

ORGANIZADORES
MARIA DAS GRAÇAS VALE BARBOSA GUERRA
JORGE AUGUSTO DE OLIVEIRA GUERRA



DOENÇA DE CHAGAS

**ASPECTOS GERAIS, EMERGÊNCIA NA AMAZÔNIA
E ORIENTAÇÕES SOBRE O ATENDIMENTO DE
PACIENTES NO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL**



editora
UEA



FAPEAM
Fundação de Amparo à Pesquisa
do Estado do Amazonas

DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS GERAIS, EMERGÊNCIA NA AMAZÔNIA E ORIENTAÇÕES SOBRE O ATENDIMENTO DE PACIENTES NO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL



Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmaniose Dr. João Macias Frade
Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

DOENÇA DE CHAGAS:

ASPECTOS GERAIS, EMERGÊNCIA NA AMAZÔNIA E ORIENTAÇÕES SOBRE O ATENDIMENTO DE PACIENTES NO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

1. MARIA DAS GRAÇAS VALE BARBOSA GUERRA

2. JORGE AUGUSTO DE OLIVEIRA GUERRA



1. Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Amazonas, mestrado e doutorado em Ciências Biológicas (Entomologia) pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia. É pesquisadora da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), e professora da Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Atua na área de Zoologia, com ênfase em Entomologia Médica, com experiência no estudo da dinâmica de transmissão de *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.*



2. Possui graduação em medicina pela Universidade Federal do Amazonas, residência médica em infectologia pela Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Mestrado em Medicina Tropical pela FIOCRUZ/RJ. Doutorado em Doenças Tropicais e Infecciosas pela Universidade do Estado do Amazonas. É pesquisador da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMTHVD), médico da Secretaria Municipal de Saúde SEMSA/Manaus e professor do curso de medicina da Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO), com experiência no estudo da dinâmica de transmissão e cuidado aos pacientes com Doença de Chagas e Leishmaniose.

DOENÇA DE CHAGAS: Aspectos gerais, emergência na Amazônia e orientações sobre o atendimento de pacientes no estado do Amazonas, Brasil / Organização: Maria das Graças Vale Barbosa Guerra e Jorge Augusto de Oliveira Guerra. E-book. Manaus, Amazonas, 2021.

PDF

110 p.

ISBN: 978-65-87214-56-6

1. Doença de Chagas - 2. *Trypanosoma cruzi* - 3. Amazônia
4. Amazonas - 5. Fluxo de Atendimento.

FICHA TÉCNICA

2021. Universidade do Estado do Amazonas - UEA. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado - FMTHVD.

Alguns direitos reservados. É permitida a reprodução, disseminação e utilização dessa obra, em parte ou em sua totalidade, nos termos da licença para usuário final do Acervo de Recursos Educacionais em Saúde (ARES). Deve ser citada a fonte e é vedada sua utilização comercial.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DO AMAZONAS - FAPEAM

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL Dr. HEITOR VIEIRA DOURADO

Maria das Graças Vale Barbosa Guerra

Jorge Augusto de Oliveira Guerra

GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS E LEISHMANIOSE

Dr. JOÃO MACIAS FRADE

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

FUNDAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO AMAZONAS Dr^a. ROSEMARY COSTA PINTO

CONFECÇÃO E DESIGNER

Rômulo Freire de Moraes

DESENHO ARTÍSTICO

Edmilson Mateus de Oliveira Guimarães

FOTOGRAFIA DA 4ª CAPA

Alzimara Pinheiro

Citar esta obra como:

Guerra MGVB; Guerra JAO. Doença de Chagas: Aspectos gerais, emergência na Amazônia e orientações sobre o atendimento de pacientes no estado do Amazonas, Brasil. Manaus-AM: Editora UEA. FMTHVD. 110 p.

Governo do Estado do Amazonas

Wilson Miranda Lima

Governador

Universidade do Estado do Amazonas

Cleinaldo de Almeida Costa

Reitor

Cleto Cavalcante de Souza Leal

Vice-reitor

Editora UEA

Maristela Barbosa Silveira e Silva

Diretora

Maria do Perpetuo Socorro Monteiro de Freitas

Secretária Executiva

Síndia Siqueira

Editora Executiva

Samara Nina

Produtora Editorial

Maristela Silva (Presidente)

Alessandro Augusto dos Santos Michiles

Allison Leão

Isolda Prado de Negreiros Nogueira Maduro

Izaura Rodrigues Nascimento

Jair Max Furtunato Maia

Mário Marques Trilha Neto

Maria Clara Silva Forsberg

Rodrigo Choji de Freitas

Conselho Editorial

COLABORADORES E MEMBROS DO GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇA DE CHAGAS E LEISHMANIOSE DR. JOÃO MACIAS FRADE



Adriana Taveira
Médica
Pediatra



Alba Regina
Médica
Nefrologista



Arinéia Soares
Bióloga



Débora Raysa
Farmacêutica



Denison Vital
Biomédico



Éder dos Santos
Biólogo



Edmilson Mateus
Graduando em
Biomedicina



Edival Ferreira
Médico
Cardiologista



Elora da Silva
Graduanda
Ciências Biológicas



Elsa Isela Guevara
Médica
Clínica médica



Emily de Sousa
Biotecnóloga



Francisco Mateus
Médico
Ortopedista



Greife Pontes
Farmacêutico
Bioquímico



Henrique Silveira
Biólogo



Ingrid Luna
Graduanda em
Ciências Biológicas



Isolda Prado
Médica
Nutrologista



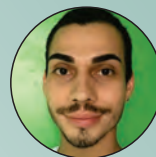
Izabele de Souza
Bióloga



Jessica Ortiz
Biomédica



João Marcos Ferreira
Médico
Cardiologista



Jorge Rubens
Graduando em
Enfermagem



José Lazo
Médico
Clínica médica



Karina López
Médica
Clínica médica



Karla Petrucelli
Médica
Nefrologista



Kátia Couceiro
Médica
Cardiologista



Lara Isabelli
Graduanda em
Enfermagem



Laylah Kelre
Bióloga



Leila Coelho
Farmacêutica
Bioquímica



Matheus Martins
Biomédico



Mônica Regina Hosannah
Médica
Cardiologista



Nelson Fé
Taxonomista



Rubens da Silva Jr
Biólogo



Sílvia Cassia Brandão
Bióloga



Susan Smith
Microbiologista



Yolanda Noguth
Técnica em laboratório



Zanair Vasconcelos
Farmacêutico

AGRADECIMENTOS

Este E-book é produto do projeto **IMPLEMENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DO FLUXO DE ATENDIMENTO DO SERVIÇO DE SAÚDE PARA DOENÇA DE CHAGAS NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS, AMAZONAS**, financiado pela FAPEAM/DECIT no Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (PPSUS).

Somos gratos a todos que colaboraram direta e indiretamente para o desenvolvimento deste projeto, em especial aos integrantes do nosso grupo de pesquisa em doença de Chagas, as instituições FMTHVD, FVS e Secretarias de Saúde de cada município aonde o trabalho foi realizado e à FAPEAM/DECIT pela concessão do recurso financeiro.



PREFÁCIO

O E-book “Doença de Chagas Aspectos gerais, emergência na Amazônia e orientações sobre o atendimento de pacientes no estado do Amazonas, Brasil” é lançado no ano em que se inicia uma década desafiadora, a década em que se almeja a conquista dos objetivos de desenvolvimento sustentável, a implementação do roteiro 2021-2030 das doenças tropicais negligenciadas, entre as quais se encontra a doença de Chagas.

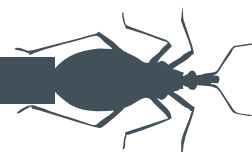


Entretanto, ao mesmo tempo é a década em que os impactos sanitário e socioeconômico da pandemia da COVID-19 – que teve na Amazônia brasileira um dos cenários mais difíceis e duros - deverão ser definitivamente superados.

De fato, apesar do maior conhecimento científico acumulado da história, os três maiores desafios de controle que permanecem são: a detecção precoce dos casos ou surtos, com a sua indispensável notificação; o acompanhamento no tempo e no espaço dos afetados, e a sustentabilidade das ações e conquistas de prevenção e controle.

Nestas 110 páginas, escritas por uma grande equipe de colaboradores do Amazonas, precisamente se explica e se apontam caminhos para que a detecção e atenção médica de todos os afetados possa ser uma realidade no estado do Amazonas.

Muitos são os novos instrumentos que poderão nos ajudar nos próximos anos, entre outros: os novos testes de diagnóstico rápido, automatizados e seus algoritmos; novas apresentações pediátricas e doações de medicamentos antiparasitários; a obrigatoriedade da notificação dos casos crônicos no Brasil (como país pioneiro na sua implementação); sistemas de informação (open source, big data...) para o monitoramento e verificação da interrupção da transmissão.



PREFÁCIO

A Amazônia, porém, a chamada última fronteira, é hoje o território com o maior número de casos agudos do mundo. Um conhecimento aprofundado da doença de Chagas na Amazônia é imprescindível, incluindo os seus diversos cenários epidemiológicos: com as populações nativas (indígenas, seringueiros...) vinculadas ao extrativismo, caça e pesca (transmissão vetorial e doença laboral); dos migrantes que chegaram com a infecção ou doença (a migração e saúde); as concentrações urbanas e a transmissão oral por alimentos comercializados localmente ou exportados.

Finalmente, a detecção, o acompanhamento e, sobretudo, a sustentabilidade das ações sempre estarão diretamente correlacionados com o grau de comunicação e envolvimento dos afetados, suas comunidades e organizações da sociedade civil (grupos, associações, organizações...). Parabéns a iniciativa dos organizadores e a contribuição de todos os coautores e colaboradores que participaram deste projeto tão oportuno! Boa leitura!

Dr. Pedro Albajar Viñas
Organização Mundial de Saúde (OMS)



SUMÁRIO

CAPITULO 1 - Informações gerais.....	11
CAPITULO 2 - Vetores e reservatórios.....	20
CAPITULO 3 - Transmissão do <i>Trypanosoma cruzi</i>	36
CAPITULO 4 - Manifestações clínicas da DC.....	41
CAPITULO 5 - Diagnóstico laboratorial da DC.....	52
CAPITULO 6 - Abordagem terapêutica.....	69
CAPITULO 7 - Doença de Chagas na Amazônia.....	74
REFERÊNCIAS	100





Fonte: Pinto J, 2007



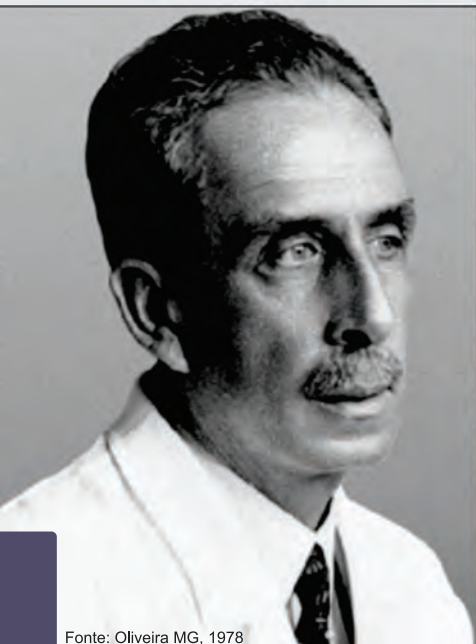
Fonte: Fundo Instituto Oswaldo Cruz

CAPÍTULO 1

Informações Gerais

*Maria das Graças V. Barbosa Guerra
Jorge Augusto de Oliveira Guerra*





Fonte: Oliveira MG, 1978

Dr. Carlos Chagas



Fonte: Acervo Arquivo Casa de Oswaldo Cruz, 1908

Cidade de Lassance-MG



Minas Gerais

1. Doença de Chagas

1.1. O que é doença de Chagas – DC?

A Doença de Chagas (DC) ou Tripanossomíase Americana é uma parasitose infecciosa, originária das Américas, descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, em Lassance, Minas Gerais (Chagas, 1909).

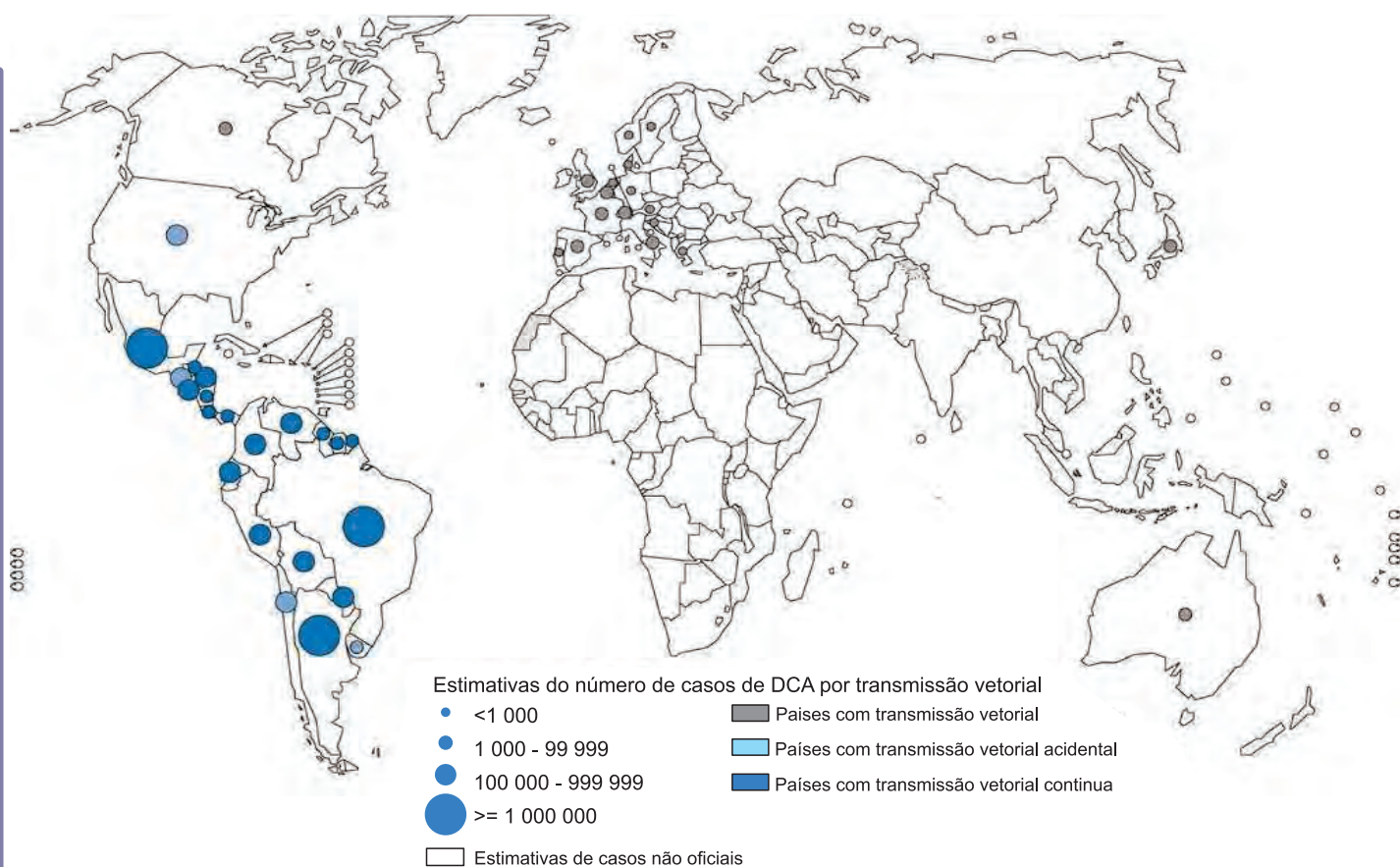
É uma doença negligenciada, considerada um dos principais problemas de saúde pública na América Latina, com diferentes cenários regionais, resultado das alterações ambientais produzidas pelo homem, das distorções econômicas e das desigualdades sociais (Dias, 2001).



1.2. Área de ocorrência

A DC é oriunda de áreas rurais de países das Américas Central e do Sul; entretanto, desde o século XIX, após a conquista do continente pelos europeus, se dispersou para outras regiões, favorecida pelas migrações rurais-urbanas e movimentos migratórios de pessoas portadoras de *T. cruzi*, tornando-a um problema de saúde pública mundial (Dias & Coura, 1997, 2015).

Mapa sobre a distribuição mundial da doença de Chagas



Fonte: WHO, 2018

No mundo 100 milhões de pessoas estão em risco de contrair a DC, sendo 70 milhões nas Américas. Na América Latina há 6 milhões de pessoas portadoras de *T. cruzi*. A cada ano morrem 12.000 pessoas de DC em todo o mundo.



1.3. Agente etiológico

1.3.1. Quem causa a doença de Chagas?

O agente etiológico da DC é um protozoário flagelado da Ordem Kinetoplastida, Família Trypanosomatidae, descrito cientificamente como *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909). É um parasito heteróxico, do grupo Stercoraria, de ciclo de vida complexo, realizado obrigatoriamente, em dezenas de espécies de animais, denominados de reservatórios e/ou hospedeiros (Jansen et al., 2018), distribuídos em dois grupos:

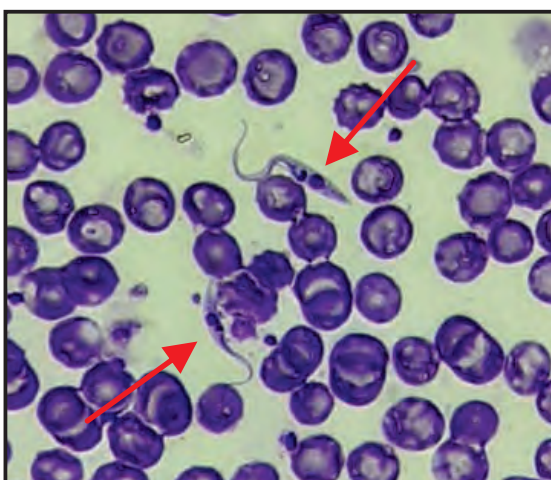
- a) Vertebrados, mais de 150 espécies de mamíferos.
- b) Invertebrados, insetos da ordem Hemiptera conhecidos como triatomíneos ou barbeiros, cerca de 150 espécies.

1.3.2. *T. cruzi* - Origem e mudança do ciclo silvestre para ciclo doméstico

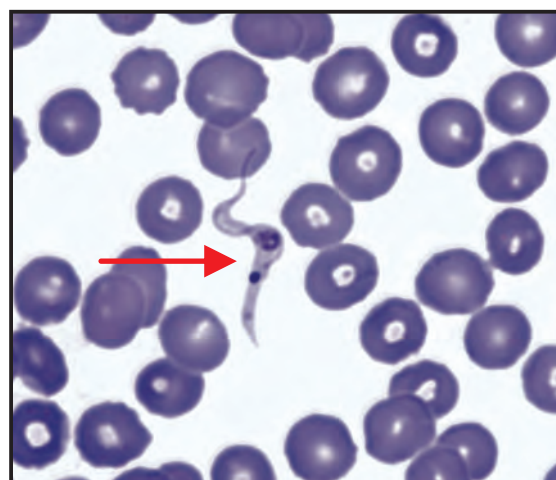
O *T. cruzi* surgiu aproximadamente há 100 milhões de anos, circulando entre mamíferos, através do inseto vetor, e por via oral (ingestão de vetores e mamíferos infectados), bem como em populações pré-históricas que participavam do seu ciclo silvestre (Foratini, 1980, Prata et al., 2011).

No Chile, múmias com data de 4.000 anos foram encontradas infectadas com *T. cruzi* (Dias e Coura, 1997; Steven et al, 1999; Araujo et al., 2009; Steverding, 2014). No Brasil, durante o ciclo da mineração, quando praticamente não se desmatava, não existem evidências de adaptação de triatomíneos ao domicílio. A DC passou a ocorrer a partir dos grandes ciclos da agricultura e da pecuária, períodos de desmatamento intenso (Coura, 1997).

Trypanosoma cruzi



Forma Epimastigota



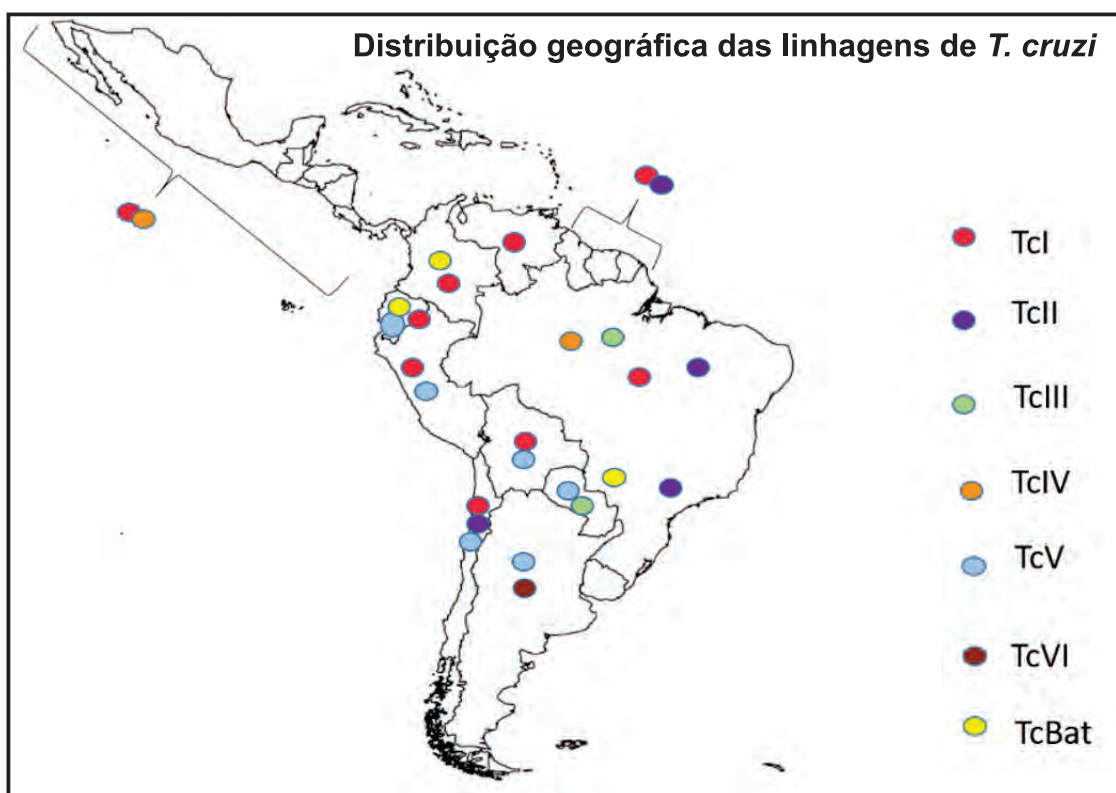
Forma Tripomastigota



1.3.3. Classificação taxonômica do *T. cruzi*

Durante as trocas de hospedeiros, nas diferentes áreas geográficas de ocorrência, o *T. cruzi* é obrigado a se adaptar às novas condições e, nesse processo, pode sofrer alterações genéticas, dando origem a diferentes cepas, gerando diversidade genética ou polimorfismo genético, que podem conduzir a diferentes atuações na parasitemia, interação com as células hospedeiras e na resposta imune do hospedeiro. Para um melhor entendimento do comportamento dessas populações do parasito, métodos diversos para sua classificação tem sido empregado na busca de marcadores enzimáticos, cariótipos moleculares e de DNA (Oliveira, 1986).

Em 2009, com base em estudos sobre a diversidade genética associada aos diferentes aspectos epidemiológicos e evolutivos do parasito, bem como das manifestações clínicas, morbidade e tratamento da doença nas diferentes regiões geográficas de ocorrência, chegou-se a um consenso e a proposta de uma nova classificação foi aceita. O *T. cruzi* foi classificado em linhagens denominadas de Unidades Discretas de Tipagem “Discrete Typing Units” - DTU’s - TcI a TcVI, TcBat/TcVII (Zingales et al., 2009; 2011).



Fonte: Adaptado de Zingales et al., 2012

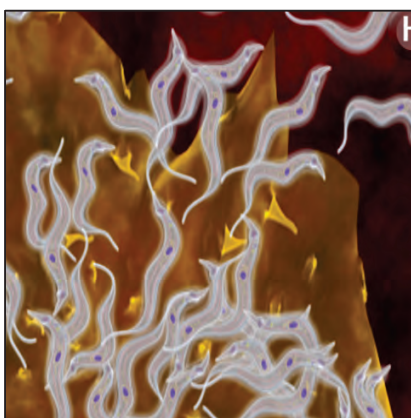


1.3.4. Ciclo biológico do *T. cruzi*

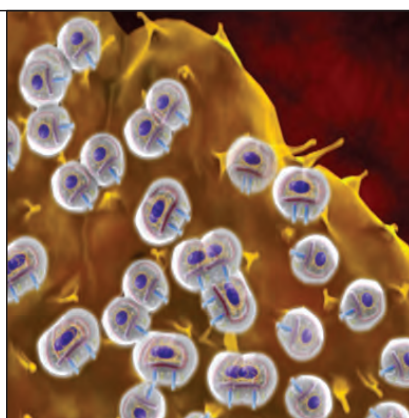
Em condições naturais o *T. cruzi* pode infectar várias espécies de mamíferos (hospedeiros/reservatórios vertebrados) e triatomíneos (hospedeiros invertebrados), respectivamente, nos diferentes nichos ecológicos com distintos perfis epidemiológicos nos focos de transmissão, caracterizados como multivariáveis e complexos Chagas, 1909).

Durante o ciclo de vida, nas diferentes situações bio-ecológicas, o *T. cruzi* se modifica em formas replicativas - moveis e imóveis, e formas infectivas - móveis, encontradas no hospedeiro invertebrado, o inseto vetor e no hospedeiro/reservatório, vertebrado (Brenner, 1997).

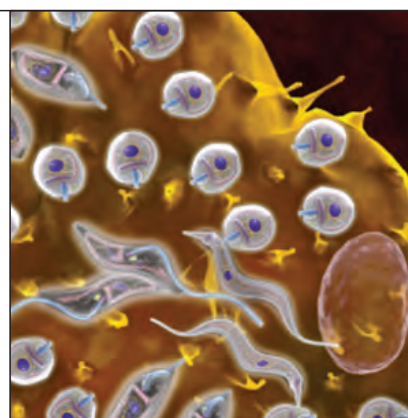
Formas replicativas	Formas infectantes
<p>Epimastigotas e esferomastigotas Intestino do inseto vetor</p> <p>Amastigotas Células de mamíferos</p>	<p>Tripomastigotas metacíclicas Fezes e urina do inseto vetor</p> <p>Tipomastigotas sanguíneas Sangue de mamíferos</p>



Epimastigota



Amastigota



Tripomastigota

Fonte: Teixeira et al., 2011.



1.3.5. Ciclo do *T. cruzi* em animais vertebrados/reservatórios (mamíferos)

De acordo com Bern (2011), o ciclo do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado se inicia da seguinte forma:

1. As formas tripomastigotas metacíclicas podem entrar no organismo humano, no local da picada, se o barbeiro eliminar as fezes e/ou urina, imediatamente após o repasto sanguíneo e a pessoa realizar o ato de coçar.

2. Pode também ocorrer a DC em pessoa que tiver contato com as fezes do barbeiro infectado e levar a mão à boca ou aos olhos.

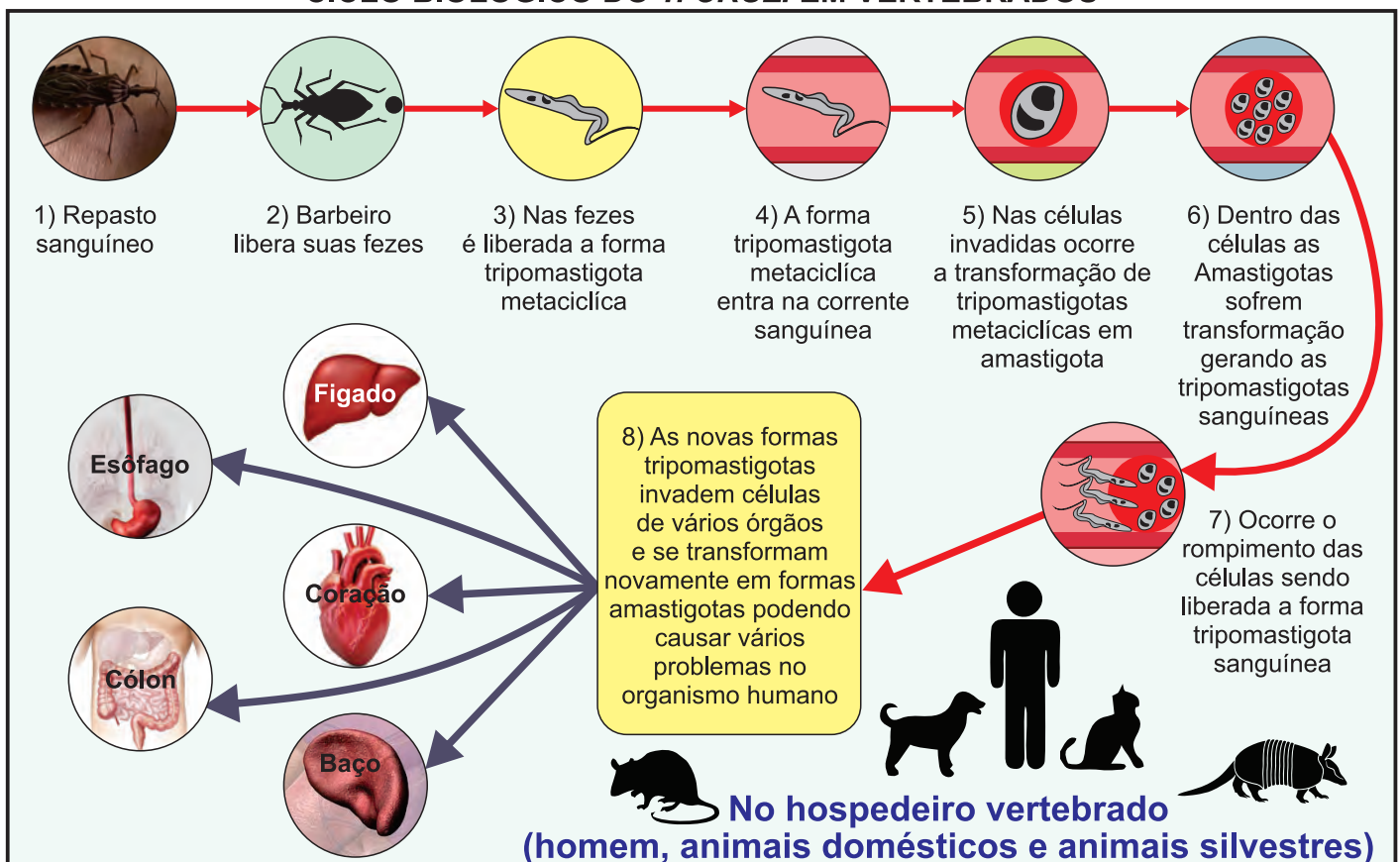
3. A pessoa pode se infectar ao ingerir alimentos contaminados com *T. cruzi*.

4. Pode ocorrer ainda a transmissão do parasito entre duas espécies de mamíferos (presa-predador) garantida mesmo na ausência de formas circulantes do parasito no sangue, visto que formas amastigotas presentes nos tecidos do mamífero predador, também podem ser fonte de infecção.

5. As formas infectivas caem na circulação sanguínea, invadem diferentes tipos de células nucleadas, e no citoplasma, principalmente nos macrófagos se transformam em amastigotas intracelulares. Em um período de 4 a 5 dias se replicam e se transformam em tripomastigotas sanguíneas.

6. As novas formas tripomastigotas, após rompimento da membrana das células do hospedeiro, caem na circulação, invadem novas células e iniciam novos ciclos de replicação.

CICLO BIOLÓGICO DO *T. CRUZI* EM VERTEBRADOS



1.3.6. Ciclo do *T. cruzi* no hospedeiro invertebrado (vetor)

De acordo com Teixeira et al. (2011), o ciclo de vida do *T. cruzi* no triatomíneo ocorre da seguinte forma:

1. Durante o repasto sanguíneo, em qualquer fase de sua vida, o triatomíneo pode se infectar com as tripomastigotas sanguíneas.

2. No intestino médio as formas infectivas ingeridas se replicarão e se transformarão em formas epimastigotas e esferomastigotas, que migrarão para o intestino posterior.

3. No intestino posterior ocorrerá um processo denominado de metaciclogênese e haverá a transformação de formas replicativas em infectivas, denominadas de tripomastigotas metacíclicas.

4. Uma vez infectado, geralmente o inseto permanecerá por toda sua vida.

5. Em um novo repasto sanguíneo, as formas tripomastigotas metacíclicas serão excretadas junto com as fezes e a urina do vetor podendo infectar um novo hospedeiro vertebrado.

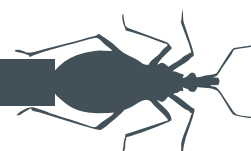
1.3.7. Interação *T. cruzi* e os triatomíneos

De acordo com Brener (1997), a interação parasito-vetor se inicia quando um triatomíneo ingere as formas tripomastigotas sanguíneas durante o hábito de hematofagia em um hospedeiro infectado.

