

Consórcio Setentrional de Educação a Distância de Brasília
Universidade de Brasília
Universidade Estadual de Goiás
Licenciatura em Biologia

Viviane Alexandre do Nascimento

Evolução do diagnóstico da Doença de Chagas no Brasil

Brasília - DF

2011

Viviane Alexandre do Nascimento

Evolução do diagnóstico da Doença de Chagas no Brasil

Monografia apresentada, como exigência *parcial* para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas, na Universidade de Brasília, sob a orientação da Profa. Ms Anne Caroline Dias Neves.

Brasília - DF

2011

Viviane Alexandre do Nascimento

Evolução do diagnóstico da Doença de Chagas no Brasil

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência *parcial* para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em junho de 2011.

Profa. Ms. Anne Caroline Dias Neves
Orientadora

Gabriela Toledo

Helga Wiederhecker

Brasília - DF

2011

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu mais esta oportunidade para crescer, sempre me iluminando e guiando durante todo o caminhar.

A meus pais Antonio Alexandre e Maria das Graças, pelo amor e apoio que sempre me deram durante toda a caminhada.

A meus irmãos Luciana, Antonio Filho e Rodrigo; ao meu compadre André e também a minha querida sobrinha afilhada Raissa pelo carinho e compreensão.

A minha querida amiga Morgane Cristiane pelas palavras de incentivo.

A todos os professores, pela dedicação que tiveram para a conclusão deste trabalho.

E a todos que participaram, direta ou indiretamente para que pudesse chegar ao final de mais uma etapa da minha vida.

“Tem gente que sonha com realizações importantes, e há quem vai lá e realiza”.

George Bernard Shaw

RESUMO

NASCIMENTO, Viviane Alexandre do. Evolução do diagnóstico da doença de Chagas no Brasil. 2011. 15 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciado em Ciências Biológicas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

A doença de Chagas é classificada pela Organização Mundial de Saúde como Doença Tropical. Ela acomete o homem por meio do vetor chamado triatomíneo, no qual inocula o protozoário *Trypanosoma cruzi* por meio de fezes ou urina. Os métodos de diagnósticos são fundamentais para o tratamento correto. Apesar da pouca especificidade do fármaco durante o tratamento e pouca eficácia dos mecanismos de profilaxia, a doença de Chagas tem sido alvo dos pesquisadores para inovar e aperfeiçoar os métodos (profilaxia, diagnóstico e tratamento) com objetivo central de cura da doença. Frente a essas questões centrais que envolvem as pesquisas voltadas para a cura da doença de Chagas, o objetivo desse trabalho é mostrar como é feito o diagnóstico, tratamento e profilaxia atualmente e quais os métodos que estão sendo estudados para combater a infecção por *Trypanosoma cruzi*.

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, protozoário, diagnóstico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de vida do <i>Tripanosoma cruzi</i>.	11
Figura 2 – Morfologia do <i>Tripanosoma cruzi</i>.	12
Figura 3 – Paciente com sinal de Romanã.	14

LISTA DE SIGLAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sóbent Assay
HAI	Hemaglutinação Indireta
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
AATV	Anticorpos Antitripomastigotas vivos
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IgG	Imunoglobulina do tipo G
PCR	Reação de Cadeia em Polimerase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1. <i>Tripanosoma cruzi</i>	11
2.2. Características Clinicas	14
2.3. Exames Laboratoriais	15
2.4. Tratamento	15
2.5. Profilaxia	16
3. CONCLUSÃO	18
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19

1. INTRODUÇÃO

No Brasil existe uma série de doenças características de regiões tropicais, sendo classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como doenças pertinentes aos trópicos, onde podem ser evidenciadas a malária, leishmaniose e doença de Chagas. Todas essas doenças se destacam pela dificuldade de tratamento e medida profilática eficaz.

