

# DOENÇA DE CHAGAS: BREVE REVISÃO COM ÊNFASE NO TRATAMENTO

## AUTORES

**Gabriel Caneira AMARAL**

**Amanda Dias ORATI**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO.

**Ana Iara Costa FERREIRA**

**Fabiana NAKASHIMA**

**Paula Curi de Freitas FAVARO**

**Amanda Priscila de OLIVEIRA**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

## RESUMO

O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da doença de Chagas, a qual é endêmica na América Latina. A infecção pelo *T. cruzi* tem sido disseminada para áreas não endêmicas, como resultado de migrações internacionais, afetando regiões dos Estados Unidos e Canadá, algumas áreas da Europa, Ásia e Oceania. O tratamento da doença de Chagas ainda é limitado a duas drogas existentes há mais de 40 anos: nifurtimox e benznidazol. Avanços consideráveis ocorreram na busca de novas alternativas terapêuticas, no entanto, a doença ainda precisa de atenção especial, pois continua sendo importante problema de saúde pública e tornou-se mundial. Assim, melhorias no tratamento desta enfermidade são fundamentais, buscando aumentar a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente, com foco no tratamento multiprofissional.

## PALAVRAS - CHAVE

*Trypanosoma cruzi*; doença de Chagas; terapêutica.

## 1. INTRODUÇÃO

O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase americana, descrita em 1909 por Carlos Chagas (CHAGAS, 1909). Esta doença é endêmica na América Latina e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de 7 milhões de pessoas estão infectadas pelo parasito (WHO, 2016). A infecção pelo *T. cruzi* tem sido disseminada para áreas não endêmicas, como resultado de migrações internacionais, afetando regiões dos Estados Unidos e Canadá, algumas áreas da Europa, Ásia e Oceania (RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010; ÁLVAREZ et al., 2014; COURA, 2015).

A infecção pode afetar o homem de várias formas. A transmissão do parasito pode ocorrer por meio de insetos vetores, transfusão sanguínea, transmissão congênita e pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados, sendo estes os principais meios de transmissão. Outros mecanismos, considerados menos frequentes, incluem acidentes de laboratório e transplante de órgãos (COURA, 2007; COURA, 2015). Atualmente, no Brasil, o meio de transmissão mais frequentemente documentado é a infecção oral, principalmente pela ingestão de açaí e caldo de cana contaminados com *T. cruzi* (ANDRADE, GOLLOB, DUTRA, 2014).

A doença apresenta duas fases bem distintas: aguda e crônica. A fase aguda pode ser sintomática ou assintomática, iniciando-se com reação inflamatória local na região de entrada do parasito. Alguns indivíduos também podem apresentar mal estar, febre, esplenomegalia, hepatomegalia, insuficiência cardíaca e, em menor frequência, meningoencefalite (LANA, TAFURI, 2005; BIOLO, RIBEIRO, CLAUSELL, 2010). Após este período, a maioria dos indivíduos encontra-se assintomática, apresentando a forma indeterminada da infecção, com positividade sorológica para o *T. cruzi* e estudos radiológicos e eletrocardiográficos aparentemente normais (RASSI Jr, RASSI, MARCONDES DE REZENDE, 2012). Cerca de duas décadas após a infecção, aproximadamente 30% dos pacientes infectados evoluem para a Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) e em torno de 10% desenvolvem a forma digestiva da doença (AYO et al., 2013; BESTETTI, RESTINI, 2014).

A Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) constitui o aspecto clínico mais sério e frequente da doença de Chagas (AYO et al., 2013; BIOLO, RIBEIRO, CLAUSELL, 2010), sendo as manifestações clínicas mais comuns representadas por tromboembolismo (BIOLO, RIBEIRO, CLAUSELL, 2010), arritmias (BESTETTI, CARDINALLI-NETO, 2008), insuficiência cardíaca (BESTETTI et al., 2011), morte súbita cardíaca (BESTETTI, CARDINALLI-NETO, 2008) e dor no peito precordial (BESTETTI, RESTINI, 2014). Megaesôfago e megacólon são as principais manifestações clínicas da forma digestiva da doença (BESTETTI, RESTINI, 2014).