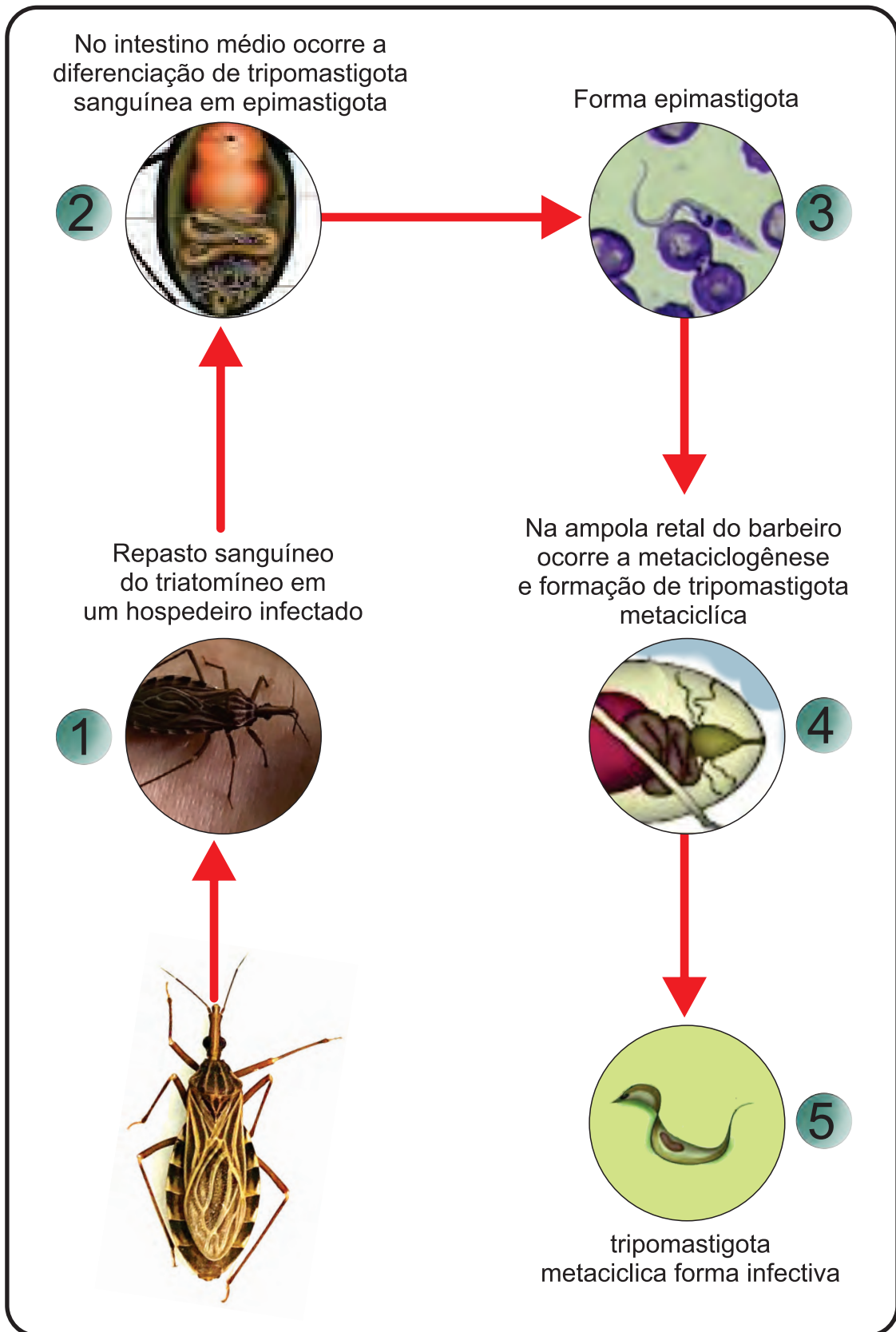
No tubo digestivo do vetor, vários fatores, entre eles a espécie do inseto, a cepa e o número de parasitos ingeridos além dos fatores ambientais, poderão ajudar ou interferir no processo de infecção. Algumas barreiras como enzimas digestivas, temperatura, osmolaridade, pH, lectinas, aglutininas e fatores nutricionais, são capazes de causar a morte do *T. cruzi*.

Entretanto, algumas formas evolutivas conseguem transpor essas barreiras, e se tornar infectivas.

Alguns triatomíneos são parcial ou totalmente refratários à infecção pelo *T. cruzi*, fenômeno que tem sido atribuído à presença, no tubo digestivo do inseto, de um fator hemolítico, que lisa as hemácias e reduz a população parasitária.



CICLO BIOLÓGICO DO *T. CRUZI* NO HOSPEDEIRO INVERTEBRADO





CAPÍTULO 2

Vetores e reservatórios

Rubens Celso A. da Silva Jr
Sílvia Cassia B. Justiniano
Laylah Kelre Costa Magalhães
Gabriel Bezerra Dias
Éder dos Santos Souza
Arineia Soares da Silva
Edmilson M. de O. Guimarães
Nelson Ferreira Fé
Maria das Graças V. Barbosa Guerra



2. Quem são os vetores da doença de Chagas?

Os vetores da DC são insetos hematófagos da ordem Hemiptera (grego hemi = metade + pteron = asa), família Reduviidae, subfamília Triatominae conhecidos popularmente como barbeiros (Carcavallo, et al., 1998).



2.1. Por que no Brasil os triatomíneos são mais conhecidos como barbeiros?

A denominação de barbeiro aos triatomíneos tem duas interpretações, conforme descrito por Rezende e Rassi (2008):

A primeira, mais difundida, associa o triatomíneo ao seu hábito de exercer a hematofagia durante a noite, principalmente na face, parte do corpo mais acessível por ficar descoberta. Estabelece-se, assim, uma relação de face com barba, e desta, com a profissão de barbeiro.

A segunda interpretação é uma referência à prática de sangria realizada por profissionais barbeiros no passado. O triatomíneo, ao sugar o sangue de suas vítimas à noite, enquanto estas dormem, estaria exercendo o ato de sangria.



2.2. Nomes comuns dos Triatomíneos

As espécies de triatomíneos que convivem com o homem, colonizando moradias, recebem diversos nomes, que variam de acordo com as regiões onde são encontrados (Galvão, 2014).

No Brasil, dependendo da região são conhecidos como:

- Região Sudeste e Centro-Oeste - percevejo do mato, percevejão.
- Região Norte e Nordeste - percevejo (ou bicho) de parede, percevejo francês, percevejo do sertão, furão, piolho da piaçaba, rondão, procotó (ou porocotó), brocotó (ou borocotó), chupão, chupança, fincudo e gaudério.
- Região sul - chupão, fincão e bicho-de-frade.

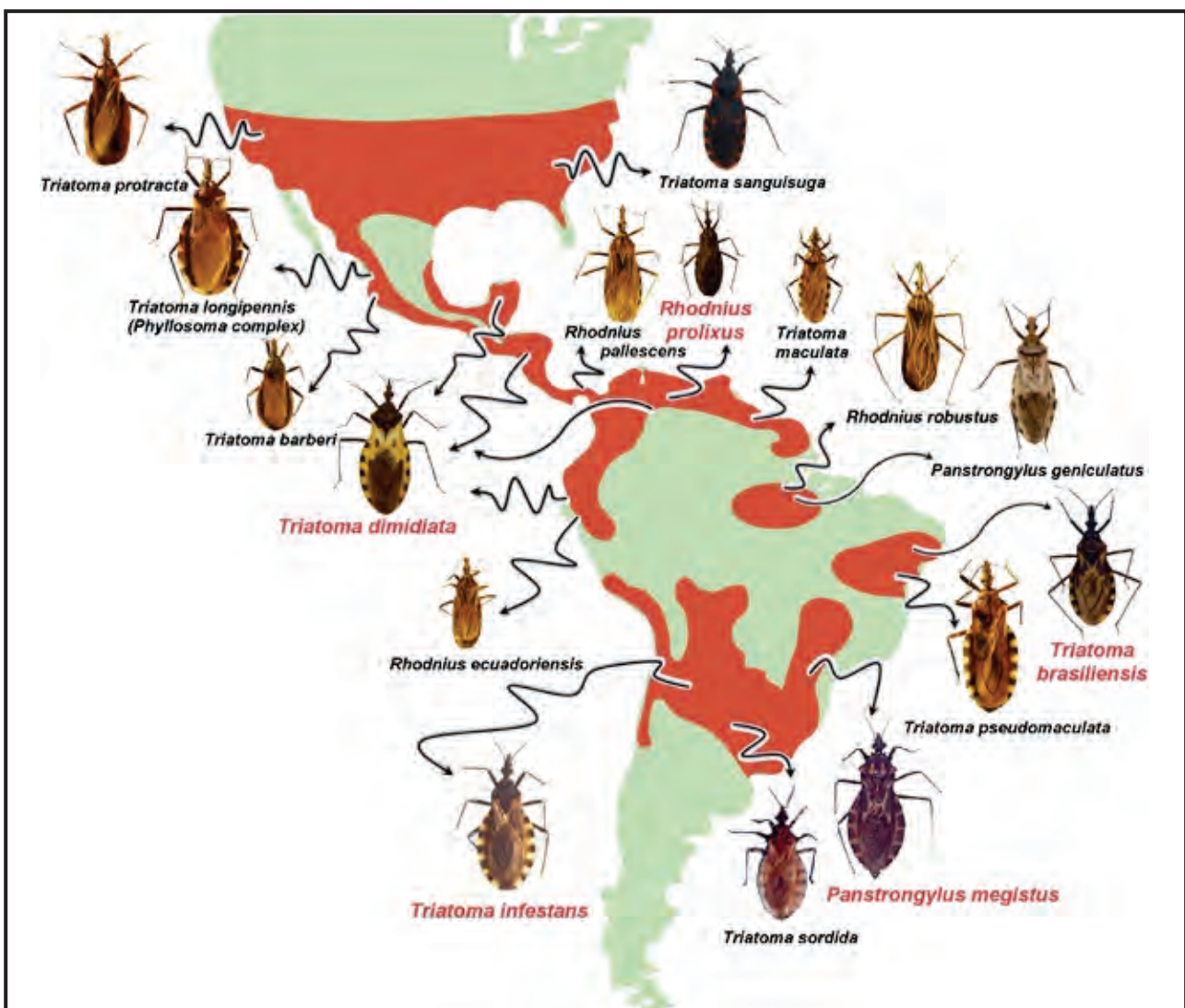
Em países de língua espanhola são conhecidos como: chinchorro, chinha-voladora, chipo, chupón, vinchuca.



2.3. Dispersão e distribuição geográfica de triatomíneos nas Américas

A subfamília Triatominae se distribui principalmente pela região Neotropical, e algumas espécies são encontradas em grandes altitudes, como por exemplo *Triatoma infestans* (desde o nível do mar até 4.100m), mas a maioria das espécies são encontrada entre 300 e 1500m (Galvão, 2014).

Apresentam ampla distribuição geográfica nas Américas, podendo ser encontrados desde o sul dos Estados Unidos até a Província de Chubut na Argentina (Carcavallo et al., 1998; Gourbie et al., 2012), conforme imagem abaixo:



Fonte: Gourbie et al. 2012



A capacidade de dispersão de insetos está vinculada à sua necessidade de fonte alimentar, motivo pelo qual se associam a várias espécies de animais principalmente os pássaros, que se constituem, também, em meio de mobilidade a outros ambientes (Forattini, 1980).

A mudança de ambientes silvestres para os domicílios e peridomicílios, realizada por triatomíneos, surgiu pela alteração dos ecossistemas naturais, favorecida pelos desmatamentos, culminando no afugentamento de suas fontes alimentares e construção de moradias próximas aos ambientes de florestas. Além disso, o exercício de atividades de agricultura e criação de animais, proporcionando um bom substrato para a propagação, adaptação e colonização desses insetos próximo à sua nova fonte de alimento (Vinhaes e Dias, 2000; Galvão, 2014), deu origem ao ciclo doméstico e peri-doméstico do *T. cruzi* (Coura e Dias, 2009).

A colonização de domicílios por triatomíneos distribuiu-se por todo o território brasileiro, exceto na região amazônica.



2.4. Comportamento e habitat dos triatomíneos

Os triatomíneos são insetos lentos, pouco agressivos e de pouca mobilidade espacial, com vôos de até 200 metros. São fotofóbicos, ou seja, tem alta sensibilidade aos ambientes luminosos, vivem obrigatoriamente em colônias próximas à sua fonte de alimentos, onde conseguem realizar a hematofagia em qualquer fase do seu ciclo de vida, sejam machos ou fêmeas, jovens ou adultos (Lazzari et al., 2013).

Possuem sensibilidade térmica, desenvolvida pelas antenas, o que lhes permite estimar a temperatura dos objetos, identificar a distância, o tamanho e a energia irradiada pelos vários objetos no seu entorno e dessa forma reconhecer uma fonte de alimento em potencial (Lazzari, 2014).

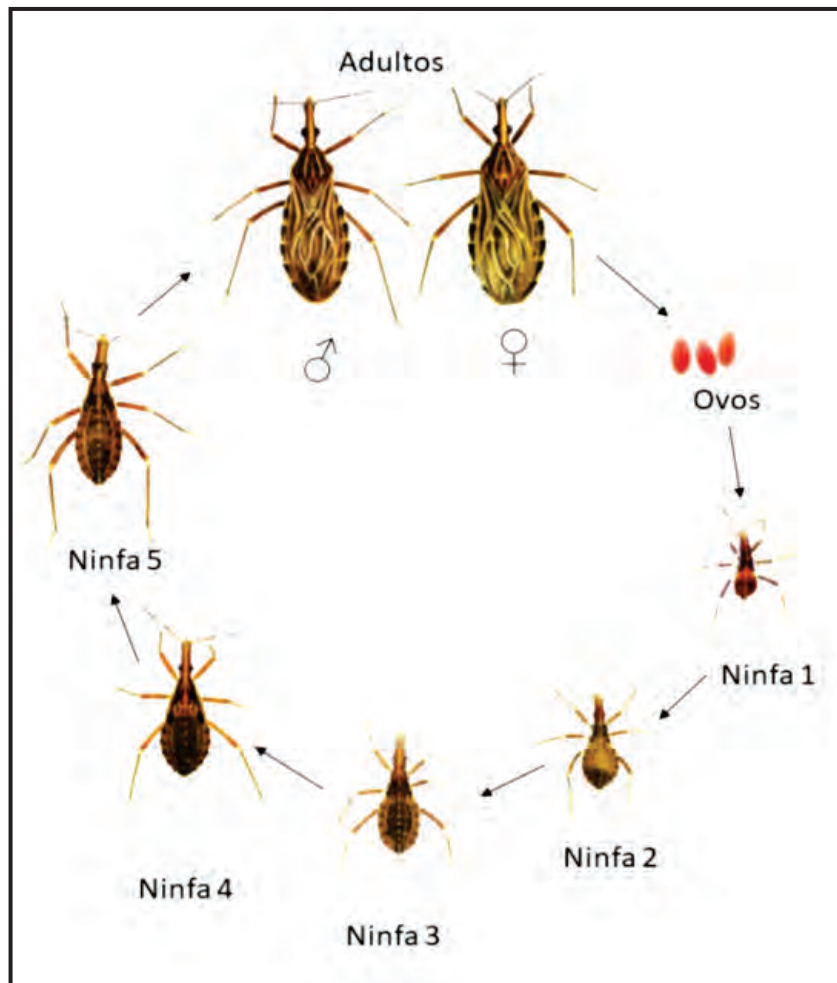
De maneira geral, a maioria das espécies é primariamente silvestre, podendo ser encontradas no solo, sob casca ou em troncos de árvores, principalmente palmeiras, embaixo de pedras e tocas de animais. Nos ambientes peri-domiciliares e domiciliares, tanto em áreas rurais quanto periurbana ou urbana, podem ser encontrados escondendo-se nas frestas, buracos das paredes, nas camas, colchões, além de galinheiros, chiqueiros, paióis, currais e depósitos (Carcavallo et al., 1999).



Os barbeiros vivem em média entre um a dois anos.

2.5. Como ocorre o ciclo biológico dos triatomíneos?

Os triatomíneos são insetos hemimetábolos, passam por uma metamorfose incompleta diferenciada em três fases distintas: ovo, ninfa e adultos (Carcavallo et al., 1998).



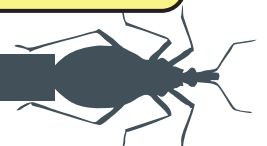
Ciclo de vida do Barbeiro da espécie *Rhodnius robustus*
(Imagem: Silva Junior, RCA, 2018)

2.5.1. Ovos

Os ovos dos triatomíneos são compostos pelo corpo do ovo e pelo opérculo, que podem ter aparências diversas, variabilidade no tamanho e forma, e medir menos de 1 mm de comprimento como por exemplo em *Alberprosenia malheiroi* e até mais de 4 mm como no caso de *Dipetalogaster máxima* (Rocha e Santos, 2014).



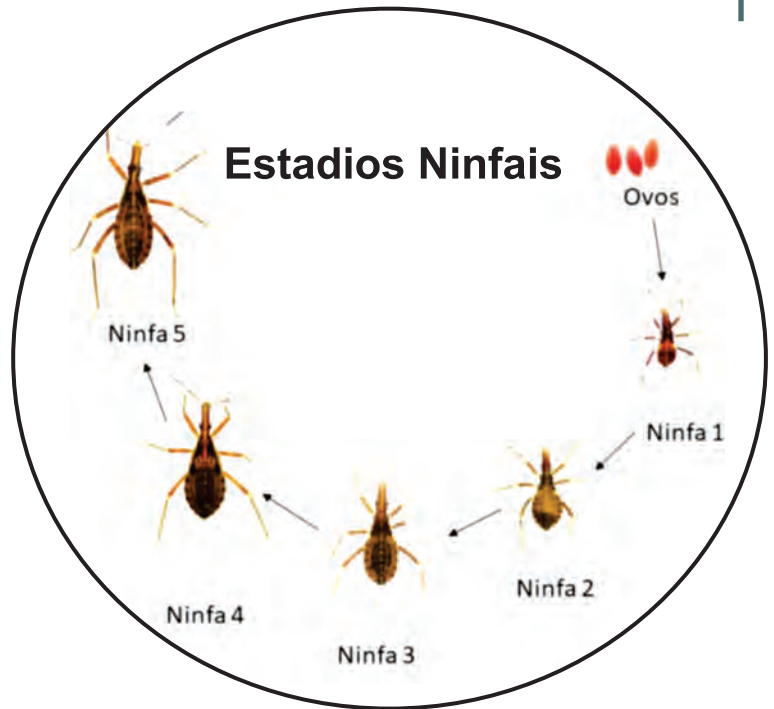
Ovos de Triatomíneo



2.5.2. Ninfas

As ninfas são formas imaturas, similares aos adultos, exceto pela ausência das asas por apresentarem olhos compostos menores, ausência de ocelos e de fossetas esponjosas (exceto nos gêneros *Parabelminus* e *Microtriatoma*) e imaturidade sexual.

Passam por cinco fases ninfais e a evolução entre uma e outra até a forma adulta depende da realização de repasto sanguíneo durante seu desenvolvimento. (Rocha e Santos, 2014).

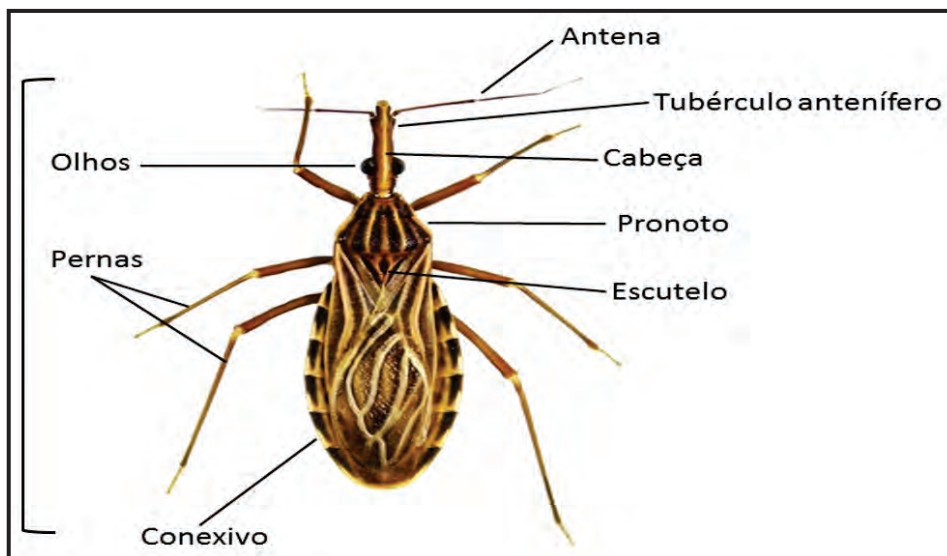


2.5.3. Adulto

De maneira geral a fase adulta dos triatomíneos apresenta características diversas (Carcavallo et al., 1998; Rocha e Santos, 2014) tais como:

Tamanho em geral de 2 a 3 cm.

Coloração com intensidade variada, podendo ser negra ou marrom com manchas amareladas, alaranjadas, amarronzadas ou avermelhadas em várias regiões do corpo.



2.5.4. Morfologia

Os triatomíneos, como todos os insetos, possuem o corpo dividido em três partes: cabeça, tórax e abdômem (Carcavallo et al., 1998; Rocha e Santos, 2014).

2.5.5. Cabeça

- Pode ser longa ou globosa.
- Possui um par de olhos compostos bem desenvolvidos.
- Um par de antenas, com função sensorial (olfato e audição), constituídas por quatro artigos.
- Na base da antena há uma peça chamada tubérculo antenífero, caráter morfológico utilizado na diferenciação dos três gêneros de importância médica (*Panstrongylus*, *Rhodnius* e *Triatoma*), em que estão incluídas espécies associadas aos domicílios.

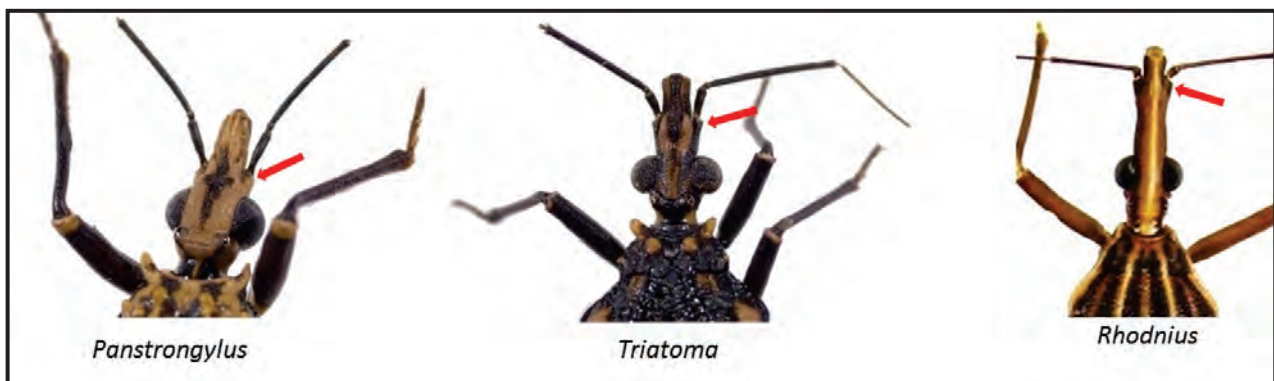


Imagem: Silva Junior, (2020)

Para maiores detalhes sobre a morfologia de triatomíneos consultar (Galvão, 2014 e Jurgens et al, 2014) pelos seguintes links:

http://www.fiocruz.br/ioc/media/Atlas_triatomicinio_jurgens.pdf

<https://static.scielo.org/scielobooks/mw58j/pdf/galvao-9788598203096.pdf>



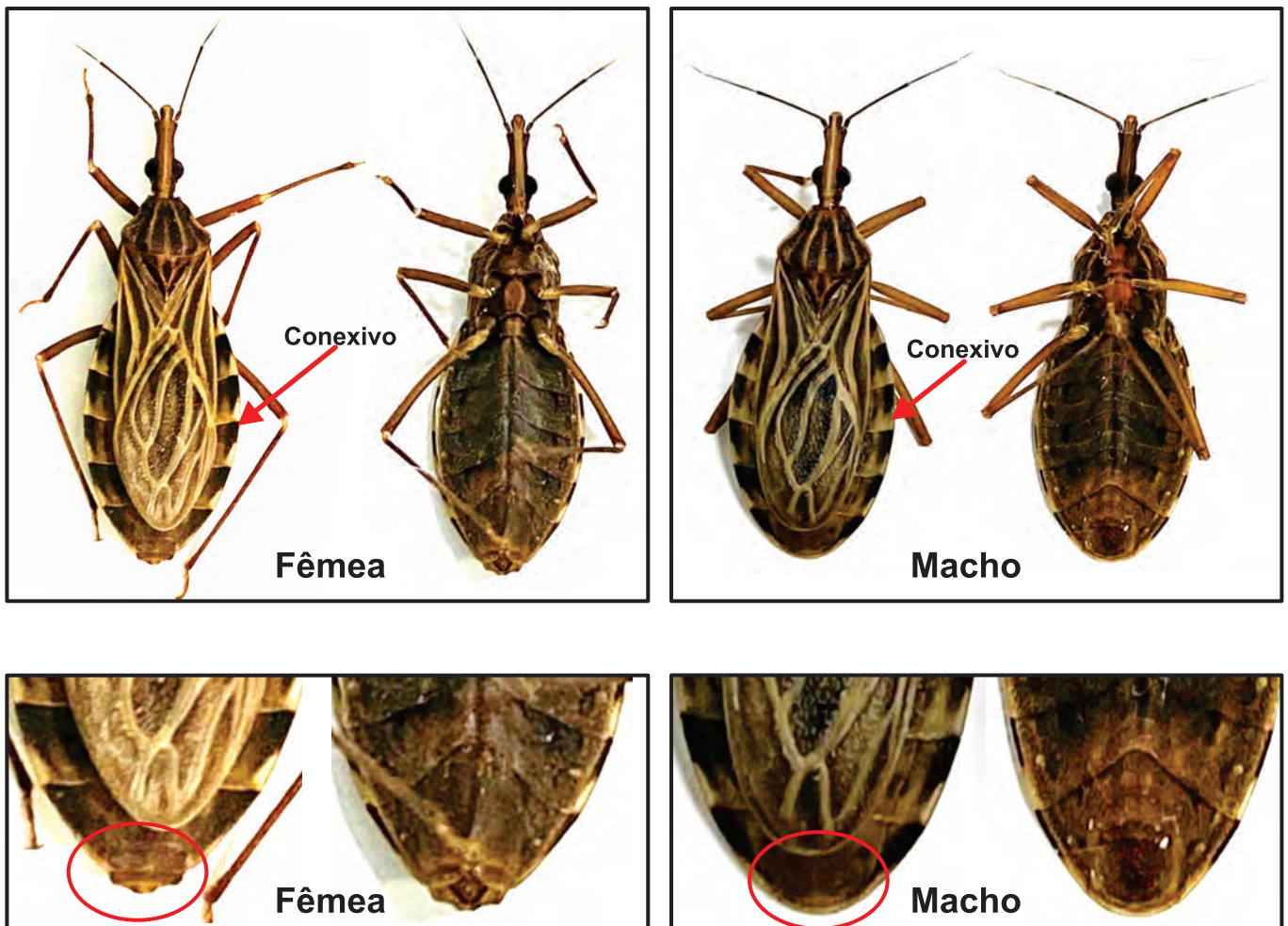
2.5.6. Tórax

O tórax é dividido em três segmentos (protórax, mesotórax e metatórax) e apresenta um par de pernas em cada um deles. Nos adultos ocorrem ainda dois pares de asas, que ficam sobrepostas quando em repouso (Carcavallo et al., 1998; Rocha e Santos, 2014).

2.5.7. Abdome

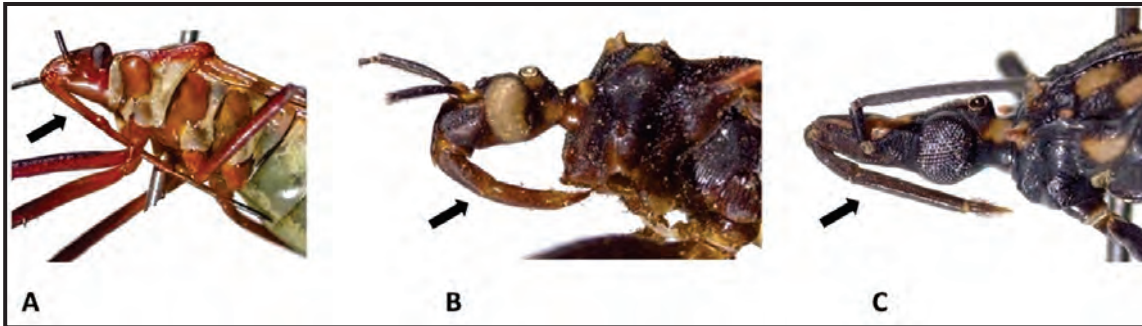
O abdome dos barbeiros é achatado dorso-ventralmente e, quando as asas estão em repouso, pode-se ver uma borda, chamada conexivo. Apresenta dimorfismo sexual (fêmeas maiores que os machos e o ápice do abdome pontiagudo ou arredondado respectivamente) conforme figura abaixo (Carcavallo et al., 1998; Rocha e Santos, 2014).

Rhodnius prolixus



2.6. Como se diferencia um barbeiro de outros insetos?

Hemiptera é uma ordem diversa e algumas espécies podem apresentar características semelhantes aos barbeiros e ser confundidas com o inseto vetor. Para diferenciá-los é importante observar o tipo de aparelho bucal e lembrar que apenas as espécies da subfamília Triatominae são hematófagas; os demais podem ser fitófagos ou predadores, conforme imagem a seguir (Carcavallo et al., 1998; Galvão, 2014)..



Características do aparelho bucal do tipo picador sugador de Hemiptera. **A:** Fitófago - aparelho longo, com mais de quatro segmentos, ultrapassando o primeiro par de pernas; **B:** Predador - três segmentos, curvo; **C:** Hematófago - três segmentos, reto, não ultrapassa o primeiro par de pernas.

2.7. Como coletar um barbeiro?

A captura de um exemplar pode ser feita usando recipientes com tampa, devendo-se proteger as mãos com luvas ou sacos plásticos. Após a captura do inseto, e entregar o exemplar em um serviço de saúde.

Embora os barbeiros sejam insetos lentos, não agressivos e fáceis de ser capturados, deve-se ter cuidados no seu manuseio, uma vez que se ele for esmagado e estiver infectado com o *T. cruzi*, o contato com o conteúdo intestinal pode ser uma forma de infecção.



Passo 1: Usar saco plástico ou recipiente para pegar o inseto



Passo 2: Colocar o inseto em um recipiente fechado com tampa caixa de fósforo, frascos, sacos, etc...



Predador



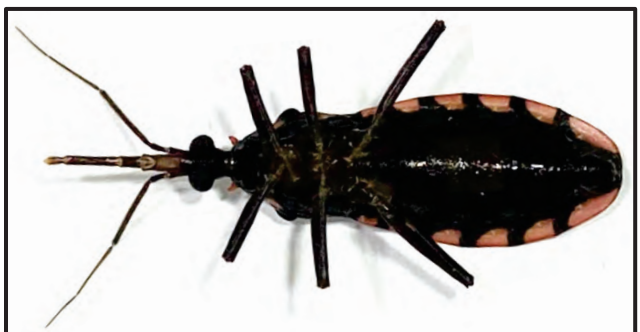
Fitófago



Predador



Hematófago



2.8. Associação dos triatomíneos com a DC

A associação dos triatomíneos com a DC pode ser resumida da seguinte forma: Em 1909, o médico Carlos Chagas, foi a em Lassance, em Minas Gerais, enviado por seu mestre Oswaldo Cruz, para ajudar no controle de um surto de malária (Chagas, 2009).

Durante sua estadia foi informado pelos moradores que um inseto chamado de barbeiro frequentemente, picavam as pessoas durante a noite enquanto estas estavam dormindo. Carlos Chagas examinou vários exemplares de “barbeiros” e observou formas flageladas no conteúdo intestinal de uma espécie *Panstrongylus megistus* (Coura e Dias, 2009).

Carlos Chagas enviou amostras de barbeiro ao seu mestre Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, e este após realizar alguns experimentos confirmou a descoberta de Carlos Chagas como um novo parasito.

Em Lassance - MG, Carlos Chagas atendeu uma criança de nome Berenice onde constatou que a mesma tinha em sua corrente sanguínea formas similares ao parasito encontrado nos barbeiros. Com esse registro Carlos Chagas completou sua tripla descoberta: o agente etiológico (*Trypanosoma cruzi*), os insetos transmissores, denominados barbeiros e uma nova doença do homem, que recebeu seu nome, ficando conhecida como Doença de Chagas em sua homenagem (Chagas, 1909).