A doença de Chagas se destaca principalmente pela forma com que é transmitida e pela causa que leva a infecção. A presença do triatomíneo, conhecido popularmente como barbeiro, nas regiões de baixa renda leva a um aumento significativo dos casos positivos no interior do país.

A maior dificuldade encontrada hoje na medicina aplicada é fazer o diagnóstico preciso da doença de Chagas ainda na fase aguda e o tratamento nas duas evoluções da doença (aguda e crônica).

Existem três pontos importantes na doença de Chagas que irão ser evidenciados nesse trabalho: profilaxia, diagnóstico e tratamento. Esses são pontos fundamentais, que quando descoberta a metodologia a ser aplicada, podem levar a morte do parasita e consequentemente a cura do paciente antes mesmo de surgir às lesões características da doença.

Hoje o maior desafio da ciência moderna é desvendar as variações genéticas do *T. cruzi* criando uma vacina específica que previna a infecção de todas as variações do parasita, aprimorando o método diagnóstico precoce e viabilizando um tratamento menos ofensivo e mais eficaz na eliminação do parasita.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Um dos marcos mais importante da ciência brasileira foi à descoberta da doença de Chagas, fato esse que fez centenário em 2009. Hoje a doença de Chagas é considerada uma grande preocupação em saúde pública, onde a estimativa da prevalência nos países da América Latina está em torno de 12 milhões de casos confirmados e cerca de 28 milhões de pessoas com risco de contrair a doença. Esse quadro geográfico de maior prevalência é justificado pela desigualdade sócio-econômico dos países afetados pela endemia (Schweitzer, 2006; Silva, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2006 o Brasil recebeu um certificado reconhecendo a eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo vetor principal (*Triatoma infestans*) e pela via transfusional.

A descoberta da doença de Chagas foi a meados de 1909, por um cientista chamado Carlos Chagas durante a expedição no interior de Minas Gerais. Carlos Chagas enfatizou a doença caracterizando a patologia, o vetor e o agente etiológico apresentando esses dados a comunidade científica anos mais tarde (Malafaia, 2010).

Em seus estudos com malária na cidade de Lassance (Minas Gerais), passou a observar características clínicas diferentes da malária, passando a examinar animais e humanos. Dentre os pacientes pesquisados veio a confirmação de achados do protozoário em uma criança de menos de dois anos (Berenice), nascida em 1907, que apresentava sintomas evidentes de enfermidade parasitária. Assim, Chagas descobriu uma nova espécie de protozoário (que foi chamado de *Trypanosoma cruzi*), o vetor (barbeiro, gênero *Triatoma*) e a patologia da doença (Malafaia, 2010; Rey, 2008).

No Brasil a doença de Chagas é encontrada principalmente nas regiões de menor condição econômica, destacando os estados de Minas Gerais, Amazonas, Pará, Maranhão, Bahia e Acre. Duas regiões se destacam no Brasil sendo elas a Amazônia, que implica na entrada de seres humanos em novos ambientes ecológicos causando um aumento no número de casos na fase aguda e a Bahia com a presença de casos na fase aguda e casos assintomáticos (Pinto, 2006; Ferreira).

