

18. Camargo, L.M.; dal Colletto, G.M.; Ferreira, M.U.; Gurgel, S.; Escobar, A.L.; Marques, A.; Krieger, H.; Camargo, E.P.; da Silva, L.H.P. "Hypoendemic malaria in Rondonia (Brazil, western Amazon region): seasonal variation and risk groups in an urban locality". *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; 55: 32-8. 1996.
19. Camargo, L.M.; Noronha, E.; Salcedo, J.M.; Dutra, A.P.; Krieger, H.; Pereira da Silva, L.H.; Camargo, E.P. "The epidemiology of malaria in Rondonia (Western Amazon region, Brazil): study of a riverine population". *Acta Tropica*; 72: 1-11. 1999.

Sítios na Internet:

Malária, doença:
<http://www.sbpc.org.br>
 Estatísticas:
<http://www.who.int/ith/countrylist02.html>;
<http://www.who.int/wer/archives.html>;
<http://www.funasa.gov.br>;
<http://www.funasa.gov.br/sis/sis00.htm>;
 Plasmódios:
<http://www.cdfound.to.it/atlas.htm>
<http://www-micro.msb.le.ac.uk/224/Malaria.html>
<http://rph.wa.gov.au/labs/haem/malaria/history.htm>
 Anopheles:
<http://icb.usp.br/~marcelcp/Default.htm>
 Madeira-Mamoré:
<http://www.ronet.com.br>
 Terapêutica:
<http://www.funasa.gov.br/pub/pub00.htm#>

**TRIPANOSOMOSE,
DOENÇA DE CHAGAS**

José Rodrigues Coura

A doença de Chagas ou tripanosomíase americana, descoberta por Carlos Chagas em Lassance, Minas Gerais, em 1909, é uma zoonose que afeta de 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina, onde mais de 100 milhões estão expostos ao risco da infecção. O agente etiológico da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*, é um protozoário flagelado. Seu ciclo evolutivo inclui a passagem obrigatória por hospedeiros de várias classes de mamíferos, inclusive o homem, e insetos hemípteros, hematófagos, comumente chamados barbeiros, dos gêneros *Panstrongylus*, *Rhodnius* e *Triatoma* pertencentes à família Triatomidae. Nos vertebrados, o *T. cruzi* circula no sangue e multiplica-se nos tecidos. Nos barbeiros, multiplica-se no tubo digestivo, as formas infectantes sendo eliminadas com suas fezes e urina. A transmissão da infecção ocorre, principalmente, pela deposição de fezes do vetor sobre os tecidos cutâneos e mucosas do homem.

ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS Originalmente, a doença de Chagas era uma enzootia de animais silvestres, onde mais de 100 espécies entre marsupiais, quirópteros, roedores, edentados, carnívoros, logomorfos e primatas albergavam o *T. cruzi*. Por outro lado, numerosas espécies de triatomíneos silvestres se encarregavam de transmitir o *T. cruzi* entre eles, criando um ciclo silvestre de infecção. Coube a Carlos Chagas, no processo da descoberta da doença de Chagas, demonstrar a infecção dos triatomíneos e do homem pelo *T. cruzi*. (1)

O processo de adaptação dos triatomíneos ao domicílio humano dependeu de dois fatores que se complementaram: a necessidade alimentar do barbeiro e suas mutações genéticas ao longo do tempo. Com o desmatamento e rareamento dos animais silvestres, suas fontes naturais de alimentação, os triatomíneos passaram a alimentar-se dos animais domésticos e do homem, adaptando-se ao peridomicílio e ao domicílio (2,3).

Tudo indica que a presença do *T. cruzi* e de seus vetores nesse continente ocorre desde longa data. Entretanto, a doença humana, pelo menos em sua forma endêmica, parece relativamente recente. Casos acidentais da infecção humana devem ter ocorrido quando o homem habitava cavernas e entrou no ciclo enzootico. Já foram encontradas múmias no Chile com datação de 4.000 anos infectadas com *T. cruzi* (4). No ciclo da mineração no Brasil, quando praticamente não se desmatava, não há evidências de

adaptação de triatomíneos ao domicílio. Ela passou a ocorrer nos ciclos da agricultura e no da pecuária, períodos de desmatamento intenso. Somente encontramos triatomíneos adaptados ao domicílio em áreas desmatadas e em cerrados. Não há adaptação em áreas de mata fechada, como na Amazônia, embora ali existam dezenas de espécies de triatomíneos.