Panstrongylus megistus



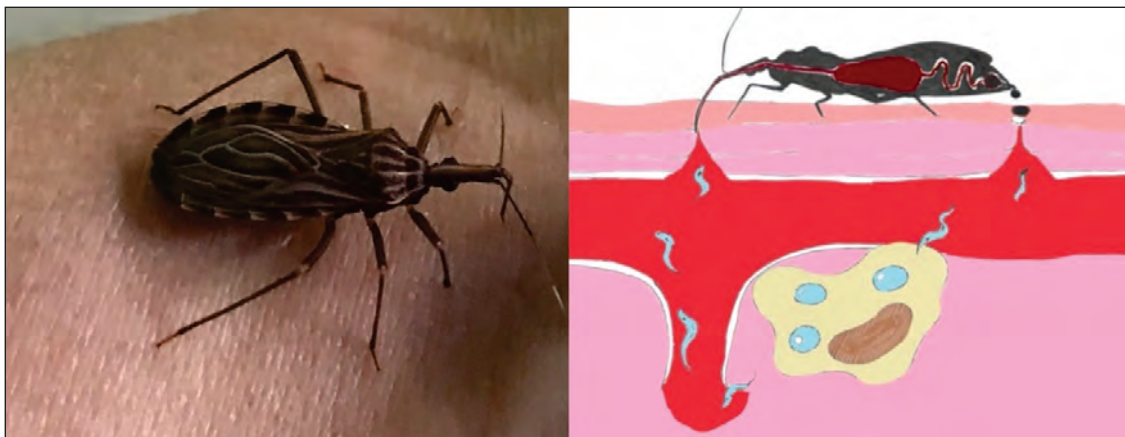
Fonte: Burmeister, 1835



2.9. Como um barbeiro pode ser considerado um transmissor do agente etiológico causador da DC?

Para ser considerado um bom vetor, o barbeiro precisa se alimentar de sangue o suficiente para dilatar seu abdome, e eliminar as fezes e urina contaminadas com a forma infectiva do parasito próximo ao local da picada.

De maneira geral a pessoa não sente a picada porque a saliva do vetor contém substâncias anestésicas. No entanto, após o repasto sanguíneo durante o ato de coçar pelos indivíduos, o *T. cruzi* alcance a corrente sanguínea através da micro lesão causada pelo barbeiro. Se não houver eliminação das fezes no local da picada, não haverá contaminação por *T. cruzi* (Zeledon et al., 1977).



Transmissão vetorial. Esquema de como o barbeiro transmite o parasito causador da DC em humanos. As formas infectivas, presente nas fezes, entram na corrente sanguínea através do orifício da picada.

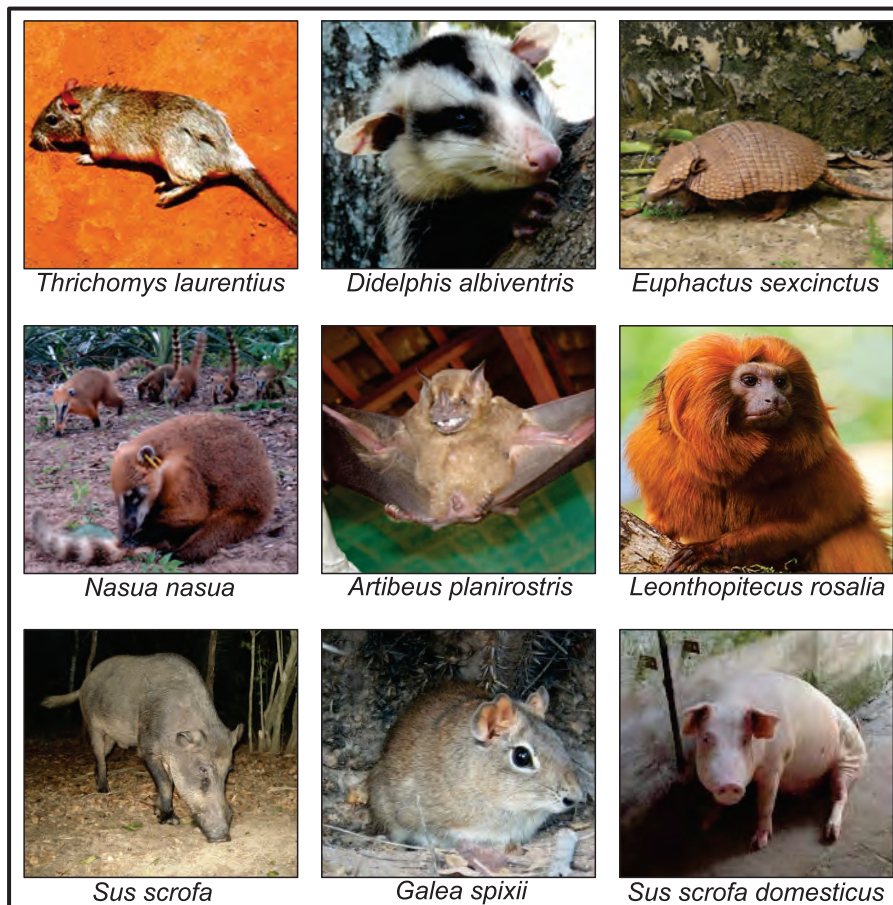
Mucosas da boca e olhos são portas de entrada para o *T. cruzi* quando há o contato direto com as fezes do barbeiro.



2.10. Reservatórios

Reservatórios são aqueles animais capazes de se infectar e manter a infecção por um determinado parasito e apresentar um perfil de infecção que favoreça a transmissibilidade. Sua importância no ciclo de transmissão varia de acordo com as regiões geográficas e características locais (Jansen et al., 2018).

O *T. cruzi* realiza seu ciclo biológico em cerca de 200 espécies, entre animais silvestres e domésticos, distribuídos em várias ordens, tais como: Carnivora, Chiroptera, Cingulata, Didelphimorphia, Lagomorpha, Perisodactyla, Primata, e Rodentia. As aves e os vertebrados de sangue frio são refratários ao parasito (Noireau et al., 2009; Jansen et al., 2018).



Fonte: Roque e Jansen, 2014, 2017; Ronilton Senna, 2019

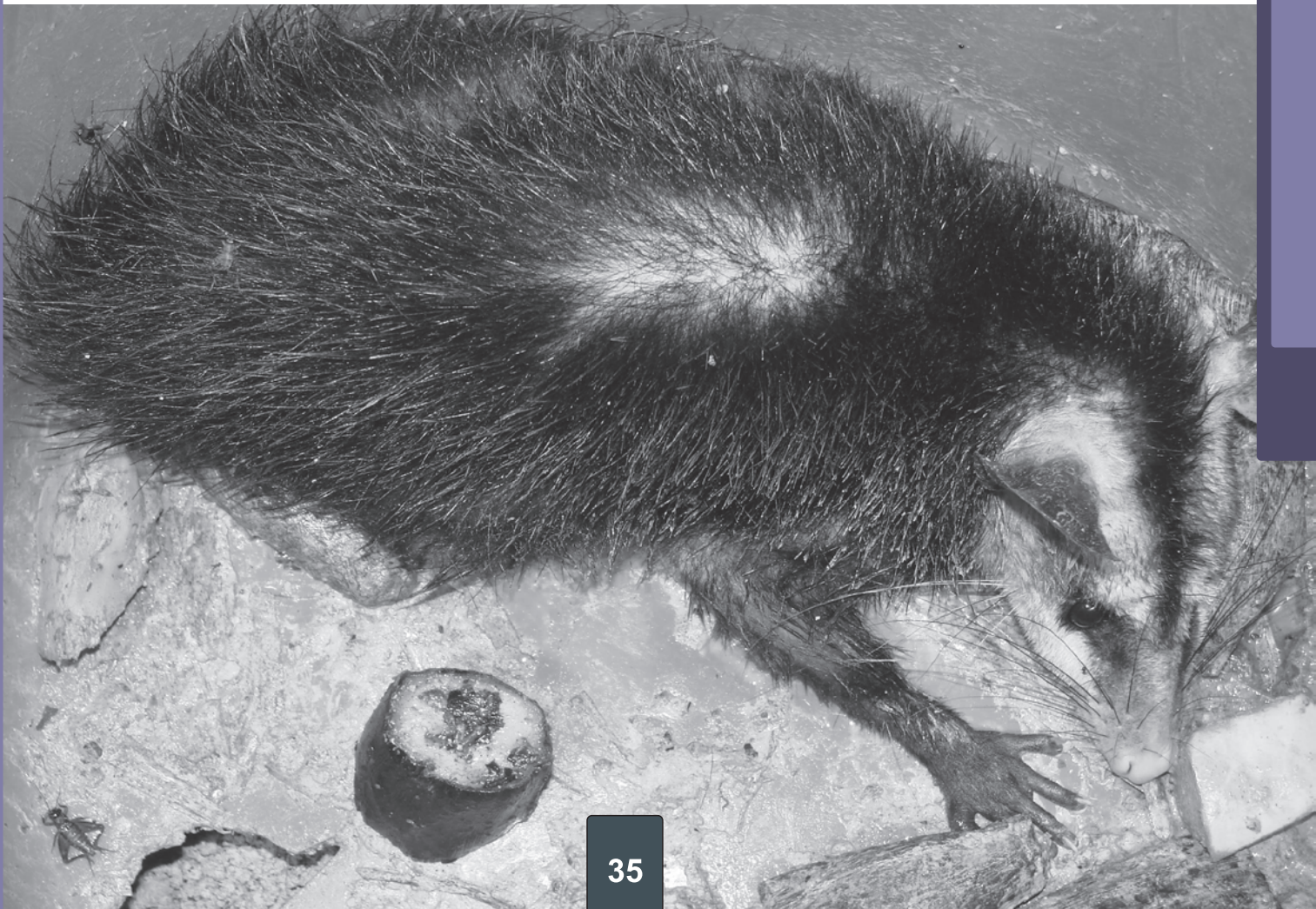
O perfil da infecção por *T. cruzi* em qualquer espécie de mamífero é determinado por fatores relacionados ao hospedeiro (espécie, sexo, idade, padrão comportamental), ao parasito (tempo de geração, estratégias de dispersão, características bioquímicas e moleculares das subpopulações) e ao ambiente (stress, coinfeções, disponibilidade de recursos) onde ocorre a interação (Jansen et al., 2018).

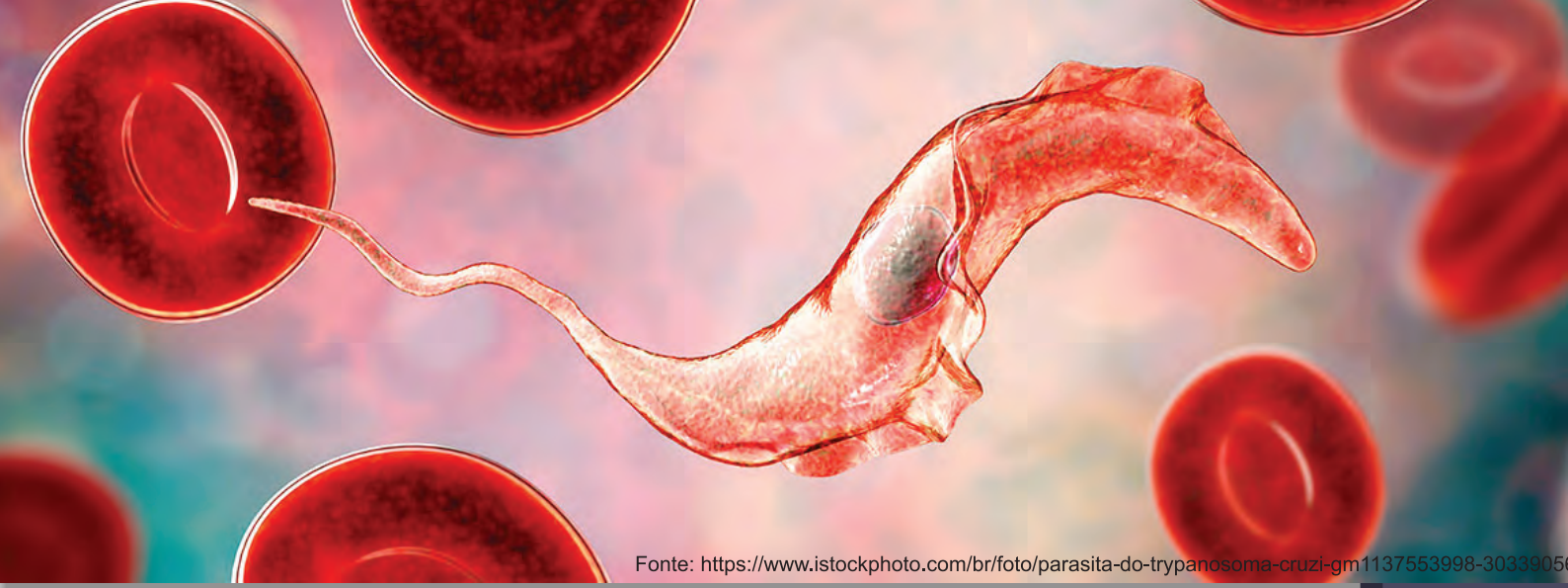


Mamíferos sinantrópicos, como o *Rattus rattus*, *Mus musculus* e os gambás do gênero *Didelphis* spp., são frequentemente encontrados infectados, mas nem sempre representam as espécies de mamíferos mais importantes para a manutenção do parasito em uma determinada área (Roque e Jansen, 2014).

Entre as principais espécies de mamíferos domésticos estão os cães, gatos, porcos e cabras. Por serem animais que desenvolvem alterações patológicas crônicas semelhantes àquelas observadas em humanos, como insuficiência cardíaca, congestiva entre outras, os cães foram os primeiros modelos experimentais usados em pesquisa (Gutler 2006; 2015). São considerados sentinelas naturais para vigilância na circulação de linhagens de *T. cruzi* do ciclo silvestre para o ambiente peridoméstico e doméstico (Gürtler, Cardinal, 2015).

Didelphis marsupialis (gambás/mucuras) é um animal sinantrópico, único reservatório que permite o desenvolvimento completo do ciclo do *T. cruzi*. Em suas glândulas anais são produzidas formas tripomastigotas metacíclicas (semelhantes às formas produzidas na ampola retal de triatomíneos) e no sangue as tripomastigotas sanguíneas. Quando ameaçados ou estressados, como mecanismo de defesa, esses animais expõem o conteúdo das glândulas, e se estiverem infectadas podem contribuir na contaminação do homem de forma direta ou indireta (Deane et al., 1984).





Fonte: <https://www.istockphoto.com/br/foto/parasita-do-trypanosoma-cruzi-gm1137553998-3033905>

CAPÍTULO 3

Transmissão do *Trypanosoma cruzi*

Susan Smith Doria

Elsa Isela Guevara Moctezuma

Jorge Augusto de Oliveira Guerra

Maria das Graças V. Barbosa Guerra





3. Como o homem pode ter contato com o *T. cruzi*?

O *T. cruzi* é um parasito que realiza seu ciclo de vida de forma contínua e permanente em diferentes espécies de hospedeiros/reservatórios e triatomíneos vetores silvestres. Entretanto, ao longo do tempo, fatores diversos, principalmente as alterações ambientais antrópicas, permitiram a proximidade e contato do homem com esse parasito de várias maneiras, com diferentes períodos de incubação (Steverding, 2014).



Vetorial: Ocorre pelo contato com as fezes de insetos barbeiros infectados pelo *T. cruzi*. Período de incubação: 4-15 dias.



Oral: Pelo consumo de alimentos contaminados Ex. açaí, bacaba, patauí, caldo de cana. Período de incubação: 3-22 dias.



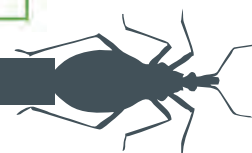
Vertical: De mãe para o filho, na gravidez ou durante o parto.



Acidental: Manipulação do *T. cruzi* em laboratórios.



Transfusão de sangue/Transplante de órgãos: Recebimento de sangue ou órgãos de um doador infectado com o *T. cruzi*. Período de incubação: 30-112 dias.



3.1. Transmissão vetorial

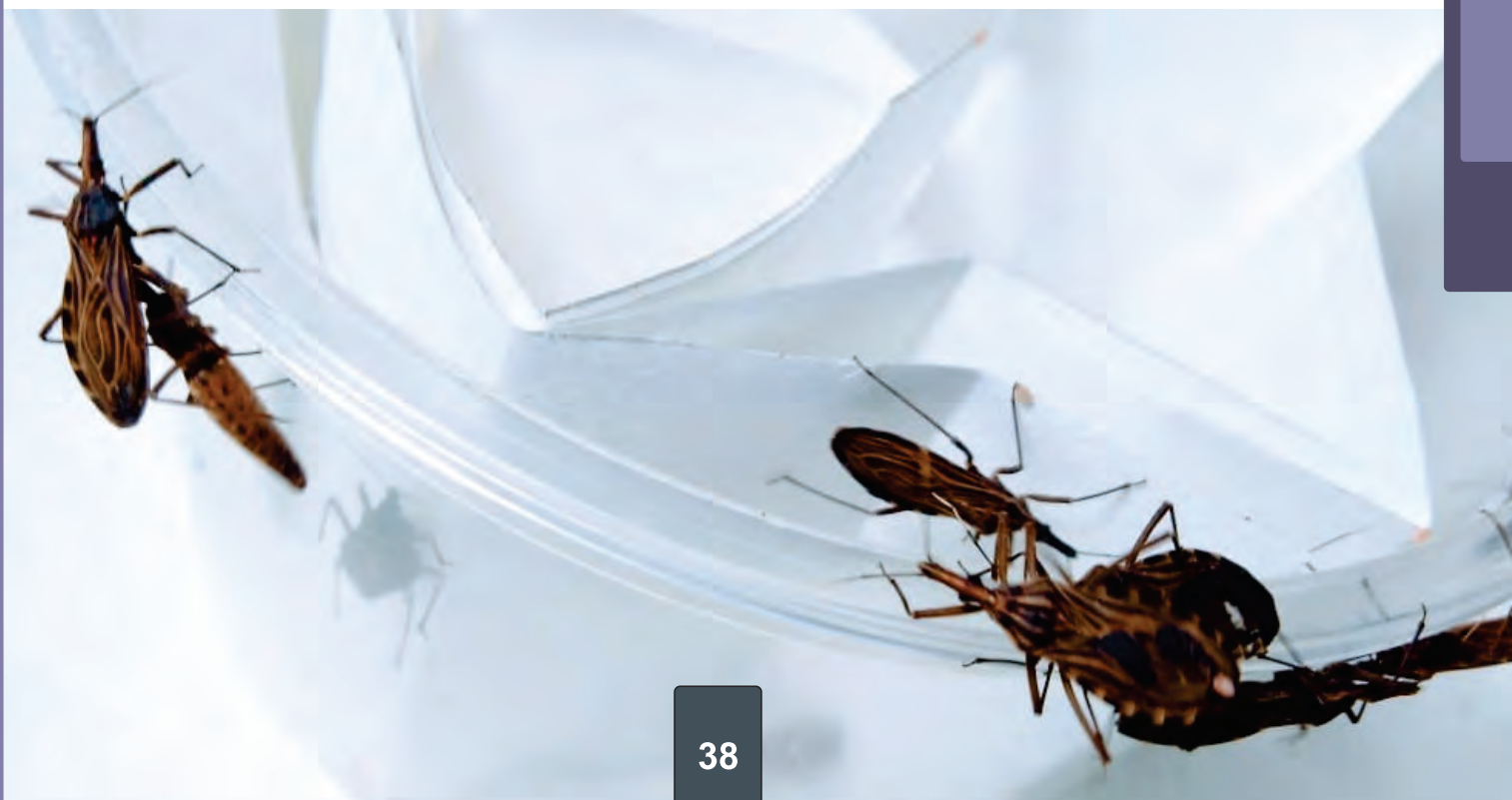
A transmissão vetorial é a principal forma de contato do homem com o parasito, quando o barbeiro desenvolve hábito de colonização dentro do domicílio em regiões onde a doença é endêmica. O período de incubação ocorre entre 4 a 15 dias (Forattini, 1980).

3.2. Transmissão oral

É uma forma de transmissão antiga e muito comum entre vetores e mamíferos não humanos, durante o ciclo silvestre do *T. cruzi* através da predação entre animais e insetos contaminados. O homem também pode se infectar ao ingerir alimentos contaminados (Valente, 1999).

No Brasil, o primeiro registro de surto por transmissão oral ocorreu em 1968, em Teutônia-RS, quando 17 estudantes e trabalhadores em uma escola rural tiveram como fonte de contaminação a refeição em comum. Novos surtos foram relatados em outras regiões do Brasil (Shikanai-Yasuda, 2012), associados, ao consumo de alimentos, tais como caldo de cana e açaí (Maegawa et al., 2003), e ao açaí (Valente et al., 1999; Souza-Lima et al., 2013; Valente et al., 2012). Na Amazônia, essa forma de transmissão tem sido a responsável pelo maior registro de casos da doença de Chagas Aguda. Período de incubação varia entre 3 a 22 dias (Dias et al., 2016).

A amamentação também pode ser outro meio de contaminação por via oral, através do leite de mães com infecção chagásica nas fases aguda e crônica da doença (Kemmerling, 2019).



3.3. Transmissão vertical

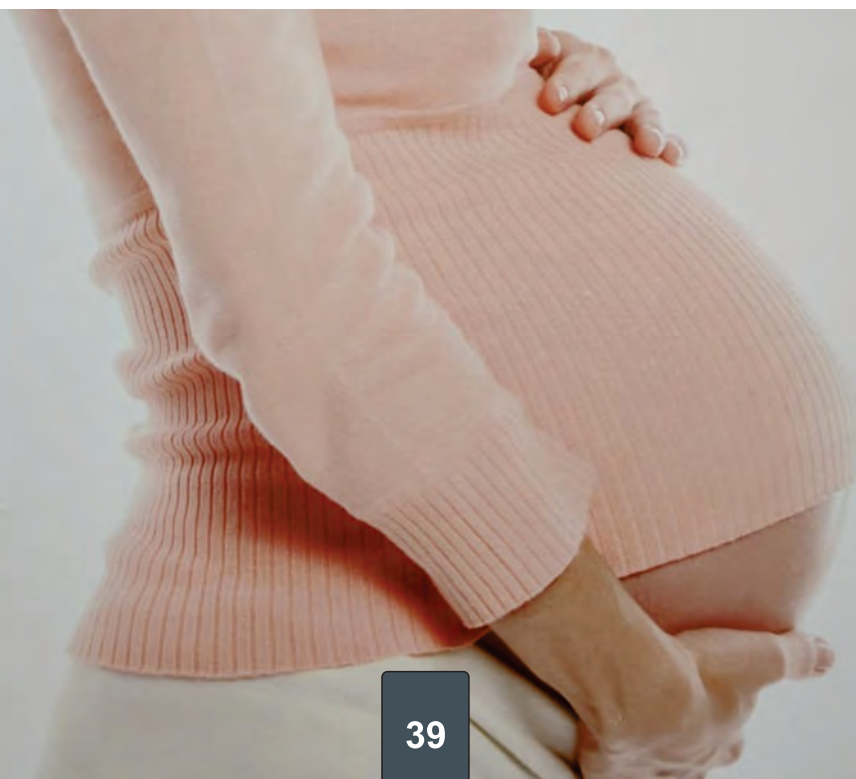
Essa forma de transmissão ocorre quando a mãe portadora de DC, transmite o *T. cruzi* para o bebê através da placenta. Pode ocorrer tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença, em qualquer período da gestação. O último trimestre é considerado o mais provável. Também pode ocorrer durante o parto, através do contato de mucosas do feto com o sangue da mãe contaminado por *T. cruzi*. O período de incubação é incerto (Gontijo et al, 2009).

3.4. Transmissão por transfusão de sangue e transplante de órgão

Essa forma de transmissão ocorre quando alguém recebe sangue ou órgãos de um doador infectado.

O êxodo rural e urbanização das capitais, foi responsável pela alta prevalência da doença através de doadores chagásicos em bancos de sangue, que era sem controle. Até 1988, a doação de sangue no Brasil era remunerada e não havia controle na triagem. A proibição da remuneração ao doador, e a obrigatoriedade da seleção sorológica dos candidatos à doação contribuíram para a diminuição da prevalência da doença.

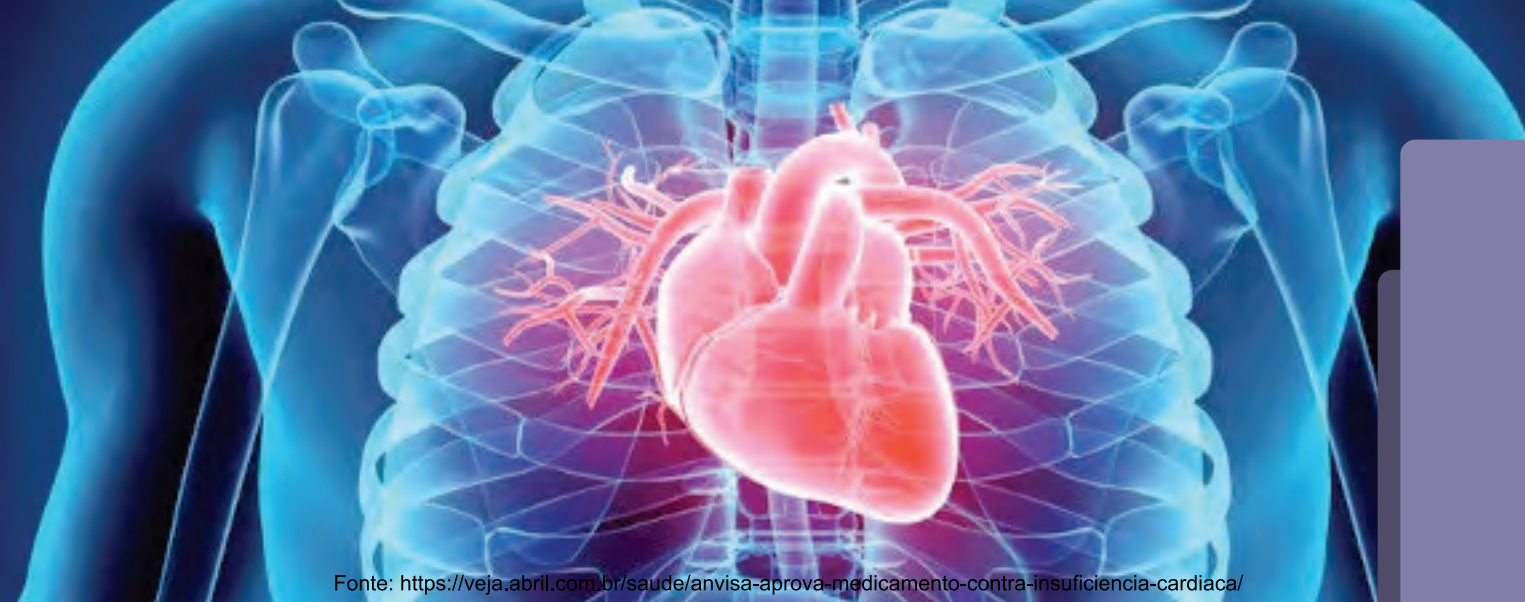
No contexto dos transplantes de órgãos, duas situações devem ser levadas em conta: pode haver transmissão a partir do doador com *T. cruzi* ou ocorre reativação da doença se o receptor está previamente infectado. Após receber um órgão contaminado, o indivíduo pode desenvolver a fase aguda grave, por apresentar menor resistência à infecção, devido ao tratamento com imunossupressores. Período de incubação ocorre entre 30 a 112 dias (Dias et al., 2016).



3.5. Transmissão acidental

A transmissão acidental ocorre principalmente em laboratórios, em indivíduos que manipulam o parasito no sangue de animais, fezes de triatomíneos, pessoas contaminadas, ou vetores infectados pelo *T. cruzi*. A DC pode ocorrer pelo contato do parasito com alguma lesão na pele, mucosa oral ou autoinoculação. Período de incubação é de até 20 dias (Dias et al., 2016).



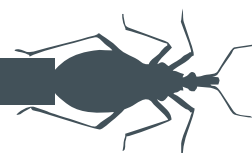


Fonte: <https://veja.abril.com.br/saude/anvisa-aprova-medicamento-contra-insuficiencia-cardiaca/>

CAPÍTULO 4

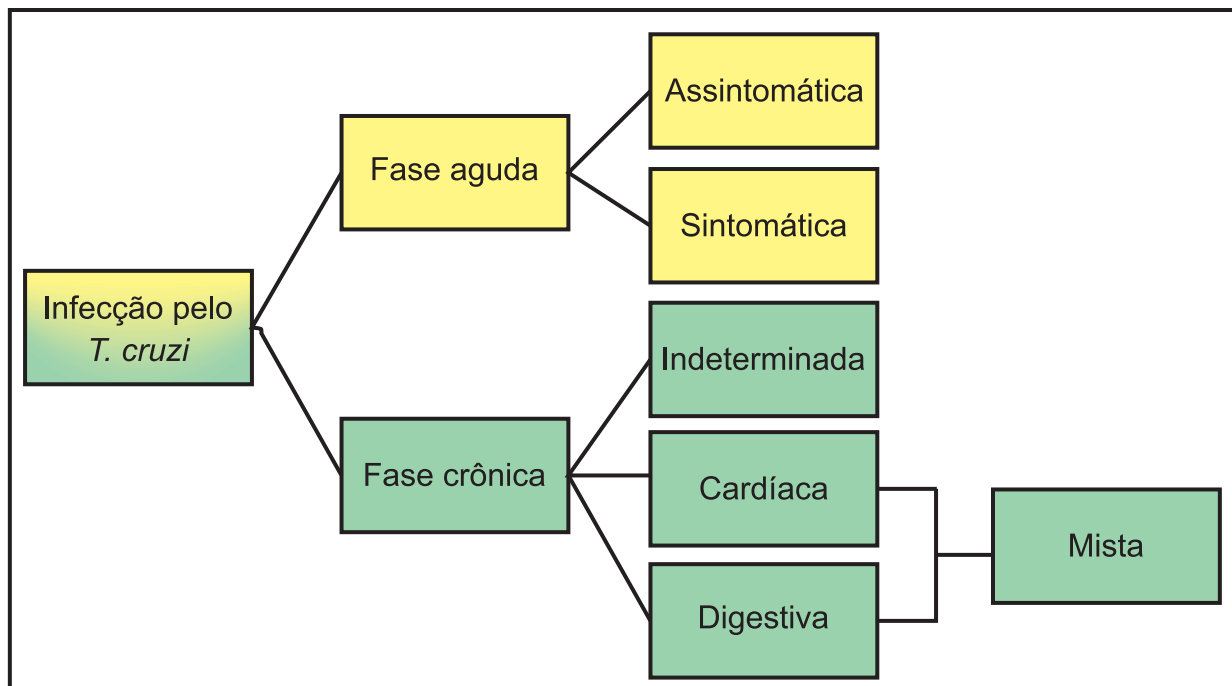
Manifestações Clínicas da Doença de Chagas

*Mônica Regina H. da S. e Silva
João Marcos Bemfica B. Ferreira
José Alejandro Lazo Diéguez
Karina López Rodríguez
Jessica Vanina Ortiz
Elsa Isela G. Moctezuma
Edival Ferreira de O. Junior
Alba Regina Jorge Brandão
Karla Cristina Silva Petrucelli
Adriana Távora de A. Taveira
Katia do Nascimento Couceiro
Jorge Augusto de Oliveira Guerra*



4. Fases e formas de manifestação da doença de Chagas

Após ter tido contato com o *T. cruzi*, passado o período de incubação, (independentemente das formas de transmissão), uma pessoa pode apresentar, ou não, sintomas, em diferentes momentos. Assim, em relação ao tempo, a doença de Chagas é classificada em diferentes formas de manifestação conforme descrição no fluxo abaixo (Dias et al., 2016):



4.1. Fase aguda da doença de Chagas

A fase aguda pode ocorrer devida à infecção primária ou a reativação de fase crônica. Essa fase é geralmente assintomática e mais comum em jovens. Evidencia-se alta parasitemia, com sinais e sintomas transitórios. O período de incubação geralmente varia dependendo da forma de transmissão e pode ocorrer entre 4 a 15 dias. Duração da Fase aguda: cerca de 2 a 4 meses. Dependendo da forma de transmissão o quadro clínico pode variar (Vinhaes e Dias, 2000).

De acordo a Portaria N° 264, de 17 de fevereiro de 2020, tanto a DCA quanto a DCC devem ser notificados obrigatoriamente.



4.2. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão vetorial

O quadro clínico da doença aguda, nos casos de transmissão vetorial é polimórfico, indo desde a descrição clássica – sinal de porta de entrada da infecção, com 50% dos casos a conjuntiva ocular (sinal de Romaña), e em 25%, a pele (chagoma), mas não é reconhecida nos 25% restantes, além de febre, edema subcutâneo, aumento do volume de linfonodos, hepatomegalia, esplenomegalia, além de evidências de miocardite e de meningoencefalite – até situações oligossintomáticas. Período de incubação pode variar de 4 a 15 dias.

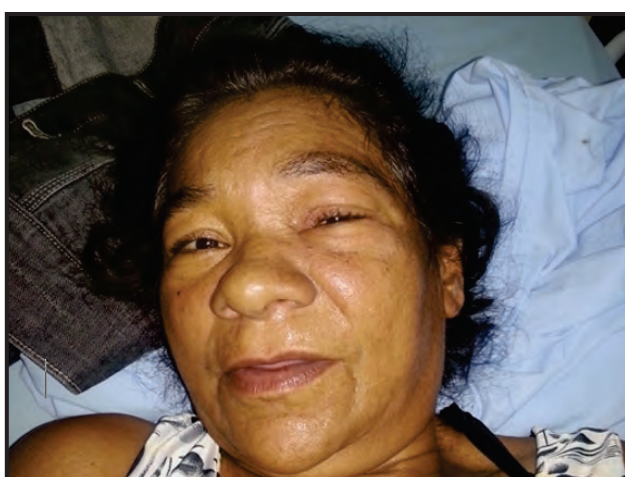
Juntamente com os sinais de porta de entrada, aparecem sintomas gerais, como: febre, mal-estar, cefaleia, astenia e hiporexia. A febre é sintoma inicial praticamente constante, em geral não ultrapassando 39,0°C; às vezes é mais elevada, especialmente em crianças (Dias et al., 2016).