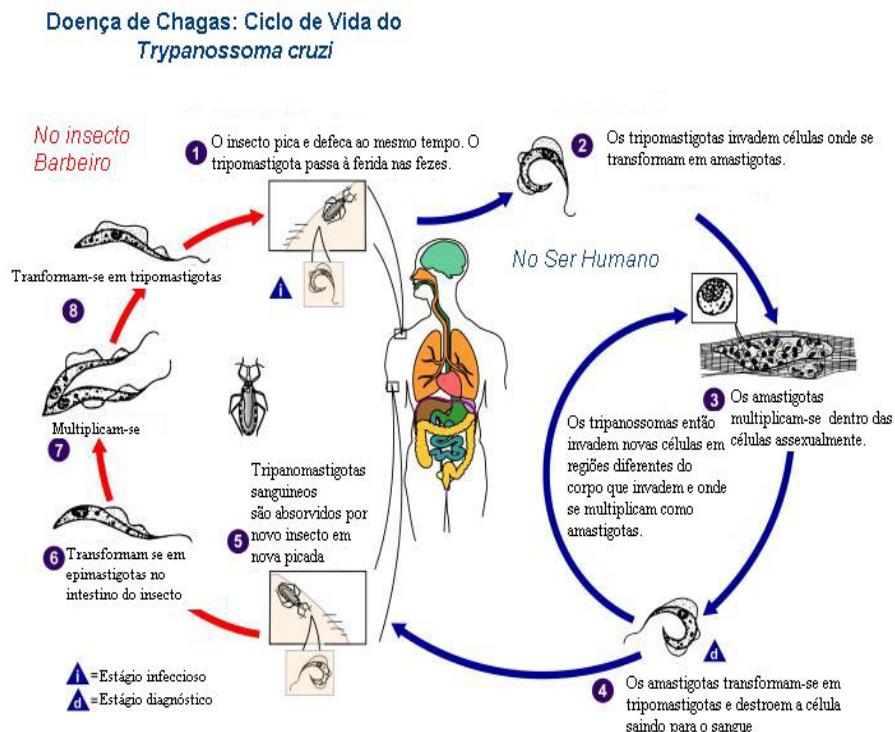
Hoje a grande preocupação da comunidade científica e médica é conhecer melhor a doença de Chagas explorando territórios ainda não conhecidos como mecanismo de lesão que o protozoário utiliza para causar danos ao organismo, aprimoramento de fármacos que tenham

alvo específico e eficaz na eliminação dos protozoários e na descoberta de novas técnicas de diagnóstico de fase aguda e crônica com melhoramento das provas sorológicas (Malafaia, 2006).

2.1. *Trypanosoma cruzi*

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário hemoflagelado que possui seu ciclo biológico tanto nos vertebrados (homem e mamíferos) quanto nos invertebrados (triatomíneos). Esse agente causador da doença de Chagas apresenta variações morfológicas, fisiológicas e ecológicas, evidenciando principalmente as variações relacionadas a infectividade e patogenicidade. A figura abaixo mostra de forma resumida o ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* nos hospedeiros vertebrado e invertebrado (Neves, 2005).

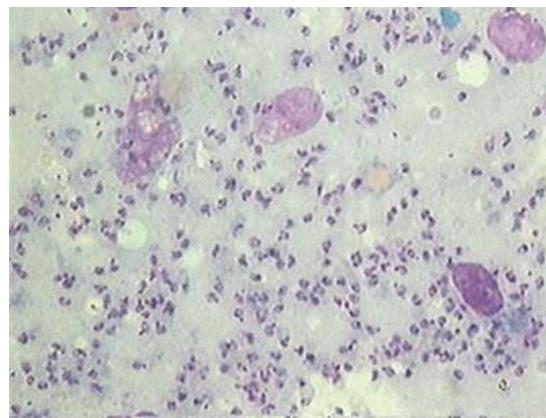
Figura 1. Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*.



(Fonte: HTTP://pt.wikipedia.org/wiki/Doen%C3%A7a_de_Chagas)

Os protozoários podem ser encontrados nos hospedeiros vertebrados no meio intracelular caracterizado como amastigotas e no meio extracelular, comumente encontrada no sangue periférico, como tripomastigotas (Figura 1). Ambas as formas são consideradas infectantes para células *in vitro* e para vertebrados.

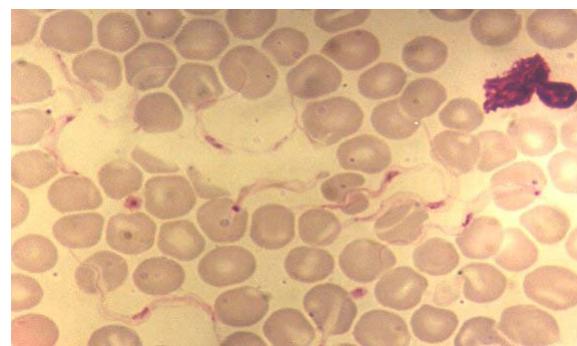
Figura 2. Morfologia do *Trypanosoma cruzi* (Forma amastigota, epimastigota e tripomastigota).