A imunidade inata e adquirida estão envolvidas no controle do crescimento do *T. cruzi*, no entanto, o parasito não é totalmente eliminado com a resposta imune, persistindo no hospedeiro. Com isso há persistência da resposta imunológica, que pode resultar em lesões teciduais observadas nas manifestações clínicas da doença (LANA, TAFURI, 2005). O infiltrado inflamatório pode ser responsável pelas lesões teciduais verificadas na doença de Chagas crônica (CUNHA-NETO et al., 2009; DUTRA et al., 2009). Além

disso, quimiocinas e seus receptores podem estar envolvidos na patogênese dessa enfermidade (MACHADO et al., 2012; de OLIVEIRA et al., 2016).

A doença de Chagas foi reconhecida como doença tropical negligenciada, que afetava áreas rurais e pobres da América Latina, não despertando muita atenção de pessoas de outras regiões, incluindo médicos, cientistas e as indústrias farmacêuticas (RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010; CLAYTON, 2010; TANOWITZ et al., 2011). Atualmente houve mudanças no cenário desta doença, pois ela não se encontra limitada às regiões endêmicas, como consequência das migrações internacionais, sendo considerada problema de saúde pública global (TANOWITZ et al., 2011; RASSI Jr, RASSI, MARCONDES DE REZENDE, 2012; CUNHA-NETO et al., 2014).

**Tabela 1.** Sintomas das manifestações clínicas da doença de Chagas crônica.

<b>Manifestações clínicas da doença de Chagas Crônica</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Referências</b>
Cardiopatía Chagásica Crônica (CCC)	Tromboembolismo, arritmias, insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca e dor no peito precordial.	BESTETTI, RESTINI (2014)
Megaesôfago	Disfagia, ptialismo, regurgitação, dor epigástrica, e, às vezes, desnutrição.	RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO (2010)
Megacólon	Distensão abdominal, obstipação e obstrução do intestino grosso.	RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO (2010)

## **2. TRATAMENTO DA DOENÇA**

O tratamento da doença de Chagas ainda é limitado a duas drogas existentes há mais de 40 anos: nifurtimox e benzonidazol (CLAYTON, 2010). No Brasil, só há uma alternativa, já que o nifurtimox não está sendo comercializado (LANA, TAFURI, 2005). Nifurtimox e benzonidazol devem ser administrados na fase aguda, pois é nesta fase que apresentam eficácia na cura da infecção. No entanto, é importante destacar que a fase crônica é a apresentação clínica mais comum desta enfermidade, e, além disso, o tratamento com estes medicamentos é de longa duração e pode provocar danos colaterais graves (CLAYTON, 2010a, 2010b).

A formação de uma equipe multiprofissional é de grande importância para a devida assistência aos pacientes com CCC. A equipe pode ser composta por cardiologista, enfermeiro, assistente social, psicólogo, nutricionista e fisioterapeuta, podendo ser ajustada se necessário (OLIVEIRA Jr, 2013). Neste contexto, o papel do enfermeiro concentra-se principalmente no contato contínuo e na educação tanto dos pacientes quanto dos familiares (OLIVEIRA Jr, 2013).