A dispersão do *T. cruzi* é bastante ampla no continente americano, particularmente a enzootia silvestre, que se estende desde a latitude de 42° N, nos Estados Unidos, até o paralelo 49° S nas regiões meridionais do Chile e da Argentina, incluindo as Guianas e o Caribe.

A distribuição geográfica da doença de Chagas endêmica (5), como já previsto por Carlos Chagas, em 1909, ocorre em todas as áreas onde há triatomíneos antropofílicos adaptados ao domicílio humano, do México ao sul da Argentina.

TRIAMOMÍNEOS BRASILEIROS No Brasil existem pelo menos 44 espécies de triatomíneos identificados, a maioria delas silvestres. Destas, cinco espécies são consideradas domésticas e, portanto, de importância epidemiológica: o *Triatoma infestans*, que se espalhava do Rio Grande do Sul até Pernambuco, Paraíba e Piauí; o *Panstrongylus megistus*, distribuindo-se irregularmente por Santa Catarina, Rio de Janeiro, onde é silvestre, e Minas Gerais e Bahia, onde é domiciliado ou silvestre; o *T. brasiliensis* e o *T. pseudomaculata*, também ubiqüitários, vivendo dentro e fora do domicílio, predominantemente no Nordeste; e o *T. sordida*, de ampla distribuição do Rio Grande do Sul ao Piauí, ocupando muitas vezes nichos de onde o *T. infestans* foi eliminado. O *T. sordida*, embora de ampla distribuição, é considerado um vetor de importância secundária.

DETERMINANTES DA INFECÇÃO CHAGÁSICA Para que a infecção chagásica ocorra em condições naturais é necessário, em primeiro lugar, que haja o contato das pessoas susceptíveis com triatomíneos infectados com o *T. cruzi*. Participam do processo de infecção diversas outras variáveis dependentes do vetor, como seu grau de antropofilia, tempo entre a picada e a defecação, número e quantidade de evacuações na unidade de tempo e o número de parasitos eliminados com as fezes ou urina. Além disso, a infecção depende do percentual de formas infectantes nas fezes do barbeiro e sua capacidade de penetração bem como da intensidade do prurido causado pela picada levando o paciente a coçar-se e levar o parasito ao local da picada ou às mucosas. Considerando que a transmissão da infecção é feita pelas fezes e pela urina dos triatomíneos, é de grande importância o tempo de defecação; aqueles triatomíneos que

defecam imediatamente após o repasto ou durante a picada, como o *T. infestans* e o *P. megistus*, depositando as fezes no local da picada, têm grande importância na transmissão. Por outro lado, triatomíneos que defecam minutos depois do repasto, quando já estão fora do paciente, como o *T. vitticeps*, têm pouca ou nenhuma importância na transmissão.

A transmissão por transfusão de sangue foi amplamente estudada no Brasil. Outros mecanismos de transmissão, por via oral, via transplacentária, acidentes de laboratório, manipulação de animais infectados e transplante de órgãos são ocasionais, no Brasil. No Chile, a forma congênita de infecção ocorre em até 10% dos conceitos de mães chagásicas.

DETERMINANTES DA DOENÇA Entre os determinantes da doença de Chagas devemos considerar a dimensão do inóculo do *T. cruzi* na infecção inicial e nas reinfecções, as características das cepas infectantes e a resposta imunológica do hospedeiro.

O inóculo, isto é, o número de tripanosomas inoculados na infecção inicial é um fator de grande importância no desenvolvimento da doença. Em condições naturais, esse inóculo é pequeno e possivelmente explica as discretas manifestações da fase inicial da infecção com poucos ou nenhum sintoma. Outro determinante importante da gravidade da doença é a reinfecção. Pacientes de área não-endêmica, não expostos a reinfecções, praticamente não apresentam evolução da forma indeterminada para formas clínicas mais graves (cardiopatia e megas), ao contrário de áreas endêmicas, em que aproximadamente 2% dessas formas inaparentes evoluem, por ano, para cardiopatia.