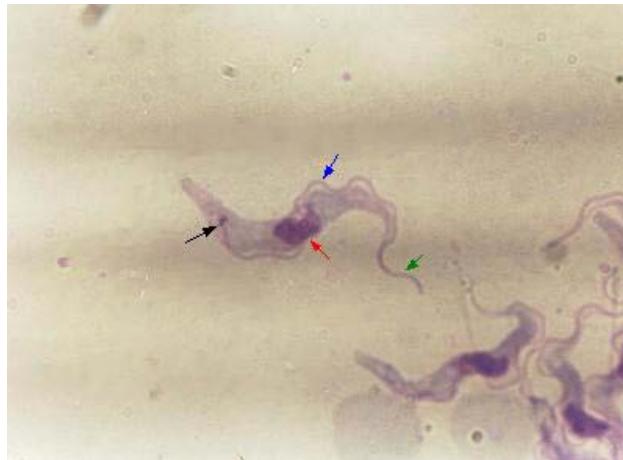
Amastigotas de *Trypanosoma cruzi*



Epimastigota de *Trypanosoma cruzi*



Tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*



Tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*. Seta preta - cinetoplasto; vermelha - núcleo; azul - membrana ondulante; verde - flagelo. (Fonte: <http://www.ufrgs.br/parasite/siteantigo/Imagensatlas/Protozoa/Trypanosomacruzi.htm>)

Já nos triatomíneos os protozoários estão presentes nas formas esferomastigotas (encontrados no estômago e intestino), epimastigotas (encontrado no intestino) e tripomastigotas (encontrado no reto).

O *T. cruzi* é transmitido comumente ao homem, através das fezes ou urina de insetos triatomíneos hematófagos (vetor). Segundo David Neves (2005) a transmissão também acontece por meio de transfusão sanguínea, transmissão congênita, acidentes de laboratórios, transmissão oral, coito e transplante.

A transmissão vetorial na década de 70 foi responsável por 80% das infecções humanas, enquanto que a transmissão transfucional ganhou importância epidemiológica somente nas duas últimas décadas em função da migração de indivíduos infectados para os centros urbanos e da ineficiência no controle das transfusões. Já a transmissão congênita foi relatada, porém muitos conceitos têm morte prematura, dificultando assim um rastreamento preciso da influência do *T. cruzi* na manutenção da endemia.

O *T. cruzi* é um parasito que tem características sexuais distintas cuja reprodução ocorre por divisão binária simples na forma amastigota nas células dos vertebrados. Após sua multiplicação, os mesmos são diferenciados em tripomastigotas onde passam a parasitar a corrente sanguínea e órgãos adjacentes. Durante essa fase de parasitemia pode ocorrer a contaminação do vetor e o desenvolvimento do ciclo extracelular (Neves, 2005; Rey, 2008).

2.2. Características clínicas

A doença de Chagas apresenta duas formas de sintomatologia, sendo uma a fase aguda que é caracterizada no início da infecção com a multiplicação dos parasitas e a fase crônica cujos parasitos acometem de forma sistêmica o organismo do paciente lesionando órgãos como coração, esôfago, cólon e sistema nervoso periférico (Magalhães, 2006).

