre os pacientes crônicos tratados durante essa fase, com taxas de cura variáveis, mas nunca superiores a 19,1% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Na fase crônica as medidas sintomáticas têm importância, como o uso de antiarrítmicos (na insuficiência cardíaca), próteses esofágicas, dieta rica em fibras para o intestino, sendo que crianças em fase crônica podem ser tratadas com a droga antiparasitária (BOQUETE, 2019).

Um estudo clínico randomizado realizado em 77 adultos na fase crônica, comparando o benznidazol (5m/kg/dia por 30 dias) com o nifurtimox (5m/kg/dia por 30 dias) e o placebo, indicou positividade de 1,8% em xenodiagnóstico realizado 12 meses após o final do tratamento em pacientes recebendo benznidazol comparado a 34,3% dos pacientes recebendo placebo (COURA ET AL., 2008).

Numa revisão com meta-análise incluindo 9 estudos com pacientes crônicos, 3 clínicos e 6 observacionais, comparando o benznidazol com placebo ou com ausência de tratamento, mostraram um efeito benéfico do tratamento

com benznidazol, aumentando 18 vezes a probabilidade de resposta terapêutica (Perez et al., 2009)

Pacientes adultos crônicos tratados com benznidazol e acompanhados por períodos de tempo de 10 a 20 anos mostraram taxas de negatização da sorologia entre 8% e 40% (MORETTI E, 1987).

Alguns estudos observacionais ainda forneceram evidências de que pacientes crônicos tratados com benznidazol, apesar de não apresentarem cura parasitológica, mostraram uma redução significativa da ocorrência de alterações eletrocardiográficas e uma redução da progressão da doença (WHO, 2017).

Conclusão

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de como ocorre o contágio juntamente com o mecanismo fisiopatológico envolvido na aquisição da doença de Chagas. Além disso, também permitiu um norteamento acerca dos principais pilares de tratamento, não só na fase aguda como também na fase crônica, principalmente para regiões endêmicas desta afecção.

Ao fazer uma ampla revisão de literatura, verificou-se que o principal mecanismo de transmissão da doença de Chagas é a vetorial por meio da picada do barbeiro *Triatoma infestans*, todavia, o contágio por via oral (caldo de cana de açúcar e açai) tem aumentado. Nesse viés, o principal medicamento proposto continua a ser o Rochagan (Benzonidazol), utilizado durante a fase aguda. Entretanto, observou-se muitos casos de abandono do tratamento, devido aos efeitos adversos, como fraqueza muscular, formigamento, rash cutâneo e até prurido.

Nesse íterim, é importante desenvolver informações a respeito da etiologia, quadro clínico, tratamento e principalmente sobre prevenção, especialmente para as populações carentes do país, para que saibam identificar um caso suspeito e notificar os serviços de saúde. Além disso, é de suma importância que os serviços territorializados de saúde (Unidades Básicas de Saúde) aumentem a população adscrita nos seus serviços e ampliem a gama de visitas domiciliares, visando controlar a transmissão vetorial rotineira, avaliar

cautelosamente os casos crônicos (abordar alterações cardiodigestivas), identificar e tratar precocemente os casos agudos.

Dessa forma, a utilização de recursos informativos (propagandas, panfletos, cartazes com linguagem simples e direta, palestras) permite principalmente à população carente um maior norteamento para prevenção e tratamento acerca da doença de Chagas. Além disso, identificando casos suspeitos e intervindo precocemente acarretará em diminuição de gastos envolvendo recursos diretos (gastos com medicamentos e comorbidades) e indiretos (gastos dos serviços de saúde com recursos) para os pacientes.

Referências

AMORIM, D; COSTA, M. **Tendência da mortalidade por doenças de Chagas na Bahia: Entre os anos de 2008 a 2018**. Research, Society and Development. V.10, n.5, 2021.

BERN C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. 2020. **Chagas disease in the United States: a public health approach**. Clin Microbiol Rev 33:e00023-19.

BRASIL. **Guia de Vigilância em saúde**. Ministério da Saúde. Brasília, 2017.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico de Doença de Chagas**. Secretaria de Saúde do Governo da Bahia. N.1, Agosto de 2021.

CHAGAS FILHO C. **Histórico sobre doença de Chagas**. In: Cançado JR (ed) Doença de Chagas. Imprensa Oficial, Belo Horizonte, p. 5-21, 1968.

COURA JR 2008. **Doença de Chagas**. In: JR Coura (ed), **Síntese das doenças infecciosas e parasitárias**. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 12-18.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico**, v. 46 n. 21, p. 1-9, 2018.

DE LA ROSA, E., PAGLINI-OLIVA, P., PRATO, L. B. et al. **Early Detection of Chronic Asymptomatic Chagas Infection**. Medical Science Monitor, v. 24, p. 4567-4571, 2018.

EDWARDS, M.S.; MONTGOMERY, S.P. **Congenital Chagas disease: Progress toward implementation of pregnancy-based screening**. Curr. Opin. Infect. Dis. 2021, 34, 538–545.

FERNANDES MC, ANDREWS NW. **Host cell invasion by Trypanosoma cruzi: a unique strategy that promotes persistence**. FEMS Microbiol Rev. 2012

May;36(3):734-47. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00333.x. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22339763; PMCID: PMC3319478.

GURGEL-GONÇALVES, R. et al. **TriatoDex, an electronic identification key to the Triatominae (Hemiptera: Reduviidae), vectors of Chagas disease: Development, description, and performance.** PLoS ONE, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 1–22, 2021. Doi 10.1371/journal.pone.0248628

HALL, B.S.; WILKINSON, S.R. 2011. **Activation of benznidazole by trypanosomal type I nitroreductases results in glyoxal formation.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 56; 115-123.

LANA M, Tafuri WL, **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas.** In: Neves DP. **Parasitologia humana.** 12ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 89-114.

MILES MA. **Orally acquired Chagas disease: lessons from an urban school outbreak.** *J. infect. Dis.* 2010;201(9):1282-4. DOI: <https://doi.org/10.1086/651609>.

MIRANDA, P. et al. **Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection among blood donors in the state of Bahia, Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* V. 52, 2019.

MORETTI E. **Antigenic relationships between Trypanosoma cruzi and Trypanosoma.** 1987. *Rev Iber Parasitol* 47: 15-21.

MOURA, S; MOURA, A; OLIVEIRA, N. **Perfil epidemiológico da mortalidade por doença de chagas na Bahia.** *Revista Multidisciplinar de Saúde.* V.2, n.1 2021.

SCHMUNIS GA, Yadon ZE. **Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem.** *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(12):14-21. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19932071.

SIMIONI, P; LIMA, G; BERRO, E. et al. **Métodos de inovação para tratamento de chagas.** *Revista Ciências e Inovação.* V.4, n.1, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Fact sheet N°340. 2017. Acesso em: 23 de agosto de 2017.