Chagoma de inoculação



Hepatoesplenomegalia



Sinal de Romaña



Edema de Face



4.3. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão sanguínea

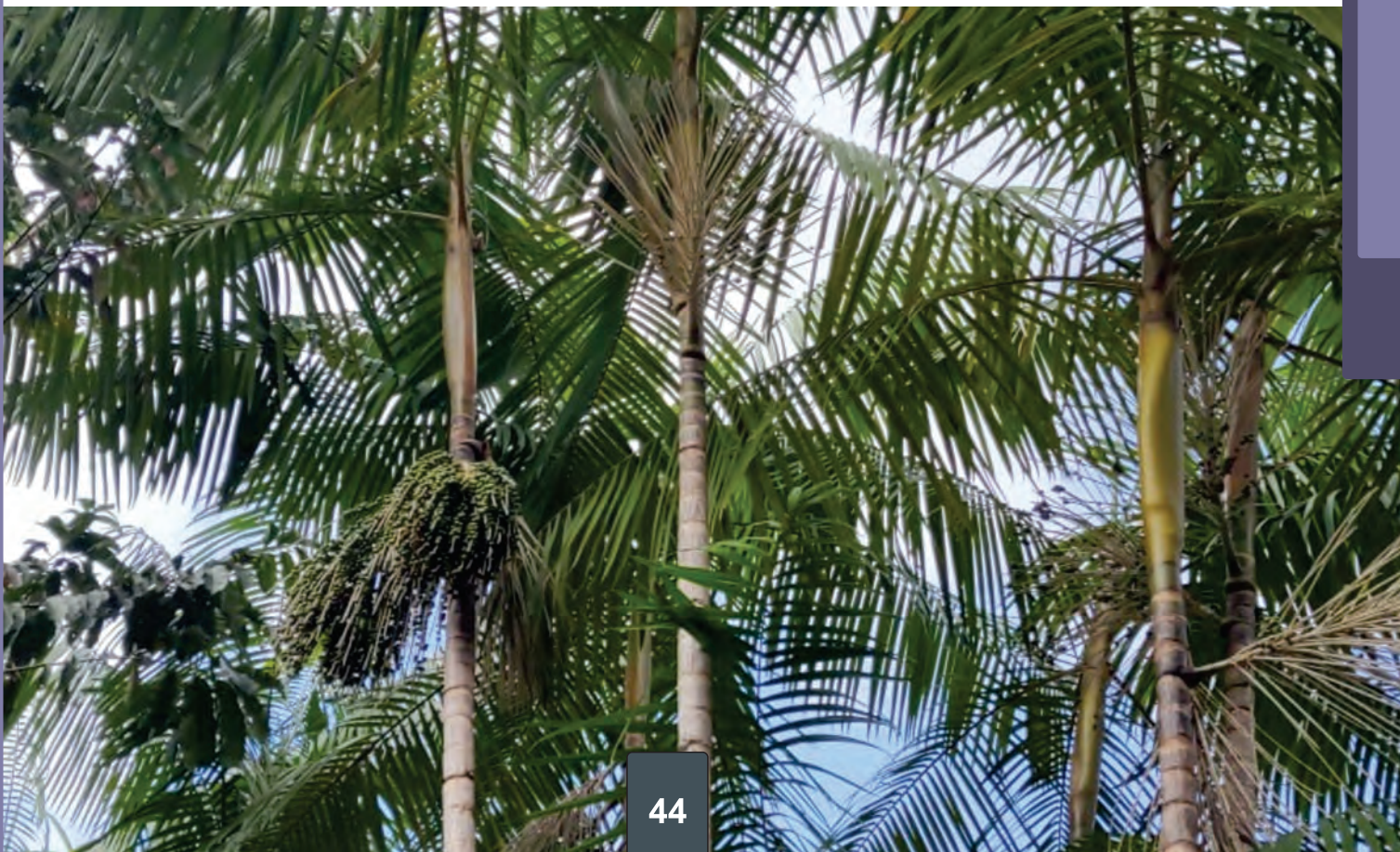
Na fase aguda da DC por transmissão transfusional, a síndrome clínica é praticamente idêntica aos sintomas manifestados na transmissão por triatomíneos, exceto pela ausência do Chagoma de Inoculação e Sinal de Romaña. Pode ocorrer febre, mal-estar, cefaléia e astenia. O período de incubação pode variar de 30 a 112 dias (Dias et al., 2016).

Em casos de febre de origem indeterminada, em particular se o paciente sob investigação, tiver sido transfundido em regiões remotas ou hiperendêmicas, deve-se sempre pensar em DC (Dias et al., 2016).

4.4. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral

A DC transmitida por via oral tem sido registrada na Região Amazônica e apresenta características clínicas peculiares em relação à transmitida por via vetorial, e por vezes com diferenças conforme a região de ocorrência. O período de incubação varia de 3 a 22 dias. Principais sinais e sintomas registrados na Doença de Chagas Aguda (DCA) em ordem de frequência: febre, cefaléia, palidez, mialgia, exantema, edemas de face e membros inferiores, hepatoesplenomegalia (Dias et al., 2016).

Pode ocorrer comprometimento cardíaco, cujos sinais e sintomas característicos incluem: taquicardia sem febre, palpitações, dispneia e dor torácica.



4.5. Fase crônica da doença de Chagas

Segundo o CONITEC (2018), a fase crônica da DC pode ocorrer em quatro situações clínicas :

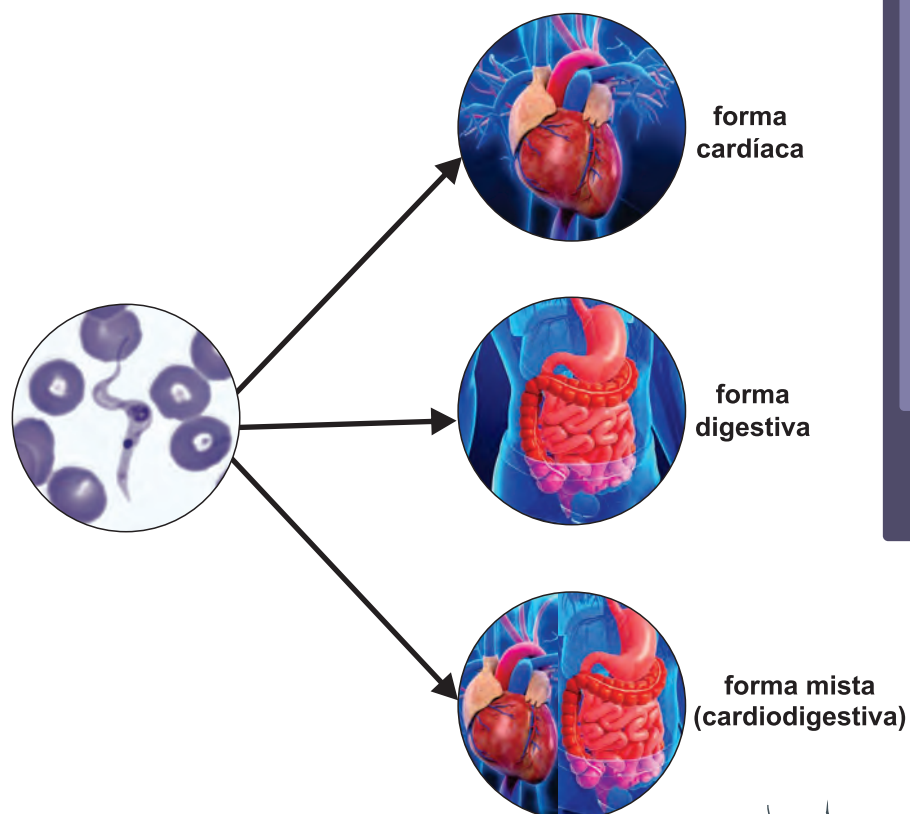
- 1) Forma indeterminada;
- 2) Forma cardíaca;
- 3) Forma digestiva;
- 4) Forma mista (acometimento cardíaco e digestivo simultaneamente).

4.5.1. Fase crônica da doença de Chagas na forma indeterminada - FCI

São considerados portadores da FCI da doença de Chagas os indivíduos que não apresentam síndrome clínica específica da doença e que apresentem:

- 1) Sorologia reagente em dois testes de princípios diferentes e/ou exame parasitológico positivo para *T. cruzi*;
- 2) Resultados normais dos exames:
 - a) ECG convencional.
 - b) Estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon.

Portadores da FCI podem ou não evoluir por um longo período de tempo (acima de 10 anos) para a Doença de Chagas Crônica (DCC), daí a importância de serem seguidos semestralmente ou anualmente com história clínica, raio-x e ECG, pois esses exames podem apresentar sinais de



4.5.2. Forma crônica cardíaca ou cardiopatia chagásica crônica (CCC)

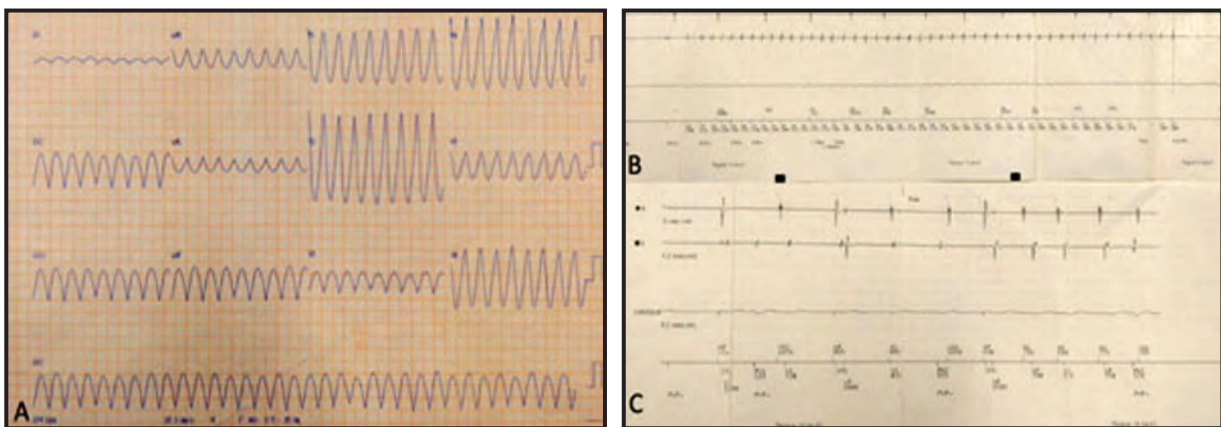
A CCC é a forma clínica sintomática mais prevalente da doença de Chagas e pode ser classificada nas seguintes formas:

4.5.2.1. Forma crônica cardíaca sem disfunção ventricular

Nessa forma, alguns pacientes podem apresentar a cardiopatia chagásica caracterizada apenas por arritmias e distúrbios de condução intraventricular e atrioventricular, com função ventricular normal.

Entre os sintomas relacionados as arritmias estão: palpitações, tonturas, lipotímia e síncope.

Enquanto o ECG estiver normal, o prognóstico dos casos de doença de Chagas na FCI é semelhante ao da população geral, sendo que a realização desse exame de maneira seriada pode detectar a evolução para a forma cardíaca.



A) ECG basal com taquicardia ventricular monomórfica sem pulso; B) Taquicardia ventricular sustentada detectada pelo eletrograma intracavitário; C) Eletrograma intracavitário estimulando átrios e ventrículos após choque com CDI. Imagens: Dra. Kátia Couceiro.

Nota: A morte súbita é a principal causa de óbito cujo mecanismo é múltiplo (taquicardia ou fibrilação ventricular e assistolia), estando associada a múltiplas áreas cicatriciais no miocárdio (Dias et al., 2016; Castro, 2011).



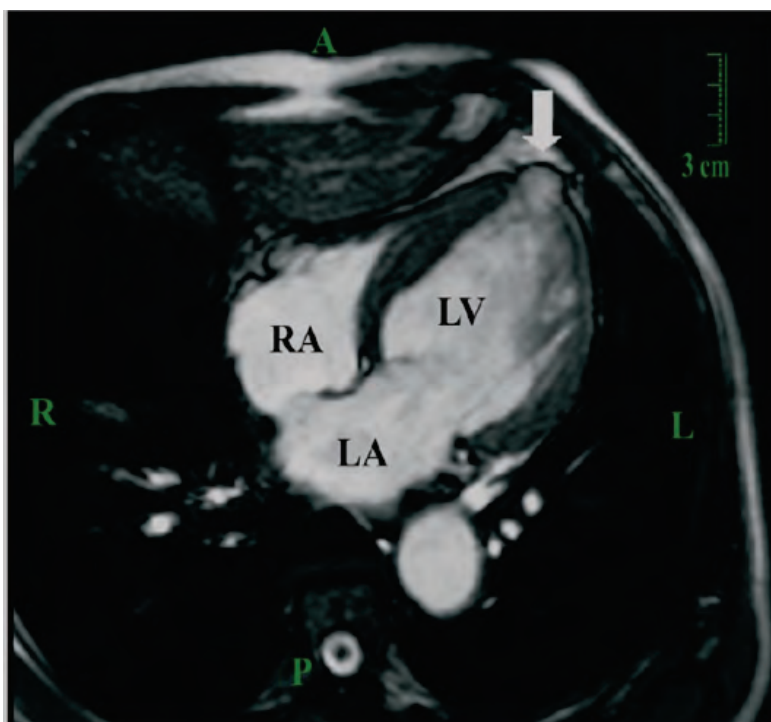
4.5.2.2. Forma crônica cardíaca com disfunção ventricular

A insuficiência cardíaca crônica habitualmente instala-se 20 anos ou mais após a infecção original. O quadro clínico nesse estágio depende da expressão de três distúrbios frequentemente coexistentes: Insuficiência Cardíaca - IC, arritmias e tromboembolismo.

Os pacientes costumam queixar-se de dispneia, podem apresentar dor torácica, usualmente como angina atípica, possivelmente devida a anormalidades da microcirculação causadas pelo processo inflamatório.

O exame clínico revela cardiomegalia significativa com *ictus cordis* impulsivo e difuso, sopros de insuficiência mitral e tricúspide e desdobramento amplo de segunda bulha.

Os ventrículos dilatados e com aneurisma de ponta, além da elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios mais avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares (Figura abaixo).



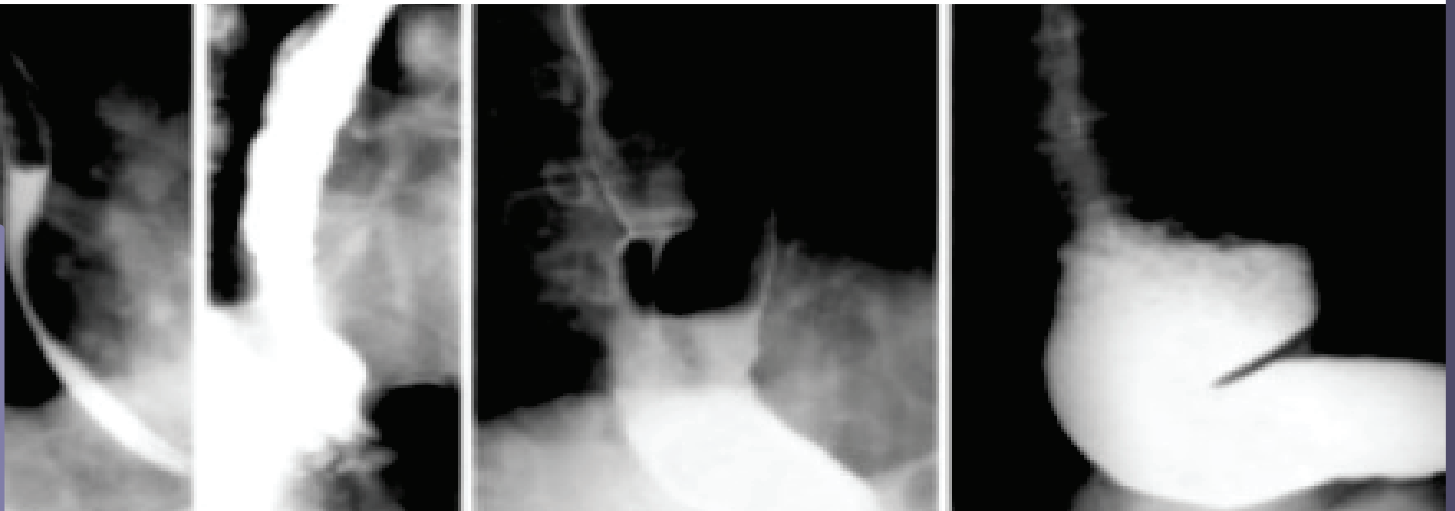
Aneurisma apical tipo dedo de luva RA: átrio direito, LA: átrio esquerdo, LV: ventrículo esquerdo.
Imagem: Dr. João Marcos B. Ferreira

Acidentes vasculares encefálicos (AVE) são mais comuns em pacientes com IC de etiologia chagásica do que em outras etiologias, configurando a DC como fator de risco. O prognóstico se agrava à medida que o quadro congestivo progride e as arritmias se tornam de difícil controle (Dias et al., 2016; Castro, 2011).



4.5.3. Forma crônica digestiva da doença de Chagas

As manifestações digestivas da DC concentram-se no esôfago e no cólon e são, basicamente, disfagia e constipação, decorrentes de alterações crônicas dos órgãos que podem levar a megaesôfago e/ou megacólon (Dias et al., 2016). Essas formas não são comumente observadas em pacientes originários da Amazônia, e especula-se sobre a possibilidade de associação com as linhagens de *T. cruzi* circulantes na região.



Fonte: Brasil; 2008, 2011

4.5.3.1. Esofagopatia chagásica

Essa forma da DC geralmente se apresenta como megaesôfago. No estágio incipiente, pode apresentar-se como acalásia e posteriormente manifestar dilatação em diferentes graus e até, de forma tardia, alongamento (dolicoesôfago). Os principais sintomas são disfagia e odinofagia, inicialmente associados aos alimentos sólidos e posteriormente aos líquidos. O diagnóstico é confirmado pela radiologia. O tratamento é sintomático e cirúrgico em estágios avançados (Dias e Coura, 1977).

4.5.3.2. Colonopatia chagásica

Os portadores de DC apresentam uma dilatação e um alongamento retardado do cólon caracterizando o megacólon. Clinicamente, a constipação progressiva é característica, com períodos de distensão abdominal e inchaço. O diagnóstico é baseado no estudo com radiografia simples de abdômen ou cólon por enema com meio de contraste. As complicações geralmente são causadas por obstrução intestinal cujo tratamento é cirúrgico (Dias e Coura, 1977).



4.6. Clínica da doença de Chagas em paciente pediátricos

As manifestações, em grávidas seja na fase aguda ou na fase crônica, são iguais as observadas nos demais pacientes, e estão associadas ao grau de exposição, formas clínicas e tempo de evolução da doença (Dias et al., 2016).

Na idade pediátrica, a manifestação clínica mais comum é a síndrome febril (Neves Pinto et al., 2020), acompanhada de irritabilidade em crianças menores, com choro fácil e copioso. O exantema também pode estar presente (Ministério da Saúde, 2019), e já foram descritos casos de obstrução intestinal e volvo em crianças (Garcia-Orozco et al., 2019).

As evoluções mais graves acontecem em menores de três anos, principalmente lactentes (5% e 10%), em que se descrevem altas parasitemias, marcante inflamação e severos danos nos sistemas cardiovascular e nervoso central (Dias e Coura, 1997; Carvalho et al., 2018).

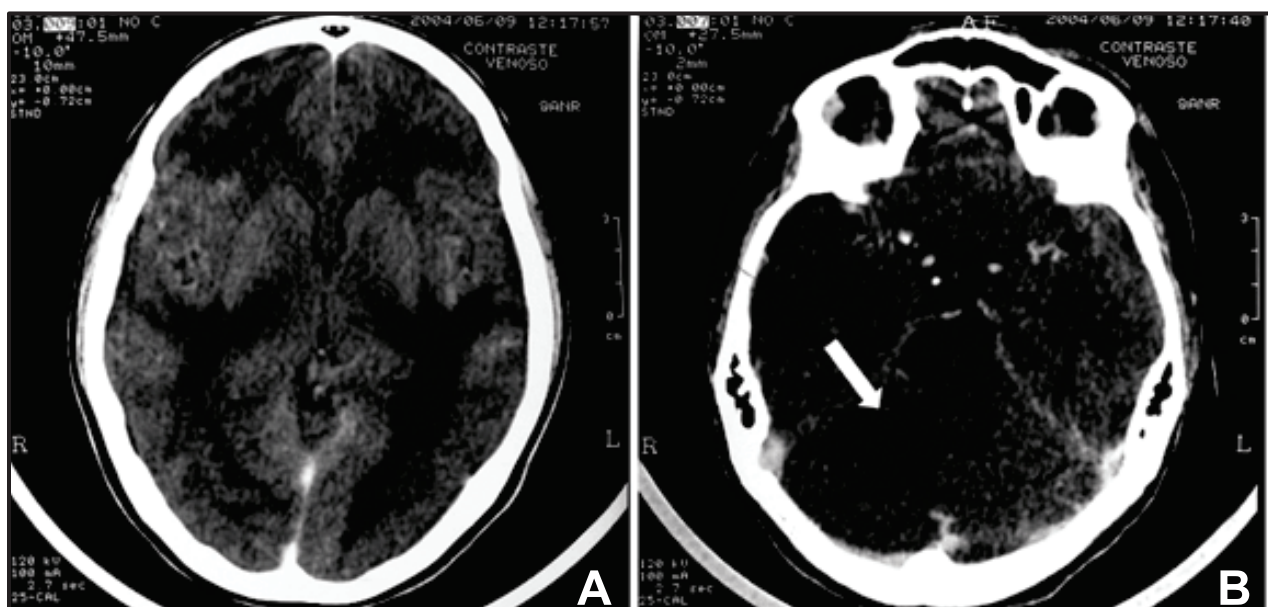


Em 1911, Carlos Chagas encontrou formas tripomastigotas no sangue de um bebê de dois meses, filho de mãe portadora da DC, sendo este o primeiro relato sobre a possibilidade de transmissão vertical (Chagas, 1911).

Na América Latina estima-se que, 9.000 crianças nasçam infectadas com *T. cruzi* a cada ano (Kemmerling et al., 2019). No entanto, em mulheres portadoras da DC dependendo do status imunológico, história obstétrica, linhagem do *T. cruzi* ou carga parasitária (Cevallos e Hernández, 2014) pode ocorrer a transmissão congênita em qualquer fase da doença materna (Carlier e Truyens, 2017).

No estado do Amazonas, o único óbito registrado por complicações da DC foi uma criança de 7 meses de idade, sexo masculino, que apresentou miocardite, derrame pericárdico e meningoencefalite após diagnóstico de DCA (dados não publicados).

A DC congênita pode levar ao aborto e à prematuridade, assim como a lesões orgânicas no recém-nascido, sequelas neurológicas e deficiência mental. Os sinais e sintomas clínicos da DC, em crianças e adolescentes, apresentam-se de forma atípica, o que torna necessário considerar a DC como diagnóstico diferencial, principalmente em síndromes febris agudas, assim como na presença de miocardites e meningoencefalites em crianças e adolescentes (Coura, 2007)..



Edema cerebral secundário a lesões hipodensas dispersas nos lobos frontal e temporal direitos, parietal e temporal à esquerda (Figura A) e no cerebelo à direita (Figura B).

Fonte: Medeiros et al., 2008.



4.6.1. Efeitos sobre o concepto

Em recém-nascidos (RN) as manifestações clínicas da DC congênita podem aparecer, precocemente, após o nascimento, caracterizando um infectado agudo, ou tardiamente como um paciente crônico, dependendo do tempo de transmissão transplacentária.

De forma geral, a maioria dos casos é assintomática, ou oligosintomática. Os sinais e sintomas não são específicos, geralmente semelhantes aos relatados em outras infecções congênitas comuns, como por exemplo, ao citomegalovírus e ao vírus Herpes simples (comumente identificados na sigla TORCH), (Carlier e Truyens, 2017).





CAPÍTULO 5

Diagnóstico laboratorial da doença de Chagas

Débora Raysa T. de Sousa

Susan Smith Doria

Jessica Vanina Ortiz

Denison Vital de Jesus

Matheus Martins Monteiro

Emily de Souza Moura

Gabriela Maciel Alencar

Gabriel Bezerra Dias

Laylah Kelre Costa Magalhães

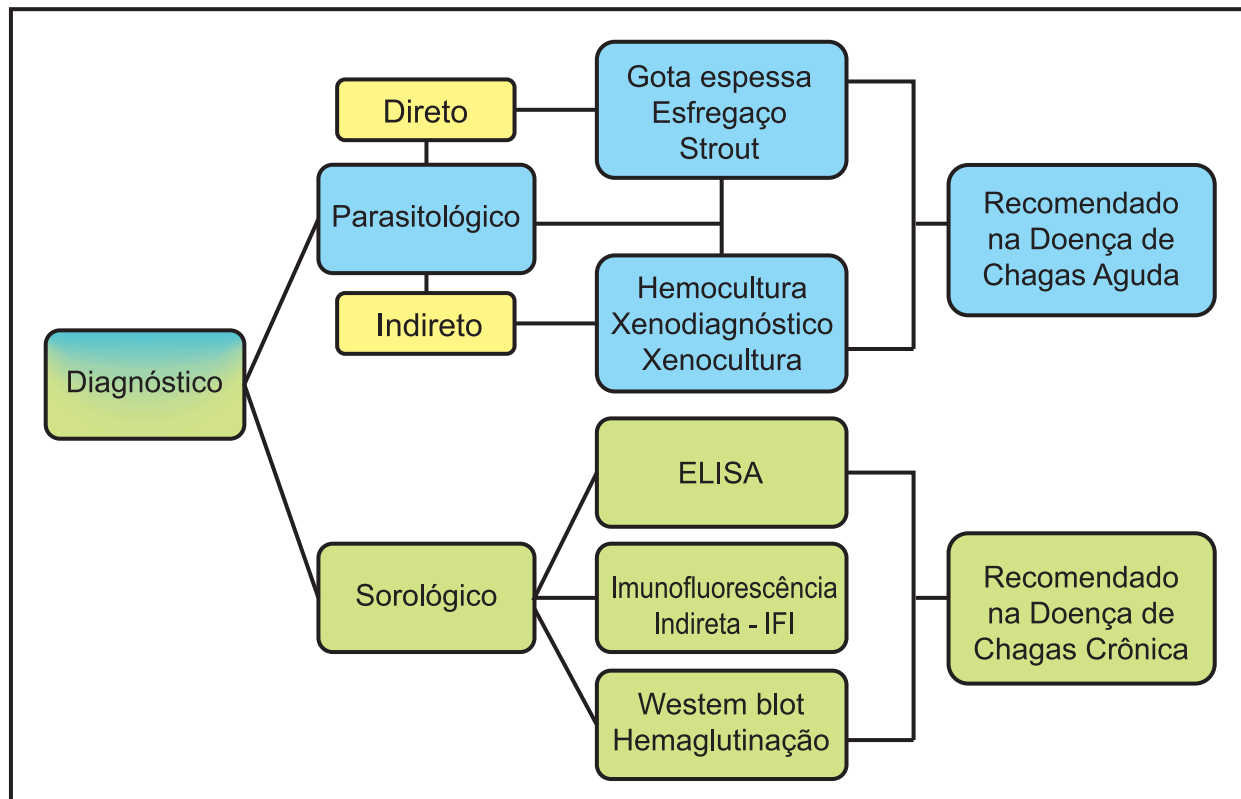
Ana Ruth Lima Arcanjo

Maria das Graça V. Barbosa Guerra



5. Como saber se uma pessoa está com a doença de Chagas?

Após o contato com o *T. cruzi*, uma pessoa pode apresentar sintomas que variam de acordo com as fases aguda ou crônica da doença (conforme descrição abaixo). Uma pessoa com suspeita deve realizar o diagnóstico laboratorial. (CONITEC, 2018). No final deste E-book, estão disponíveis os fluxogramas de atendimento e diagnóstico para DC.



A fase aguda é caracterizada pela alta carga parasitária e recomenda-se o uso de exames parasitológicos diretos e indiretos na demonstração da forma tripomastigota do parasito circulante na corrente sanguínea. Os métodos diagnósticos podem ser realizados em diferentes técnicas (Dias et al., 2016).

A fase crônica é caracterizada após o período agudo e a parasitemia é baixa ou indetectável, mas a imunidade é evidenciada pela presença de anticorpos anti-*T. cruzi* (IgG) circulantes no sangue periférico. Por esse motivo, no diagnóstico se recomenda métodos sorológicos.



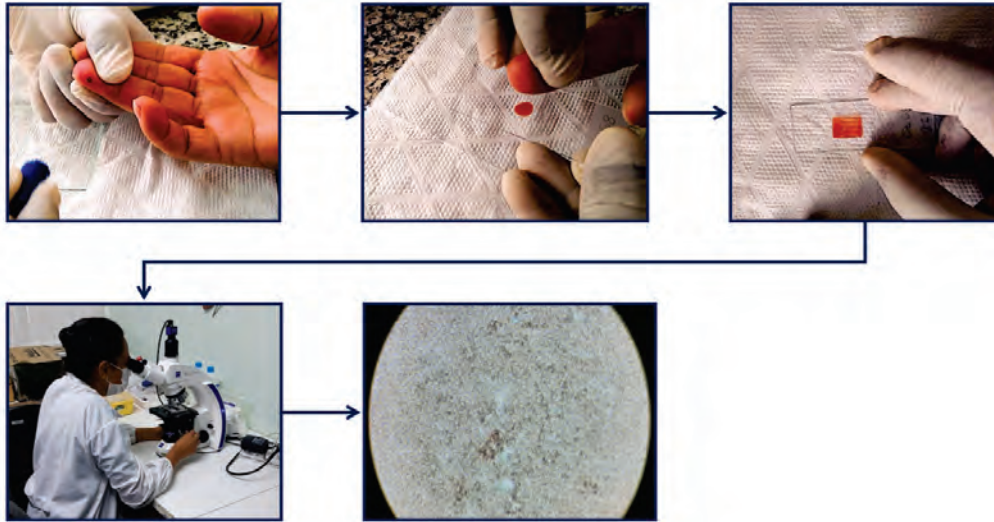


5.1. Método diagnóstico na fase aguda da doença de Chagas

5.1.1. Método parasitológico direto

5.1.1.1. Exame de sangue a fresco

Procedimento: Realiza-se a coleta de uma amostra de sangue por punção digital. Coloca-se o sangue em uma lâmina com lâminula sem coloração e examina-se o material em microscopia óptica com aumento de 40x (Gomes, 1996).

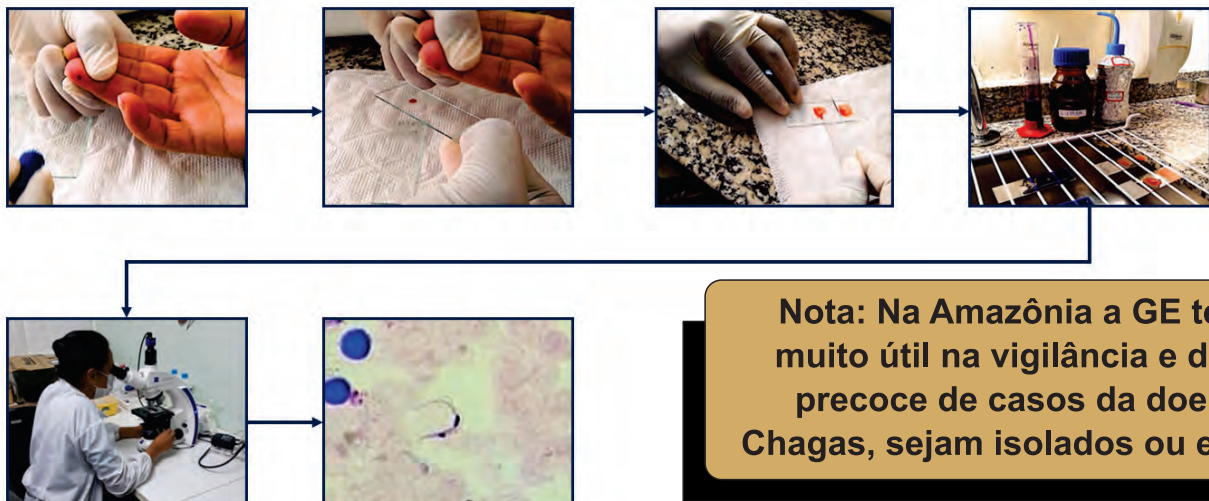


Imagens: Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmaniose Dr. João Macias Frade da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (GPDCLJMF-FMTHVD)

5.1.1.2. Gota espessa - GE

A GE utilizada no diagnóstico da doença de Chagas é a mesma técnica realizada para o diagnóstico da malária nas áreas endêmicas, como por exemplo a Amazônia .

Procedimentos: coloca-se duas ou três gotas de sangue em uma lâmina, cora-se pelo método Azul de Metileno e Giemsa, e observa-se em todos os campos da lâmina, por microscopia óptica (objetiva de 100x) a presença de formas flageladas do parasita (Luquetti e Rassi, 2000).