A fase aguda da doença tem início com a observação das manifestações clínicas no local que o *T. cruzi* penetrou, podendo se localizar na conjuntiva (conhecida como sinal de Romaña) ou na pele (conhecida como chagoma de inoculação). Essas lesões perduram por até 10 dias, sendo acompanhados por quadro clínico febril prolongado, cefaléia, artralgia, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, *rash* cutâneo e edema bipalpebral unilateral caracterizando a fase chagásica (Figura 3). Uma das características mais evidentes nesses casos é o acometimento das funções cardíacas por mudanças físicas provocadas pelo protozoário, sendo observada dilatação das cavidades ventriculares e miocardite aguda com taquicardia (Almeida, 2004).

Figura 3. Paciente com sinal de Romaña (Documentação cedida pelo Dr. J. C. Pinto Dias).



A fase crônica pode apresentar-se de forma assintomática de maneira indeterminada onde o paciente passa por um longo período sem ter sintomas clínicos visíveis e a forma sintomática com acometimento cardíaco, digestivo e nervoso. Esse quadro clínico crônico é a forma mais grave da doença e quando o mecanismo de compensação cardíaco não tiver mais possibilidades de superar a deficiência apresentada o paciente vem a falecer (Neves, 2005; Almeida, 2004).

Uma pesquisa foi realizada no estado de Minas Gerais em 2007, por Airandes de Souza Pinto, cujo objetivo foi avaliar a disfunção miocárdica em pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente. Essa análise mostrou que cerca de 50% dos pacientes chagásicos (soro positivo para infecção pelo *T. cruzi*), residentes em áreas endêmicas, não apresentam cardiopatia aparente sem alterações nos exames de radiografia do tórax e eletrocardiograma.

O objetivo de muitos pesquisadores nos últimos anos é apresentar um método de diagnóstico mais preciso, principalmente para a fase aguda da doença.

2.3. Exames laboratoriais

O primeiro teste de triagem realizado para o diagnóstico da doença de Chagas foi a reação de Guerreiro e Machado em 1913, cuja técnica foi utilizada até meados de 60. Depois desse período a Organização Mundial de Saúde adotou outros métodos mais eficazes no diagnóstico da doença (Maia, 2010).

Hoje o Ministério da Saúde estabelece a realização, de no mínimo, dois testes sorológicos positivos para o diagnóstico da doença. Os testes que envolvem marcação com antígeno-anticorpo são os mais utilizados, tais como ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), HAI (Hemaglutinação Indireta) e RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta) e AATV (Anticorpos antitripomastigotas vivos).

Devido às características parasitárias da doença de Chagas são necessários dois tipos de procedimentos distintos para o diagnóstico de severidade da doença. Na fase inicial (fase aguda), devido a alta parasitemia e início da produção de anticorpos do tipo IgM e IgG, os exames mais precisos são aqueles que fazem a pesquisa direta do parasito (tripomastigotas) tais como: Método de Strout, exame de sangue a fresco, exame de sangue em gota espessa, esfregaço sanguíneo corado com Giemsa, cultura de sangue ou material de biópsia, inoculação do sangue em camundongos, xenodiagnóstico e hemocultura. Já na fase crônica, devido a quantidade mínima encontrada de parasitas no sangue, são realizados os métodos indiretos como hemocultura, xenodiagnóstico e detecção de DNA do *T. cruzi* por PCR (Reação de Cadeia em Polimerase) (Neves, 2005; Maia, 2010).

2.4. Tratamento

O tratamento utilizado para a doença de Chagas é baseado no combate aos parasitas presentes na corrente sanguínea, chamado de Benzonidazol. Esse medicamento é indicado

para pacientes, principalmente em crianças, que estão na fase inicial da doença (fase aguda) a fim de diminuir a parasitemia e nos casos crônicos, que apesar da pouca eficiência do medicamento, estima-se que a evolução das lesões pare (Neves, 2005).

Tendo em vista a grande diversidade genética do parasita e aos critérios de cura adotados (parâmetros clínicos e laboratoriais que verificam a eficácia de um fármaco), a comunidade científica tem o grande desafio de criar um medicamento que seja eficaz no combate ao *T. cruzi* em humanos. Uma das pesquisas mais polêmicas nos dias atuais é a utilização de células tronco no tratamento de várias doenças, entre elas a doença de Chagas (Neves, 2005; Santos, 2004).