Existem diferentes cepas ou linhagens de *T. cruzi* quanto à morfologia (predominância de formas largas ou delgadas) antigenicidade, patogenicidade, composição genética evidenciada por isoenzimas e ainda mais recentemente, por marcadores moleculares que distinguiram duas linhagens principais, I e II, de *T. cruzi* (6-12).

PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS A infecção chagásica apresenta duas fases bem distintas: a fase aguda ou inicial, assintomática ou oligossintomática (maioria) ou sintomática, com febre, adenomegalia, hepaesplenomegalia, conjuntive unilateral (sinal de Romaña), miocardite e meningoencefalite. Ela pode ser fatal em até 10% dos casos graves, a grande maioria com meningoencefalite, quase sempre fatal nos menores de dois anos de idade, segundo observações de próprio Carlos Chagas e contemporâneos (13).

Essa fase caracteriza-se pela presença do *T. cruzi* no exame direto do sangue. Aproximadamente dois meses após o início da fase aguda, o *T. cruzi* desaparece da corrente sanguínea, podendo ser detectado

**A
TRANSMISSÃO
POR
TRANSFUÇÃO
DE SANGUE FOI
AMPLAMENTE
ESTUDADA NO
BRASIL.**

somente por exames especiais (xenodiagnóstico, hemocultura ou PCR). Após um período de latência de 10 a 15 anos, chamado de forma indeterminada, os pacientes podem evoluir para 3 tipos principais de doença: a) forma cardíaca, com miocardite crônica, insuficiência cardíaca e eventualmente morte súbita, por arritmia cardíaca; b) forma digestiva, com megaesôfago e megacólon (aumento exagerado do esôfago ou cólon por contração dos esfíncteres correspondentes); c) forma mista com cardiopatia e “megas” simultaneamente. Cerca de 50% dos casos, dependendo da área endêmica, permanecem na forma indeterminada, sem manifestações cardíacas ou digestivas.

Na fase aguda ou inicial da infecção, tripomastigotas aparecem no sangue e se espalham pelo organismo do hospedeiro, multiplicando-se no interior dos macrófagos e em uma variedade de outras células, com predominância do baço, fígado, linfonodos, tecido conjuntivo intersticial, miocárdio ou músculos esqueléticos. Nos tecidos, o parasito se multiplica formando pseudocistos que se rompem levando a reação inflamatória e necrose. Os antígenos liberados pelo parasito ligam-se à superfície das células vizinhas, que se tornam alvos de resposta imune celular e humoral. Alguns parasitos, sob a forma de tripomastigota, recirculam e voltam a se localizar em outras células, reiniciando o ciclo (14,15).

Durante a fase aguda, que é um fenômeno transitório, ocorrem reação inflamatória, necrose, destruição neuronal e fibrose, perpetuando-se o processo, provavelmente, por um mecanismo autoimune com a participação do parasita ou seus antígenos. Na fase crônica, a patogenia da doença de Chagas parece bem mais complexa. A desproporção entre a fibrose miocárdica e a presença de parasitos nas lesões levou à teoria da autoimunidade, que dominou o cenário do conhecimento desde a década de 1970 até o presente. Mais recentemente se vem atribuindo a miocardiopatia chagásica crônica a múltiplos fatores como imunodepressão, fibrose e dilatação da microvasculatura associadas a uma resposta inadequada do hospedeiro. Alternativamente, o modelo histotrópico-clonal, procura relacionar a variabilidade genética do *T. cruzi* com a patogenia da doença (16,17).

TRATAMENTO ETIOLÓGICO Quase uma centena de drogas já foram testadas contra o *Tripanosoma cruzi* em infecções experimentais de animais de laboratório. Poucas foram testadas no homem, até o momento, e com resultados de baixa eficácia.

No final da década de 1960, surgiram, respectivamente, o nifurtimox e o benznidazol, as primeiras drogas efetivas para o tratamento da fase aguda e recente da infecção chagásica humana, mas com índices de cura muito baixos na fase crônica da doença. O seu em-

prego, em esquemas de duração prolongada (30 a 60 dias), causa importantes efeitos colaterais indesejáveis. Essas drogas, entretanto, são as únicas existentes para uso clínico no presente (18).