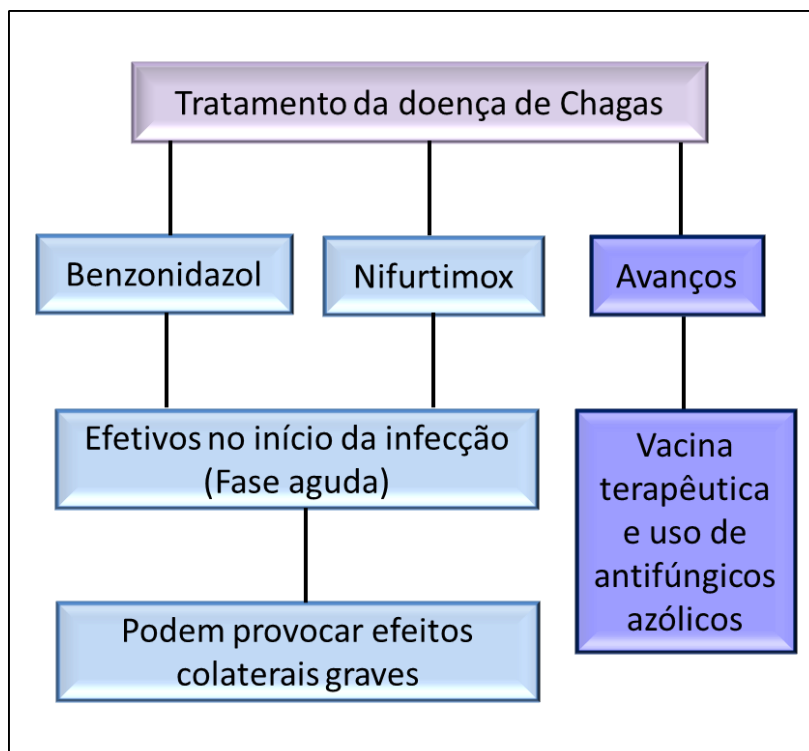
O acompanhamento nutricional também é importante no seguimento destes pacientes (OLIVEIRA Jr, 2013). Foi demonstrada redução na gravidade de lesões cardíacas em decorrência de dieta adequada e rica em Selênio (MARINHO, 2012). Os resultados de um estudo mostraram efeitos positivos do exercício físico no tratamento de pacientes com cardiomiopatia chagásica. No mesmo trabalho houve associação do treinamento físico com melhora na capacidade funcional e qualidade de vida (LIMA et al., 2010).

### 3. AVANÇOS NO TRATAMENTO

Estudos estão sendo conduzidos na busca de novas opções no tratamento da doença de Chagas. Testes com o uso de antifúngicos azólicos vêm sendo realizados como alternativa no tratamento desta enfermidade (KEENAN, CHAPLIN, 2015). Recentemente, pesquisadores desenvolveram uma vacina terapêutica, buscando impedir a progressão da doença. A vacina foi testada em camundongos e foi observada melhora da função cardíaca nestes animais (PEREIRA et al., 2015).

O desenvolvimento de inibidores de uma enzima do *T. cruzi*, a cruzaina, foi outro avanço recente, que futuramente pode contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos (FERREIRA et al., 2014). A proteína do *T. cruzi* P21 está envolvida na patogênese da CCC e pode ser alvo importante no desenvolvimento de novos medicamentos (TEIXEIRA et al., 2015). Outro estudo revelou que uma droga candidata ao câncer elimina o *T. cruzi* (KRAUS et al., 2009).

**Figura 1.** Tratamento da doença de Chagas



#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar da doença de Chagas ter sido descrita há mais de 100 anos, o tratamento ainda é limitado. Avanços consideráveis ocorreram na busca de novas alternativas terapêuticas, no entanto, a doença ainda precisa de atenção especial, pois continua sendo importante problema de saúde pública e tornou-se mundial.

São necessários maiores investimentos na produção de novos fármacos, mais eficazes e com efeitos colaterais reduzidos. No entanto, o grande desafio é despertar o interesse das indústrias farmacêuticas. Este cenário pode mudar, já que a doença de Chagas atingiu países desenvolvidos.

Assim, melhorias no tratamento desta enfermidade são fundamentais, buscando aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, com foco no tratamento multiprofissional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ, J.M. et al. **Chagas disease: still many unsolved issues**. *Mediators Inflamm*, p. 1-9, 2014.
- ANDRADE, D.V.; GOLLOB, K.J.; DUTRA, W.O. **Acute chagas disease: new global challenges for an old neglected disease**. *PLoS Negl Trop Dis*, v.8, n. 7, p. 1-10, Jul. 2014.
- AYO, C.M. et al. **Genetic susceptibility to Chagas disease: an overview about the infection and about the association between disease and the immune response genes**. *Biomed Res Int*, p. 1-13, 2013.
- BESTETTI, R.B. et al. **Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure**. *Int J Cardiol*, v. 151, n. 2, p. 205-8, Set. 2011.
- BESTETTI, R.B.; CARDINALLI-NETO, A. **Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era**. *Int J Cardiol*, v. 131, n.1, p. 9-17, Dez. 2008.
- BESTETTI, R.B.; RESTINI, C.B. **Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease**. *Int J Cardiol*, v. 176, n. 2, p. 309-14, Set. 2014.
- BIOLO, A.; RIBEIRO, A.L.; CLAUSELL, N. **Chagas cardiomyopathy - where do we stand after a hundred years?** *Prog Cardiovasc Dis*, v. 52, n. 4, p. 300-16, Jan./Fev. 2010.
- CHAGAS, C. **"Nova tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem"**. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 1, p. 159-218, 1909.
- CLAYTON, J. **Chagas disease 101**. *Nature*, v. 465, n. 7301, p. S4-S5. Jun. 2010a. Suplemento.
- CLAYTON, J. **Chagas disease: pushing through the pipeline**. *Nature*, v. 465, n. 7301, p. S12-S15, Jun. 2010b. Suplemento.
- COURA, JR. **Chagas disease: what is known and what is needed--a background article**. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 102, p. 113-22, Out. 2007. Suplemento 1.
- COURA, J.R. **The main sceneries of Chagas disease transmission**. The vectors, blood and oral transmissions - a comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 3, p. 277-82, Maio 2015.
- CUNHA-NETO, E. et al. **Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy**. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 252-8, Jul. 2009. Suplemento.
- CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. **Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics**. *Mediators Inflamm*, v. 2014, p. 1-12, 2014.
- de OLIVEIRA, A.P. et al. **The role of CCR5 in Chagas disease - a systematic review**. *Infect Genet Evol*, v. 45, p. 132-37, Nov. 2016.

DUTRA, W.O. et al. **Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, p. 208-18, Jul. 2009. Suplemento.

FERREIRA, R.S. et al. **Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships of potent noncovalent and nonpeptidic cruzain inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents.** J Med Chem, v. 57, n. 6, p. 2380-92, Mar. 2014.

JUNQUEIRA, C. et al. **The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease.** Expert Rev Mol Med, v. 12, p. 1-23, Set. 2010.

KEENAN, M.; CHAPLIN, J.H. **A new era for chagas disease drug discovery?** Prog Med Chem, v. 54, p. 185-230, 2015.

KRAUS, J.M. et al. **Rational modification of a candidate cancer drug for use against Chagas disease.** J Med Chem, v. 52, n. 6, p. 1639-47, Mar. 2009.

LANA, M.; TAFURI, W.L. ***Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas.** In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M.; VITOR, R.W.A. (editores). Parasitologia Humana. 11a ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 85-108.

LIMA, M.M. et al. **A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy.** Eur J Heart Fail, v. 12, n. 8, p. 866-73, Ago. 2010.

MACHADO, F.S. et al. **Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease.** Semin Immunopathol, v. 34, n. 6, p. 753-70, Nov. 2012.

MARINHO, I. **Nutrição adequada para combater às doenças negligenciadas.** Comunicação/Instituto Oswaldo Cruz, 24 set. 2012. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infolid=1605&sid=32>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

OLIVEIRA Jr, W. **Assistência multiprofissional ao portador de doença de Chagas: Duas décadas de desafios.** Revista Norte e Nordeste de Cardiologia, jun. 2013. Disponível em: <[http://sociedades.cardiol.br/nn/pdf/revista\\_01/assistencia.pdf](http://sociedades.cardiol.br/nn/pdf/revista_01/assistencia.pdf)>. Acesso em: 17 jun. 2016.

PEREIRA, I.R. et al. **A human type 5 adenovirus-based *Trypanosoma cruzi* therapeutic vaccine reprograms immune response and reverses chronic cardiomyopathy.** PLoS Pathog, v. 11, n. 1, p. 1-26, Jan. 2015.

RASSI, A. JR.; RASSI, A.; MARCONDES DE REZENDE, J. **American trypanosomiasis (Chagas disease).** Infect Dis Clin North Am, v. 26, n. 2, p. 275-91, Jun. 2012.

RASSI, A. Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. **Chagas disease.** Lancet, v. 375, n. 9723, p.1388–1402, Abr. 2010.

TANOWITZ, H.B.; WEISS, L.M.; MONTGOMERY, S.P. **Chagas disease has now gone global.** PLoS Negl Trop Dis, v. 5, n. 4, p. 1-2, Abr. 2011.

TEIXEIRA, T.L. et al. ***Trypanosoma cruzi* P21: a potential novel target for chagasic cardiomyopathy therapy**. Sci Rep, v. 5, p. 1-10, Nov. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis):** Fact Sheet No 340. Geneva, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. Acesso em: 15 Jun. 2016.