

A Expressão Global da Doença de Chagas – Oportunidades Emergentes e Impacto em Portugal



Global Expression of Chagas' Disease - Emerging Opportunities and Impact in Portugal

Joana CORTEZ, Evelise RAMOS, Cristina VALENTE, Jorge SEIXAS, António VIEIRA
Acta Med Port 2012 Sep-Oct;25(5):332-339

RESUMO

A Doença de Chagas, provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* é endémica nos países da América Central e do Sul. Apesar dos programas de controlo vetorial e de outras medidas tomadas nos bancos de sangue e nas maternidades, estima-se que existam cerca de oito milhões de pessoas infetadas. Embora tradicionalmente relacionada com a vida rural e a pobreza, as atuais correntes migratórias, transformam-na num problema de saúde pública global. Em Portugal, esta problemática é mal conhecida, estimando-se uma taxa de subdiagnóstico que ultrapassa os 99%. Em diferentes países europeus, para além dos casos importados, infeções autóctones ocorrem por transmissão vertical e doação de sangue/órgãos. Os testes serológicos convencionais para diagnosticar doença de Chagas e monitorizar a sua cura são: teste hemaglutinação indireta (IHA), imunofluorescência indireta (IFAT) e o *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA).

A hipótese da autoimunidade como mecanismo básico desta doença e a ausência de marcadores precoces de cura são as causas de controvérsia do tratamento específico desta doença. Os fármacos disponíveis apresentam efeitos adversos num número elevado de doentes e a sua eficácia parasitológica na forma crónica da doença é subótima.

Os autores pretendem reforçar a necessidade de um elevado nível de suspeição em doentes com epidemiologia sugestiva bem como programas de rastreio em grupos de elevado risco.

ABSTRACT

Chagas disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* is endemic in the countries of Central and South America. Despite vector control programs and other measures taken in the blood banks and maternity hospitals, it is estimated that there are about eight million people infected worldwide. Although traditionally associated with rural life and poverty, the current migration flows transform it into a global public health problem. In Portugal, this problem is poorly known, with an estimated underdiagnosis index that exceeds 99%. In European countries, besides imported cases, autochthonous infections arise through vertical transmission and blood/organ donation. The conventional serological tests for diagnosing Chagas disease and verifying its cure are indirect hemagglutination (IHA), indirect immunofluorescence (IFAT), and enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA).

The hypothesis of autoimmunity as a basic mechanism of this disease and the absence of early markers of cure are the causes of controversy regarding the specific treatment of this disease. The currently available drugs have adverse effects on a large number of patients and parasitological efficacy in chronic disease is suboptimal.

The authors reinforce the need of a high level of suspicion in patients with suggestive epidemiology and the need of populational screening of specific high risk groups.

INTRODUÇÃO

A Tripanossomose Americana ou Doença de Chagas (DC), uma das principais doenças tropicais negligenciadas (DTN), é causada por um parasita flagelado, *Trypanosoma cruzi*. É endémica em vastas áreas da América Latina,¹ onde tem uma prevalência de aproximadamente 1,4% e mata 14000 pessoas cada ano,² o que é superior ao número de mortes causadas por qualquer outra doença parasitária na região, incluindo a malária. A estimativa de pessoas infetadas com *T. cruzi* ronda os 8 a 14 milhões,² com mais de 100 milhões em risco de adquirir DC. Anteriormente a sua existência estava confinada às áreas endémicas mas nas últimas décadas, em resultado dos intensos fluxos migratórios de latino-americanos portadores da doença, transformou-se num problema global.¹

Vinte e um países são considerados endémicos: Argentina, Belize, Venezuela, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala,

Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Perú, Bolívia, Suriname e Uruguai.³

Durante milhões de anos, existiu nas Américas como uma doença enzoótica.⁴ Mais de 150 espécies de triatómidos (vetores) hematófagos e mais de 100 espécies de mamíferos perpetuam a infeção na Natureza.⁵ Com o início das atividades agrícolas, domesticação dos animais, desflorestação maciça e construção de vias de comunicação, começou acidentalmente a ser transmitida aos humanos. Estabeleceu-se assim um novo ciclo de vida (Fig. 1)⁶ tornando-se a DC uma zoonose.

As espécies de *T. cruzi* são geneticamente heterogêneas e foram classificadas em duas linhagens filogenéticas *major*, *T. cruzi* I e *T. cruzi* II⁷ - ambas associadas a lesões cardíacas nos humanos; as manifestações gastrointestinais somente ocorrem com o *T. cruzi* II.⁸

J.C., E.R., C.V., A.V.: Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

J.S.: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 15 de Julho de 2012 - Aceite: 02 de Outubro de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