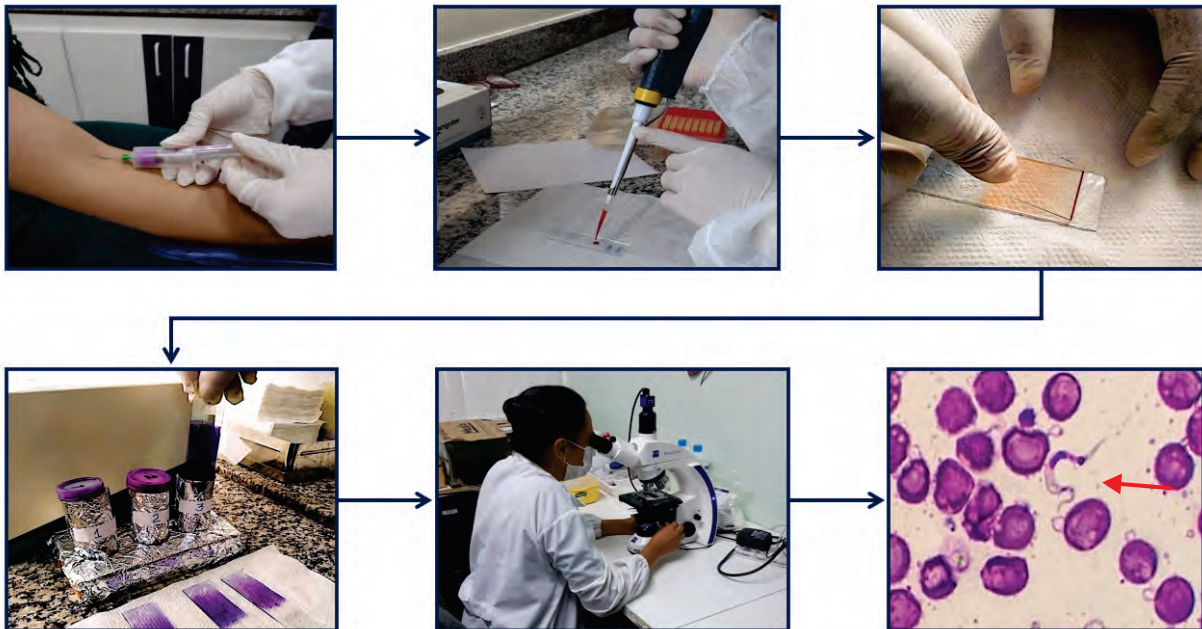


Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD

Nota: Na Amazônia a GE tem sido muito útil na vigilância e detecção precoce de casos da doença de Chagas, sejam isolados ou em surtos.

5.1.1.3. Esfregaço sanguíneo

Procedimentos: Coloca-se uma gota de sangue diretamente sobre uma lâmina vitrificada e espalha-se com a borda de uma lâmina histológica, uma fina camada na sua superfície, cora-se pelo método Azul de Metileno e Giemsa. É um método indicado para o estudo morfológico do *T. cruzi* (OPAS, 2020).



Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD

5.1.1.4. Esfregota sanguíneo

Um método alternativo que vem sendo utilizado é a esfregota, nome dado a uma lâmina que contenha a gota espessa e esfregaço juntos.

Procedimentos: Prepare a gota de sangue com a lâmina deitada em uma superfície plana, coloque a borda de uma lâmina "distensora" deslizante a 45 graus na frente da gota de sangue destinada ao esfregaço. Puxe lentamente a lâmina "distensora" de volta até tocar na gota de sangue, empurre a lâmina "distensora" para frente (longe do centro) de parte lisa, com movimento contínuo, deixando uma ponta em forma de cauda no fim do esfregaço. Com o canto da mesma lâmina "distensora" usada para fazer o esfregaço, faça a gota espessa formando um retângulo de tamanho e espessura adequados: aproximadamente 1,2 cm². depois de preparar o esfregaço e a gota espessa, seque em ar ambiente em uma bandeja de lâminas ou taco na posição horizontal (OPAS, 2020).



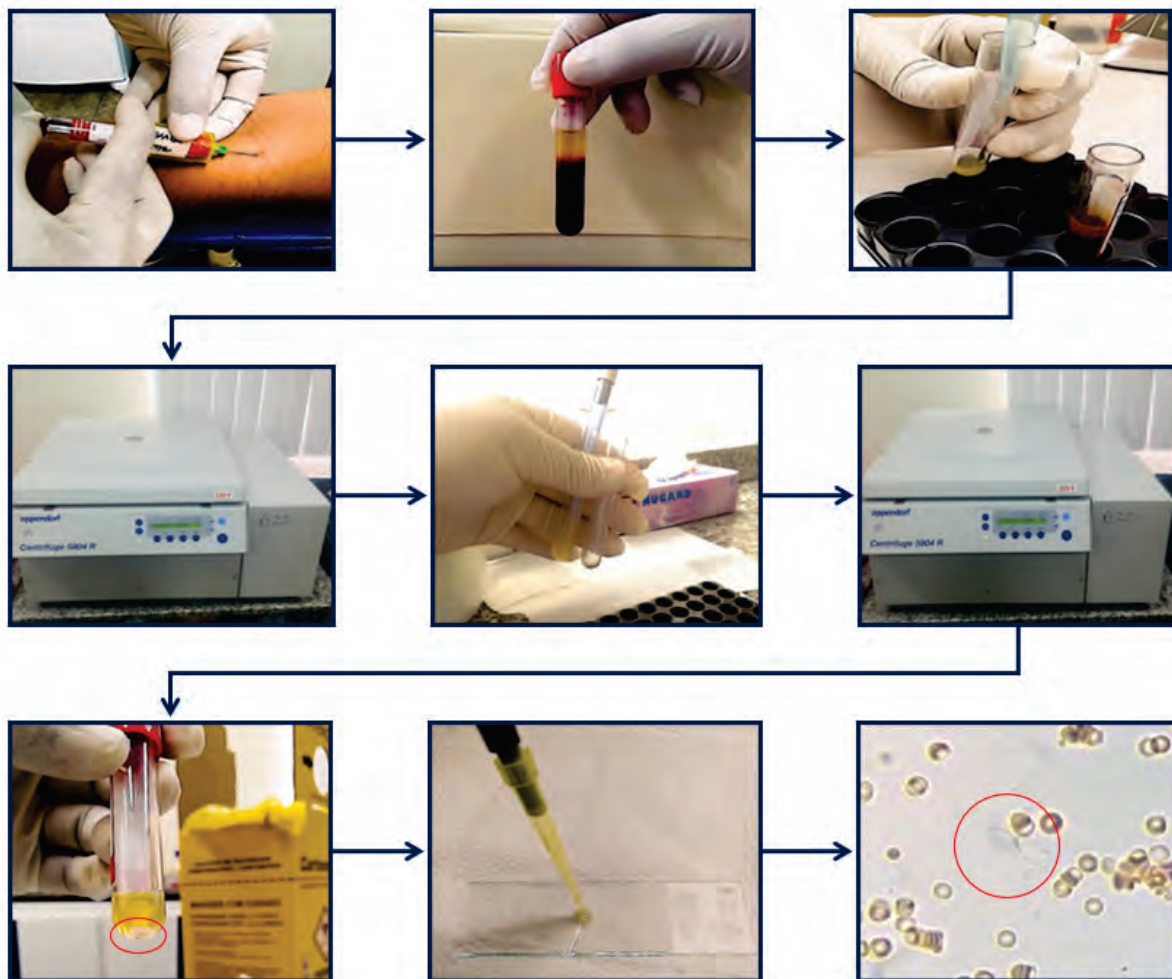
Imagens: GPDCLJMF
FMTHVD



5.1.1.5. Método de Strout

Método de Strout é uma técnica de concentração de parasitos no sedimento, cuja finalidade é aumentar a sensibilidade para evidenciar o *T. cruzi* em amostras de sangue. Apresenta sensibilidade superior a outros métodos de concentração (Luquetti e Rassi, 2000).

Procedimentos: Coleta e centrifuga-se 10 mL de sangue venoso, uma gota deste sedimento é colocada em uma lâmina e analisada diretamente no microscópio.



Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD

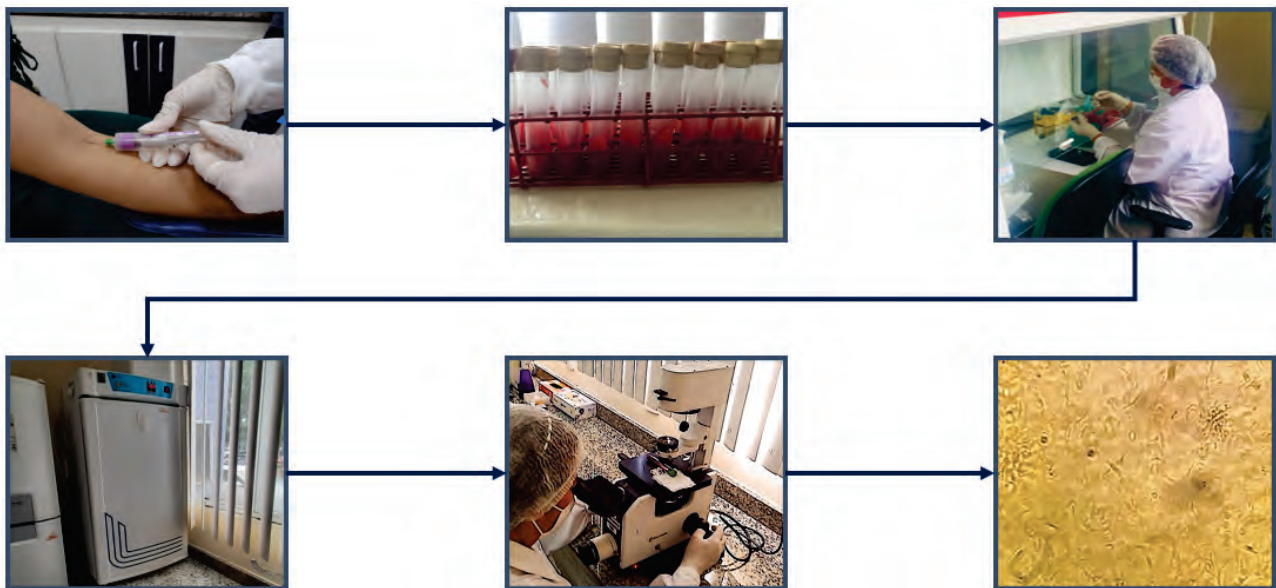


5.1.2. Métodos parasitológicos indiretos

5.1.2.1. Hemocultura

Procedimentos: Coleta-se 4mL de sangue venoso em tubo contendo EDTA e semeia-se uma alíquota de 100 µL em meio de cultura NNN (Neal, Novy, Nicolle), com 300 µL de solução salina com 1% de Sulfato de Gentamicina, e a seguir incuba-se a 24°C ± 26°C (Chiari et al., 1989; Portela-Lindoso et al., 2003).

As verificações de crescimento, ou não, do parasito, devem ser realizadas em microscópio invertido. Dependendo da origem do material (paciente com DCA), inicia-se as observações a partir de 7 dias, prosseguindo-se as leituras de 15 em 15 dias até 120 dias após a semeadura. Se for amostra proveniente de paciente com DCC inicia-se as observações partir de 15 dias, prosseguindo-se as leituras de 15 em 15 dias até 120 dias após a semeadura.



Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD

Nota: Na fase crônica da DC, devido à baixa parasitemia circulante na corrente sanguínea, se recomenda métodos parasitológicos indiretos, como por exemplo a hemocultura, o xenodiagnóstico e a xenocultura.



5.1.2.2. Xenodiagnóstico - XD

É um método parasitológico indireto que utiliza barbeiros criados em laboratórios (colônias), para investigar a circulação de parasitos na corrente sanguínea em pessoas com suspeita de DC. É realizado de duas formas: direto e indireto (Dias e Coura, 1997).



Colônia de triatomíneos no laboratório de Entomologia

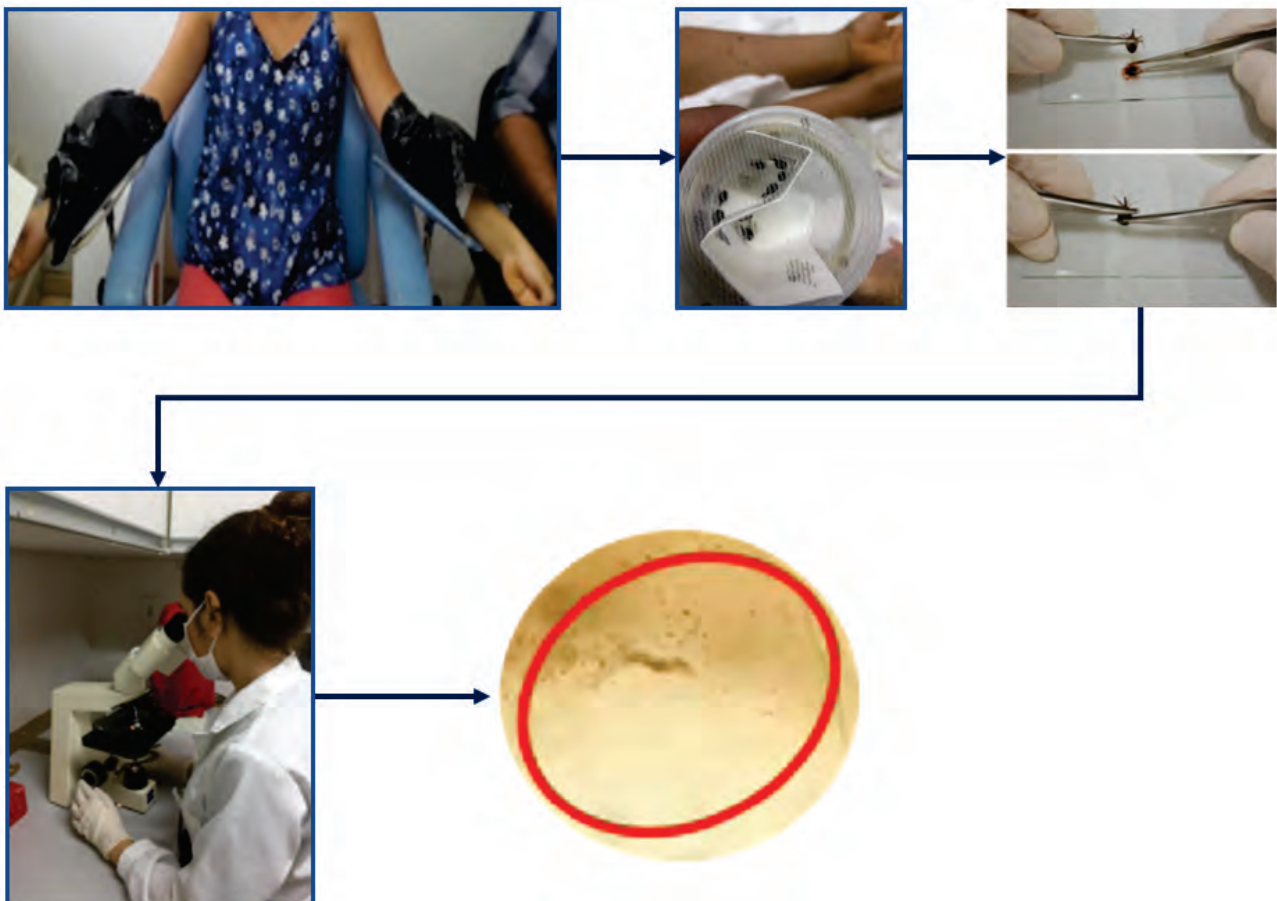
Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.1.2.3. Xenodiagnóstico (XD) Direto

Procedimentos: XD Direto - Nesse método, 40 ninfas de triatomíneos, de 3º ou 4º estádios, de uma determinada espécie, são acondicionados em recipientes pequenos de plástico, cobertos com filó ou tecido de algodão do tipo morim e fixados com elásticos, devidamente rotulados com a identificação dos dados do paciente (Dias e Coura, 1997).

O recipiente contendo as ninfas, é colocado por cerca de 40 minutos, diretamente sobre a pele, geralmente no antebraço do paciente. Após sete dias de realização desse exame inicia-se a observação das fezes ou do conteúdo intestinal das ninfas, para investigação de infecção pelo *T. cruzi*, em intervalos de 15 dias até 90 dias na DCA e de 30 em 30 dias até 120 dias na DCC.



Representação da realização do Xenodiagnóstico Direto.

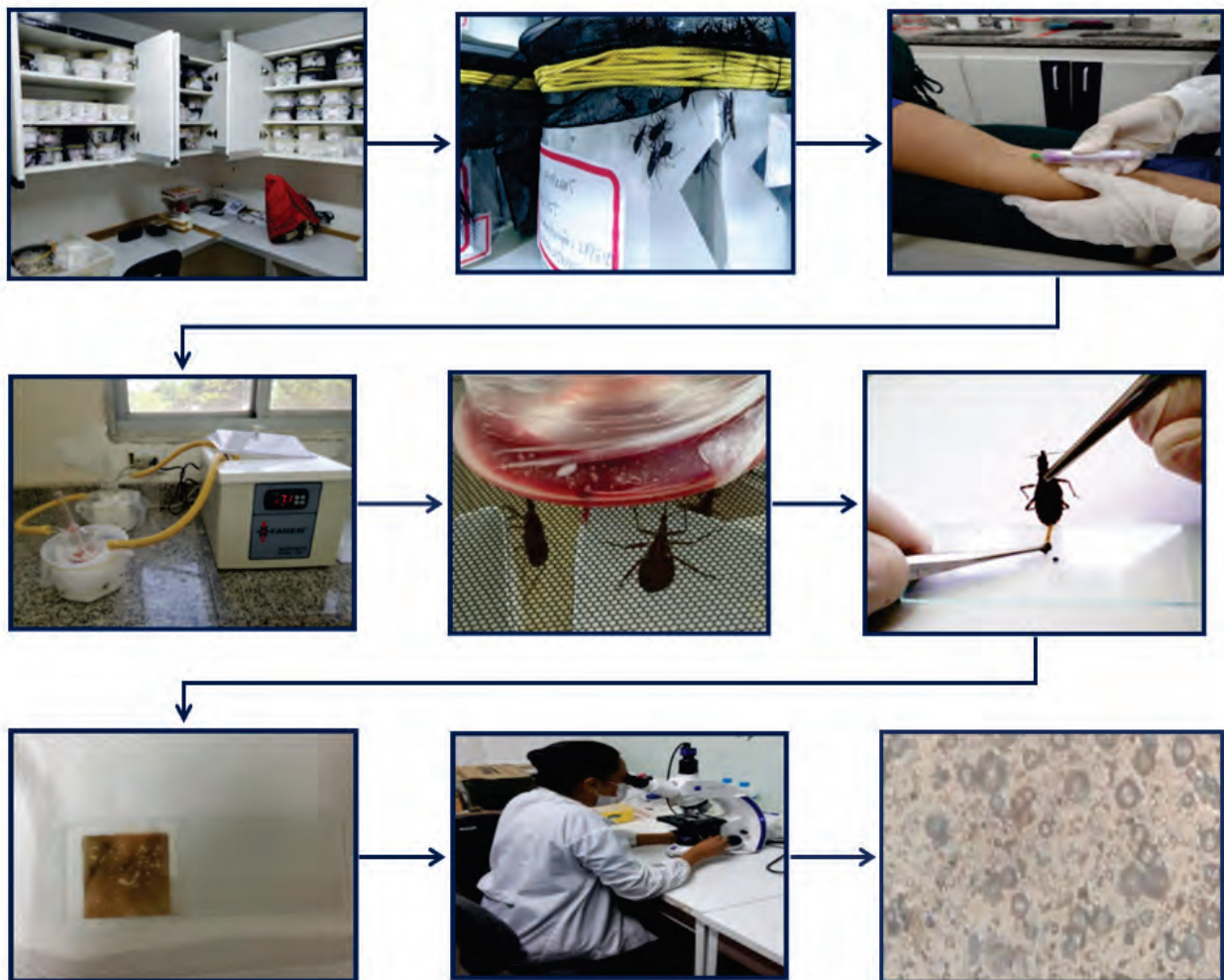
A) Exame Xenodiagnóstico; B) Xenocultura (Meio NNN)

Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.2.2.4. Xenodiagnóstico indireto

Procedimento: Nesse método coleta-se sangue de uma pessoa com suspeita para DC em tubo EDTA com anticoagulante. Em um sistema composto de um alimentador de vidro revestido com uma fina membrana natural ou artificial contendo o sangue aquecido a 37°C, coloca-se os triatomíneos para serem alimentados. Como membrana artificial pode-se utilizar um pedaço de preservativo sem lubrificante, lavando-o com água destilada e secando-o previamente, ou usando o parafilme. No xenodiagnóstico indireto evita-se a reação alérgica à picada do inseto (ver figura abaixo) porém a sensibilidade é menor (Dias e Coura, 1997).

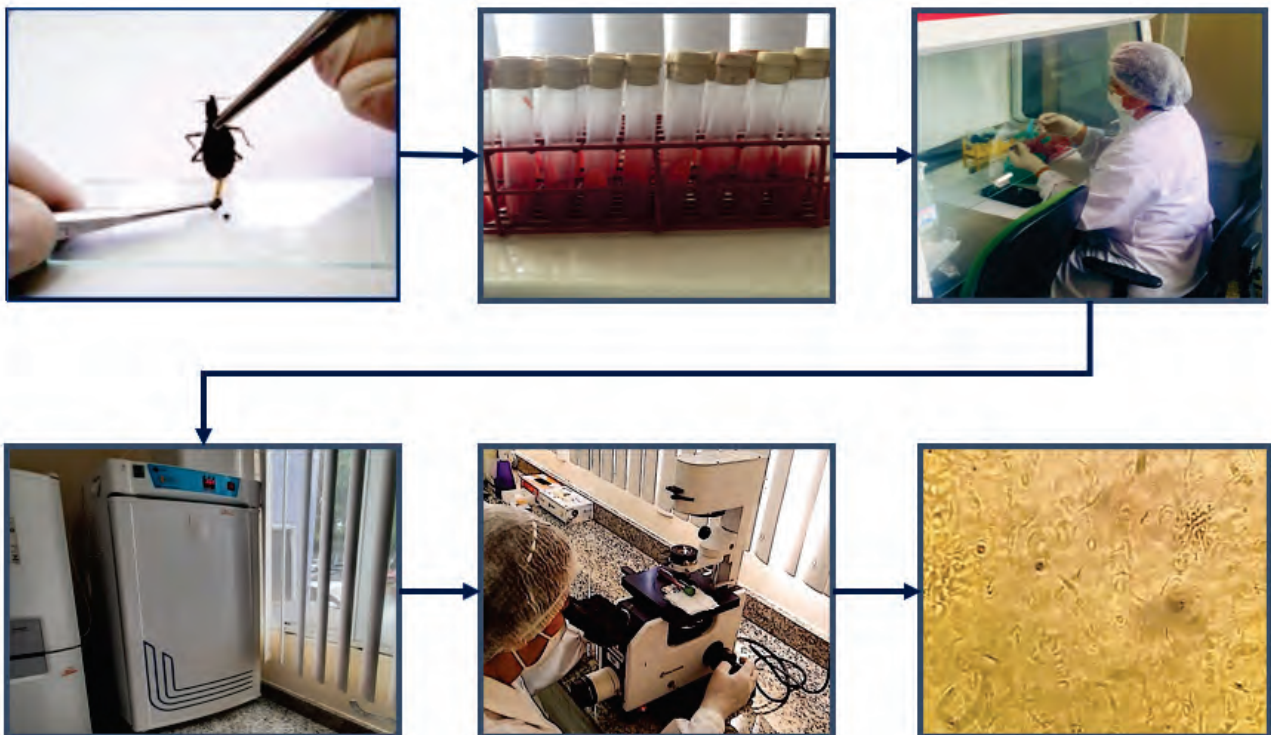


Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.2.2.5. Xenocultura

Essa técnica tem como objetivo o isolamento do *T. cruzi*, após formas flageladas terem sido identificadas diretamente nas fezes de barbeiros, durante as observações no xenodiagnóstico. O conteúdo intestinal dos triatomíneos é lavado com soro fisiológico 0,9% para minimizar as possibilidades de contaminação, a seguir 300µL deste material é semeado em 3 mL de meio de cultura NNN (Neal, Novy, Nicolle), incubado em estufa a 28°C. Após 7 dias inicia-se a observação em microscópio invertido utilizando o método realizado na hemocultura (Chiari e Galvão, 1997).

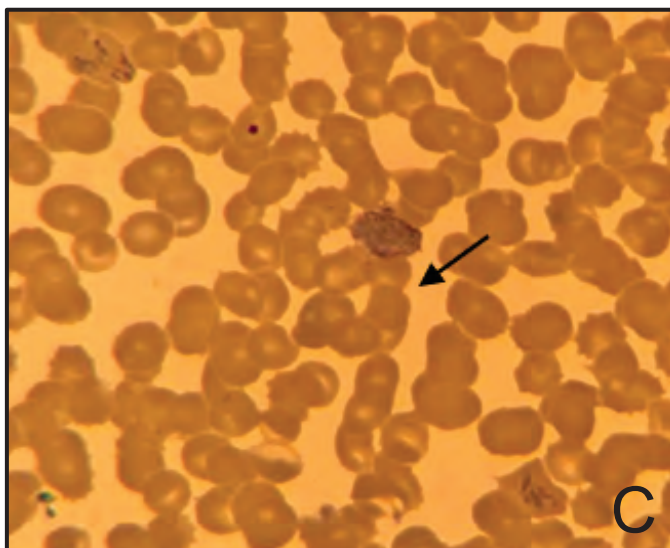
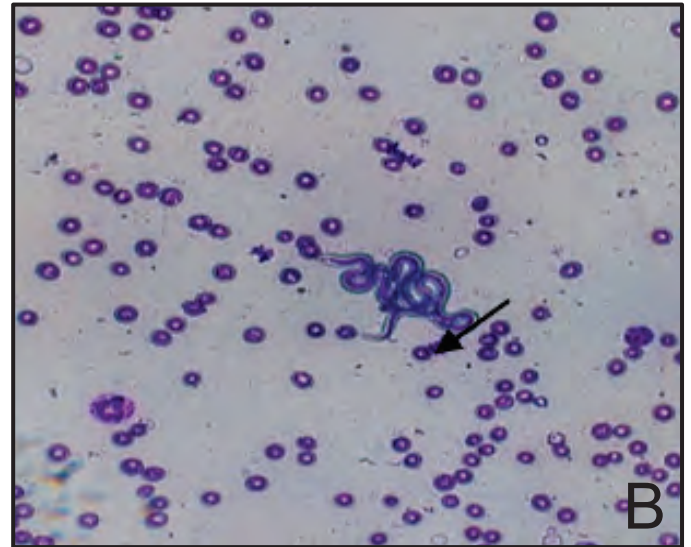
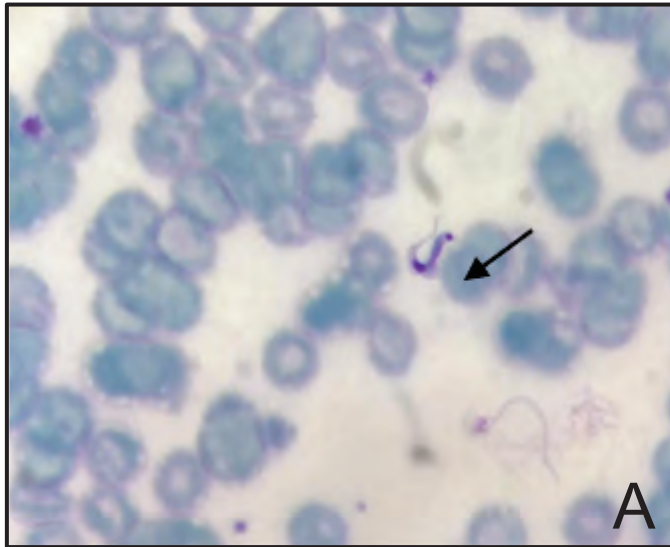


Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.3. Diagnóstico diferencial de hemoparasitos

Na fase aguda da DC o diagnóstico laboratorial é baseado na observação do parasito presente no sangue de portadores da doença, através de testes parasitológicos diretos. No diagnóstico diferencial outros hemoparasitos podem ser encontrados, tais como *T. rangeli*, *Plasmodium* e filarias (Dias et al., 2016).



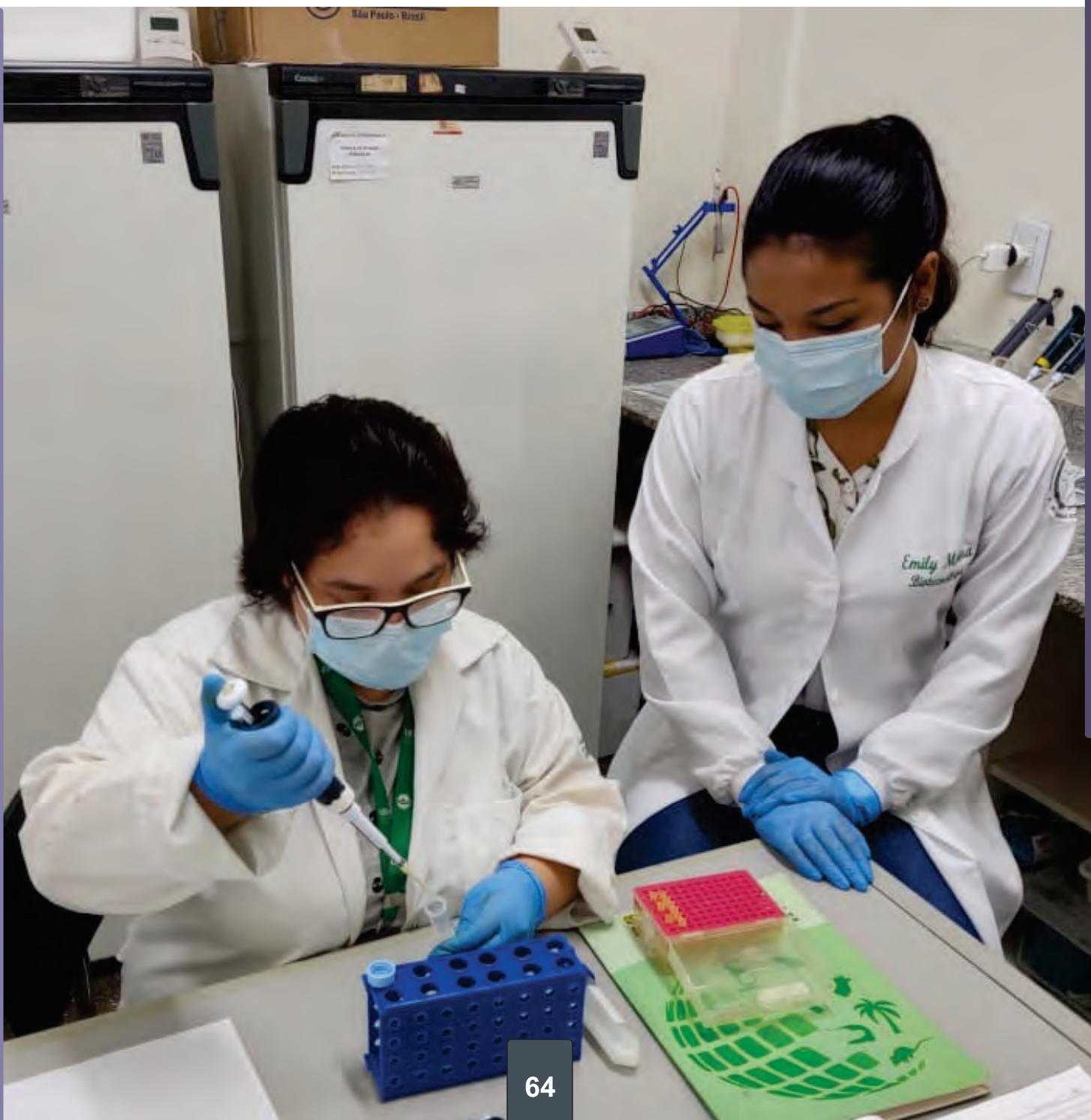
Demonstrativas de hemoparasitos. **A**-Forma tripomastigota de *Typanosoma cruzi* em esfregaço sanguíneo; **B**-Microfilária em lâmina de esfregaço sanguíneo; **C**-Formas evolutivas gametócito e trofozoítos de *Plasmodium vivax* em esfregaço sanguíneo; **D**-Coinfecção por *T. cruzi* e *T. rangeli* (seta). Fonte: Gerência de Entomologia-FMTHVD, 2020. Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD.



5.4. Métodos de diagnóstico sorológico

O diagnóstico sorológico consiste na detecção de anticorpos das classes Imunoglobulina (M e G) - IgM e IgG no soro de pessoas com sintomas sugestivos de DC associado a fatores clínicos e epidemiológicos compatíveis, a depender da fase da doença. Coleta-se uma amostra de sangue periférico em tubos de tampa vermelha sem aditivos. O soro é obtido após centrifugação da amostra de sangue.

Na fase aguda, coleta-se uma amostra de sangue periférico, e se verifica a presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe Imunoglobulina M (IgM), (Dias et al., 2016; Camargo, 1974).

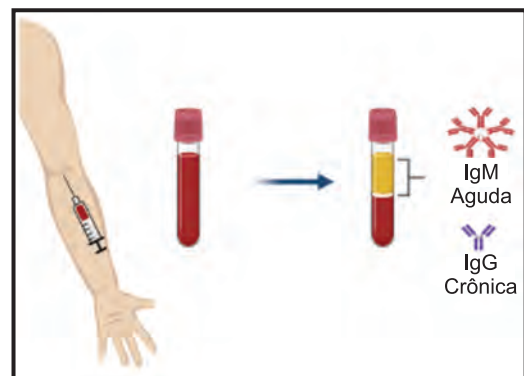


Na fase crônica, busca-se a detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe Imunoglobulina G (IgG) no sangue periférico. É necessária a positividade de sorologia em dois testes imunológicos de princípios diferentes.