Teixeira (1987), conclui em sua pesquisa, que a técnica de rastreamento de DNA do *Trypanosoma cruzi*, (onde DNA do parasita se aloja no genoma humano) auxilia no tratamento ideal para doença que segundo ele seria o transplante de medula óssea. Essa metodologia possibilita uma restauração do sistema de defesa do organismo, salvando o coração (Teixeira, 1987).

Para o farmacêutico Ronaldo de Jesus Costa, o estudo é realmente revelador, pois toca em um ponto até então desconhecido sobre o parasita e diz o seguinte: “O que impressiona é a possibilidade do DNA do protozoário sofrer integração ao DNA do hospedeiro, como ocorre com os vírus, porém, sem produção de novos hospedeiros. Imaginando que o DNA fragmentado também é um patógeno em potencial, de fato abrem-se novas opções de tratamento à doença” – destaca.

2.5. Profilaxia

A doença de Chagas é considerada um grave problema em saúde pública devido às condições de moradia da sociedade brasileira, principalmente das cidades interioranas (Kropf, 2009).

Algumas medidas profiláticas devem ser adotadas para diminuir a infecção pelo *T. cruzi*, tais como: combater o vetor (triatomíneo) responsável pela infecção por meio de inseticidas, melhoria das habitações rurais com construção de casas e estabulos de alvenaria, controlar a qualidade do sangue utilizado nas transfusões sanguíneas e controle da transmissão congênita através do tratamento imediato de crianças soro positivo (Neves, 2005; Kropf, 2009).

Já no caso da vacina, a mesma ainda não respondeu as expectativas, pois os pesquisadores ainda não conseguiram reproduzir um experimento metodológico confiável que

protegesse o organismo de cobaias (comumente ratos) contra a instalação do parasita. Além da vacina não ser eficaz para a doença de Chagas, outras doenças parasitárias também entram nessa lista tais como: leishmaniose, malária, esquistossomose e filariose. Hoje as pesquisas mais promissoras utilizam antígenos como proteínas cruzipain, trans-sialidase, proteínas de superfície de formas amastigotas, proteínas Rod paraflagelar, entre outros (Malafaia, 2010; Schveitzer, 2006).

Segundo Fernanda Schveitzer (2006), o desenvolvimento de uma vacina contra a doença de Chagas dependeria da possibilidade de obtenção de um antígeno do parasita, quimicamente definido, que produzisse uma imunoproteção sólida, sem excitar as reações tóxicas ou alérgicas de hipersensibilidade. Há uma grande expectativa voltada para os progressos mais recentes nas áreas de imunoquímica e biologia molecular, com referência à identificação e produção de antígenos com a finalidade de vacinação.

O envolvimento de autoimunidade em doença de Chagas sugere que qualquer procedimento eficaz de vacinação ainda requeira muito trabalho adicional em um modelo animal da doença humana.

3. CONCLUSÃO

A doença de Chagas é uma doença antiga que acomete o homem, principalmente pela aproximação do ser humano em ambientes florestais. Com a expansão humana e a criação de novos centros urbanos, a doença de Chagas criou proporções maiores no Brasil principalmente no início do século 19.

A criação da técnica de Guerreiro e Machado possibilitou o diagnóstico da doença na época que foi criado (1909), onde ainda é utilizada nos dias atuais apesar da sua menor precisão. Com o avanço da ciência moderna, várias técnicas têm surgido com o objetivo de diagnosticar com maior precisão a doença de Chagas, principalmente no início da infecção. Daí a importância de diagnósticos mais específicos por meio da ligação anticorpo-antígeno.