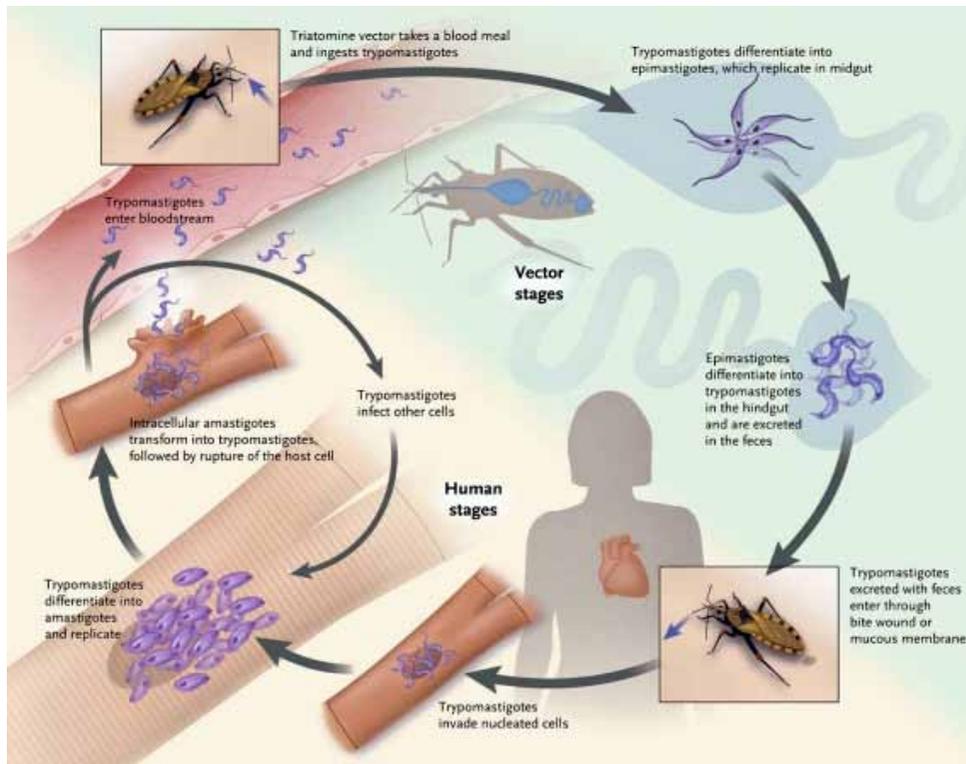


Fig. 1 – Ciclo de vida do *T. cruzi*⁶

Determinantes da infecção e da doença

A adaptação dos triatomídeos às precárias habitações dos humanos e a circulação do *T. cruzi* entre estes e os animais domésticos e selvagens são os determinantes mais importantes para estabelecer a infecção humana.⁴ Esta está relacionada com a quantidade das formas infetantes inoculadas inicialmente (número de tripomastigotas), com a linhagem do *T. cruzi* inoculado, com a possibilidade de reinfeção, com os recetores específicos clonais histotrópicos e a resposta imunitária inicial do hospedeiro.⁹⁻¹²

Face à grande variabilidade e gravidade dos quadros clínicos das formas aguda como crónica, as hipóteses sobre os fatores implicados na sua patogénese incluem aqueles relacionados quer com o hospedeiro quer com o parasita. O histotropismo do *T. cruzi* assume especial importância.¹³

Dois mecanismos patogénicos são descritos na infecção por *T. cruzi*.⁴ O primeiro, observado principalmente na fase aguda, consiste numa reação inflamatória local, com necrose, destruição tecidual e fibrose; o segundo, visto na fase crónica, mais complexo, consiste em fenómenos de auto-imunidade. Na fase aguda da doença há predominio de células mononucleares nos focos de ruturas dos pseudocistos (Fig. 2), ocasionalmente com formação de granulomas localizados principalmente no tecido muscular e cardíaco. Observa-se uma miocardite aguda difusa, com edema intersticial, hipertrofia de fibras miocárdicas e dilatação das cavidades cardíacas. A destruição dos neurónios cardíacos e dos plexos mioentéricos inicia-se na fase aguda e continua na fase crónica da DC.¹⁴ A forma congénita da DC

parece ocorrer exclusivamente em grávidas com lesão da placenta, por penetração do *T. cruzi* (amastigotas) nas vilosidades coriônicas.¹⁵

Formas de transmissão

A principal forma de transmissão é a vetorial, causada por triatomídeos hematófagos da família *Reduviidae*.⁴ O triatomídeo defeca no hospedeiro imediatamente após alimentar-se do sangue do local de picada. As fezes contendo as formas infetantes de *T. cruzi* (promastigotas metacíclicas) são introduzidas pelo próprio hospedeiro na solução de continuidade produzida na pele pelo corte efetuado pelo triatomídeo ao picar, em função do prurido provocado ou ainda na mucosa oral, nasal ou conjuntival.

A transmissão através de transfusões sanguíneas é o segundo mecanismo mais comum¹⁶ com um risco de transmissão do parasita de 10% a 20% por cada unidade de 500 mL de sangue total.¹⁷ É considerada também perigosa a transfusão de concentrados eritrocitários, plaquetas, leucócitos, plasma e crioprecipitados.¹⁸

A transmissão congénita afeta entre 1 a 10% dos bebés nascidos de mães infetadas.¹⁹ O parto prematuro e o baixo peso ao nascer são duas das complicações mais comuns, e são possíveis manifestações graves no recém-nascido: anemia, edema, convulsões, hepatosplenomegalia, lesões cardíacas, oculares, ou do sistema nervoso central.²⁰

Numerosos casos de transmissão de *T. cruzi* resultando em infecção aguda ocorrem no laboratório pela facilidade com que as formas infetantes (tripomastigotas) do parasita são produzidas laboratorialmente.²¹

A infecção por *T. cruzi* também pode ser transmitida através de transplantação de órgãos obtidos de pessoas em fase crónica da doença.²²