Quando o resultado do exame é reagente em um teste e outro não, considera-se o resultado inconclusivo, e nesse caso, pode-se utilizar outras técnicas que apresentem maior especificidade como o Western-blot (WB) (Dias e Coura, 1997; Dias et al., 2016).

Entre os métodos sorológicos utilizados estão:

- Hemaglutinação – HAI
- Ensaio Imunoenzimático – ELISA
- Hemaglutinação – HAI
- Imunofluorescência Indireta – IFI
- Western blot

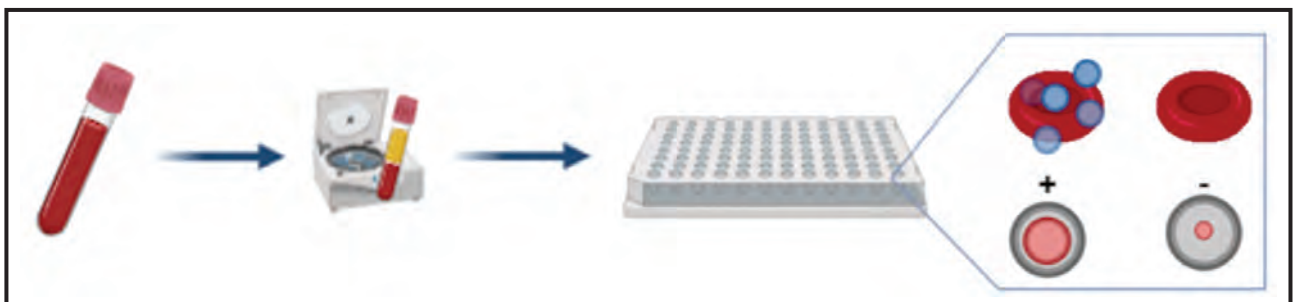


Coleta de sangue periférico
Imagem: GPDCLJMF-FMTHVD.

5.4.1. Hemaglutinação - HAI

A reação de HAI se baseia na aglutinação de hemácias sensibilizadas com antígeno *T. cruzi*, em presença de soro contendo anticorpos contra esse parasito (Luquetti, 1998).

Se no soro houver anticorpos anti-*T. cruzi*, ocorrerão ligações entre as hemácias e os antígenos na superfície e visualmente se observará a formação de um manto nas placas de microtitulação. As amostras positivas geram aglutinação (Gomes, 2017).



Coleta de sangue periférico
Imagem: GPDCLJMF-FMTHVD.

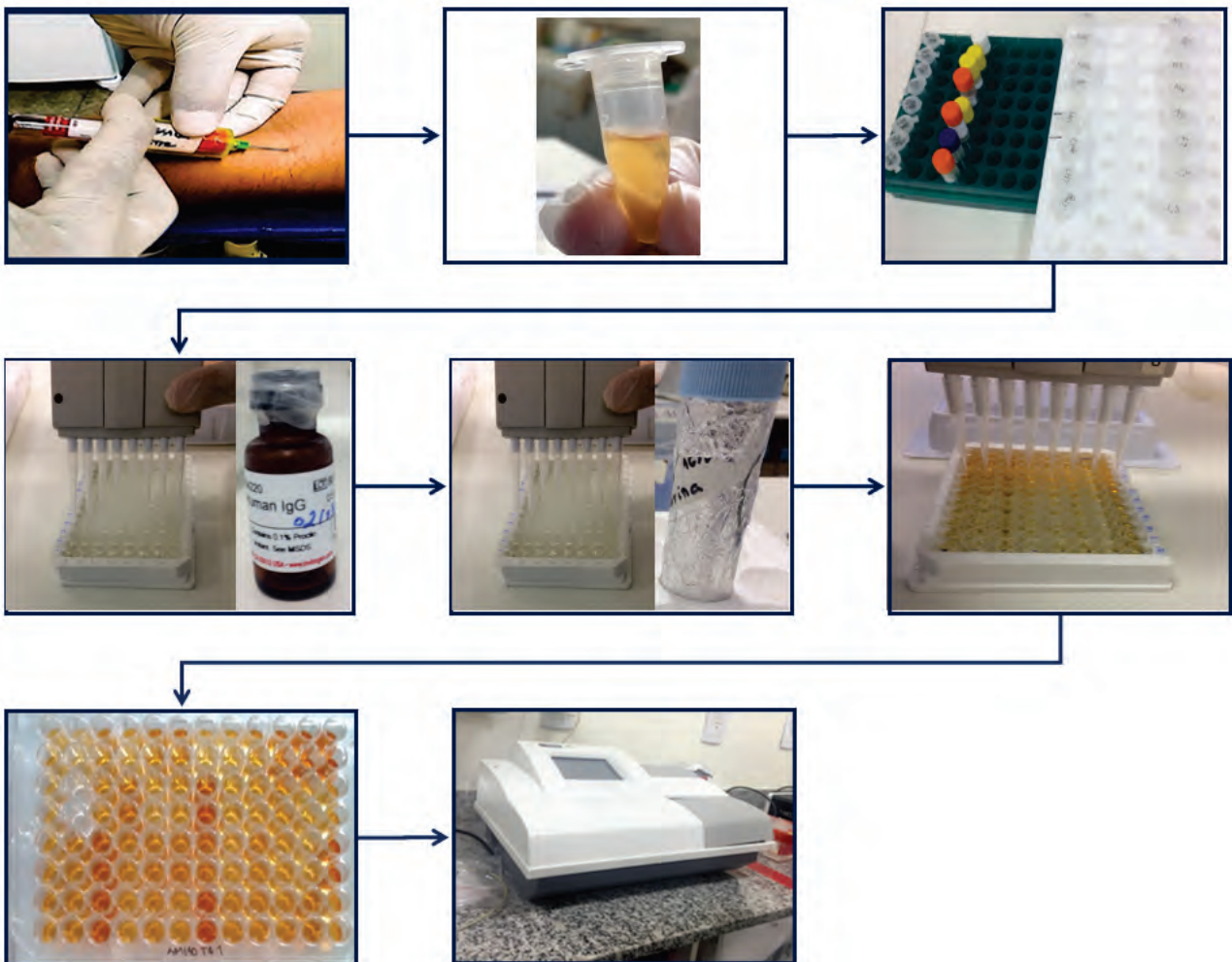


5.4.2. Ensaio Imunoenzimático - ELISA

O teste imunoenzimático de ELISA foi descrito em 1975, por Voller e colaboradores, em amostras de papel-filtro. Esse método passou por aperfeiçoamento e atualmente é utilizado na rotina dos serviços de hemoterapia e de diagnóstico.

É uma técnica imunológica que se baseia no princípio de reação enzimática, gerando cor, usando-se placas com poços sensibilizados com antígenos. Durante o teste, coloca-se os soros positivos para DC, em cada poço, os anticorpos anti-*T. cruzi*, vão se ligar ao antígeno, marcado com enzima e ativação do reagente.

As amostras positivas vão gerar maior intensidade de cor do que nas amostras negativas. Para leitura do resultado é preciso o uso de equipamento específico (Umezawa et al., 2001; Lequin, 2005).

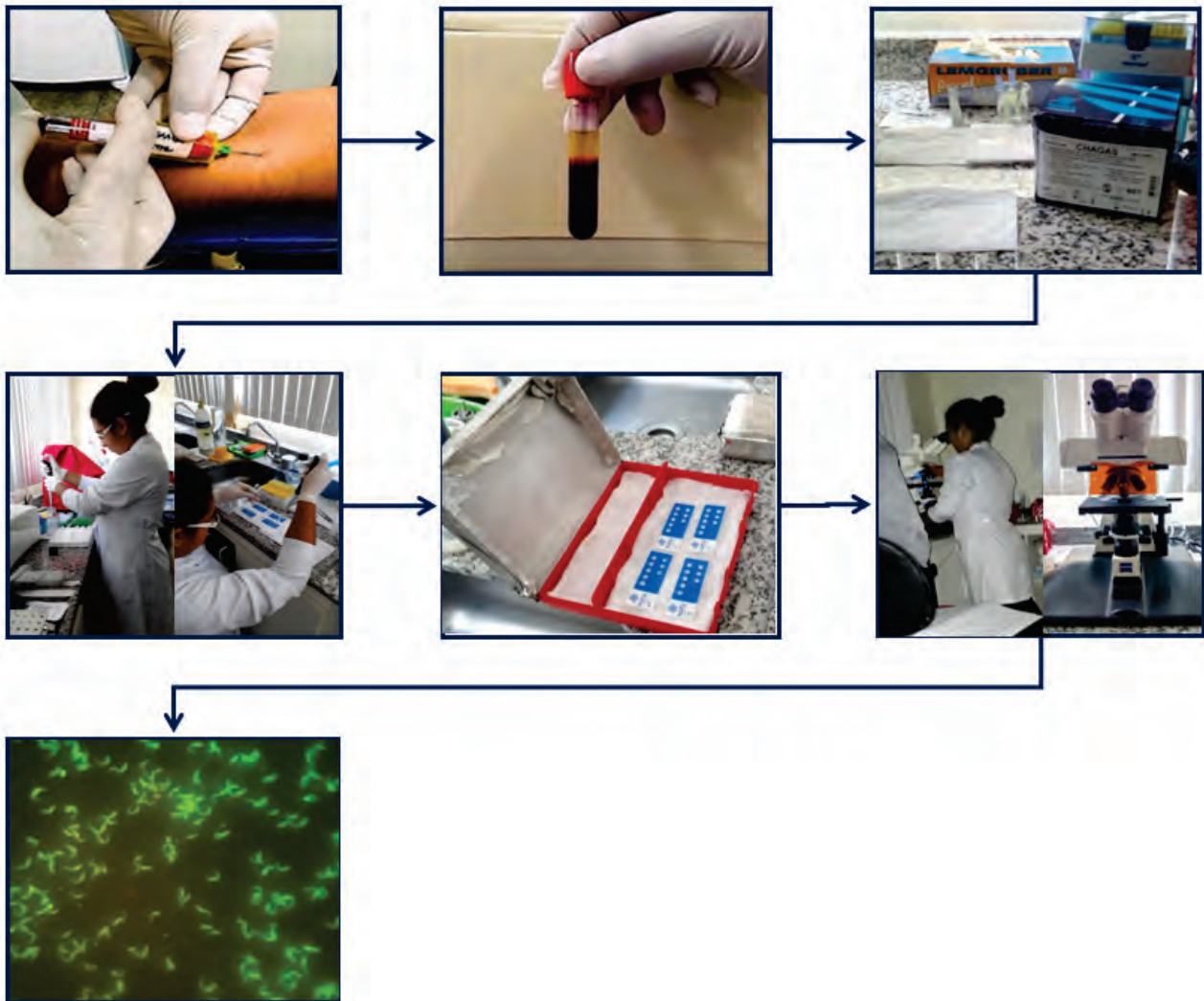


Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.4.3. Imunofluorescência Indireta - IFI

Nos procedimentos da IFI o antígeno é preparado com formas epimastigotas de *T. cruzi*, mantidas em cultura, lavados e fixados em solução de formol, paraformadeído e/ou liofilizado. Sobre uma lâmina contendo antígenos de *T. cruzi*, os anticorpos anti- *T. cruzi* são revelados com o uso de anticorpos anti-imunoglobulina (Ig) humana conjugados a fluoresceína, e observados ao microscópio de fluorescência (Camargo, 1966; Gomes, 2017).

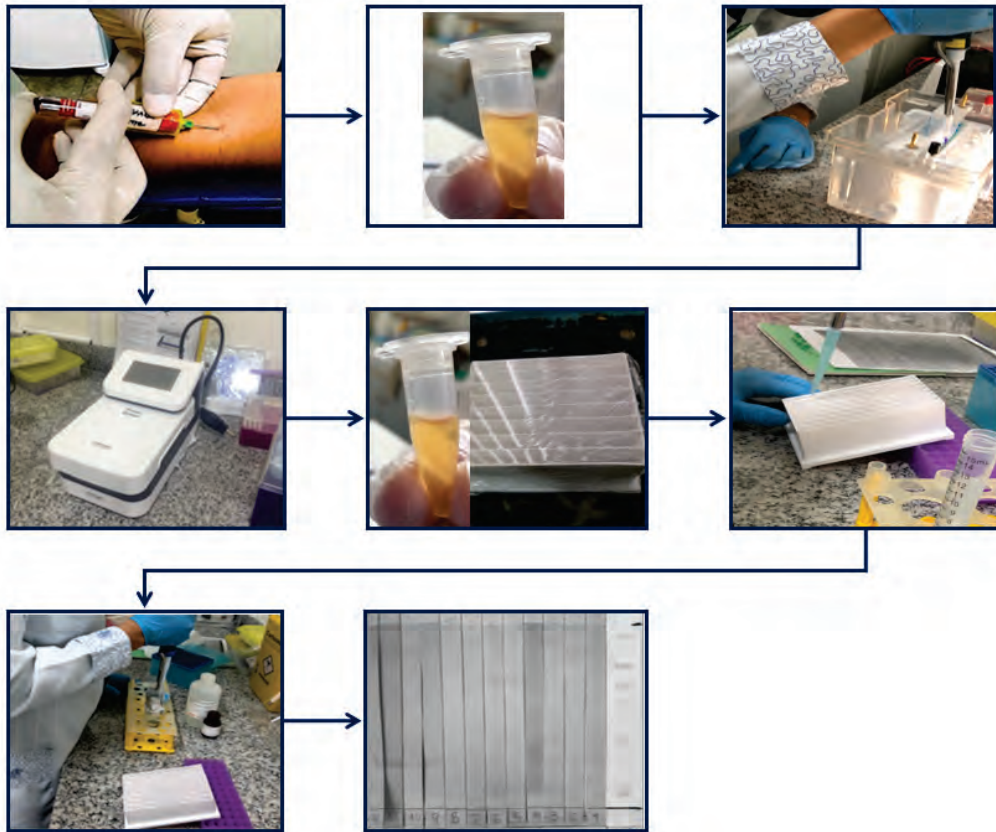


Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



5.4.4. Western blot - WB

Nesta técnica submete-se o antígeno de *T. cruzi* à eletroforese em gel de poliácridamida, para resolução das proteínas, segundo o critério de massa molecular, ocorrendo separação e diferenciação por peso. O soro é colocado sobre fitas de nitrocelulose, e se a reação for positiva, haverá o aparecimento de bandas características (Gomes, 2017).



Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD

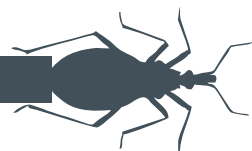




CAPÍTULO 6

Abordagem terapêutica

*Kátia do Nascimento Couceiro
Jorge Augusto de Oliveira Guerra
Elsa Isela Guevara Moctezuma
Karina López Rodríguez
José Alejandro Lazo Diéguez
Mônica Regina Hosannah da S. e Silva
Edival Ferreira de O. Junior
Alba Regina Jorge Brandão
João Marcos Bemfica B. Ferreira*



6. Histórico sobre o tratamento para doença de Chagas

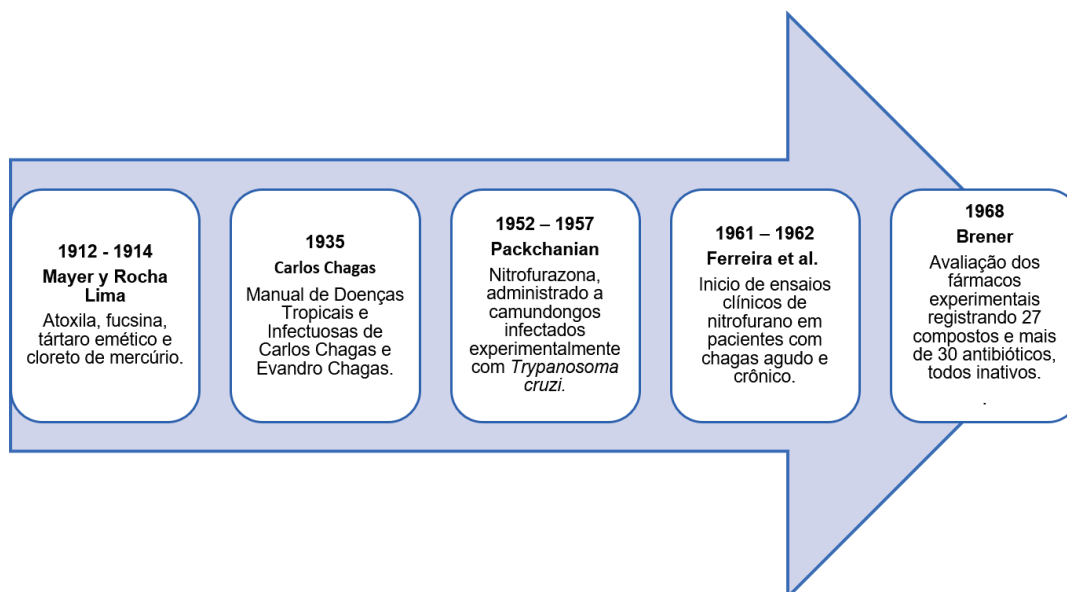
Após a descoberta por Carlos Chagas de uma nova doença, onde se conhecia o seu agente etiológico e o modo principal de transmissão, algumas ações começaram a ser realizadas na busca pelo tratamento. Foram testados diversos fármacos, com o objetivo de tratar a doença e erradicar a infecção pelo *T. cruzi* (Coura e Silva, 1961; Coura e Castro, 2002; Oliveira et al., 2008).

De acordo com Dias et al., (2009), historicamente a proposta de quimioterapia da doença de Chagas pode ser dividida em três fases:

A primeira fase compreende o período de 1909 a 1935, marcada pela morte de Carlos Chagas em novembro de 1934 e pelo lançamento do "Manual de Doenças Tropicais e Infectuosas" em 1935.

A segunda fase, caracterizada pela avaliação biológica de inúmeras substâncias químicas, extratos e misturas de componentes durante o período de 1936 a 1960.

A terceira fase, caracterizada a partir de 1961 por estudos que demonstraram através de modelos experimentais de infecção com *T. cruzi* em camundongos, a eficácia de alguns compostos como por exemplo, a nitrofurazona,



No início da década de 1970, surgiram dois compostos apresentando novas perspectivas para o tratamento da doença de Chagas (Dias, 2009):

- O Nifurtimox (Lampit[®], da Bayer), 3-metil-4-(5'-nitrofurfurilidenoamino)tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido.
- O Benzonidazol (Rochagan[®], da Roche), *N*-benzyl-2-nitroimidazol acetamida.

A ação destes fármacos é afetada diretamente por algumas condições, como a duração do tratamento, a idade e a distribuição geográfica dos pacientes, entre outros. Seguindo as exigências da Organização Mundial da Saúde (OMS), o medicamento ideal para o tratamento da doença de Chagas deve atender aos seguintes requisitos:

- Promover cura parasitológica de casos agudos e crônicos.
- Ser eficaz em dose única ou em poucas doses.
- Ser acessível aos pacientes.
- Não causar efeitos colaterais ou teratogênicos.
- Evitar internação para o tratamento.
- Não apresentar indução de resistência.

Estudos experimentais mostraram a existência, na natureza, de cepas resistentes e sensíveis às drogas nitroheterocíclicas, que estão sendo utilizadas no tratamento específico de portadores da DC. Atualmente, o tratamento etiológico da DC ainda é feito com base em um dos dois medicamento acima citados, sendo que o Nifurtimox não está disponível no Brasil, o que evidencia um dos aspectos negligenciados desta enfermidade na saúde pública (Oliveira, Avezum e Cordeiro Mattos, 2015).



Imagem: Jorge Guerra



6.1. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda

O tratamento de portadores da DC na forma aguda deve ser imediato, após a confirmação do diagnóstico (Dias et al., 2016).

No Brasil, o benznidazol é a única opção, devido à maior experiência no seu uso, maior disponibilidade, inclusive com apresentações pediátricas, e ao perfil de eventos adversos. O controle e registro do uso deste medicamento é fundamental para o monitoramento de eventos adversos e tolerabilidade (CONITEC, 2018).

As duas complicações mais graves induzidas pelo Benznidazol são: agranulocitose, iniciada por neutropenia, dor de garganta, febre e septicemia; e púrpura trombocitopênica, caracterizada por redução de plaquetas, petéquias, bolha hemorrágicas e até sangramento de mucosas (Dias, 2009).

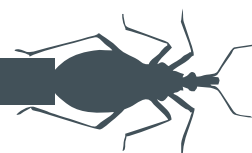
6.2. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica

O tratamento etiológico da DC na fase crônica deve ser realizado de acordo com o perfil do paciente e a forma da doença (Dias et al., 2016).

Diante das atuais evidências para doença de Chagas, e da relevância para a vigilância epidemiológica, a notificação compulsória também passa a ser obrigatória para casos crônicos conforme Portaria nº 264 de 17 de fevereiro de 2020 .

Em adultos, com DCC indeterminada, o benefício do tratamento antiparasitário é incerto. A decisão quanto ao tratamento com benznidazol deve ser compartilhada entre médico e paciente, com esclarecimento sobre potenciais riscos.

Em pacientes com a cardiopatia chagásica na fase inicial, por exemplo, que apresentam somente alterações no eletrocardiograma (ECG), com fração de ejeção (FE) normal, ausência de insuficiência cardíaca (IC) e ausência de arritmias graves, tratar ou não com benznidazol, são alternativas válidas. A decisão deve ser compartilhada entre médico e portador da DC.



Na fase crônica com manifestações digestivas, a fisiopatologia da doença aponta para provável ausência de efeitos do tratamento antiparasitário, na evolução natural da doença. Não há evidências que apontem benefício ao tratamento antiparasitário em portadores da DC crônica com manifestações cardíacas ou digestivas (CONITEC, 2018).

Recomendações terapêuticas para o tratamento da DC.

Fase da doença de Chagas	Faixa etária	Tratamento etiológico
Aguda	Todas as faixas etárias	1ª linha: benzonidazol 2ª linha: nifurtimox***
Crônica indeterminada ou digestiva	Crianças e adolescentes	1ª linha: benzonidazol 2ª linha: nifurtimox***
	Adultos < 50 anos	1ª linha: benzonidazol Não usar nifurtimox***
	Adultos ≥ 50 anos	Não tratar de rotina**
Crônica cardíaca (fases iniciais*)	Todas as faixas etárias	Decisão compartilhada: oferecer possibilidade de tratamento, sendo tratar com benzonidazol ou não tratar, alternativas válidas. Não usar nifurtimox
Crônica cardíaca (doença avançada)	Todas as faixas etárias	Não tratar

*Entende-se por cardiopatia chagásica em fases iniciais: casos com alterações no eletrocardiograma (ECG), com fração de ejeção (FE) > 40%, ausência de insuficiência cardíaca (IC) e ausência de arritmias graves.

**Decisão compartilhada com o paciente para o tratamento do benzonidazol no caso de não haver contraindicações.

*** Nifurtimox não disponível no Brasil. Nas crianças e adolescentes apresentando qualquer forma clínica, deve-se iniciar tratamento.





CAPÍTULO 7

Doença de Chagas na Amazônia

Jorge Augusto de Oliveira Guerra

João Marcos Bemfica B. Ferreira

Kátia do Nascimento Couceiro

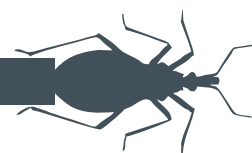
Elsa Isela Guevara Moctezuma

Susan Smith Doria

Ana Ruth Lima Arcanjo

Nelson Ferreira Fé

Maria das Graças V. Barbosa Guerra





7. Doença de Chagas na região Amazônica

Na Amazônia, a DC apresenta peculiaridades que diferem do modelo das áreas originalmente de risco no país onde o vetor é encontrado dentro das residências (Coura e Dias, 2009). Historicamente os relatos podem ser resumidos nos seguintes eventos:

Em 1924, Carlos Chagas detectou infecção natural por *T. cruzi* em macacos (*Saimiri sciureus*) em sua viagem para o estado do Pará e levantou a hipótese sobre o aparecimento de casos humanos (Rodrigues e Melo, 1942; Coura et al., 2009).

Os primeiros casos humanos da doença aguda, foram relatados na Guiana Francesa por Floch e Tasque em 1940 (Chippaux et al., 1983).





Na Colômbia é comum a ingestão de sangue de tatus e gambás como remédio na medicina tradicional de alguns grupos indígenas na Amazônia, o que representa um risco de transmissão de *T. cruzi*. O mesmo papel poderia ter a ingestão de carne de reservatórios pouco cozida, ou apenas defumada, em outros grupos nessa região (Rojas et al., 2005).





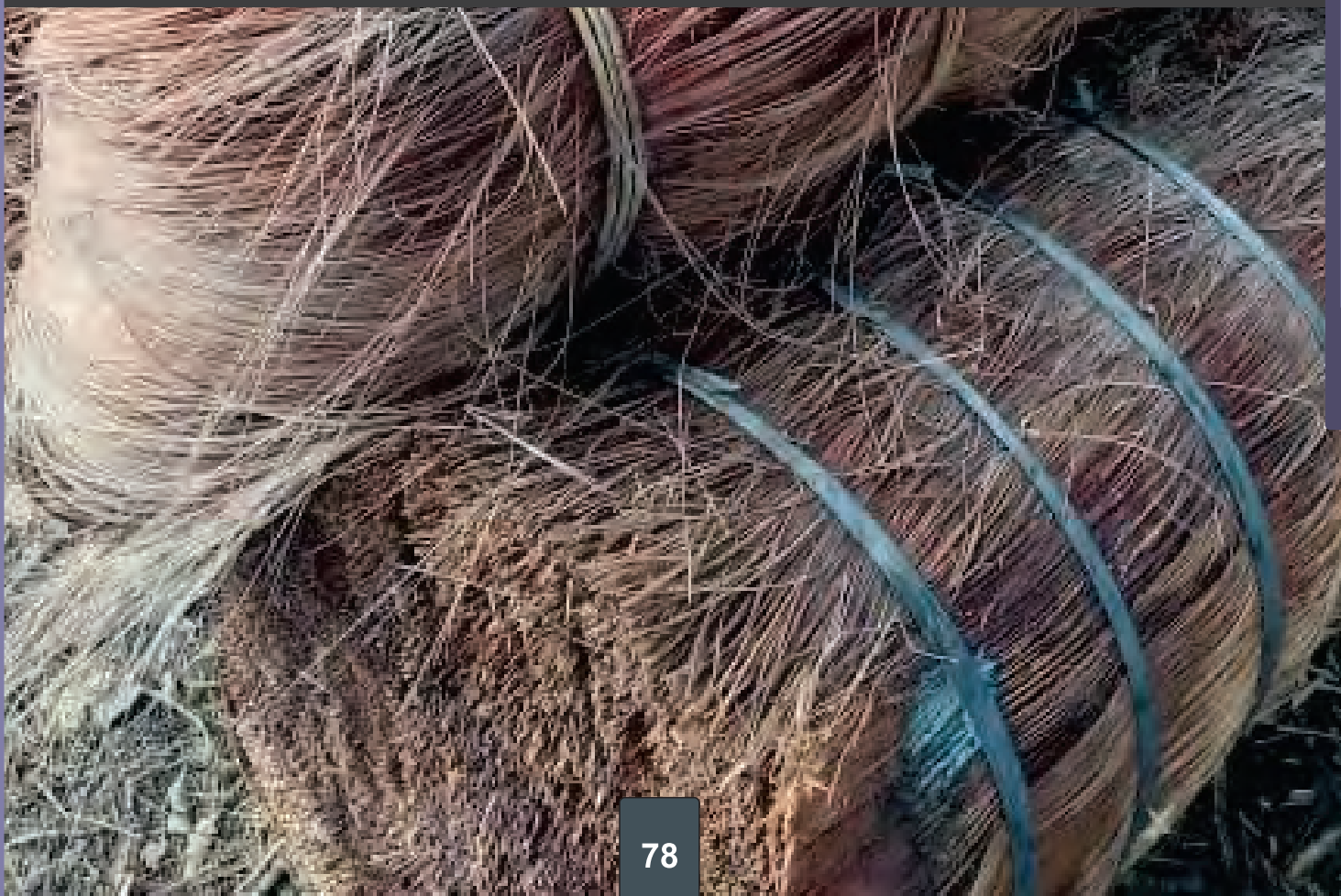
Em 1966, foram registrados na Amazônia Brasileira, os primeiros casos humanos no município de Belém, estado do Pará. Na ocasião 4 pessoas de uma mesma família, no mesmo período e na mesma residência, foram diagnosticadas, com a doença aguda. Não foram encontrados vetores no domicílio, e foi inferida a possibilidade de transmissão oral (Shaw et al., 1969). Nos anos seguintes os registros de casos, sem evidências de transmissão vetorial do *T. cruzi* ao homem, fortaleceram a hipótese de que o consumo de alimentos contaminados, poderia ser a forma de transmissão, devido a inexistência de colonização domiciliar por triatomíneos.

Valente et al. (1999), chamou atenção para a possibilidade de transmissão por ingestão do suco de açaí envolvendo famílias inteiras, sem colônias de triatomíneos vetores nas residências mas com a presença de palmeiras como por exemplo *Attalea phalerata* (ecótopo natural de barbeiros). Inferiu ainda a possibilidade de triatomíneos terem sido atraídos pela luz de lâmpadas elétricas, e caído nas máquinas usadas para processar o suco de açaí consumido.





No Brasil, no norte do Rio Negro, ocorre a transmissão de *T. cruzi* relacionada com a atividade de extração das fibras da palmeira *Leopoldinia piassaba*, afetando às famílias que entram no ecótopo natural do vetor *R. brethesi* (Rojas et al., 2005).





Nos anos seguintes as notificações de casos da DCA aumentaram consideravelmente, na região, principalmente nos estados, Pará, Amapá e Amazonas

A partir de 2000 foram realizadas reuniões e discussões sobre a doença de Chagas na região (ECLAT, 2000; Dias et al., 2001), e em 2004 ocorreu em Manaus, a 1ª. reunião sobre Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia.

Com a implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia-AMCHA (Rojas et al., 2005), foram estabelecidas recomendações e diretrizes, agrupadas em quatro propostas temáticas:

- a) Avaliação dos riscos de estabelecimento da endemia chagásica na Amazônia.
- b) Pesquisa necessária à vigilância e prevenção da doença de Chagas na Amazônia.
- c) Proposta de medidas de vigilância e prevenção da doença de Chagas.
- d) Proposta de um sistema de cooperação internacional para vigilância e prevenção da doença de Chagas na Amazônia (AMCHA).



A distribuição de mamíferos silvestres reservatórios de *T. cruzi* é muito diversificada na região, sendo os principais: *Didelphis marsupialis*, *Philander opossum*, *Dasyus novencinctus*, *Tamandua tetradactyla*, *Saimiri sciurius*, *Chiropotes satanas* e morcegos do gênero *Phyllostomus* (Rojas et al., 2005).



Após duas décadas das primeiras discussões e deliberações observa-se que entre os riscos de estabelecimento da endemia chagásica na Amazônia, as situações de transmissão em zonas rurais e peri-urbanas com vetores silvestres ainda permanecem. As formas de exposição ao risco de contato com triatomíneos ainda são muito variadas, e a transmissão pode ocorrer em diferentes níveis de intensidade, relacionados com as distintas atividades humanas.

Os ecótopos naturais para triatomíneos do gênero *Rhodnius* e *P. geniculatus*, tem sido alterados, se registrando com frequência invasão domiciliar por espécimes adultos (Magalhães et al., 2021; Massaro et al., 2008; Ribeiro et al., 2019) mas ainda não se tem registro de colonização de domicílios por esses vetores.

Triatoma maculata, reconhecido na Venezuela como um vetor secundário de importância na área extra-amazônica, tem sido capturado em habitações humanas no estado de Roraima (Ricardo-Silva et al., 2016).

Entre as medidas de vigilância propostas para essa região, o treinamento de técnicos de saúde (microscopistas), no reconhecimento do *T. cruzi* em lâminas, na rotina da vigilância de malária, passou a ser uma ferramenta muito importante no diagnóstico precoce da DC na Amazônia (Monteiro et al., 2020), no entanto, ainda resta muito a ser feito.



Colheita e produção do suco do açai.

Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



7.1. Doença de Chagas no Amazonas

Nesse estado, os primeiros relatos de DC ocorreram em 1977, quando foram registrados seis casos humanos da doença na fase crônica, diagnosticados por sorologia em coletores de piaçava no município de Barcelos, no Alto Rio Negro (Ferraroni et al., 1977). Nessa região, extratores da fibra de piaçava (*Leopoldina piassaba*) são expostos continuamente à transmissão do *T. cruzi* pelo *Rhodnius brethesi*, afetando famílias que entram no ecótopo natural do vetor (Coura e Junqueira, 2012).

O primeiro caso da doença aguda ocorreu em 1979 no município de São Paulo de Olivença em uma criança, suspeitando-se de transmissão vetorial (França et al., 1980), provavelmente acidental, uma vez que até a presente data não houve registro de colonização de triatomíneos vetores nos domicílios (Magalhães et al, 2021), fato que contribui para o desconhecimento da população, sobre o ciclo de transmissão da doença de Chagas na região.

A forma de transmissão que gera maior número de casos, com grande impacto epidemiológico e social, tem sido a oral, envolvendo o consumo de sucos de frutos de palmeiras, açai (*Euterpe oleraceae*; *E. precatoria*) e patauá (*Oenocarpus bataua*), incriminados na transmissão do *T. cruzi*, incidindo em surtos da DCA (Sousa, 2019).