CONTROLE E PERSPECTIVAS DE REEMERGÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS Nos últimos 20 anos, desenvolveu-se um importante trabalho de controle do *T. infestans*, o principal vetor da doença de Chagas no Brasil e nos países do Cone Sul, Argentina, Chile, Uruguai e Paraguai. A partir de 1991, com a chamada “Iniciativa do Cone Sul”, obteve-se um significativo impacto no controle da doença (19). Uruguai e Chile foram, formalmente, certificados como livres da transmissão da doença de Chagas humana, respectivamente em 1997 e 1999. No Brasil, em 1983, 711 municípios de 11 estados estavam infestados pelo *T. infestans*. O número de municípios reduziu-se para pouco mais de 100 em 1997, limitando-se a presença do vetor a alguns estados. Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraíba, Rio de Janeiro, São Paulo e mais recentemente Minas Gerais foram certificados como livres do *T. infestans*.

Nos últimos anos, o programa de erradicação do *T. infestans* tem sido negligenciado, particularmente com a descentralização dos serviços da Fundação Nacional de Saúde (Funasa) para estados e municípios que não têm a capacidade técnica e a motivação política para o controle da doença. Tem-se, portanto, a reemergência do *T. infestans* e da doença de Chagas como um todo, a partir dos focos residuais do inseto em cinco estados brasileiros. Por outro lado, devemos considerar a vasta distribuição do *P. megistus* e do *T. brasiliensis* que não são passíveis de erradicação por serem ubíquos

vivendo dentro ou fora das casas. Outros vetores considerados domiciliados, embora de importância secundária como o *T. pseudomaculata*, no Nordeste do Brasil e o *T. sordida*, de larga distribuição, são igualmente causa de preocupação.

A emergência da doença de Chagas na Amazônia brasileira e os riscos de sua endemização são a grande preocupação dos epidemiologistas dedicados ao estudo da doença (20-23). Pelo menos 16 espécies de triatomíneos silvestres, dez das quais infectadas com o *T. cruzi*, e numerosos reservatórios da infecção já foram descritos naquela região. O crescente número de casos agudos da doença relatados naquela vasta área, que representa mais de dois terços do território nacional, é motivo de alerta.

Nos próximos anos devemos nos preocupar não somente com os vetores primários (*T. infestans*, *Panstrongylus megistus* e *T. brasiliensis*), secundários (*T. pseudomaculata* e *T. sordida*), terciários (vetores silvestres) e o risco de adaptação ao domicílio, como com o controle dos bancos de sangue e com a possibilidade de transmissão direta do *T.*

QUASE UMA CENTENA DE DROGAS JÁ FORAM TESTADAS CONTRA O TRIPANOSOMA CRUZI...

cruzi de marsupiais para o homem, por via direta (urina), sem mediação do vetor. Por outro lado, este e outros mecanismos alternativos de transmissão, particularmente a via oral, serão objeto de vigilância permanente. Finalmente, do ponto de vista médico, devemos considerar que nos próximos 30 anos teremos ainda uma grande massa de pacientes já infectados para tratar etiológicamente e/ou com suporte clínico, aplicação de marca-passo e internações de elevado custo financeiro e social.

José Rodrigues Coura é pesquisador titular, chefe do Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) e membro titular das Academias Nacional de Medicina e Brasileira de Ciências.

Referências bibliográficas

1. Chagas, C. Nova tripanozomíase humana. "Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen. n. sp, agente etiológico de nova entidade mórbida do homem". Mem Inst Oswaldo Cruz; 1: 159-218. 1909.
2. Aragão, M.B. "Domiciliação de triatomíneos ou pré-adaptação à antropofilia e à ornitofilia". Rev Saúde Públ (S Paulo); 22: 401-410. 1983.
3. Forattini, O.P. "Biogeografia, origem e distribuição de triatomíneos no Brasil". Rev Saúde Públ (S Paulo); 14: 265-299. 1980.
4. Ferreira, L.F.; Brito, C.; Cardoso, M.A.; Fernandes, O.; Richard, K.; Araújo "Paleoparasitology of Chagas disease Revealed by infected tissues from Chilean mummies". Acta Tropica; 75: 79-84. 2000.
5. Dias, J.C.P.; Coura, J.R. Epidemiologia. In Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Dias, J.C.P.; Coura J.R. Ed Fiocruz p. 33-65. 1997.
6. Brener, Z.; Chiari, E. "Variações morfológicas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*". Rev Inst Med Trop São Paulo; 5: 220-224. 1963.
7. Nussenzweig, V.; Deane, L.M.; Kloetzel, J. "Differences in antigenic constitution of Strains of *Trypanosoma cruzi*". Expertl. Parasitol; 14: 221-232. 1963.
8. Deane, M.P.; Brito, T.; Deane, L.M. "Pathogenicity to mice of some strains of *Trypanosoma cruzi* isolated from wild animals of Brazil". Rev Inst Med Trop São Paulo; 5: 225-235. 1963.
9. Miles, M.A.; Lanham, S.M.; Povia, M. "Further enzymic characters of *Trypanosoma cruzi* in the evaluation for strain identification". Trans R Soc Trop Med Hyg; 74: 221-237. 1980.
10. Souto, R.; Fernandes, O.; Macedo, A.M.; Campbell, D.A.; Zingales, B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol; 83: 141-152. 1996.
11. Miles, M.A.; Toyé, P.J.; Oswald, S.C.; Godfrey, D.J. "The identification by isoenzyme patterns of two distinct strain-groups of *Trypanosoma cruzi* circulating independently in a rural area of Brazil". Trans R Soc Trop Med Hyg; 71: 217-235. 1977.
12. Fernandes, O.; Santos, S.S.; Cupollilo, E.; Mendonça, B.; Derre, R.; Junqueira, A.C.V.; Santos, L.C.; Sturm, N.R.; Naiff, R.D.; Barrett, T.V.; Campbell, D.A.; Coura, J.R. "A mini-exon multiplex polymerase chain reaction to distinguish the major groups of *Trypanosoma cruzi* and *T. rangeli*". Trans R Soc Trop Med Hyg; 95: 97-99. 2001.
13. Chagas, C. Tripanomíase Americana. Forma aguda da moléstia. Mem Inst Oswaldo Cruz 8: 37-65. 1916.
14. Muniz, J.; Azevedo, A.P. "Novo conceito da patogenia da doença de Chagas". O Hospital; 32: 165-183. 1947.
15. Vianna, G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "moléstia de Carlos Chagas" (esquistripanose humana ou tireoidite parasitária). Mem Inst Oswaldo Cruz; 3: 276-294. 1911.
16. Macedo, A.M. e Pena, S.D.J. "Genetic variability of *Trypanosoma cruzi*: implication for the pathogenesis of Chagas disease". Parasitol. Today; 14: 119-123, 1998.
17. Andrade, Z. Immunopathology of Chagas Disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz; 94, 71-80. 1999.
18. Coura, J.R.; Castro, S.L. "A critical review on Chagas disease chemotherapy". Mem Inst Oswaldo Cruz; 97: 3-24. 2002.
19. Dias, J.C.P.; Silveira, A.C.; Schofield, C.J. "The impact of Chagas disease control in Latin America – A review". Mem Inst Oswaldo Cruz ;97: 603-612. 2002.
20. Coura, J.R.; Junqueira, A.C.V.; Giordano, C.M.; Funatsu, I.R.K. "Chagas disease in the Brazilian Amazon I – A short review". Rev Inst Med Trop São Paulo 36: 363-368
21. Coura, J.R.; Willcox, H.P.F.; Arboleda, M.N.; Fernandes, O.; Paiva, D.D. "Chagas disease in the Brazilian Amazon. III. A cross-sectional study". Rev Inst Med Trop São Paulo; 37: 415-420. 1995.
22. Coura, J.R.; Junqueira, A.C.V.; Bóia, M.N.; Fernandes, O.; Valente, S.A.S.; Miles, M.A. "Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil". Trends Parasit; 18: 171-176. 2002.
23. Valente, S.A.S.; Valente, V.C.; Fraiha Neto, H. "Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in Brazilian Amazon". Mem Inst Oswaldo Cruz; 94 (- Suppl I): 395-398. 1999.