Além da técnica de diagnóstico precoce, é fundamental o aprimoramento das técnicas de profilaxia, principalmente quando se refere a doenças tropicais, tendo em vista que a maioria das formas de transmissão é por meio de insetos e animais silvestres (gambás, tatus, morcegos, etc.). No caso da doença de Chagas, a propagação do vetor se dá pela falta de condições sócio-econômicas, principalmente no interior do país. Isso faz com que o governo brasileiro passe a tomar atitudes como: ajudar a melhorar a moradia e dá condições de saneamento básico para a população de baixa renda residente no interior do país. A profilaxia mais favorável contra a infecção seria uma vacina específica que previna todos os subtipos de doença de Chagas, porém a criação da vacina ainda está em fase de aperfeiçoamento.

Já o tratamento da doença se torna o ponto central para minimizar as lesões provocadas pelo parasita. Hoje o medicamento utilizado é pouco eficaz, pois a doença de Chagas não tem cura principalmente quando a doença já está instalada. Como foi pesquisado, os pacientes com a doença de Chagas não apresentam sintomatologia no inicio da doença fazendo com que os danos causados seja maior quando a doença é descoberta.

Hoje o esforço dos cientistas é na busca de uma vacina como medida profilática, assim como a descoberta de uma proteína para o diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz no combate ao parasita. Todos esses pontos unificados têm como objetivo erradicar a infecção pelo *T. cruzi* no país.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Almeida, D. R. **Insuficiência cardíaca na doença de Chagas.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. São Paulo, 2004.
2. DELAPORTE, F. **Chagas, a Lógica e a Descoberta.** Conferência pronunciada na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, a 16 de setembro de 1993.
3. FERREIRA, J. M. B. B. GUERRA, J. A. O. MAGALHÃES, B. M. L. COELHO, L. I. A. R. C. MACIEL, M. G. BARBOSA, M. G. V. **Cardiopatia Chagásica Crônica na Amazônia: uma Etiologia a ser Lembrada.**
4. KROPF, S. P. MASSARANI, L. **Carlos Chagas, A ciência para combater doenças tropicais.** Rio de Janeiro: Museu da Vida/ Casa de Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ. 16 p. 2009.
5. Magalhães, A.D. **Análise Proteômica de Trypanosoma cruzi: construção de mapas bidimensionais em pH alcalino.** Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília. Brasília, 2006.
6. MAIA, M. S. RAMOS, R. P. LORENA, V. M. B. **Avanços do diagnóstico laboratorial da Doença de Chagas após 100 anos da sua descoberta.** 2010.
7. MALAFAIA, G. RODRIGUES, A. S. L. **Centenário do descobrimento da doença de Chagas: Desafios e Perspectivas.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. p.483-485; 2010.
8. NEVES, David Pereira. **Parasitologia Humana.** 11^a Ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2005.
9. PINTO, A. S. OLIVEIRA, B. M. R. BOTONI, F. A. RIBEIRO, A. L. P. ROCHA, M. O. C. **Disfunção Miocárdica em Pacientes Chagásicos sem Cardiopatia Aparente.** Departamento de Clínica Médica e Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil; 2007.

10. PINTO, A. Y. N. VALENTE, S. A. VALENTE, V. C., JUNIOR, A. G. F. COURA, J. R. **Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005; 2006.**
11. Redação do **DIARIODEPERNAMBUCO.COM.BR** de 31/03/2011.
12. Rey, Luís. **Bases da Parasitologia Médica.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
13. Schveitzer, F. C. **Vacina para doença de Chagas: possibilidade ou mito?** Trabalho de conclusão de Curso_Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.
14. SILVA, E. M. ROCHA, M. O. C. SILVA, R. C. PAIXÃO, G. C. BUZZATI, H. SANTOS, A. N. NUNES, M. C. P. **Estudo clínico-epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul, Mateus Leme, centro-oeste do Estado de Minas Gerais – Brasil; 2010.**
15. Teixeira, A. R. L. **Doença de Chagas e outras doenças por Tripanossomos.** Brasília, Editora Universidade de Brasília. 161 p. 1987.