Colheita e produção do suco do açai.

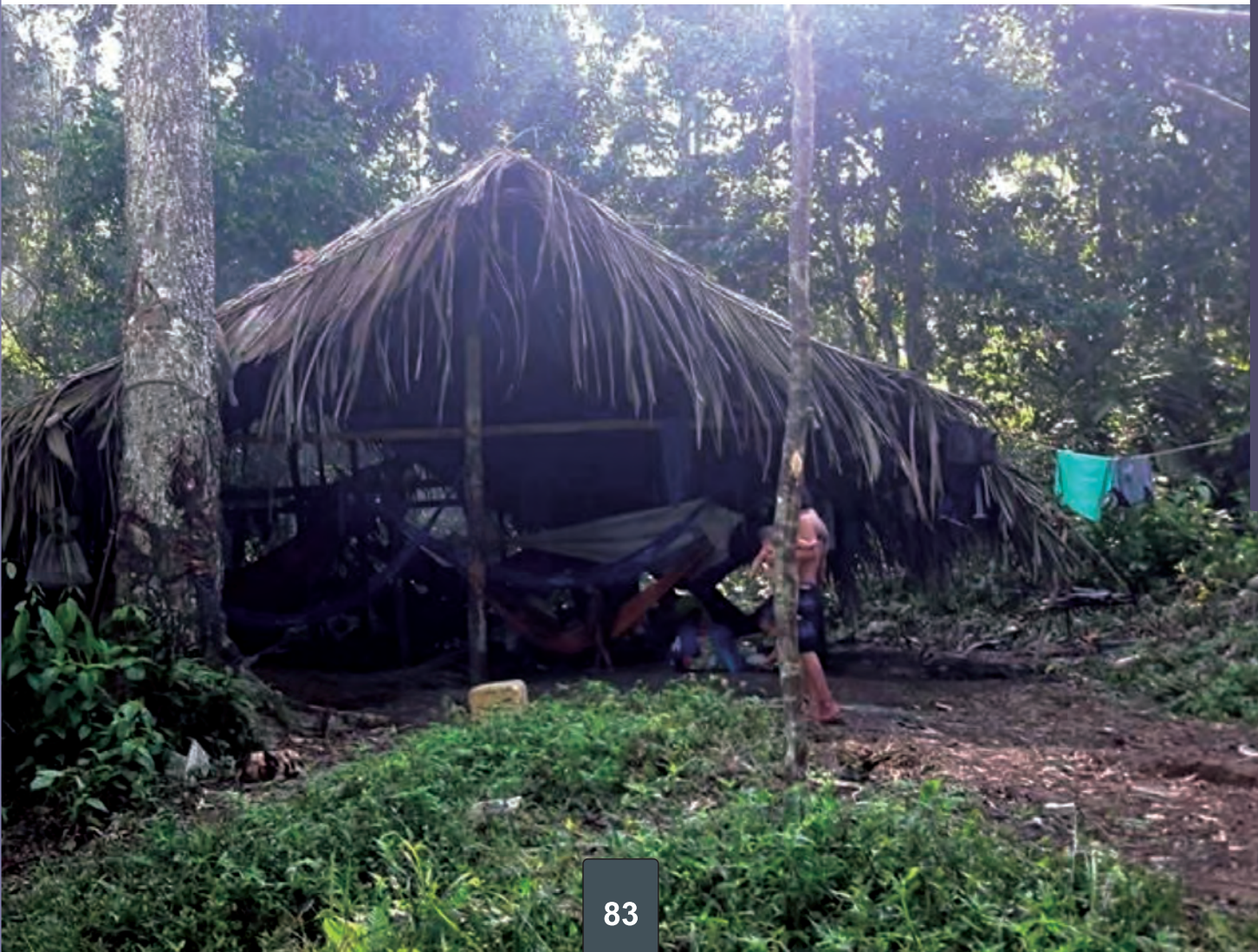
Imagens: GPDCLJMF-FMTHVD



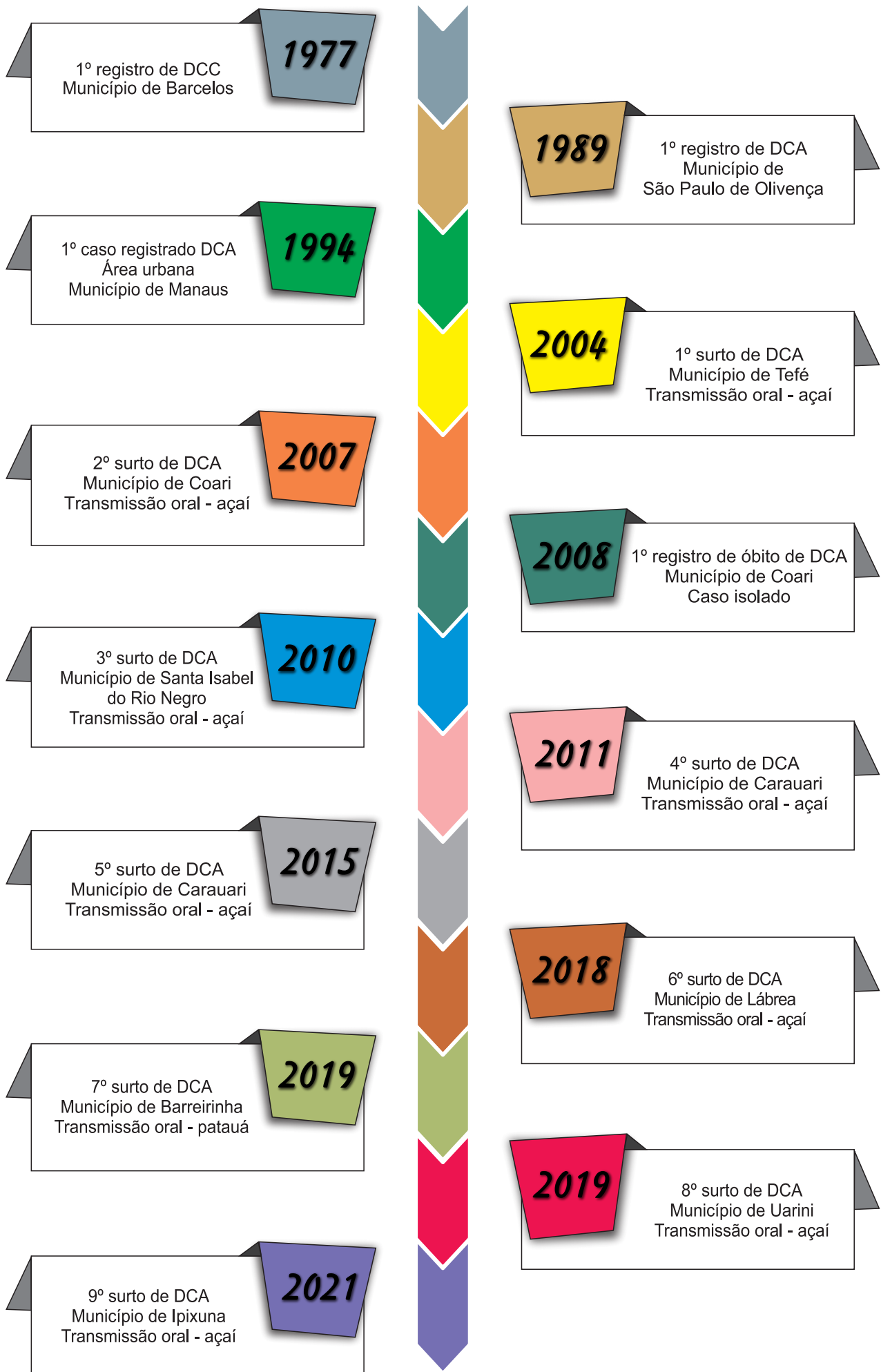
Em 2004, foi registrado o primeiro surto por transmissão oral, em nove pessoas no município de Tefé, acometidas após consumir açaí. O diagnóstico do caso índice foi feito por um agente de saúde que havia realizado o treinamento para investigação de malária e DC em Manaus (Medeiros et al., 2008). De acordo com dados do SINAN e da FMTHVD, entre os anos de 1980 a 2021, mais de 150 casos de DCA foram registrados no estado do Amazonas.

Entre 2004 a 2021, foram registrados nove surtos de DCA, sendo oito deles relacionados a transmissão oral, pela ingestão do suco de açaí (Tefé, Coari, Santa Izabel do Rio Negro, Carauari, Lábrea, Uarini e Ipixuna) e um surto no município de Barreirinha, pela ingestão de suco de patauá (vide mapas). Além de casos de DCA oriundos de surtos por transmissão oral, casos isolados, tem sido notificados com frequência, com indícios de transmissão vetorial, evidenciados pela presença do chagoma de inoculação ou sinal de Romaña.

No que diz respeito a DC crônica, tem-se registrado casos através de inquérito sorológicos (Magalhães et al., 2011), tem-se relatado aspectos da manifestação e complicação da doença (Ortiz et al., 2021), mapeamento de linhagens de *T. cruzi* circulantes (Santana et al., 2013).



LINHA DE TEMPO DE EVENTOS DE DOENÇA DE CHAGAS NO AMAZONAS



7.2. Ações realizadas em pesquisa e vigilância da DC no Amazonas

No estado do Amazonas, a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado - FMTHVD é o centro de referência no atendimento, diagnóstico e tratamento de pacientes com DC em conjunto com a Fundação de Vigilância Sanitária - FVS, ambos fazem a investigação e a notificação dos surtos.

Fibra de piaçava



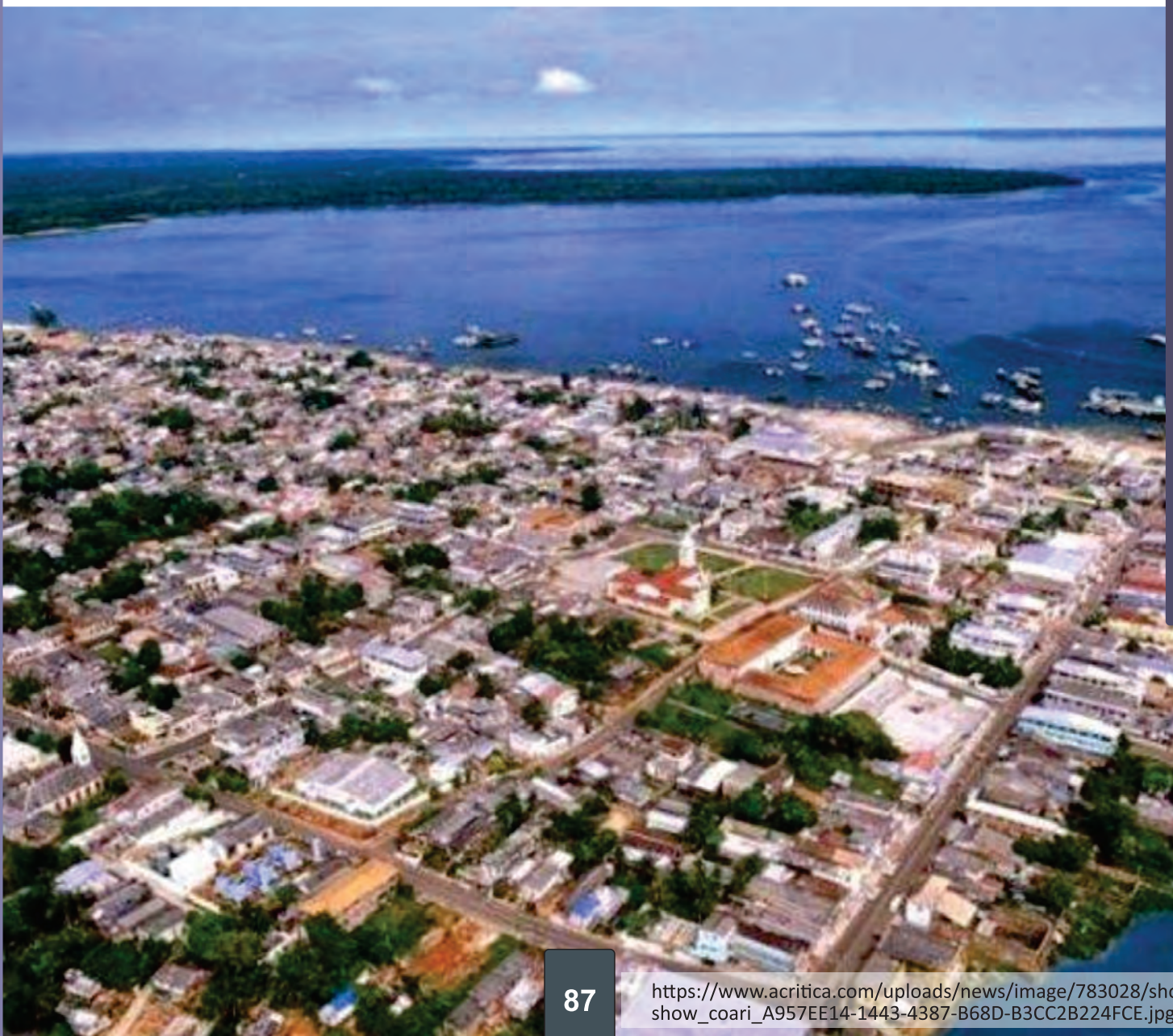
Em 2006, a FMTHVD realizou o diagnóstico de dois casos, sendo um adolescente de 12 anos de idade e sua mãe, ambos com quadro febril, que vieram para Manaus - AM em busca de atendimento médico, após o falecimento do pai, com um quadro semelhante, em Santarém - PA, sem diagnóstico etiológico definido. O exame de GE no adolescente foi positivo e a mãe foi diagnosticada com miocardite e derrame pericárdico. Ambos foram tratados para DCA com regressão dos sintomas e resolução favorável dos casos.

Esses três casos (pai falecido, mãe e filho) tinham em comum a ingestão de suco de bacaba, e foram incluídos no surto de DC em Santarém, que ocorreu em Mojui dos Campos, conduzido/investigado pela Escola Paulista, após notificação, feita a partir de Manaus. Registraram-se 16 casos de DCA e foram encontrados duas colônias de barbeiros em palmeiras à 190 metros do local da produção do suco de bacaba (Jornal Folha de São Paulo, 29/07/2006).

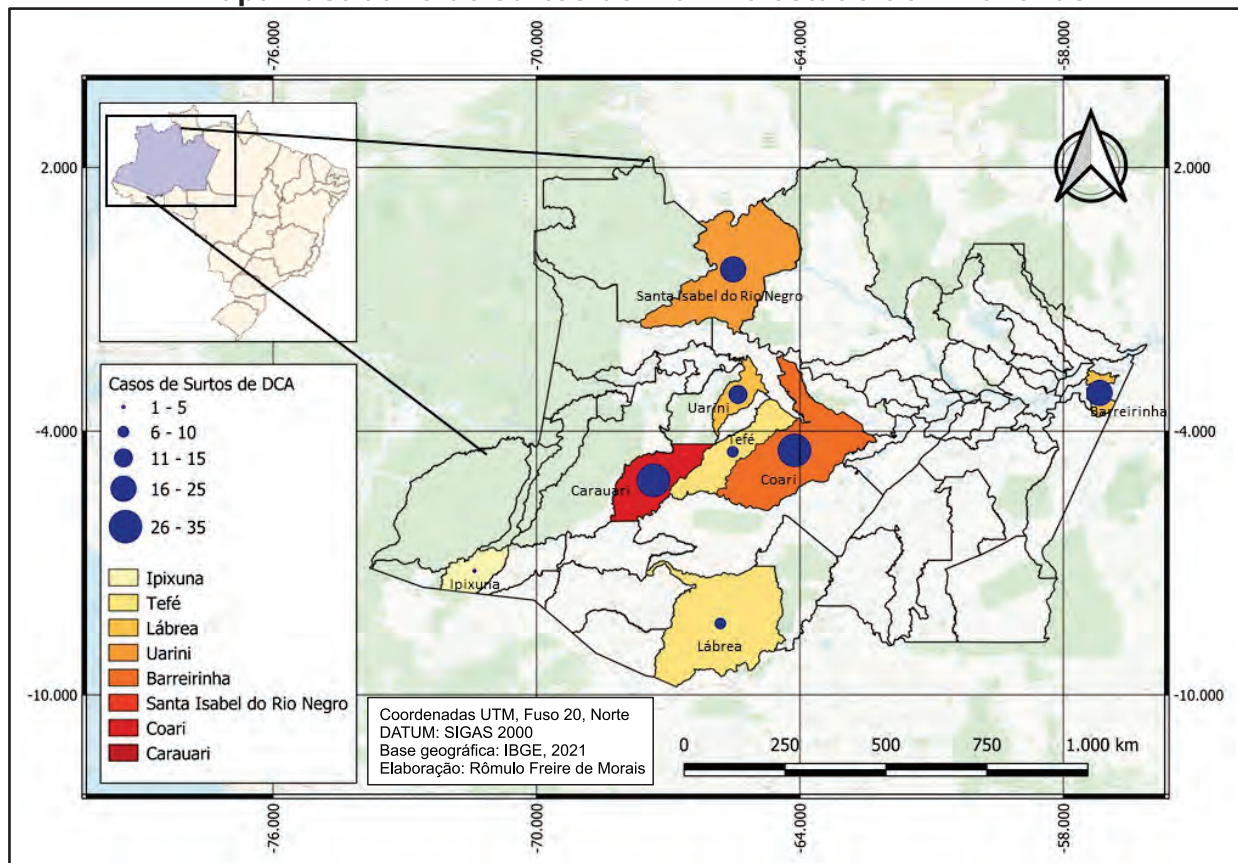


Em 2007, ocorreu o segundo surto de DCA no município de Coari. Segundo o relatório da equipe da FMTHVD, o caso índice foi um rapaz de 22 anos, oriundo da Comunidade Santa Maria, que deu entrada no Hospital Regional de Coari, com um quadro clínico de síndrome febril aguda e intensa prostração. Ao ser realizada a gota espessa, o técnico em microscopia detectou a presença de tripanossomatídeos em sangue periférico. O caso foi notificado à FVS e à COVISA, e o paciente iniciou terapia específica, após realização de xenodiagnóstico e coleta de sangue para sorologia e hemocultura.

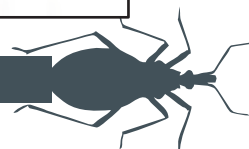
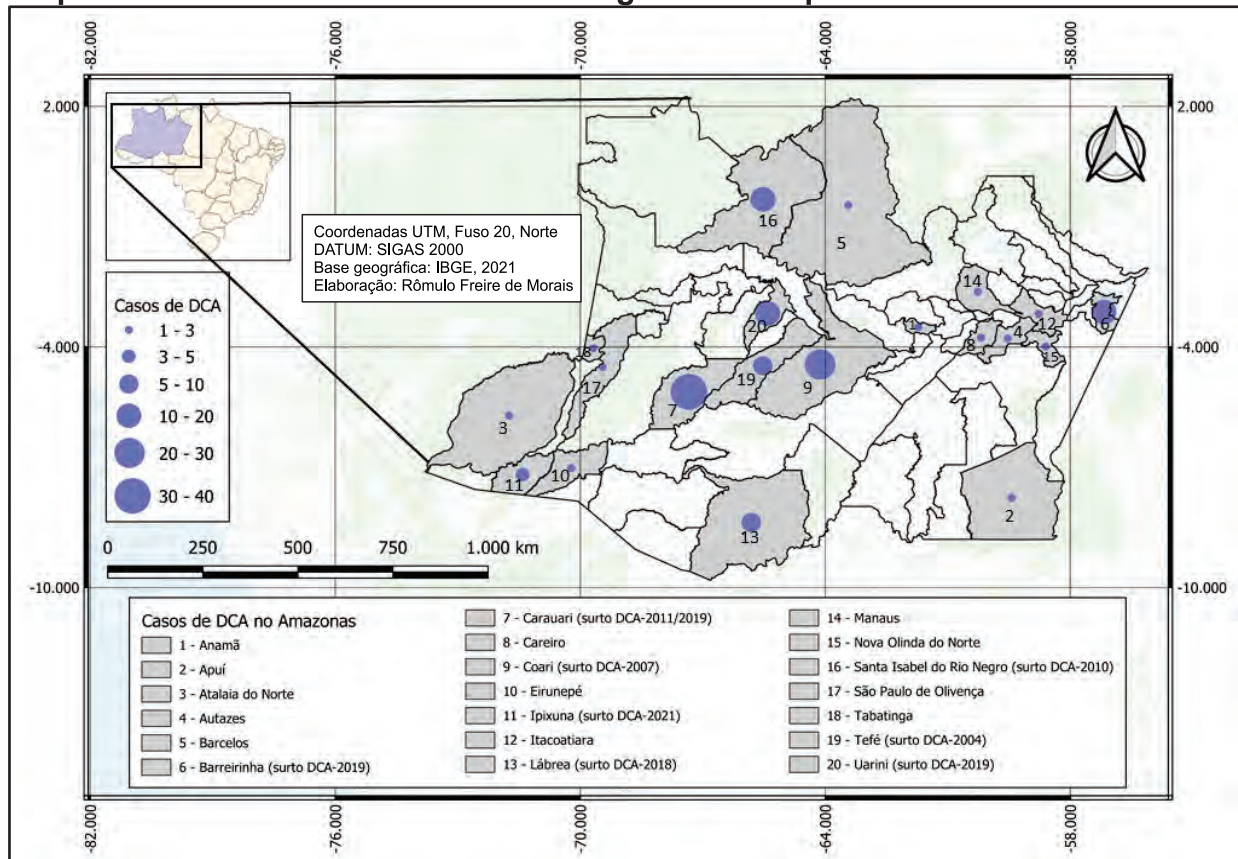
Tendo em vista a possibilidade de transmissão oral, a COVISA e o NUMETROP-Coari ficaram em alerta para um possível surto. Dois dias depois, três casos novos foram identificados e notificados à FVS, que em conjunto com a FMTHVD, fizeram uma investigação epidemiológica do surto. Ao final, foram confirmados 26 casos, sendo dois deles notificados posteriormente em Manaus, cuja fonte comum de transmissão foi o consumo de açaí oriundo do mesmo lote que causou o surto em Coari.



Mapa ilustrativo de surtos de DCA no estado do Amazonas



Mapa ilustrativo de casos de DCA em alguns municípios do estado do Amazonas



7.3. Considerações finais

Na Amazônia tem aumentado a ocorrência da DC, no entanto, o acompanhamento dos paciente, de forma continuada, ainda não acontece. A ausência de contato com o vetor, de sinais cutâneos e de Romaña tradicionais, aliados ao espectro de manifestações clínicas na fase aguda, semelhantes a outras enfermidade, pode gerar equívocos com outras doenças infecciosas.

No Amazonas, as atividades e informações obtidas sobre a DC têm sido geradas, sobretudo, a partir das iniciativas do **Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmaniose Dr. João Macias Frade** da FMTHVD, composto por especialistas de diferentes instituições locais, nacionais e internacionais e alunos, desde a graduação até a pós-graduação.

De maneira geral, as pesquisas se iniciaram a partir do primeiro surto de DCA, em 2004 no município de Tefé, o que motivou a realização de dois inquéritos sorológicos, com apoio do CNPq/MS-SCTIE-DECIT em 2007 e FAPEAM – Programa de Pesquisa para o SUS – PPSUS-AM, em 2010. Foi estimada a frequência da infecção chagásica na forma crônica (Magalhães et al., 2011), foram obtidos dados sobre a taxa de infecção natural por *T. cruzi* em vetores e em reservatórios (Magalhães et al, 2021), registrada a ocorrência da linhagem de *T. cruzi*, TcI em humanos com a DCC (Santana et al., 2013; Magalhães et al., 2021), e pela primeira vez se demonstrou a presença de *T. cruzi* linhagem de TcIV numa amostra do mesmo açaí consumido pela população envolvida no 6º surto da DCA no município de Lábrea (Santana et al., 2019).



Através dos projetos executados e dos resultados obtidos, observou-se a necessidade de estruturação dos serviços de atendimento para acompanhamento dos pacientes oriundos dos dois inquéritos com sorologia reativa para DC. Assim, foi criado o ambulatório para atendimento específico aos casos suspeitos ou confirmados de DC na FMTHVD.

No sistema de saúde do estado do Amazonas, com exceção da FMTHVD, Fundação Hospital Francisca Mendes - FHFM e Fundação Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas - FHEMOAM, onde esporadicamente são detectados portadores ou suspeitos para DC, não há nenhum outro serviço de atendimento à população portadora dessa doença. Além disso, exceto pelo treinamento para microscopistas da vigilância de malária, DC e Mansonelose, não são ofertados cursos de capacitação aos demais profissionais de saúde, contribuindo em grande parte para reconhecer os aspectos relacionados a dinâmica de transmissão da DC na região.



Nos momentos de demanda, principalmente casos agudos isolados e nos surtos de casos agudos, a parceria estabelecida entre a FVS e a FMTHVD tem sido primordial para o diagnóstico precoce e o pronto estabelecimento de medidas de controle, reduzindo assim a morbimortalidade associada a estes. Apesar das atribuições e competências que se tem firmado na capital e no interior do estado, onde a maioria dos casos vem ocorrendo, esse fluxo ainda não é bem definido, necessitando ser estabelecido adequadamente.

Face a toda problemática que envolve as peculiaridades concernentes a DC na região que são: o diagnóstico e seguimento dos casos, quer sejam agudos ou crônicos e a necessidade de treinamento e avaliação de serviços, optou-se por confeccionar este E-book, onde se disponibilizam informações relativas a DC na região, que podem servir de base aos profissionais em localidades isoladas e distantes.

A detecção precoce através da vigilância para malária bem como a detecção simultânea de IgG e IgM por ELISA nos indivíduos podem ser ferramentas diagnósticas valiosas na identificação de casos agudos (Noya et al., 2015; Monteiro et al., 2020; Madeira et al., 2021).

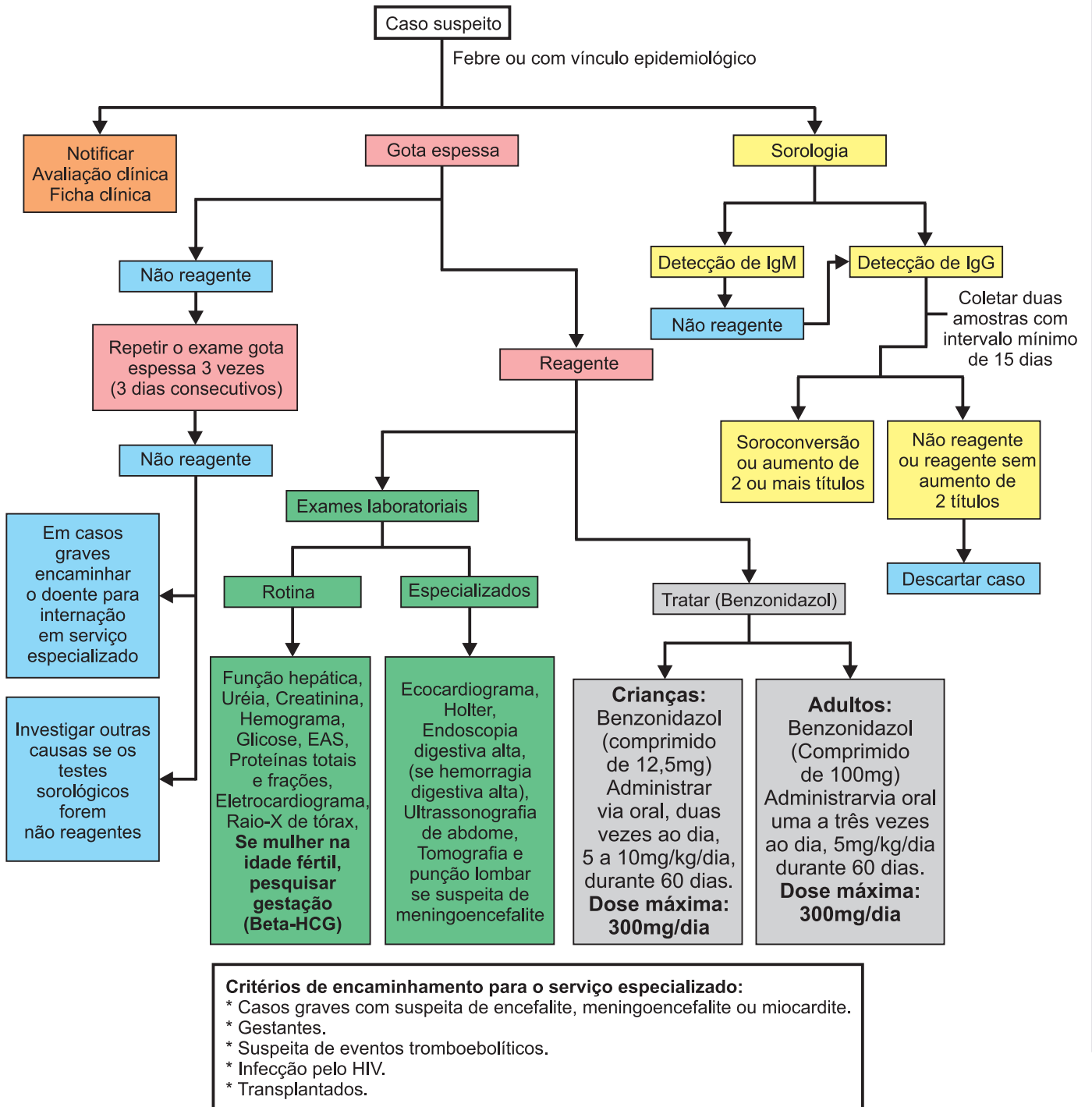




**FLUXOGRAMAS DE ATENDIMENTO PARA
DOENÇA DE CHAGAS AGUDA E CRÔNICA
RECOMENDADOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE**



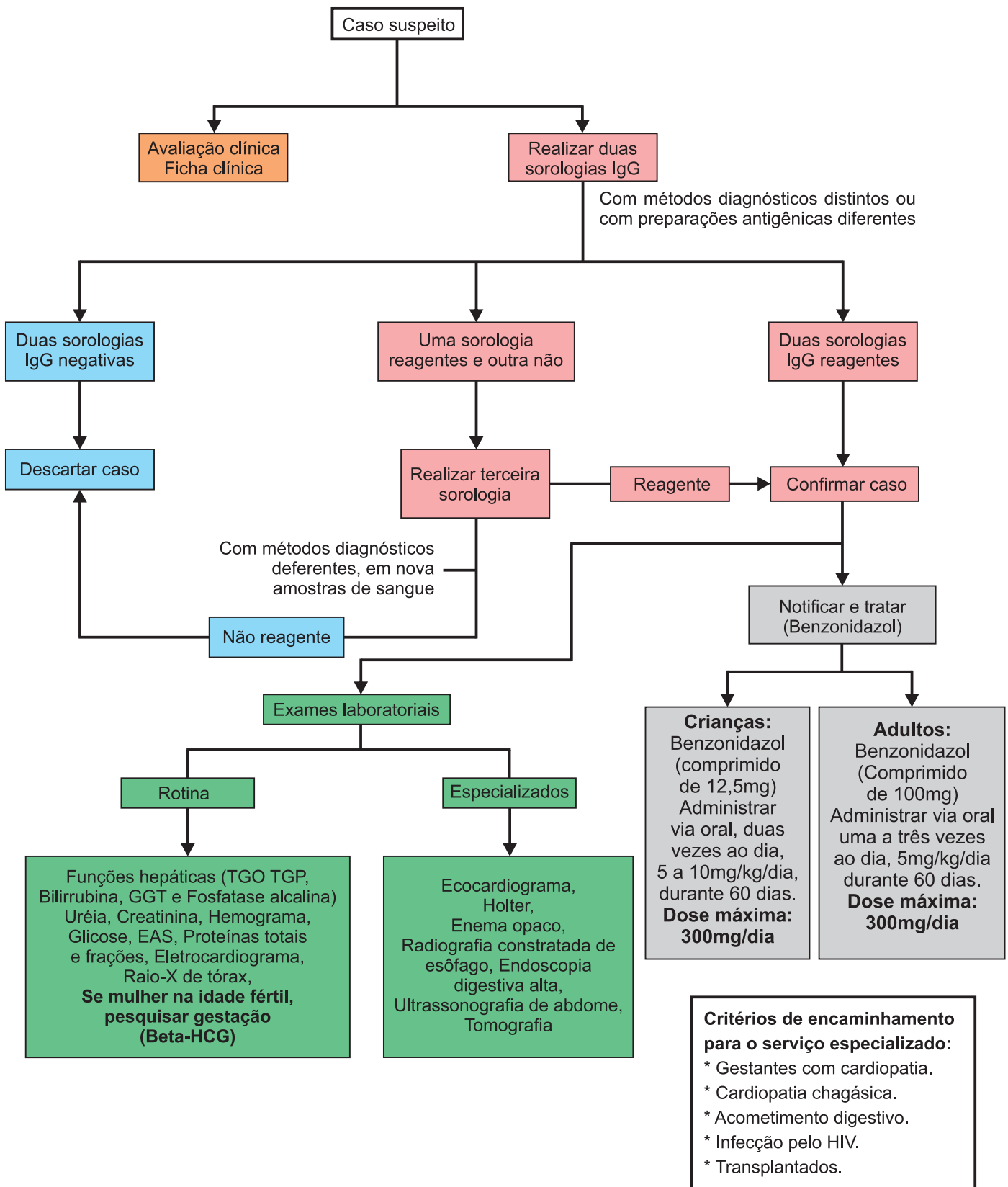
1. Fluxograma de atendimento de caso suspeito de Doença de Chagas Aguda (DCA)



Fonte: Adaptado do Guia de Vigilância em Saúde. 3ª edição, 2019.