Vários surtos de DC aguda por transmissão oral têm sido descritos no Brasil e Venezuela após a ingestão de sumos de fruta *in natura* contaminados; o sumo de açaí está frequentemente implicado.²³ Esta forma de transmissão vem assumindo uma importância crescente, em relação com a interrupção da transmissão vetorial por vetores domiciliados (principalmente *T. infestans*) obtida em alguns países da América do Sul (Chile, Brasil).³

Epidemiologia nos países não endémicos

Um novo problema epidemiológico, económico, social e político foi criado com a internacionalização da DC, através da migração da população para países tais como a Austrália, Japão e EUA; e ainda Bélgica, França, Itália, Espanha, Suíça e Reino Unido, Áustria, Croácia, Dinamarca, Alemanha, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Portugal, Roménia e Suécia.³ A maioria dos doentes com DC observados nestes países encontra-se em fase crónica indeterminada e assintomática. No entanto, já foram descritos casos de doença aguda em viajantes que regressam da América Latina ou mesmo em crianças adotadas provenientes desses países.¹⁸

O país europeu líder na atualização estatística da sua população com DC é a Espanha, uma vez que é aquele com mais população imigrante da América Latina. As taxas de seroprevalência para *T. cruzi* podem ser de até 31%.²⁴ Em 2009, mais de 1.8 milhões de imigrantes da América Latina foram registados, representando 3.85% do total da população²⁵ e constituindo uma potencial e importante fonte de dadores de sangue ou de órgãos. Por isto, desde 2005, as leis espanholas preconizam o rastreio da infecção por *T. cruzi* a todos os indivíduos com risco epidemiológico de DC que entrem em programas de doação de sangue.²⁶

A situação da DC em Portugal é mal conhecida. A Or-

ganização Mundial de Saúde (OMS) estima que Portugal esteja no grupo da quarta maior prevalência da doença na Europa, juntamente com a Suécia, Alemanha e Holanda.²⁷

De acordo com o grupo de trabalho da DC da OMS, estima-se que existam 1255 pessoas em Portugal infetadas pelo *T. cruzi* mas somente oito casos foram laboratorialmente confirmados, o que corresponde a uma taxa de subdiagnóstico de 99,4%.²⁸ Destes, três doentes em fase indeterminada foram observados no Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), em Lisboa; o seu seguimento não foi possível por razões logísticas.²⁷ Dois doentes foram diagnosticados no Porto, um deles com cardiomiopatia grave, programado para transplante cardíaco, faleceu antes da cirurgia. Não são conhecidas as características, seguimento ou prognóstico do outro doente.²⁷ Em Coimbra, três doentes foram diagnosticados: dois em fase indeterminada e o outro com cardiomiopatia grave, tendo falecido. Desconhece-se o seguimento dos outros dois doentes. Estes três doentes eram brasileiros e tinham conhecimento prévio do seu diagnóstico de DC.²⁷

Recentemente, foi diagnosticado mais um caso de cardiomiopatia chagásica crónica, em Coimbra, em uma doente brasileira, com 53 anos, a viver na Europa nos últimos 10 anos, que desenvolveu sintomas de insuficiência cardíaca, com registo de prévia doença do nodo sinusal sintomática que levou à implantação de pacemaker aos 40 anos de idade. O diagnóstico foi baseado na biópsia miocárdica e serologia positiva para *T. cruzi* e a doente foi tratada com Nifurtimox, sem resposta serológica um mês após o final do tratamento e com importantes efeitos laterais.²⁹ Encontra-se em seguimento regular em consultas de Infecções e Cardiologia, atualmente em classe II da New York Heart Association.²⁹ Em todos estes doentes a transmissão terá sido vetorial.

O laboratório da Unidade de Ensino e Investigação de Protozoários Oportunistas / VIH e outras Protozooses do IHMT, em Lisboa, é o único laboratório do país a oferecer técnicas laboratoriais de referência adequadas ao diagnóstico de todas as fases da doença, como sejam *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA recombinante e teste de anticorpos por imunofluorescência indirecta (IFAT) comerciais e uma *Polymerase Chain Reaction* (PCR) qualitativa *in-house*.²⁷

No nosso país, não há programas sistemáticos de deteção de infecção congénita nem rastreio sistemático em dadores de sangue ou de órgão, embora um novo protocolo esteja a ser desenvolvido.²⁷

Formas clínicas da DC

A DC está dividida em duas fases: a aguda e a crónica. Durante a fase aguda, a maioria dos doentes apresenta sintomas inespecíficos, tais como febre, exantema, cefaleias, mialgias ou adenopatias generalizadas¹⁶ – doença *mononucleose-like*. Se a inoculação for feita através da conjuntiva, é comum um edema unilaterial bi-palpebral, não doloroso, com adenopatia pré-auricular ou cervical (sinal de Romaña).⁶ Esta fase, autolimitada, dura cerca de 4 a 8



Fig. 2 – Pseudocisto (seta) de *T. cruzi* no músculo cardíaco de uma doente Portuguesa com diagnóstico de Cardiomiopatia Chagásica Crónica – técnica de Giemsa (Cortesia de Manuela Meruje, Coimbra, Portugal).

semanas, e responde bem ao tratamento.

Posteriormente, surge a fase crónica que, regra geral, se apresenta como uma forma indeterminada – assintomática ou paucisintomática. Cerca de 20 a 30% dos doentes progridem para a doença cardíaca ou gastrointestinal, décadas após a infeção inicial.³⁰

As três síndromes *major* que frequentemente coexistem no mesmo doente são: arritmias, insuficiência cardíaca e tromboembolismo.³⁰ As anormalidades no ECG mais frequentemente descritas são: bloqueio de ramo direito (BRD), bloqueio fascicular anterior esquerdo (BFAE), extrasístoles ventriculares frequentes e polimórficas, taquicardia ventricular não sustentada, baixa voltagem do QRS, diferentes graus de bloqueio auriculoventricular e manifestações de disfunção do nodo sinusal.³¹ A associação de BRD com BFAE em indivíduos de regiões endémicas sugere fortemente cardiomiopatia chagásica crónica.³⁰

A cardiomiopatia chagásica está associada ao acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, e este pode ser a primeira manifestação de DC em doentes com disfunção sistólica moderada ou indetetável.³² O nível de alerta para a DC como factor de risco para AVC é muito baixo³³ e, como tal, doentes com AVC isquémico cardioembólico ou criptogénico deverão ser rastreados para a infeção por *T. cruzi* caso sejam originários de regiões endémicas.¹⁶

A DC gastrointestinal afeta normalmente o esófago ou o cólon, ou ambos.⁶ É devida à destruição do plexo mioentérico, levando aos *megas* vistos na DC. É muito menos frequente que a cardiomiopatia chagásica.⁶

Torna-se imperioso no contexto da pandemia da infeção pelo VIH, que os clínicos não esqueçam que indivíduos com DC crónica imunossuprimidos por este agente podem ter um recrudescimento da infeção por *T. cruzi* que passa despercebida ou é erradamente diagnosticada como toxoplasmose cerebral.¹

A variação genotípica entre as diferentes linhagens de *T. cruzi* de diferentes regiões geográficas poderá explicar a tão frequente variabilidade na virulência, suscetibilidade à resposta imunitária do hospedeiro, tropismo tecidual e sintomas clínicos na DC.³⁴

Métodos de diagnóstico – os velhos e os novos

O diagnóstico da DC constitui um desafio devido principalmente ao caráter de latência que a doença possui.³⁵

As infeções agudas, embora dificilmente reconhecidas pela inespecificidade dos sintomas, podem ser diagnosticadas por métodos parasitológicos diretos, já que a parasitemia é habitualmente elevada³⁵, da mesma forma que na reativação de DC em imunodeprimidos.¹⁶ Estes métodos baseiam-se na visualização dos tripomastigotas (Fig. 3) no sangue periférico, em lâmina corada pelo Giemsa; a gota espessa aumenta a sensibilidade comparativamente ao esfregaço fino. Técnicas de concentração, tais como o método de concentração do microhematócrito ou ainda o método de concentração de Strout^{36,37} exibem maior sensibilidade, e são usadas especialmente para sangue periférico ou do cordão umbilical de recém-nascidos.³⁸

Na fase crónica, em que a parasitemia é baixa e intermitente, utiliza-se a hemocultura (100% específica mas de baixa sensibilidade).⁶ O xenodiagnóstico, um método em desuso, consiste na colocação de vetores triatomídeos no braço ou perna do doente suspeito de ter DC, de forma a alimentarem-se do sangue deste; após 30 a 60 dias, se o indivíduo estiver infetado, poderão ser identificados epimastigotas ou tripomastigotas de *T. cruzi* no vetor.³⁹ Complementarmente, métodos que amplificam o ADN do parasita (PCR) poderão ser úteis. Nesta fase da DC, o diagnóstico é usualmente estabelecido por métodos indiretos que detetam anticorpos contra *T. cruzi*.

Em doentes com elevada suspeição de doença cardíaca chagásica ou naqueles com sintomas clínicos sugestivos de doença crónica, com parasitemia escassa, a presença de imunoglobulina do tipo G (IgG) contra *T. cruzi* precisa de ser confirmada por pelo menos dois métodos serológicos diferentes (normalmente ELISA, IFAT, ou hemaglutinação indirecta - IHA).^{6,20,31} Todos os doentes com resultados discordantes nestes dois testes serológicos terão indicação para repetir um terceiro. São possíveis reações cruzadas com *Leishmania* e *T. rangeli* (um tripanossoma não patogénico endémico em certas áreas da América Latina) e *Plasmodium*.^{26,35}

Na doença congénita, os testes serológicos não são úteis na medida em que os anticorpos maternos anti-*T. cruzi* atravessam a placenta, não permitindo diferenciar entre recém-nascidos infetados ou não.²⁶ Nesta situação a deteção direta de *T. cruzi* no sangue do cordão ou do recém-nascido é importante.

Desde 1989, a técnica de PCR tem sido usada para diagnosticar infeção por *T. cruzi*⁴⁰ no sangue de doentes com DC crónica, casos de transmissão congénita,⁴¹ em doentes em seguimento após tratamento e na reativação após transplante cardíaco,³⁵ no entanto, esta técnica revelou valores muito variáveis de sensibilidade e especificidade, essencialmente devido à presença intermitente e

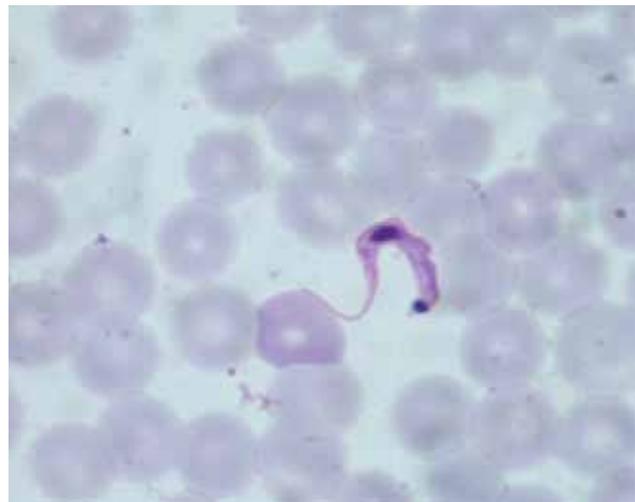


Fig. 3 – Tripomastigota de *T. cruzi* – esfregaço fino (rato), técnica de Giemsa (Cortesia de Debbie Nolder – BSc MSc PhD, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido)

quantidade reduzida de parasitas a circular.^{6,40} Uma estudo multicêntrico de validação internacional das indicações do uso da PCR concluiu que esta pode ser recomendada como técnica de diagnóstico adjuvante em variados contextos, entre os quais: seguimento pós-tratamento para diagnosticar falência terapêutica; DC congênita; diagnóstico precoce de reativação pós-transplantação de órgãos em doentes sob imunossupressores; reativação de DC em doentes infetados pelo VIH e suspeição de transmissão oral.⁴⁰

A Oligocromatografia (OligoC)³⁵ consiste na amplificação de uma sequência curta dentro do ADN satélite do *T. cruzi*, seguido de um passo único de deteção de produto de PCR em formato de teste rápido. As potenciais indicações deste teste poderão ser o diagnóstico no caso da transmissão congénita ou na reativação após transplante cardíaco, bem como nos doentes com DC crónica mas com testes imunodiagnósticos *borderline* ou inconsistentes.³⁵

O futuro nas técnicas de diagnóstico da DC passa pela descoberta de biomarcadores do hospedeiro usando a técnica SELDIToF (*surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*).⁴² Trata-se de uma técnica a ser estudada também para a malária, toxoplasmose, leishmaniose visceral e tripanossomose africana.⁴²

Tratamento atual e futuro

Apesar de existirem vários fármacos que atuam *in vitro* no *T. cruzi*,⁴³ atualmente, somente dois estão disponíveis para uso em humanos: benznidazole e nifurtimox. Ambos apresentam efeitos adversos importantes e mais frequentes nos adultos acima dos 50 anos de idade (Tabela 1),^{6,16,43-45} daí que geralmente não se recomende a terapêutica nesta faixa etária.^{31,46} Não é possível a sua aquisição através dos sistemas de distribuição nacional de fármacos, sendo dispensados gratuitamente pela OMS.

A decisão de iniciar tratamento em adultos com infeção por *T. cruzi* crónica assenta na evidência científica de que os doentes tratados têm menor progressão da cardiomiopatia do que os não tratados,^{6,30,45} embora não seja conclusivo se é devido a cura parasitológica ou, mais provavelmente a uma redução da carga parasitária.⁴⁶

O maior ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo - BENEFIT, ainda em curso, irá avaliar se a terapêutica antitripanossômica afeta a mortalidade e o prognóstico cardiovascular de 3000 doentes com cardiomiopatia chagásica crónica com idades compreendidas entre os 18 e 75 anos.⁴⁷ Os resultados deverão ser conhecidos até ao final de 2013.

Ambos os fármacos são administrados oralmente, em regime de ambulatório e são contraindicados na gravidez e na insuficiência hepática e renal graves.⁶ O álcool deve ser evitado durante o tratamento com qualquer um destes agentes já que um efeito *dissulfiram-like* pode ocorrer.

O tratamento com benznidazole em adultos consiste em 5 a 7,5 mg/Kg de peso/dia, dividido em duas doses diárias por via oral, durante 60 dias.^{6,43,46} Um hemograma com fórmula leucocitária e contagem de plaquetas e bioquímica geral deverá ser obtido antes de iniciar o tratamento e o

hemograma deverá ser repetido cada duas a três semanas durante o tratamento.⁶ Os efeitos adversos dermatológicos (Tabela 1) deverão ser monitorizados semanalmente, após os dez dias iniciais de tratamento.

A posologia recomendada para o nifurtimox em adultos é de 8 a 10 mg/Kg/dia, dividido em três ou quatro tomas diárias, por via oral durante 60 dias.⁴⁴ O regime total de dias com nifurtimox varia entre os diferentes países, por falta de evidência científica robusta, havendo quem defenda 90 dias de tratamento.⁶ Um hemograma com bioquímica geral deverá ser obtido antes de iniciar tratamento, às quatro semanas de tratamento e no final deste. Os doentes deverão ser pesados e monitorizados para os sinais e sintomas de neuropatia periférica (Tabela 1) a cada duas semanas, já que se trata de um efeito lateral dose-dependente, exigindo muitas vezes a descontinuação do nifurtimox, e que apesar de reversível, pode levar meses a desaparecer.⁶

Não se sabe se o benznidazole é melhor tolerado que o nifurtimox em doentes adultos com infeção por *T. cruzi* porque estes dois fármacos nunca foram comparados entre si.⁴⁴

Para contornar os efeitos laterais marcados destes dois fármacos, a ausência de formulação pediátrica e a sua baixa eficácia na erradicação do parasita, ensaios clínicos tem sido feitos com antifúngicos triazóis (posaconazol, ravuconazol, voriconazol).^{2,48} Estes são inibidores da biossíntese do ergosterol, bloqueando a produção *de novo* de 24-alkil-esteróis, essenciais para a sobrevivência do parasita e insubstituíveis pelo colesterol do hospedeiro. No entanto, certos antifúngicos, como cetoconazol e itraconazole, não são capazes de induzir cura parasitológica completa na DC.² O posaconazol revelou induzir cura parasitológica em ratos com infeções agudas e crónicas, inclusive em estirpes resistentes ao benznidazole, sendo considerado o principal candidato nesta nova classe terapêutica.^{2,48,49} As vantagens *major* são a sua elevada potência e seletividade, atividade contra estirpes resistentes, melhor tolerabilidade e perfil de segurança.⁴⁹ As limitações serão os custos elevados, diretamente relacionados com a complexidade e maiores custos de produção.^{48,49}

As indicações para transplante cardíaco em doentes com insuficiência cardíaca crónica secundária a DC são muito controversas.⁵⁰

O transplante de células mononucleares derivadas da medula óssea (MO) parece ser útil no contexto de infeção por *T. cruzi* experimental e em humanos.^{51,52} Soares MB, et al.⁵³ demonstraram os efeitos imunomoduladores da terapia com células mononucleares da MO na cardiomiopatia chagásica crónica e identificaram fatores potencialmente relevantes envolvidos na patogénese da doença que poderão providenciar novos alvos terapêuticos.

Em doentes com DC, a anticoagulação oral deve ser dada rotineiramente naqueles com doença cardíaca crónica ou fibrilação auricular, aneurismas apicais, trombos murais e história de tromboembolismo sistémico.¹⁶

Quanto à terapêutica antiarrítmica, doentes com elevado risco de morte súbita cardíaca deverão ser tratados com

Tabela 1 - Efeitos laterais da terapêutica antitripanossômica em adultos tratados.^{6,17,44,45,46}
Dados são em % de doentes.

Efeitos laterais no Sistema Nervoso Central	Benznidazole	Nifurtimox
Distúrbios do sono	10-20%	10-54%
Parestesias	27%	8%
Cefaleias	2-8%	10-28%
Tonturas	..	12%
Epilepsia	..	Raro (<1%)
Ataxia ou nistagmo	..	Raro (<1%)
Desorientação/esquecimento	..	10%
Psicose	..	1-2%
Alterações do humor/irritabilidade	..	10-49%
Neuropatia periférica	..	2-5%
Efeitos laterais sistémicos		
Anorexia e perda ponderal	5-40%	50-75%
Alterações da pele	25-30%*	5-16%‡
Distúrbios gastrointestinais	10-40%	20-80%
Mialgias ou artralgias	5-30%	15%
Aumento das transaminases	3-8%	3%
Prurido	2-3%	1-3%
Edema	1-9%	4-5%
Febre	1-6%	1-5%
Supressão da medula óssea	Raro (<1%)	Raro
Leucopenia	..	Raro
Descontinuação precoce por efeitos laterais	7-13%	6-40%

..=nenhum ou não descrito. *Dermatite esfoliativa e exantema ou síndrome DRESS; †Exantema

amiodarona.³¹ O uso de um inibidor da enzima conversora da angiotensina é altamente recomendado.³¹

O papel da suplementação de Selénio (Se) é outro ponto curioso na terapêutica anti-chagásica. Este pode prevenir a dilatação ventricular direita adicional e funcionar como terapêutica adjuvante.⁵⁴

Evolução e prognóstico

Durante a fase aguda da doença, depende da idade do doente (mau prognóstico em crianças abaixo dos dois anos de idade e quase sempre fatal naqueles com meningoencefalite) e da intensidade e localização das lesões.⁴

O prognóstico também é reservado no caso de infeções congénitas.^{4,26} Apesar disto sabe-se que quer na fase aguda, quer nos casos de transmissão congénita, o tratamento antitripanossômico pode chegar praticamente aos 100% de eficácia; a deteção precoce é crucial.

É importante relembrar que após a cura parasitológica a queda dos títulos de anticorpos para *T. cruzi* pode demorar até 20 anos ou mais,⁴³ e que este período depende da idade do doente e da fase da doença.^{24,55} Por outro lado, sabe-se que uma PCR negativa não garante a cura parasitológica, pois a parasitémia pode flutuar na fase crónica da infeção e continuar positiva mas indetetada por este méto-

do após um longo período.⁵⁶

Estratégias de controlo e direções futuras

Não há vacina para prevenir a DC.³ Esta doença está inerentemente associada à pobreza dos habitantes de zonas rurais da América Latina. Dependendo das regiões geográficas, as seguintes ferramentas de prevenção e controlo são úteis: controlo vetorial, restauração das casas rurais e medidas preventivas pessoais. Para a prevenção dos surtos de transmissão oral, dever-se-á implementar cuidados com a lavagem da cana-de-açúcar ou dos frutos (açai, goiaba). Outra medida baseia-se no rastreio de doadores de sangue e, antes da transplantação, no rastreio de doadores e recetores de órgão, tecido ou células de MO. A chave para prevenir a transmissão vertical é diagnosticar as grávidas infetadas e detetar precocemente a infeção nos recém-nascidos (prevenção secundária).²⁷ A prevenção dos acidentes de laboratório requer o uso de protocolos de segurança padrão.

As estratégias futuras terão forçosamente que passar por criar um sistema integrado de vigilância para agregar dados estatísticos da DC na Europa; encorajar campanhas educacionais entre os profissionais de saúde e na população sob risco; implementar recomendações muito precisas nos bancos de sangue e serviços de transplantação; rastrear as mulheres em idade fértil, as grávidas, os imunodeprimidos e os doentes com patologia cardíaca ou sintomas digestivos com risco epidemiológico; diagnosticar precocemente os casos de transmissão congénita; providenciar acesso fácil aos cuidados de saúde de pessoas provenientes de áreas endémicas e uniformizar e validar procedimentos diagnósticos através de diretrizes, com o apoio dos respetivos organismos de saúde pública de cada país.

REFERÊNCIAS

1. Tanowitz HB, Weiss LM, Montgomery SP. Chagas disease has now gone global. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1136.
2. Ribeiro I, Sevcsik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, et al. New, improved treatments for Chagas disease: from the R&D pipeline to the patients. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e484.
3. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases Geneva: WHO; 2010. [Acedido em 01 de Jun de 2012]. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/.
4. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systematic review. Acta Trop. 2010;115:5-13.
5. Coura JR, Vñias PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. Nature. 2010;465:S6-S7.
6. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. N Engl J Med. 2011;364:2527-34.
7. Brisse A, Barnabé C, Tibayrenc M. Identification of six *Trypanosoma cruzi* phylogenetic lineages by random amplified polymorphic DNA and multilocus enzyme electrophoresis. Int J Parasitol. 2000;30:35-44.
8. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001;1:92-100.
9. Andrade SG, Campos RF, Sobral KS, Magalhães JB, Guedes RS, Guerreiro ML. Reinfections with strains of *Trypanosoma cruzi*, of different biotopes as a factor of aggravation of myocarditis and myosites in mice. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39:1-8.
10. Teixeira AR, Nascimento RJ, Sturm NR. Evolution and pathology in Chagas disease – a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101:463-91.
11. Teixeira MM, da Silva FM, Marçili A, Umezawa ES, Shikanai-Yasuda MA, Cunha-Neto E, et al. *Trypanosoma cruzi* lineage I in endomyocardial biopsy from north-eastern Brazilian patient at end-stage chagasic cardiomyopathy. Trop Med Int Health. 2006;2:294-8.
12. Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:1051-4.
13. Pizzi PT, Wallace RA, Villagra OR, Muñoz VS, Ortiz ZS, Solari IA. Prepatency, parasitemia and histological lesions in mice infected with two *Trypanosoma cruzi* populations isolated in Chile. Rev Med Chile. 2005;133:432-8.
14. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed. A background article. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(Suppl I):113-22.
15. Carlier V, Torrico F. Colóquio internacional infección congénita por *Trypanosoma cruzi*: desde los mecanismos de transmisión hasta una estrategia de diagnóstico y control. Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl II):5-128.
16. Carod-Artal FJ, Gáscon J. Chagas disease and stroke. Lancet Neurol. 2010;9:533-42.
17. Guhl F, Lazdins-Helds JK. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 17-20 abril de 2005, actualizado en julio 2007. [Acedido em 01 de Jun de

CONCLUSÕES

A DC emergiu como um importante desafio de saúde pública na Europa. A sua disseminação é devida aos fluxos migratórios das últimas décadas.

A elevada taxa de subdiagnóstico de DC pode ser explicada quer pela existência de população migrante ilegal, quer pela inexperiência da maioria dos profissionais de saúde europeus no diagnóstico e abordagem desta doença. O fato da maioria dos infetados serem assintomáticos implica programas de rastreio ativo. A tendência ao subdiagnóstico irá provavelmente manter-se independentemente dos fluxos migratórios, uma vez que somente uma minoria dos imigrantes residentes em países não endémicos tem acesso aos cuidados de saúde e tem documentação de imigração legalmente tratada. Portugal tem uma situação privilegiada em relação a outros países pois o acesso ao Sistema Nacional de Saúde é universal.

O impacto da ausência de alerta por parte dos clínicos de áreas não endémicas, ao não colocar esta doença na lista de diagnósticos diferenciais na abordagem de uma insuficiência cardíaca ou queixas dispépticas/digestivas associado a uma investigação científica de novos fármacos deficitária pode contribuir para que a DC continue a ser uma das 17 DTN. E, neste sentido, é melhor ser-se pobre numa altura de prosperidade económica do que nesta altura de crise socioeconómica que a Europa atravessa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

- 2012]. Disponível em <http://www.who.int/tdr/TDR/SWG/09>.
18. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(Suppl.1):S75–S85.
 19. Yadon ZE, Schmunis GA. Congenital Chagas disease: estimating the potential risk in the United States. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:927–33.
 20. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases. A roadmap for implementation. Geneva: WHO; 2012. [Acedido em 01 Jun de 2012]. Disponível em http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf
 21. Herwaldt BL. Protozoa and helminthes. In: Fleming DO, Hunt DL, editors. Biological Safety: Principles and Practice. 4th ed. Washington: American Society of Microbiology; 2006. p.115-61.
 22. Souza FF, Castro-e-Silva O, Marin Neto JA, Sankarankutty AK, Teixeira AC, Martinelli AL, et al. Acute chagasic myocardiopathy after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. Transplant Proc. 2008;40:875-8.
 23. Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. Emerg Infect Dis. 2009;15:653-5.
 24. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Monge-Maillou B, Díaz-Menéndez M, et al. Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1108-13.
 25. Roca C, Pinazo MJ, López-Chejade P, Bayó J, Posada E, López-Solana J, et al. Chagas disease among the latin American adult population attending in a primary care center in Barcelona, Spain. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1135.
 26. Flores-Chávez M, Faez Y, Olalla JM, Cruz I, Gárate T, Rodríguez M, et al. Fatal congenital Chagas' disease in a non-endemic area: a case report. Cases Journal. 2008;1:302.
 27. World Health Organization. Chagas disease control and prevention in Europe. Report of a WHO Informal Consultation (jointly organized by WHO headquarters and the WHO Regional Office for Europe). Geneva: WHO; 2009. [Acedido em 01 de Jun de 2012]. Disponível em http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical%20Report_16_06_10.pdf
 28. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni, A et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill. 2011;16:pii=19968.
 29. Cortez J, Providência R, Ramos E, Valente C, Seixas J, Meruje M, et al. Emerging and under-recognized Chagas cardiomyopathy in non-endemic countries. World J Cardiol. 2012;4:234-9.
 30. Rassi A Jr, Rassi A, Maria-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388-1402.
 31. Rassi A Jr, Rassi A, Franco-Paredes C. A latin american man with palpitations, dizziness, episodes of nonsustained ventricular tachycardia, and an apical aneurysm. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e852.
 32. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. Stroke. 2005;36:965-70.
 33. Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Vargas AP. Awareness of stroke risk in chagasic stroke patients. J Neurol Sci. 2007;263:35-9.
 34. Higo H, Miura S, Horio M, Mimori T, Hamano S, Agatsuma T, et al. Genotypic variation among lineages of *Trypanosoma cruzi* and its geographic aspects. Parasitol Int. 2004;53:337-44.
 35. Deborgraeve S, Coronado X, Solari A, Zulantay I, Apt W, Mertens P, et al. *T. cruzi* OligoC-Test: a simplified and standardized polymerase chain reaction format for diagnosis of Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e450.
 36. Feilij H, Muller L, Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. J Clin Microbiol. 1983;18:327-30.
 37. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Riso A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989 – 1996. Clin Infect Dis. 1999;29:561-7.
 38. Torrico MC, Solano M, Guzmán JM, Parrado R, Suarez A, Alonzo-Vega C, et al. Estimation of the parasitemia in *Trypanosoma cruzi* human infection: high parasitemias are associated with severe and fatal congenital Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl 2):58-61.
 39. Gomes YM, Lorena VM, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(Suppl 1):115-21.
 40. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e931.
 41. Schijman AG. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. J Antimicrob Chemother. 2003;52:441–9.
 42. Ndao M, Rainczuk A, Rioux MC, Spithill TW, Ward BJ. Is SELDI-TOF a valid tool for diagnostic biomarkers? Trends Parasitol. 2010;26:561-7.
 43. Apt W. Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. Drug Des Devel Ther. 2010;4:243-53.
 44. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combesure C, Chappuis F. Tolerance and safety of Nifurtimox in patients with Chronic Chagas disease. Clin Infect Dis. 2010;51:59-75.
 45. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7:157-63.
 46. Pinazo MJ, Espinosa G, Gállego M, López-Chejade PL, Urbina JA, Gascón J. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. Am J Trop Med Hyg. 2010;82:583-7.
 47. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). Am Heart J. 2008;156:37-43.
 48. Drugs for Neglected Diseases (DNDi): DNDi strategy 2010. [Acedido em 01 Jun de 2012]. Disponível em: http://www.treatchagas.org/rd_dndi_strategy.aspx
 49. Urbina JA. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:311-8.
 50. Pinheiro de Andrade J, Marin-Neto JA, Vincenzo de Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin american guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease. Executive Summary. Arq Bras Cardiol. 2011;96:434-42.
 51. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2006;87:159-66.
 52. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota AC, Almeida AJ, et al. Bone marrow cell transplantation in chagas' disease heart failure: report of the first human experience. Arq Bras Cardiol. 2011;96:325-31.
 53. Soares MB, Lima RS, Souza BS, Vasconcelos JF, Rocha LL, Dos Santos RR, et al. Reversion of gene expression alterations in hearts of mice with chronic chagasic cardiomyopathy after transplantation of bone marrow cells. Cell Cycle. 2011;10:1448-55.
 54. Souza AP, Jelicks LA, Tanowitz HB, Olivieri BP, Medeiros MM, Oliveira GM, et al. The benefits of using selenium in the treatment of Chagas disease: prevention of right ventricle chamber dilatation and reversion of *Trypanosoma cruzi*-induced acute and chronic cardiomyopathy in mice. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105:746-51.
 55. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. Men Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:167-80.
 56. Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: a prospective study in a non-disease-endemic country. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1759-64.