2. Fluxograma de atendimento de caso de Doença de Chagas Crônica (DCC)



Fonte: Adaptado do Guia de Vigilância em Saúde. 3ª edição, 2019.

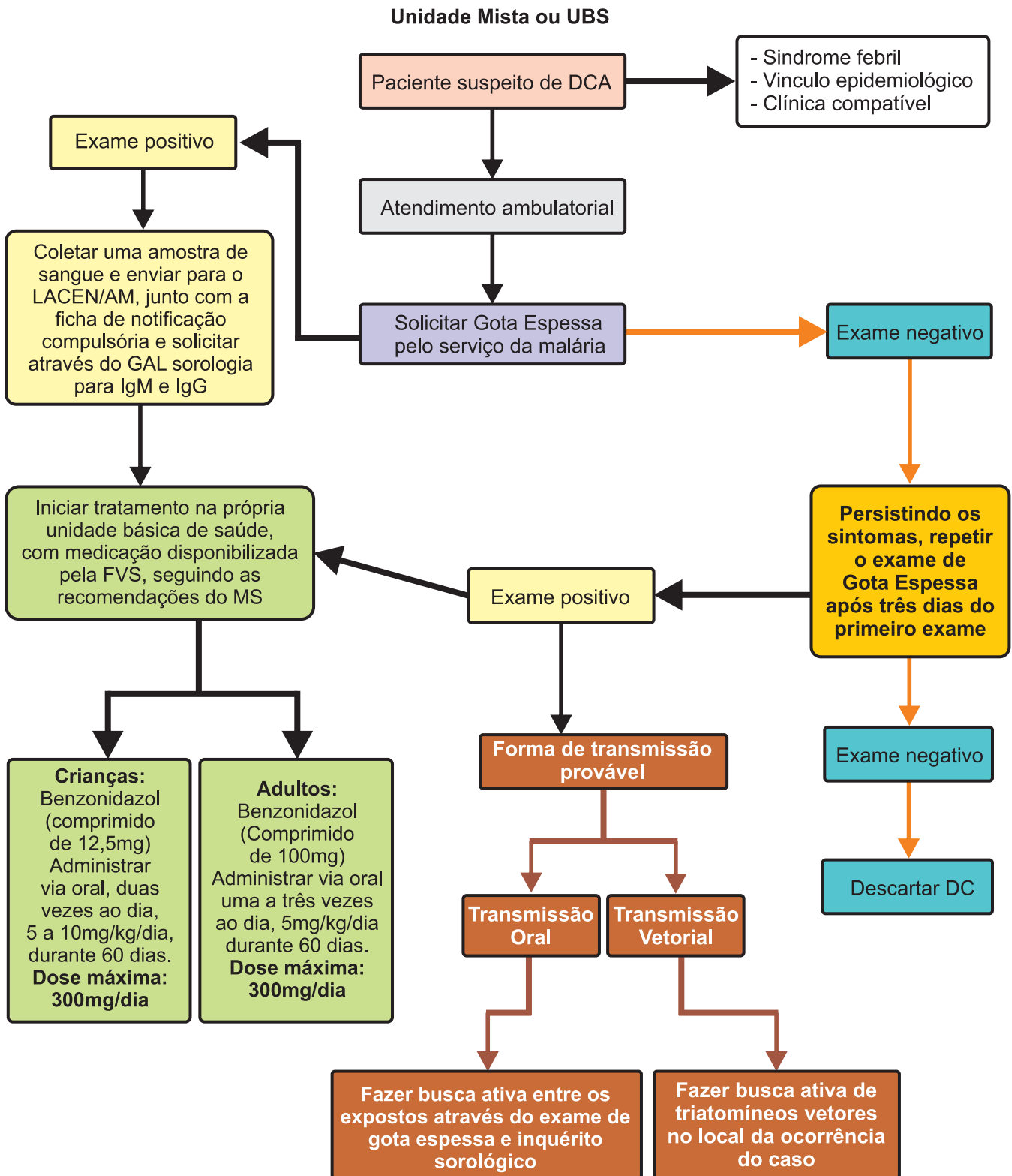




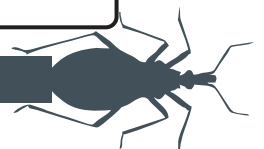
PROPOSTA DE FLUXOS DE ATENDIMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS NO AMAZONAS



1 - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NO AMAZONAS (Atendimento clínico ambulatorial - **SUSPEITA DE CASO AGUDO NÃO GRAVE**)

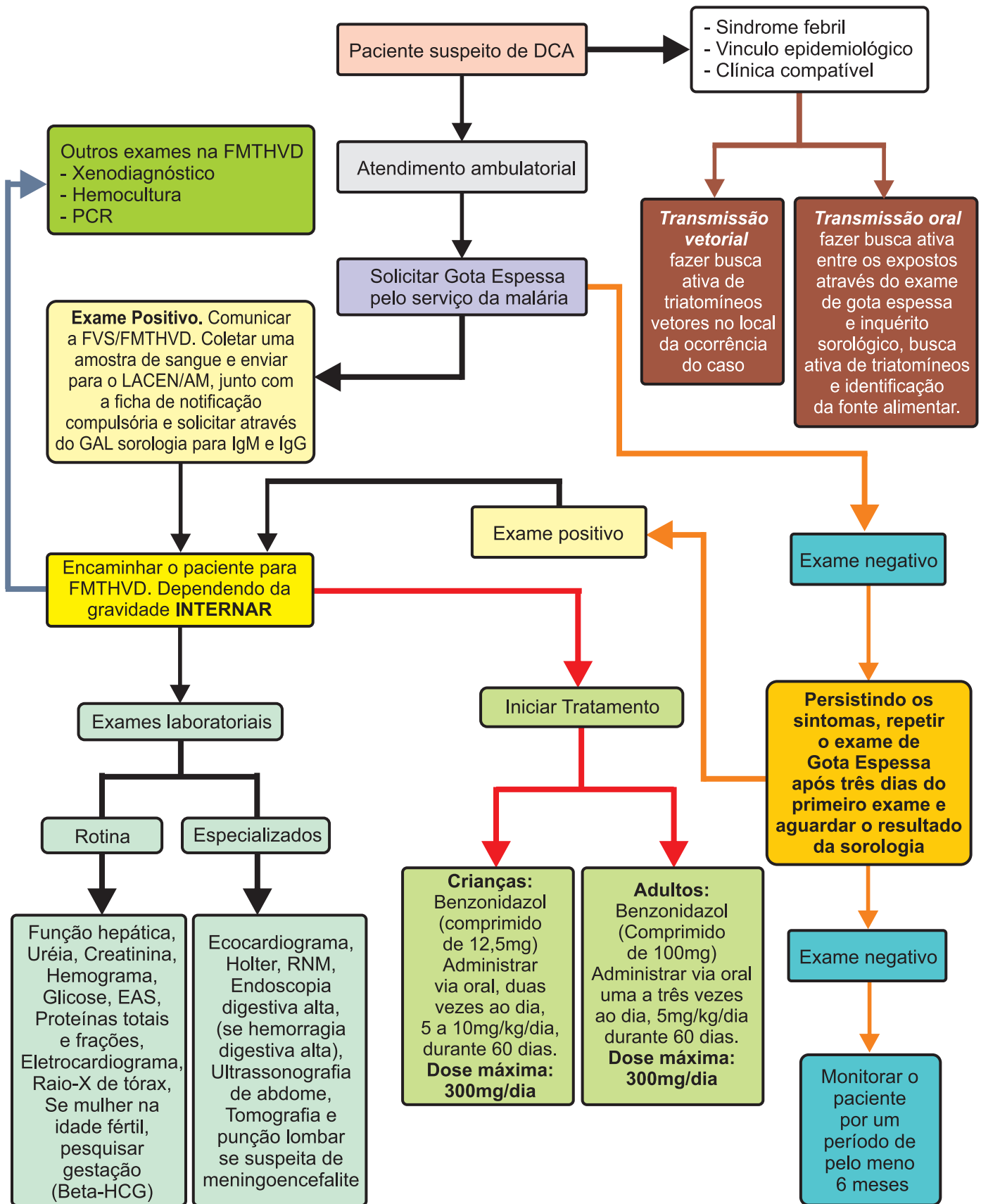


OBSERVAÇÃO: Quando o paciente for diagnosticado com DCA não grave e após iniciar o tratamento na própria UBS, havendo possibilidade, o médico que realizou o atendimento deverá encaminhar esse paciente para o serviço especializado na FMTHVD para seguimento e realização de exames especializados de acordo com o que está descrito no **FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO CLÍNICO AMBULATORIAL - SUSPEITA DE CASO AGUDO GRAVE**.



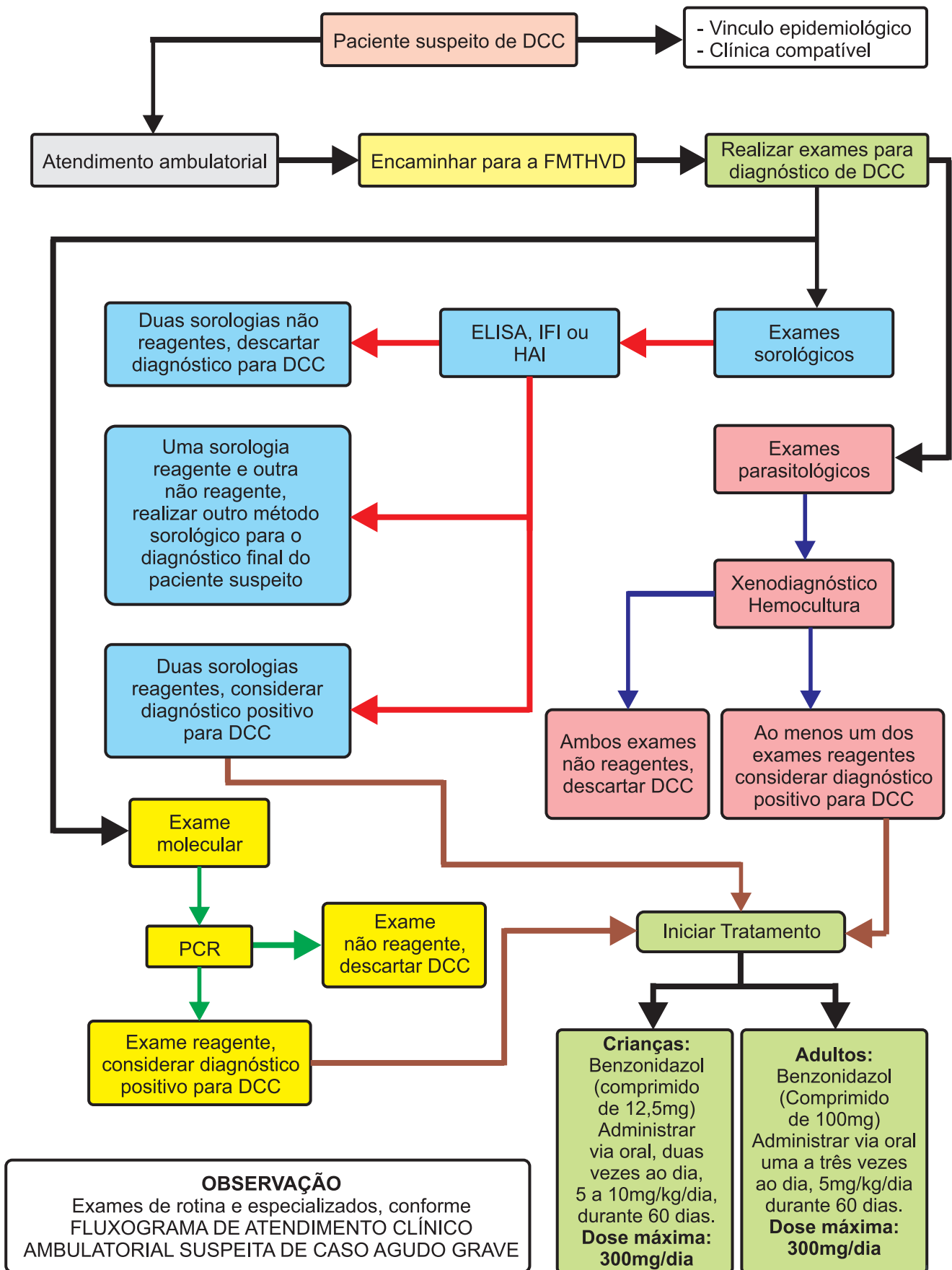
2 - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NO AMAZONAS (Atendimento clínico ambulatorial - **SUSPEITA DE CASO AGUDO GRAVE**)

Unidade Mista ou UBS



3 - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NO AMAZONAS (Atendimento clínico ambulatorial - **SUSPEITA DE CASO CRÔNICO**)

Unidade Mista ou UBS



Referencias bibliográficas

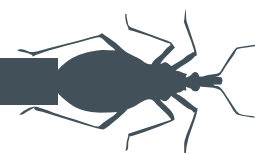
1. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1308-15.
2. Albajar Vinas P, Laredo SV, Terrazas MB, Coura JR: Dilated cardiomyopathy in patients with chronic chagasic infection: report of two fatal autochthonous cases from Rio Negro, State of Amazonas. *Brazil Rev Soc Bras Med Trop.* 2003, 36 (3): 401-407.
3. Andrade JP, Marin Neto JÁ, Paola AAV et al. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97 (2):Suplemento 3.
4. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl. I):9–16.
5. Ashford RW. What it takes to be a reservoir host. *Belgian J Zool.* 1997;127 Suppl:85–90.
6. Barbosa MG, Ferreira JM, Arcanjo AR, Rosa Santana RA, Magalhães LK, et al. Chagas disease in the State of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(Suppl I):27-33.
7. Barrett TV, Guerreiro JCH. Os triatomíneos (Hemiptera, Reduviidae) em relação à doença de chagas na Amazônia. In: Val AL, Figliuolo R, Feldberg E. (Eds). *Bases científicas para estratégia de preservação e desenvolvimento da Amazônia: Fatos e perspectivas.* Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, 1991.p.119-130.
8. Benedetti MSG, Borges MG, Pezente LG, Azevedo RNC, Lamounier P. Relato do primeiro caso importado de Doença de Chagas aguda em Roraima. *Rev Soc Bras Med Trop, (Supl)*2016.
9. Bern, C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine,* 2011;1258–1259.
10. Brener Z. *Trypanosoma cruzi*: morfologia e ciclo evolutivo. In Dias JCP, Coura, JR (eds), *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas. Um Manual Prático para o clínico geral.* Fiocruz, Rio de Janeiro, 1997. p25-31.
11. Brener Z, Andrade Z. (1979). *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 643 pp.
12. Camargo ME. Anti-*Trypanosoma cruzi* IgM antibodies as serological evidence of recent infection. *Rev Inst Med Trop.* São Paulo. 1974;16(4):200–2.27-234.



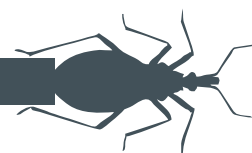
13. Camargo ME. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1966; 8(5): 227-234.
14. Carcavallo IGG, Jurberg J, Lent H. Atlas dos Vetores da Doença de Chagas nas Américas. 1998. vol. 1: 392.
15. Carlier Y, Truyens C. Maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. In: American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research: Second Edition. [s.l: s.n.]. p. 517–559.
16. Carvalho, N. B. et al. Manual de Atendimento a Pacientes com Doença de Chagas: atenção Básica 2014/2015. São Paulo: Faculdade de Medicina USP, 2018.
17. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. Biomed Res Int. 2014;2014:401864.
18. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
19. Chagas CRJ. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1911; 3: 219-275
20. Chiari E, Dias JC, Lana M, Chiari CA. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas' disease. Rev Soc Bras Med Trop. 1989;22(1):19–23.
21. Chiari E, Galvao LMC. Diagnóstico parasitológico da doença de Chagas. In: Dias, JCP., Coura, JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p.
22. Chippaux JP, Dedet JP, Geoffroy B, Tavakilian G, Pajot FX. La maladie de chagas en guyane française. La Nature et L' Homme en Guyane. Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer. Centre Orstom de Cayenne. 1983: 1-32.
23. CONITEC, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2018.
24. Coura JR et al. Chagas' disease as endemic to the Brazilian Amazon: risk or hypothesis? Rev Soc Bras de Med Trop, 1990; 23:67-70.
25. Coura JR, Albajar Viñas P, Brum-Soares LM, Sousa AS, Xavier SS. Morbidity of Chagas heart disease in the microregion of Rio Negro, Amazonian Brazil: a case-control study. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2013;108(8): 1009-1013.
26. Coura JR, Castro SL. A critical review on Chagas disease Chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 3-24.
27. Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009;104 (Supl. I): 31-40.



28. Coura JR, Junqueira ACV, Fernandes O, Valente SAS, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends Parasitol*, 2002;18: 171-176.
29. Coura JR, Junqueira ACV, Gonçalves TCM, Carvalho Moreira CJ. Manual de capacitação na detecção de *Trypanosoma cruzi* para microscopistas de malária e laboratoristas de rede de saúde pública, OPAS/OMS-Fiocruz, Rio de Janeiro, 2011.284 pp.
30. Coura JR, Junqueira ACV. Risks of endemicity, morbidity and perspectives of regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012; 107: 145-154.
31. Coura JR, Silva JR. Aspectos atuais do tratamento da doença de Chagas. *Arq Bras Med* 1961;51:283-290.
32. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007; 102 (n. review):113–122.
33. Coura JR. Síntese histórica e evolução dos conhecimentos sobre a doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR, editores. *Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1997. p. 469-486.
34. Coura JR. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - a comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(3): 277-82.
35. Deane MP, Sousa MA, Pereira NM, Gonçalves AM, Momen H, Morel CM. *Trypanosoma cruzi*: Inoculation Schedules and Re-isolation Methods Select Individual Strains from Doubly Infected Mice, as Demonstrated by Schizodeme and Zymodeme Analyses. *J Protozool*. 1984;31(2):276–80.
36. Dias CP, Ramos JN, Gontijo AD et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016. p. 1–10.
37. Dias E. “Técnicas Do Xenodiagnostico Na Molestia de Chagas.” Instituto Oswaldo Cruz, 1940. *Doença de Chagas*. 2018;1–144.
38. Dias LC. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova*. 2009; 32 (9): 2444-2457.
39. Dias JCP, Coura JR. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Ed FIOCRUZ. 1997.
40. Dias JCP, Prata A, Schofield CJ. Doença de Chagas na Amazônia: esboço da situação atual e perspectivas de prevenção. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(6):669-678.
41. Dias JCP, Vinhaes MC, Silveira AC, Schofield CJ, Cardoso B, Coura JR. Pesquisas prioritárias sobre doença de Chagas na Amazônia: agenda de curto-médio prazo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34: 497-498.



42. Dias LC. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova*, 2009;2444-2457.
43. Drugs for Neglected Diseases initiative /DNDi. What is Chagas disease? <https://dndi.org/diseases/chagas/facts/>.
44. European Community and Latin America Triatominae Network (ECLAT). Proceedings of the fourth international workshop on population genetics and control of triatominae. In Guhl F, Schofield CJ (orgs), Cartagena, 2000.
45. Fernandes A, Iñiguez AM, Lima VS, Mendonça de Souza SMF, Ferreira LF, Vicente ACP, Jansen AM. Pre-Columbian Chagas disease in Brazil: *Trypanosoma cruzi* I in the archaeological remains of a human in Peruaçu Valley, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:514–516.
46. Ferreroni JJ, Melo JAM, Camargo ME. Moléstia de Chagas na Amazônia. Ocorrência de casos suspeitos, autóctones, sorologicamente positivos. *Acta Amaz.*, 7:438-440, 1977.
47. Ferreira ILM, Silva TPT. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006;39(5):507-509.
48. Ferreira J, Guerra J, Magalhães B, Coelho L, Maciel M, Barbosa M. Cardiopatia chagásica crônica na Amazônia: uma etiologia a ser lembrada. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:e107-e109.
49. Forattini OP. Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. *Rev S Públ São Paulo* 1980;15: 265-299.
50. França MS, Frade JM, Konasugawa K, Almeida FB. Doença de Chagas - primeiro caso autóctone na Amazônia Ocidental - Amazonas - Brasil. *Acta Amazônica* 10(4): 759-762. 1980.
51. Galvão C. Vetores da doença de chagas no Brasil. 2014. 289p.
52. Garcia ES, Azambuja P. Development and Interactions of *Trypanosornacruz*/Within the Insect Vector. *Paras Today*, 1991;7(9):240-244.
53. García-Orozco VH, García-Sánchez D, López-Flores JF, Sánchez-Mata R. Pediatric sigmoid volvulus due to Chagas disease. *Cir Cir*. 2019;87(5):568-571.
54. Gomes YM. Diagnóstico Etiológico. In: Malta J.(Org). *Doença de Chagas*. São Paulo: Editora Savier,1996;p. 119-132.
55. Gomes YM. Laboratório de imunoparasitologia, Departamento de Imunologia. Fiocruz, 2017.
56. Gontijo ED, Guimarães TN, Magnani C, Paixão GM, Dupin S, Paixão LM Qualidade de vida dos portadores de doença de Chagas. *Rev Med Minas Gerais*, v. 19, p. 5, 2009.



57. Gürtler RE, Cardinal M V. Reservoir host competence and the role of domestic and commensal hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*,2015;151(1):32–50.
58. Herrera L. Una revision sobre reservorios de *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *cruzi* (Chagas, 1909), agente etiologico de la Enfermedad de Chagas. *Bol Malariol y Salud Ambient*. 2010;50(1):3–15.
59. Jansen AM, Xavier SCDC, Roque ALR. *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasites and Vectors*. 2018;11, 502.
60. Kemmerling U, Osuna A, Schijman AG, Truyens C. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A Review About the Interactions Between the Parasite, the Placenta, the Maternal and the Fetal/Neonatal Immune Responses. *Review Congenital Chagas Disease*. 2019; 10. p1-15.
61. Kerr CL, Bhattacharyya T, Xavier SCC, Barros JH, Lima VS, Jansen AM, et al. Lineage-specific serology confirms Brazilian Atlantic forest lion tamarins, *Leontopithecus chrysomelas* and *Leontopithecus rosalia*, as reservoir hosts of *Trypanosoma cruzi* II (TcII). *Parasites and Vectors* 2016;9(1):1–10.
62. Kjos SA, Snowden KF, Craig TM, Lewis B, Ronald N, Olson JK. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. *Vet Parasitol*. 2008;152(3–4):249–56.
63. Lazzari, C.R. icard., Pereira, M.H. oráci., Lorenzo, M.G. ustav., 2013. Behavioural biology of Chagas disease vectors. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*.
64. Lazzari, C. R. *Biologia e Comportamento*. In: Galvão, C. (Org.). *Vetores da doença de Chagas no Brasil*. Curitiba: Soc Bras Zoo, 2014, p.64-74.
65. Lainson R et ai. Chagas' disease in the Amazon Basin: Speculation on transmission per os. *Rev Inst Med Trop de São Paulo*, 1980. 22:294-297.
66. Lequin R. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical Chemistry*. 2005;51(12):2415-2418.
67. Luquetti AO. *et al*. *Doença de Chagas: Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública*. 1998. p. 17.
68. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M (org.). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000. pp. 344-348.
69. Madeira FP, de Jesus AC, Moraes MHS, Barroso NF, Castro GVS, Ribeiro MAL, Mendes JET, Camargo LMA, Meneguetti DUO, Bernarde PS. Chagas Disease in the Western Brazilian Amazon: Epidemiological Overview from 2007 to 2018. *J Hum Growth Dev*. 2021; 31(1):84-92. DOI: 10.36311/jhgd.v31.10925.



70. Maegawa FA, Damerou EF, Beltrame-Botelho IT, Lopes A, Emmanuelle-Machado P, Steindel M, et al. Autochthonous Chagas' disease in Santa Catarina State, Brazil: report of the first case of digestive tract involvement. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Sep-Oct;36(5):609-12.
71. Magalhães B, Coelho L, Maciel M, Ferreira J, Umezawa E, Coura J, et al. Serological survey for Chagas disease in the rural areas of Manaus, Coari, and Tefe in the Western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:697-702.
72. Magalhães L, Silveira H, Prestes S, Costa Magalhães LK, Santana RA, Ramasawmy R, et al. Bioecological aspects of triatomines and marsupials as wild *Trypanosoma cruzi* reservoirs in urban, peri-urban and rural areas in the Western Brazilian Amazon. *Med Vet Entomol.* 2021; 1-11.
73. Massaro DC, Rezende DS, Camargo LMA. Estudo da fauna de triatomíneos e da ocorrência de doença de Chagas em Monte Negro, Rondônia, Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* 2008;11 (2):228-240.
74. Medeiros MB, Guerra JAO, Lacerda MVG. Meningoencefalite em paciente com doença de Chagas aguda na Amazônia Brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41 (5): 520-1.
75. Monteiro WM et al. Driving forces for strengthening the surveillance of Chagas disease in the Brazilian Amazon by “training the eyes” of malaria microscopists. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020, v. 53, e20190423.
76. Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2018.
77. Ministério Da Saúde. Doença de Chagas. In: Ministério Da Saúde (Ed.). Guia de vigilância em saúde. 3a edição ed. Brasília: BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, 2019. p. 741.
78. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(Suppl 3):1-29.
79. Noireau F, Diosque P; Jansen AM, *Trypanosoma cruzi*: adaptation to its vectors and its hosts. *Vet. Res.*, 2009; 20 (26): 23.
80. Noya BA, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Muñoz-Calderón A, Noya O. Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110(3): 377-386.
81. Oliveira AS, Ribeiro MAL, Castro GVS, Brilhante NA, Camargo LMA, Meneguetti DUO. Confirmation of the occurrence of *Panstrongylus rufotuberculatus* (Champion, 1899) in the state of Acre, Western Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52.



82. Oliveira GB, Avezum Á, Cordeiro Mattos AJ. Perspectives in Chagas Disease Treatment. Global Heart, 2015; p189.
83. Oliveira, AM. Revisão da Taxonomia e classificação do *Trypanosoma cruzi*: importância da genética. Rev. Patol. Trop. 1986;15(1):13-26.
84. Oliveira MF, Nagao-Dias AT, Pontes VMO, Souza Júnior AS, Coelho HLL, Coelho ICB. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. Rev Patol Trop, 2008; 37(3), 209–228.
85. Organização Pan-Americana da Saúde. Bases do Diagnóstico Microscópico da Malária. Parte 1: Guia do Aluno. Brasília, D.F.2020.
86. Ortiz JV, Couceiro KN, Doria SS, Sousa DRT, Silveira HMC, Kesper Junior N, Guerra MGVB, et al. Chagas Cardiomyopathy in the Brazilian Amazon Region: Low Prevalence or Underdiagnosis?. Arq. Bras. Cardiol. 2021;117(4):770-4.
87. Pinto AYN, Valente VDC, Valente SADS, Motta TAR, Ventura AMRDS. Clinical, Cardiological and Serologic Follow-Up of Chagas Disease in Children and Adolescents from the Amazon Region, Brazil: Longitudinal Study. Trop Med Infect Dis. 2020;5(3):139.
88. Pinto AYN, Valente SAS, Valente VC, Ferreira Junior AG, Coura JR. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos no Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. Rev Soc Bras Med Trop 2008;41: 602-614.
89. Portela-Lindoso AAB, Shikanai-Yasuda MA. Doença de Chagas crônica: Do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase. Rev Saude Publica. 2003;37(1):107–15.
90. Prata A, Dias JCP, Coura JR. Os primórdios da doença. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011; 44 (suppl 2):6-11.
91. Prata A. Editorial. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38(Suppl 3):1-29.
92. Rassi, A. Clinical features. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. (Eds). Chagas disease (American Trypanosomiasis): Its impacto on transfusion and clinical medicine. São Paulo: Editora Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, p. 81-101, 1992.
93. Relatório Técnico. 2a Reunião da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia. Rev da Soc Bras de Med Trop, 2006;39(3):311-317.
94. Rezende JM, Rassi AR. Por que os triatomíneos são chamados de “barbeiros”? Rev Patol Trop 2008; 37(1), 75–83.



95. Ribeiro MAL et al. Occurrence of triatomines in an urban residential complex in the municipality of Rio Branco, Acre, South-Western Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019;52 [Accessed 20 July 2021, e20180177].
96. Ricardo-Silva A et al. *Triatoma maculata* colonises urban domiciles in Boa Vista, Roraima, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111 (11): 703-706.
97. Rocha DC, Santos CM. Morfologia dos ovos e ninfas. In: Galvão, C. (Org.). *Vetores da doença de Chagas no Brasil*. Soc Bras Zool, 2014, p.40-63.
98. Rodrigues BA, Melo GB. Contribuição ao estudo da Tripanosomíase Americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1942; 37 (1): 77-90.
99. Rojas, Amadeo et al. Reunião Internacional sobre Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia: implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005;38(1):82-89.
100. Roque ALR, Jasen AM. Reservatórios do *Trypanosoma cruzi* e sua relação com os vetores. In: GALVÃO, C., org. *Vetores da doença de Chagas no Brasil*. Soc Bras Zool, 2014, pp. 75-87.
101. Rossi MA, Ramos SG, Bestetti RB Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. *Front Biosci*, 2003;94-109.
102. Sangenis LH, Saraiva RM, Georg I, Castro L, Santos Lima V, Roque AL, et al. Autochthonous transmission of Chagas disease in Rio de Janeiro State, Brazil: a clinical and eco-epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2015;15:4.
103. Sangenis LH et al. Transmissão da doença de Chagas por consumo de carne de caça: revisão sistemática. *Rev Bras de Epidem* [online]. 2016;19(4): 803-811.
104. Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LKC. et al. *Trypanosoma cruzi* strain Tcl is associated with chronic Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Parasites Vectors*. 2014;7, 267.
105. Santana RAG, Guerra MGVB, Sousa DR, et al. Oral Transmission of *Trypanosoma cruzi*, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(1):132-135.
106. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102 (Suppl. I): 75-85.
107. Schofield CJ, Diotaiuti L, Dujardin JP. The process of domestication in Triatominae. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94 (Suppl. I): 375-378.
108. Shaw J, Lainson R, Fraiha H 1969. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saúde Pública* 3: 153-157.



109. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2012; 54(6): 845-52.
110. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JC, et al. Possible oral transmission of acute Chagas disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1991;33(5):351-7.
111. Silveira AC. Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2000;16(suppl 2):35-S42.
112. Sousa D. Transmissão oral do *Trypanosoma cruzi*: Histórico dos surtos da doença de Chagas no estado do Amazonas. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. 2019;
113. Souza-Lima RC, Barbosa M, Coura JR, Arcanjo AR, Nascimento AS, Ferreira JM, Magalhães LK, Albuquerque BC, Araújo GAV, Guerra JAO: Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013, 46 (4): 510-514.
114. Stevens JR, Noyes HA, Dover GA, Gibson WC. The ancient and divergent origins of the human pathogenic trypanosomes, *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology*. 1999;118(Pt 1):107-16.
115. Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 2014;7:317.
116. Steverding D. The history of African trypanosomiasis. *Parasit Vectors* 2008,1:3.
117. Teixeira ARL, Monteiro PS, Rebelo JM, Argañaraz ER, Vieira D, Lauria-Pires L, et al. Emerging chagas disease: Trophic network and cycle of transmission of *Trypanosoma cruzi* from palm trees in the Amazon. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(1):100–12.
118. The fourth international workshop on population genetics and control of triatominae. In Guhl F, Schofield CJ (orgs), Cartagena, 2000.
119. Torres LD, Dias JCP. Triatomíneos e Doença de Chagas: manual prático para identificação e manejo em laboratório. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/ Fundação Oswaldo Cruz, 1982. 37p.
120. Umezawa ES, Nascimento MS, Stolf AMS. Enzyme-linked immunosorbent assay with *Trypanosoma cruzi* excreted-secreted antigens (TESA-ELISA) for serodiagnosis of acute and chronic Chagas ' disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39(January):169–76.
121. Valente SAS, Valente VC, Fraiha Neto H. Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1999; 94 (Suppl. I): 395-398.



122. Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, César MIR, Santos MP, Miranda COS, Cuervo P, Fernandes O. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. *Trans Rev Soc Trop Med Hyg*, 2009; 103: 291-297.
123. Vasconcelos LAS, Oliveira JC, Allan G, Guerra JAO, et al. Case Report *Trypanosoma cruzi* discrete typing unit TcIV implicated in a case of acute Chagas disease in a domiciliated dog in the western Amazon. 2021;1-4.
124. Vinhaes MC, Dias JCP. Doença de Chagas no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 16(supl 2):7-12, 2000.
125. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. *Lancet* 1 (7904): 426-428,1975.
126. Zeledón R, Alvarado R, Jirón LF 1977. Observations on the feeding and defecation patterns of three triatomine species (Hemiptera: Reduviidae). *Acta Trop* 34: 65-77.
127. Zingales B, Andrade SG, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, Guhl F. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature : second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(November):1051-4.
128. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol*. 2012;12(2):240-53.2

Observação: as imagens não referenciadas ou sem indicação de fonte são de domínio do Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmaniose Dr. João Macias Frade da FMTHVD.



Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmaniose Dr. João Macias Frade





editora
UEA



FAPEAM
Fundação de Amparo à Pesquisa
do Estado do Amazonas

Secretaria de
**Desenvolvimento
Econômico, Ciência,
Tecnologia e Inovação**



AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO