



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica**

**LUIZA VIGANÓ**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA**  
**DOENÇA DE CHAGAS**

**Araraquara, SP**

**2023**

**LUIZA VIGANÓ**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA  
DOENÇA DE CHAGAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, para obtenção de grau de Farmacêutica Bioquímica.

**Orientador:** Prof. Dr. João Aristeu da Rosa

**Araraquara, SP**

**2023**

---

**V338r** Viganó, Luiza.  
Revisão bibliográfica sobre diagnóstico laboratorial da doença de chagas / Luiza Viganó. – Araraquara: [s.n.], 2023.  
58 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientador: João Aristeu da Rosa.

1. *Trypanosoma cruzi*. 2. Doença de Chagas. 3. Diagnóstico. I. Rosa, João Aristeu da, orient. II. Título.

---

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas

UNESP - Campus de Araraquara

**Esta ficha não pode ser modificada**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho àqueles que foram acometidos pela doença de Chagas, principalmente aos que não tiveram um diagnóstico correto e se tornaram vítimas desta doença.

## **AGRADECIMENTO**

Gostaria de agradecer primeiramente meus pais por terem se esforçado tanto durante estes anos para que eu conseguisse finalizar meu tão sonhado curso.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. João Aristeu da Rosa, por ter aceitado me orientar neste trabalho e me ajudado a realizar o mesmo.

Agradeço também todos os amigos que fiz durante estes anos, sempre tive muito apoio e carinho dos mesmos. Em especial, um obrigada à Maria Helena Di Natale, Yasmin Cristina Cuel, Beatriz Rangel, Ana Beatriz Maciel e Débora Okada Gimenes, minhas colegas de sala.

Agradeço a República Oásis por ter sido meu lar por quatro incríveis anos e depois à Giovanna Ciasulli e Natália Harue por serem minhas companheiras de casa.

Por fim, agradeço a todos os docentes, diretores e funcionários de Farmácia-Bioquímica da UNESP Araraquara que sempre estiveram prontos a ensinar e ajudar os demais.

## EPÍGRAFE

“A menos que modifiquemos nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamo-nos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

## RESUMO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma zoonose presente nas Américas com forte incidência no Brasil, a infecção é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. A doença manifesta-se em duas fases, uma fase aguda podendo ser sintomática ou assintomática, capaz de evoluir para as formas crônicas caso não seja realizado o tratamento precocemente com medicamento específico. Atualmente o tratamento é feito com dois fármacos. Diversos métodos podem ser utilizados a fim de alcançar o diagnóstico laboratorial da doença de Chagas. Na fase aguda da doença, determinada pela presença de parasitos circulantes, os tripomastigotas sanguíneos podem ser verificados por meio de métodos parasitológicos diretos, os parasitas são identificados diretamente no sangue do paciente. Nessa fase também podem ser aplicados métodos parasitológicos indiretos como xenodiagnóstico e hemocultura, ademais, métodos moleculares como a PCR, capazes de detectar o DNA do parasito. Testes sorológicos são comumente utilizados no diagnóstico da fase crônica, uma vez que o indivíduo apresenta anticorpos IgG anti-*T. cruzi*, e desse modo se torna possível a detecção de imunoglobulinas específicas contra o agente etiológico. Além dos testes de fixação de complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e ELISA. Dessa forma, a análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e os métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da doença de Chagas, são importantes no entendimento não só dos mecanismos de ação já citados, mas para o diagnóstico rápido e preciso, essencial para o tratamento eficaz da nosologia.

**Palavras Chaves:** *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, diagnóstico.

## ABSTRACT

Chagas disease or American trypanosomiasis is a zoonosis present in American continent with a strong incidence in Brazil, the infection is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. The disease manifests itself in two phases, an acute phase which can be symptomatic or asymptomatic, capable of evolving into chronic forms if treatment is not performed early with specific medication. Currently the treatment is done with two drugs. Several methods can be used in order to reach the laboratory diagnosis of Chagas disease. In the acute phase of the disease, determined by the presence of circulating parasites, blood trypomastigotes can be checked using direct parasitological methods, and the parasites are identified directly in the patient's blood. In this phase, indirect parasitological methods such as xenodiagnosis and blood culture can also be applied, in addition to molecular methods such as PCR, capable of detecting the parasite's DNA. Serological tests are commonly used in the diagnosis of the chronic phase, for that the individual has IgG anti-*T. cruzi*, and aims to detect specific immunoglobulins against said etiological agent, in addition to complement fixation, immunofluorescence and hemagglutination tests and ELISA. Thus, the analysis of the epidemiological and clinical aspects and the laboratory methods used for the diagnosis of Chagas disease are important in understanding not only the aforementioned mechanisms of action, but also for a quick and accurate diagnosis, which is essential for effective treatment of the disease.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, diagnosis.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Formas de *Trypanosoma cruzi* em hospedeiros vertebrado.....22
- Figura 2:** Diagnóstico do sinal de Romãña.....26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCA – Doença de Chagas Aguda

ELISA - Do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

OMS – Organização Mundial de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJETIVO.....	14
3. METODOLOGIA.....	14
4. DESENVOLVIMENTO .....	14
4.1 Histórico da doença .....	14
4.2 <i>Trypanosoma cruzi</i> e a doença de Chagas.....	18
4.2.1 Patogenia da doença de Chagas.....	21
4.3 Histórico de tratamento .....	30
4.3.1 Profilaxia .....	32
4.4 Diagnóstico da doença.....	33
4.4.1 Diagnósticos parasitológicos diretos.....	36
4.4.2 Diagnósticos parasitológicos indiretos .....	38
4.4.3 Métodos imunológicos .....	40
4.4.4 Proposta de novo método de diagnóstico .....	43
5. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana foi descrita em 1909, pelo cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, também por ele foi descrito o agente etiológico, os vetores, apontamentos de reservatórios domésticos e silvestres, parte da patogenia e sintomatologia (CHAGAS, 1911). Trata-se de uma infecção sistêmica de evolução essencialmente crônica, causada pelo hemoprotozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. A transmissão da moléstia por via vetorial é conhecida como o mecanismo de maior relevância epidemiológica (OMS, 2020a). Todavia, em vários países da América Latina, incluindo o Brasil, os preponderantes meios de transmissão da infecção chagásica em áreas urbanas atualmente são as vias transfusional e oral, ainda quando são consideradas outras maneiras de transmissão (OMS, 2020a).

Entretanto, a doença não é encontrada apenas em países latino-americanos, onde está distribuída os vetores, por tal motivo a mesma é considerada uma enfermidade tropical global, devido ao processo de globalização. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que o número de pessoas positivas para *T. cruzi* na América Latina pode variar entre 6 a 7 milhões de casos (OMS, 2020a). É estimado que aproximadamente 75 milhões de pessoas que residem em áreas endêmicas estejam em risco de contrair a doença no mundo. No Brasil, estima-se que esses casos alcancem cerca de três milhões de pessoas portadoras da doença. (OMS, 2020b).

Na contemporaneidade, a transmissão congênita da doença de Chagas constitui um grave problema de saúde pública e uma das vias principais de infecção. Na América Latina há uma estimativa de 8.668 crianças infectadas por transmissão vertical, segundo dados do II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, no ano de 2015 (DIAS *et al*, 2015).

A hegemonia da infecção por *T. cruzi* em gestantes é o principal coeficiente de risco para a gravidez, pois a infecção pode estar tanto em fase aguda como crônica, em que o protozoário pode ocasionar consequências da infecção na mãe

e no feto que pode sofrer por exemplo, abortamento, prematuridade, anomalias em órgãos como a pele, bexiga, coração, tubo digestório, pulmão, tecido muscular e esquelético (CUIDA Chagas, 2022). A permanência da infecção crônica no ciclo gestacional, contribui com os fatores de risco e o comprometimento da saúde da mãe e do filho, sendo imprescindível um pré-natal apropriado para apresentação de um diagnóstico, tratamento precoce e assistência clínica (CUIDA Chagas, 2022).

No ano de 2022, o Ministério da Saúde promoveu uma campanha de combate à transmissão congênita da doença de Chagas no Brasil, apresentou-se, também, uma inovação na edição do boletim epidemiológico e a metodologia a fim de fortalecer a vigilância, mormente em regiões com altas incidências de casos. Essa iniciativa tem o intuito de servir como uma orientação e posteriormente combater definitivamente, não exclusivamente a via congênita de transmissão, mas as demais maneiras de transmissão em relação à essa patologia (CUIDA Chagas, 2022).

O Brasil está progredindo e poderá tornar-se referência no que tange à extinção da doença de Chagas congênita. A campanha foi exibida nas redes de televisão, rádio, mídias sociais e outras redes, com o intuito de conscientizar a comunidade sobre a importância de prevenção quanto ao vetor da doença de Chagas, o inseto hematófago conhecido popularmente como “barbeiro”. A diligência começa dentro das residências, com métodos descomplicados para impossibilitar a colonização dos triatomíneos (CUIDA Chagas, 2022).

O Brasil estabeleceu um compromisso para a erradicação da transmissão vertical da doença de Chagas, a campanha Ibero-Americana "Chagas Congênita - Nenhum Bebê com Chagas", que pondera métodos de controle e prevenção de outras formas de transmissão da doença (CUIDA Chagas, 2022). Entre os procedimentos do Ministério da Saúde para fortalecer a prudência da patologia estão a sistematização dos dados, partindo da notificação no e-SUS. Participam desta campanha o projeto CUIDA Chagas, “Comunidades Unidas para a Inovação, Desenvolvimento e Atenção à doença de Chagas”, participação da Unitaid e o MS/Fiocruz, assim como a Colômbia, Paraguai e Bolívia. A ação aspira atingir mulheres em idade fértil, descendentes e familiares, além de

projetos direcionados ao monitoramento da transmissão baseado em metas de supressão (CUIDA Chagas, 2022).

É de extrema relevância o acompanhamento pré-natal das mães chagásicas a fim de garantir a saúde materno-fetal, em que o tratamento precoce da infecção é mais efetivo na fase inicial. Todavia, se faz necessário pesquisas abrangendo a transmissão congênita da doença de Chagas, pois resulta na cooperação para o diagnóstico prematuro da doença, em que o cuidado à gestante portadora da doença de Chagas carece de normatização por autoridades de saúde pública. Aconselha-se a investigação sorológica de gestantes, com o objetivo de mitigar a transmissão congênita e precaver o desenvolvimento crônico (CUIDA Chagas, 2022).

Tratando-se de medicamentos, pode-se citar o tratamento com benznidazol, fármaco da família dos nitroheterocíclicos, um dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de Chagas. O departamento de pesquisa dos laboratórios Roche foi o responsável por sua produção, tudo era desenvolvido pela própria empresa Roche denominado de Rochagan® e Radanil® até o ano de 2003 em que sua produção foi transferida para o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe), companhia que está ligada ao governo brasileiro (BURKI, T., 2011; SOBRINHO, J.L.S., 2007). A demanda global do benznidazol era de um a dois milhões de comprimidos em 2010, já em 2011 essa demanda ultrapassou os cinco milhões de comprimidos (BURKI, T., 2011), circunstância que levou outros governos, como por exemplo o argentino, a também começarem a produzir comprimidos de benznidazol que até esse momento era uma exclusividade da Lafepe (CORREIO BRAZILIENSE, 2012).

Ainda que o benznidazol tenha também a capacidade de exercer o estresse oxidativo por meio de espécies reativas de oxigênio, essas apenas são identificadas em concentrações muito acima das que são utilizadas para o tratamento da enfermidade (COURA; CASTRO, 2002), portanto, diferente de outros medicamentos, como o nifurtimox. Benznidazol não atua por meio de mecanismos de ciclo redox e espécies reativas de oxigênio, para exercer seu efeito tripanossomicida, acredita-se que o mecanismo de ação provavelmente envolva um efeito direto na biossíntese de macromoléculas mediante a ligações

covalentes e/ou fortes interações ao DNA, lipídeos e proteínas de formas epimastigotas de *T.cruzi*. Ademais, há indícios para se presumir que sua aplicação aumenta a fagocitose e tem a competência de lisar a membrana de *T.cruzi* por intermédio de mecanismos dependentes de interferon-gama, além de inibir o desenvolvimento de *T.cruzi* por meio da enzima NADH-fumarato redutase (DIAS, *et al*, 2009).

## **2. OBJETIVO**

Realizar revisão bibliográfica sobre as principais técnicas utilizadas na rotina diagnóstica da doença de Chagas desde sua descrição em 1909 até 2023.

## **3. METODOLOGIA**

O trabalho a seguir trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória, com o objetivo de contribuir nas construções teóricas, comparações, e na validação de resultados de diversos autores sobre o diagnóstico da doença de Chagas. Para o cumprimento desta revisão, utilizaram-se as bases de dados: SciELO, FIOCRUZ, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e *Pubmed*, utilizando como descritor, doença de Chagas, baseando-se em trabalhos feitos por Carlos Chagas e outros pesquisadores da época, a fim de recuperar publicações acerca do diagnóstico dessa doença. Com referência às linhas de pesquisas atuais, relacionadas aos métodos de diagnósticos da doença de Chagas, os bancos de dados Lilacs, SciELO e Pubmed foram consultadas e utilizadas as palavras-chave: “principais métodos de diagnóstico da doença de Chagas”, *Trypanosoma cruzi* “diagnóstico *Trypanosoma*”, “epidemia doença de Chagas”. Foram lidos e analisados diversos trabalhos, os quais foram subdivididos conforme as fases da infecção e o tipo de diagnóstico.

## **4. DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 Histórico da doença**

A vida universitária de Carlos Chagas inicia-se em sua curta passagem pela Escola de Minas de Ouro Preto. Movido por uma tendência vocacional e provavelmente encorajado por seus familiares, em especial seu tio Carlos Castro, o jovem ingressa na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, graduando-se em 1903. Seu interesse pelos enfermos, suas vigílias com colegas de sala, foram o suficiente para convencê-lo que apenas na Clínica Médica o tornaria plenamente realizado. Portanto, relutou em seguir a carreira de pesquisador (CANÇADO,1968).

Chagas dedicou-se muito a fim de se tornar um conhecedor profundo do impaludismo, por essa razão começou a trabalhar com o médico Francisco Fajardo, introdutor no Rio de Janeiro da Hematologia Clínica. Com ele elaborou a pesquisa mais tarde aperfeiçoada por Hartmann e Prowazek no campo da parasitologia. Dessa primeira incursão de Chagas sobre o paludismo, nasceu, no ano 1905, a campanha Saneadora do Vale do Itatinga e a teoria domiciliária da campanha antimalárica. O jovem Chagas, após a campanha antimalárica de Santos decide ceder às insistências de Oswaldo Cruz, e torna-se membro titular do Instituto de Manguinhos (CANÇADO,1968).

Como assistente do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, Carlos Chagas, foi indicado para o trabalho no combate de uma epidemia de malária que se propagava rapidamente e dificultava o prolongamento da Estrada de Ferro Central do Brasil na região entre Corinto e Pirapora no estado de Minas Gerais, em 1907 (CANÇADO,1968).

Em 1908, enquanto promovia campanhas de profilaxia no local, Chagas identificou um novo protozoário do gênero *Trypanosoma* por análise de sangue de um sagui, o estudioso denominou essa nova espécie por *Trypanosoma minasense*, um parasita habitual e não patogênico de sagui *Callithrix penicillata*, esse fato o despertou a necessidade de atentar-se também a possibilidade de artrópodes servirem de vetor ao parasita, assim como ocorria em outras tripanossomíases (SÁ, 2017).

No decorrer de uma dessas viagens a Minas Gerais, houve a necessidade da equipe do instituto e dos engenheiros da ferrovia se instalarem em um rancho às margens do riacho Buriti Pequeno e por esse motivo foram informados da



existência de um percevejo hematófago muito comum na região, popularmente denominado de “barbeiro”, nome dado devido ao hábito do inseto de picar o rosto dos seres humanos enquanto dormiam (REZENDE; RASSI, 2008).

Julgando a possibilidade desse inseto ser vetor de parasita e a procura de respostas para o ciclo de vida do novo *Trypanosoma* (CHAGAS, 1908) Carlos Chagas examinou um desses barbeiros e encontrou no intestino formas flageladas de um protozoário, suas características indicavam a possibilidade de ser uma fase evolutiva de *T. minasense*. Todavia, para confirmar a hipótese seria necessário infectar um sagui da região, para isso, Chagas enviou ao Instituto de Manguinhos alguns insetos infectados a fim de promoverem ensaios capazes de confirmar sua ideia (DIAS; COURA, 1997).

Oswaldo Cruz deu início a experiência induzindo os insetos a se alimentarem de saguis *C. penicillata* não infectados, após um mês de pesquisa, com a confirmação do desenvolvimento de parasitas nos saguis, Chagas observou que se tratava de uma nova espécie de *Trypanosoma*, e denominou por *Schizotrypanum cruzi*, como tributo ao seu mestre Oswaldo Cruz (CHAGAS, 1909). A repercussão da nova descrição teve destaque não apenas no Brasil, mas em outros países, por exemplo França, Alemanha, Japão, Estados Unidos, Canadá e Austrália (CHAGAS, 1909).

Cerca de um ano e meio depois, o jovem Carlos Chagas tornou-se membro titular da Academia Nacional de Medicina, a academia mais prestigiosa da associação médico-científica brasileira da época e cujos primórdios remontam às origens da institucionalização da ciência médica no Brasil. Pela primeira vez a ANM abriu uma exceção às suas normas e recebeu um novo titular sem que houvesse vaga disponível. Ademais, a luz elétrica vinha sintetizar, com sua força simbólica, o sentido primordial do “contemporâneo” (ANM, 1910b).

No coração da cidade recém-reformada e que englobava as mais significativas academias científicas e literárias, no salão nobre do Silogeu Brasileiro, a grande homenageada era a própria ciência nacional, glorificada como artefato da ‘civilização’ do Brasil, e que ostentava, entre seus principais triunfos, a obra de Oswaldo Cruz, o ‘Pasteur brasileiro’. A descrição da doença de Chagas

configurou-se como uma moldura básica mediante a qual seria produzido o desenho da nova entidade nosológica, a partir de então. O episódio não representa apenas o marco cronológico do início desse processo, entretanto um marco fundamental de sentido. Foi viabilizada e emoldurada a partir de determinados recursos intelectivos, sociais e institucionais (CANÇADO,1968).

Na história da medicina tropical, vários literatos vêm confrontando as demarcações consagradas pelas narrativas clássicas, que declaram que o estabelecimento de bases ‘genuinamente’ científicas para o estudo das chamadas doenças tropicais ocorreu a partir da década de 1880, em um processo derivado da necessidade da microbiologia e cujo marco fundamental teria sido a constituição daquela especialidade, no fim do século XIX, pela grande autoridade britânica Patrick Manson, no que concerne ao estudo das doenças tropicais, no contexto da difusão do imperialismo europeu, mormente no continente africano. A primazia tem sido a de salientar para a intensa produção de conhecimentos médicos com relação aos trópicos antes da institucionalização da medicina tropical mansoniana. David Arnold (1996a, 1996b) sublinha que a atenção em relação às moléstias dos ‘climas quentes’ retrata a respeito dos primeiros anos da exploração de outros continentes por comunidades europeias, intensificando-se no século XVIII, período em que a expansão mercantil e colonial fomentou as viagens ao redor do hemisfério (FIOCRUZ, 2009).

Em âmbito nacional, a projeção da doença de Chagas foi muito intensa. A princípio a Academia Nacional de Medicina, gerida então por Miguel Pereira, buscou compreender o problema nosológico originado pelo reconhecimento da doença de Chagas. Designou, portanto, uma comissão, da qual fizeram parte Antônio Austregésilo, Juliano Moreira, Miguel Couto e Nascimento Silva para pesquisar “*in loco*” a localidade onde foi descrita a doença de Chagas. Nessa mesma ocasião, em campo mineiro, que Miguel Couto sugeriu que a tripanossomíase americana, assim denominada pelo autor a recém-conhecida doença, deveria começar a ser chamada de “doença de Chagas” (CANÇADO,1968).

No entanto, apenas nos anos 40, o esforço pioneiro de três discípulos de Chagas, o “problema de Estado e da Nacionalidade”, sugerido por Chagas,

começou a ser reconhecido, assim dando início de fato ao controle da doença no território brasileiro. Surgiram programas na Argentina, com Abalos e Soler; no Chile, com Neghme, no Uruguai, com Talice e Maria Franca e na Venezuela, com Gabaldón e Torrealba. Na década de 70, o Estado de São Paulo, fortificou a ofensiva contra *Triatoma infestans*, espécie que conseqüentemente foi erradicada no estado. O Programa Brasileiro foi definido como uma prioridade nos anos 80 e atingiu uma cobertura definitiva (DIAS, 1997).

#### **4.2 *Trypanosoma cruzi* e a doença de Chagas**

*Trypanosoma cruzi* pertence à Família *Trypanosomatidae* (DIAS, 1997). É um flagelado da Ordem Kinetoplastida, tipificado pela existência de um único flagelo e do cinetoplasto, uma organela contendo DNA e instalada na mitocôndria. Apesar do fato de seu cinetoplasto ser volumoso, a identificação de *T. cruzi* não oferece dificuldade, excede os limites da membrana parasitária, particularidade morfológica que o diferencia do outro único tripanossomo que infecta os seres humanos em alguns países da América Central e do Sul, *Trypanosoma rangeli* (DIAS, 1997).

Dispõe de organelas, que normalmente são observadas em células eucarióticas, e outras estruturas que lhe são específicas. A mitocôndria é tubular e possui as típicas cristas de DNA, característica singular dessa estrutura. O flagelo de *T. cruzi* é semelhante àqueles encontrados em outros tripanossomídeos e se exterioriza através do reservatório ou bolsa flagelar, uma invaginação singular por meio da qual o parasita ingere nutrientes do meio externo. A sua aglutinação à membrana celular ocorre mediante a um mecanismo que envolve a justaposição de “clusters” de partículas existentes nas superfícies de contato do parasita com o flagelo. Participa, também, de funções importantes, um citoesqueleto formado por microtúbulos subpeculiares, como, por exemplo, o processo de diferenciação dos diversos estágios evolutivos e mobilidade. Como foi reportado, além de organelas, encontra-se também em *T. cruzi* outras estruturas existentes em células eucarióticas, tais como retículo endoplasmático, complexo de Golgi e ribossomos (DIAS, 1997).

Alguns representantes da família podem ser observados no tubo digestivo de rotíferos, nematódeos e moluscos. Porém, a parcela significativa dos tripanossomídeos têm como habitat o tubo digestivo de artrópodes e anelídeos, de forma permanente ou temporária. Os tripanossomídeos digenéticos, ou seja, aqueles que fazem alternância de habitats, possuem um segundo hospedeiro, um organismo que serve habitualmente de fonte de alimento ao primeiro. Portanto, é assim que os tripanossomídeos que parasitam os vertebrados de vida terrestre, concluem outra parte de seu ciclo no tubo digestivo de artrópodes hematófagos – geralmente insetos; tratando-se daqueles que parasitam vertebrados de vida anfíbia ou aquática, outro habitat é o canal digestivo de anelídeos hematófagos que vivem em meio aquoso (sanguessugas); e, por fim, há os que vivem no tubo digestivo de insetos fitófagos e em plantas (CANÇADO, 1968).

Reservatórios além dos seres humanos têm sido corriqueiramente encontrados infectados por *T. cruzi*, como por exemplo: cães, gatos, rato de esgoto, rato doméstico, porcos domésticos, sagui, morcego, tatu, macaco de cheiro, gambá, cuíca, entre outros. Os que se destacam epidemiologicamente são aqueles que coabitam ou estão muito próximos dos seres humanos como o cachorro, o gambá, o rato, o tatu e o porco doméstico. Os que são popularmente conhecidos como animais de "sangue frio" (sapos, lagartos, entre outros) e as aves, são refratários à infecção (CANÇADO, 1968).

Após infectar o vetor, *T. cruzi* passa por uma sequência de transformações e adaptações ao longo do tubo digestivo do inseto, que são irreversíveis. Assim sendo, as formas sanguíneas ingeridas transformam-se em formas arredondadas e em epimastigotas; deslocando-se ao intestino médio, onde processa-se a multiplicação dos epimastigotas, que geralmente se perpetua por toda existência do vetor. Por fim, epimastigotas atingem o reto, e passam a se diferenciar em tripomastigotas metacíclicos que são expelidos juntamente aos dejetos do inseto. Ao atingirem o reto, tripomastigotas e epimastigotas aderem ao epitélio da glândula retal, sendo eliminados com a urina e fezes do vetor durante ou após o repasto sanguíneo. Essa expulsão dos estágios evolutivos de *T. cruzi* ocorre pelo fluxo da fase líquida do sangue consumido pelo inseto, que participa do processo de diferenciação de epimastigotas e tripomastigotas (DIAS, 1997).

Seja qual for o mecanismo de transmissão de *T. cruzi* no vertebrado, os tripomastigotas possuem a necessidade de alcançar uma célula e cumprir o ciclo evolutivo. Esse estágio infectante de *T. cruzi* se estabelece em diferentes tecidos e células como por exemplo macrófagos, musculatura lisa e estriada, fibroblastos e células epiteliais. Posteriormente à penetração na célula hospedeira, tripomastigotas se distinguem em amastigotas, que, após um período de latência de vinte a trinta horas, inicia o seu processo de divisão binária intracelular, evento que ocorre a cada doze horas. O número de amastigotas intracelulares pode variar entre 50 a 500, de acordo com o tamanho da célula hospedeira, do número de tripomastigotas que simultaneamente se interiorizam na célula e de características inerentes ao *T. cruzi*. Observa-se o rompimento da célula parasitada e liberação de tripomastigotas que invadem células vizinhas ou adentram o sistema circulatório, dispersando-se para alcançar células de diferentes órgãos e tecidos, repetindo o ciclo descrito (DIAS, 1997).

O tempo de vida dos triatomíneos é de seis meses a dois anos variando de acordo com a espécie, normalmente eles vivem em ambientes silvestres, por exemplo matas, e tem hábito de ficar em buracos de árvores, palmeiras, ninhos de pássaros, sob pedras e alimentam-se do sangue de animais como lagartos, pássaros e mamíferos de pequeno e médio porte, entretanto, quando ocorrem alterações no ambiente natural onde vivem, devido ao desmatamento ou outras causas, os barbeiros podem migrar e se alastrar em ambientes ao redor dos domicílios, por exemplo currais, galinheiros entre outros lugares, onde se alimentam e se desenvolvem. Ademais, triatomíneos costumam migrar para regiões próximas a habitações e podem colonizar o interior de casas. Como consequência, se desenvolvem alimentando-se de sangue dos moradores, aumentando o risco de transmissão de *T. cruzi* e conseqüentemente de casos de doença de Chagas (MEIS; CASTRO, 2017).

Triatomíneos são suscetíveis à infecção por *T. cruzi* através da sucção de sangue do mamífero infectado, independente de seus estágios evolutivos. Nada obstante, na natureza, a maior parte dos insetos não apresentam diagnóstico positivo para *T. cruzi*, assim como répteis e anfíbios que são fonte nutricional de alguns triatomíneos. Uma vez adquirida a infecção, é perene no inseto e não causa dano aparente. O parasito habita o tubo digestivo e o sistema urinário

(tubos de Malpighi) do vetor, sendo suas formas infectantes encontradas nas fezes. Devido à ingestão de triatomíneos, observa-se a infecção oral de alguns mamíferos silvestres como macacos e marsupiais (DIAS, 1997).

Há consenso de que espécies mais relevantes no que tange à transmissão da doença de Chagas humana e geradoras de dano social são *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*, ao norte e *Triatoma infestans*, ao sul da linha equatorial. *Triatoma longipenis*, *Triatoma sordida*, *Rhodnius nasutus*, *Rhodnius pictipes*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma maculata*, *Triatoma barberi* e outras espécies completam a lista de espécies que são aptas a colonizar o habitat humano e ocasionar a doença de Chagas humana (DIAS, 1997).

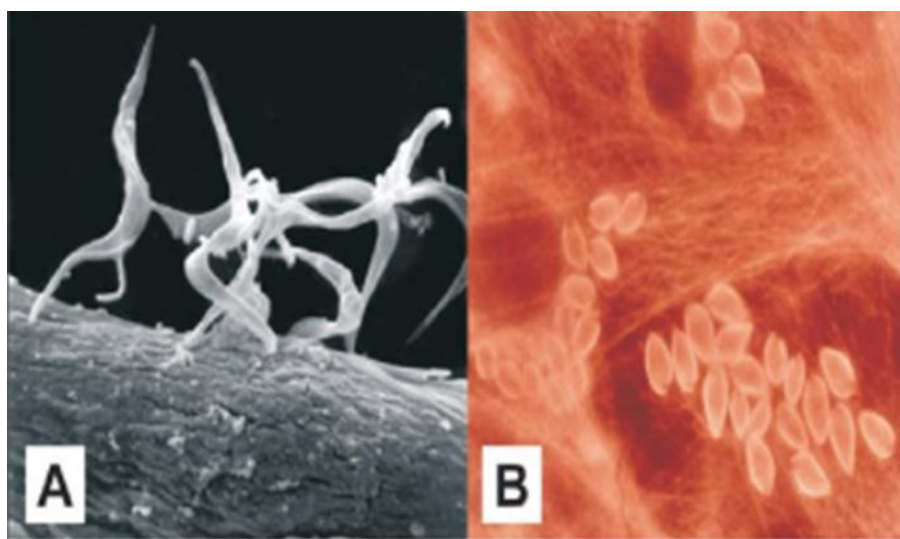
Triatomíneos geralmente invadem casas e peridomicílios oriundos de ecótopos silvestres e proximidades. Vetores não-ativos podem ser passivamente levados pelos seres humanos em migrações, às vezes bastante extensas. A espécie se dispersa pelas casas vizinhas, de maneira rápida e ativamente, estabelecendo em cada casa uma colônia tão grande quanto suportam os abrigos existentes e a disponibilidade de alimentos. Essas colônias gigantescas podem extrapolar a capacidade de carga vetorial de uma habitação, disto advindo à invasão de casas vizinhas (DIAS, 1997).

#### **4.2.1 Patogenia da doença de Chagas**

Os principais processos patológicos que o parasito induz nos vertebrados podem ser caracterizados como lesões celulares, fibrose e resposta inflamatória. Em sequência e relacionados entre si, podem suceder vários tecidos ou órgãos do vertebrado. Destaca-se, entretanto, o sistema nervoso, coração e tubo digestivo. (CHIARI; GALVÃO, 1997).

No estágio inicial da primo-infecção, em seguida da inoculação por qualquer das vias conhecidas, o parasita introduz-se preferencialmente nos fibroblastos e macrófagos, permanecendo ali entre três e cinco dias, em um processo de multiplicação, findos os quais a célula se rompe (ou são degeneradas). Anterior a esse rompimento não ocorre inflamação. Os

tripomastigotas resultantes são encaminhados para a corrente circulatória ou penetram em células adjacentes, ao passo que as células recém-rompidas serão propelidas no interstício restos celulares e parasitos mortos, que compõem os imunógenos estimulantes da resposta inflamatória focal inicial. Com a reiteração sucessiva dos ciclos, frequentemente em grande intensidade durante a fase aguda da infecção, devido ao intenso parasitismo, expandem progressivamente os focos do processo inflamatório, com repercussões anatômicas e clínicas em nível do miocárdio e do sistema nervoso. Em casos de maior relevância e seriedade, esses focos são ampliados e confluem, possuindo um aspecto difuso. O parasitismo hemático e tecidual vai se acentuando conforme a infecção não é reprimida pelas defesas do próprio organismo ou por intervenções específicas, particularidades dos casos agudos mais graves. Prepondera no processo inflamatório da fase aguda os fenômenos vasculares, exsudativos e degenerativos necróticos, concernindo o exsudado celular constituído hegemonicamente por macrófagos e linfócitos. Não há dúvidas quanto à função do parasito e da resposta inflamatória na gênese das lesões da fase aguda, pode-se notar a regressão das lesões à proporção que o parasitismo cessa. Isso também é observado na clínica (regressão do quadro), mormente quando se instala o tratamento antiparasitário (CHIARI; GALVÃO, 1997).



**Figura 1:** Formas de *Trypanosoma cruzi* em hospedeiros vertebrados: (A) tripomastigota (forma sanguínea); (B) amastigota (forma em células musculares) (Fonte: FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2008).

Com o início da fase crônica, o parasitismo decresce sobremaneira e aparece fraca desproporção entre a quantidade de parasitos nos tecidos e resposta inflamatória. O ciclo parasitário sucede na fase crônica, com invasões celulares de intensidade inferior. Essa desproporção induz a hipótese de que mecanismos imunológicos estejam envolvidos no processo da inflamação crônica, com papéis significativos para a ausência de imunidade e a hipersensibilidade tardia, perante o parasitismo mínimo, ao tipo de exsudado crônico e a presença de granulomas nessas lesões. Durante bastante tempo a participação do parasito foi minimizada nessa fase, em razão de sua aparente ausência nas lesões crônicas. Apesar disso, este assunto foi revisto utilizando-se técnicas de PCR e anticorpos monoclonais que validam a presença do parasito ou de frações de seu genoma. Pode ser observado outros antígenos nos focos parasitários durante a fase crônica da doença, conservando a intensidade da resposta inflamatória, um vínculo direto à presença do parasito (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Lesões celulares sucedem em diferentes intensidades, a contar de alterações mínimas e reversíveis até a necrose, em consequência da ação direta do parasita ou a outros mecanismos. No homem, lesões celulares de maior significância são aquelas que acontecem nas células cardíacas e neurônios. Ao nível neural, a assolação celular cumpre-se durante toda a enfermidade, todavia é muito mais intensa na fase aguda. A fibrose relaciona-se a uma das alterações mais características, também a mais tardia, da doença de Chagas crônica, mormente ao nível do coração, em que evolui com intensidade, comparado a qualquer cardiopatia de outra etiologia.

Acomoda-se de modo gradual e lentamente, desde a fase aguda, entretanto sua manifestação é muito tardia. Refere-se a uma neoformação colágena, parcamente vascularizada e que expressa uma enorme dificuldade de retrocesso. Em sua concepção participam fenômenos vasculares (especialmente de microcirculação), imunológico e a reação inflamatória, agindo simultaneamente. A fibrose da doença de Chagas e experimental transcorre basicamente por permutação de miocélulas destruídas, revelando-se focalmente no princípio e progredindo para uma generalização e confluência; posteriormente, chega a constituir um verdadeiro arcabouço interno que limita a função



hemodinâmica conseqüentemente causando a insuficiência cardíaca (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Clinicamente, a doença de Chagas possui duas fases: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda perdura por quatro a oito semanas após a infecção e encontra-se abundante quantidade de parasitos circulação sanguínea (BRASIL, 2004a) e o enfermo apresenta diariamente um quadro febril (entre 37,5°C e 38,0°C) (SOUZA; MONTEIRO, 2013).

Na contaminação pela via vetorial a taxa de letalidade varia entre 5 e 10%, em razão da miocardite grave ou meningoencefalite ou até mesmo, ambas enfermidades concomitantemente (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Na transmissão oral, os que foram infectados exprimem ausência de sinais de Romaña ou chagoma de inoculação, sintomatologia grave e a taxa de óbito pode variar entre 8 e 35% (NÓBREGA et al., 2009). Posterior à fase aguda, 30% a 40% dos doentes evoluem para a fase crônica sintomática da enfermidade. Nessa fase, ocorre uma diminuição expressiva do número de formas tripomastigotas na corrente sanguínea e decréscimo na frequência de formas amastigotas nos tecidos. No decorrer da fase crônica da doença os métodos de diagnóstico parasitológicos diretos não são capazes de detectar a presença do *T. cruzi* (JUBERG et al., 2014; SOUZA; MONTEIRO, 2013). Sob esse viés, salienta-se a importância do diagnóstico da infecção durante a fase aguda, em virtude de que ao iniciar a fase crônica o paciente pode ficar assintomático por anos e ignorar sua patologia (PINTO, 2006; SOUZA; MONTEIRO, 2013; WHO, 2002).

A doença de Chagas em sua fase aguda é uma enfermidade de notificação compulsória, em outros termos, no caso suspeito de DCA, é obrigatória a comunicação pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Ademais, todos os recém-nascidos e lactentes de genitora com infecção aguda por *T. cruzi*, são classificados como portadores de doença de Chagas Congênita e precisam ser notificados no sistema. Para o preenchimento da ficha do SINAN é basilar seguir algumas regras como: preencher todos os campos ainda que não tenham sido realizados; a letra ser legível; não fazer uso de abreviações; e colocar na observação a data de início do tratamento (BRASIL, 2007c). O Sistema possibilita a detecção de surtos ou epidemias em todo o território brasileiro, afora, auxilia o governo no desenvolvimento de estratégias a fim de orientar acerca de

medidas profiláticas e de contenção da doença (BRASIL, 2007c).

O Sistema é capaz de detectar surtos ou epidemias em todo o território brasileiro, pode também contribuir com a administração pública no desenvolvimento de métodos para ensinar medidas profiláticas e de contenção da doença (BRASIL, 2007c). Tornando os médicos o ponto inicial, sucedido por laboratórios onde serão feitos os principais exames, o Consenso Brasileiro em doença de Chagas, criou um fluxograma de investigação em caso de hipótese de infecção por *T. cruzi* na fase crônica a fim de otimizar o diagnóstico e, por conseguinte, o tratamento do paciente (BRASIL, 2015a).

### **Fase aguda**

Após o contágio, os tripomastigotas abrangem preferivelmente as células do sistema macrofágico-mononuclear. Eles são capazes de promover os ciclos intracelulares primários nesse sistema. A incubação sucede em um intervalo de cinco a sete dias, a partir de então, um número significativo de tripomastigotas são encaminhados para a corrente sanguínea e linfática e desse modo são dispersados por todo o organismo do paciente com predileção ao miocárdio. Manifesta-se a miocardite difusa, e lesões mais graves nas mio células e no sistema de condução. A flogose é acentuada, com exsudato linfo monocitário preponderantes. Macroscopicamente nota-se cardiomegalia, apresentando o coração flácido e congesto. Sublinha-se no tubo digestivo a miosite focal e deterioração dos plexos nervosos intramurais das vísceras ocas, com lesão neural autônoma muito acentuada, sobretudo ao nível parassimpático. Além dos sistemas autônomos já abordados, no sistema nervoso, em casos mais críticos, expugnação do espaço meníngeo, advindo de meningoencefalite multifocal de células mononucleadas. Diversos outros sistemas e órgãos podem ser acometidos durante a fase aguda, entretanto apresentará baixa ou nenhuma repercussão clínica (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Os sintomas mais comuns são mal-estar geral, astenia, hipertermia (pouco elevada), cefalalgia, hipertrofia de linfonodos, edema e hiporexia. Constantemente constata-se hepatoesplenomegalia. Em alguns casos pode-se

agravar para uma forma meningoencefálica, mormente nos primeiros meses ou anos de vida. Caso seja encontrada porta de entrada evidente, ela pode ser cutânea (Chagoma de Inoculação) ou ocular (Sinal de Romaña). Chagoma de Inoculação é uma formação cutânea relativamente proeminente, com formato abaulado, dura, eritematosa, incolor, cáldo e circundada por edema elástico, semelhante a um furúnculo que não amolece, contudo em alguns dos casos pode pungir. O Sinal de Romaña, é um cisto bi palpebral (que, em alguns casos, se dilata para face), indolor, de princípio geralmente brusco e elástico. Observa-se enfartamento dos linfonodos satélites (pré-auriculares, parotídeos ou submaxilares), pigmentação róseo violáceo das pálpebras, congestão conjuntival, e raramente apresenta secreção conjuntival e dacrioadenite (CHIARI; GALVÃO, 1997).



**Figura 2:** Diagnostico do sinal de Romaña (fonte: Dias, 1997)

### **Forma crônica indeterminada**

Faz referência à fase crônica (baixa parasitemia e alto teor de anticorpos), o paciente que não exprime nenhum tipo de sintoma e requer uma manifestação clínica perceptível pela semiologia habitual, acrescida de radiografia e eletrocardiograma. Consecutivo a fase aguda, grande parte dos enfermos progridem por um período que pode variar entre dez e vinte anos nesta configuração indefinida, em que, embora subsista a infecção ativa, quase não há irregularidades clinicamente nítidas e os sistemas e órgãos seguem preservados

em seu aspecto e suas funções. No que tange a microscopia, podem ser fortuitamente encontrados apenas esparsos e raros focos de diminutos inflamatórios infiltrados, com carência de parasitismo e quase inexistente de miocitólise ou fibrose. A deservação autonômica pode ser observada na maioria dos casos analisados, entretanto, com um vigor extremamente comedido, e, portanto, inepto para o limiar clínico de sua percepção. Na maioria das ocorrências, posterior a um longo hiato, uma parcela desses pacientes avança para uma forma cardíaca ou digestiva aproximadamente 2% a 3% ao ano. O contrário ocorre com outra fração de enfermos, onde cerca de 30% e 50% perdura nessa forma indeterminada pelo restante de suas existências (CHIARI; GALVÃO, 1997).

### **Forma crônica cardíaca**

É a forma mais significativa e grave, em razão de sua elevada taxa de mortalidade em áreas endêmicas. Inflamação crônica, miocitólise e fibrose, decorrem gradativamente, tendo em consideração os três folhetos do coração, cujo volume pode ser pequeno, normal ou extremamente expandido. Os danos mais graves são ao nível do miocárdio, com destruições expressivas do sistema excitomotor e de mio células impelindo as síndromes básicas, de insuficiência cardíaca e arritmias (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Também sucedem lesões significativas no sistema nervoso autônomo (destruição neuronal predominantemente parassimpática), entretanto, diferente do que decorre no tubo digestivo, no coração tais alterações não consistem nem o principal nem o exclusivo mecanismo fisiopatogênico. Na maior parte dos casos, após situada, a cardiopatia chagásica crônica apresenta característica progressiva e propende a agravar-se em consequência da perene sobreposição da inflamação, do desmantelamento celular e da fibrose; eventos de estase e microembolias na microcirculação fomentam a degeneração funcional, auxiliados por um expressivo transtorno na arquitetura mio celular. Expansão exacerbada e hipertrofia das mio células subsecivas, em caráter compensatório, enfatizam a perda funcional, encaminhando o infectado para um cenário de cardiomiopatia dilatada, onerada pela fibrose. Em simultâneo, esta cardiopatia coopera com a

eclosão de adelgaçamentos e aneurismas parietais, sobretudo em nível ventricular (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Em quadros de necropsias de cardiopatas crônicos chagásicos, aproximadamente 55% a 60% apresentam adelgaçamento do vértice cardíaco, contusão muito particular da doença de Chagas e intitulada como aneurisma de ponta ou lesão vorticilar. Depois de instalada a cardiomegalias, a determinação de insuficiência cardíaca prospera e oportuniza a evolução de trombos e êmbolos intramurais, que ao se desatarem ocasionam quadros crônicos de tromboembolismo periféricos, mormente nos rins, baço, pulmões e cérebro. Relativo às arritmias, a miocardite aparenta efetuar uma relevante função desencadeador, aptos a serem mapeados eletricamente focos arritmogênicos em áreas inflamadas ou aneurismáticas do miocárdio. No âmbito excito condutor, os desenvolvimentos patogênicos já constatados, segmentam ou exterminam os nódulos cardíacos e o feixe de His, promovendo obstáculos na constituição e transporte do estímulo. Assim como apurado anteriormente por Chagas, a gradação espontânea da cardiopatia crônica da doença de Chagas encaminha para uma enfraquecida e gradual insuficiência cardíaca. Simultaneamente, geralmente, a princípio iniciam-se os distúrbios de construção e condução de estímulos elétricos, que com frequência direcionam a uma morte súbita, cessando a evolução, em quadros mais discretos de insuficiência constantemente sucedem arritmias, o mesmo acontece em casos severos, na maior parte dos casos ocasiona algum grau de insuficiência. Em seu desenlace, o coração do paciente chagásico revela-se com cardiomegalia global em seu ápice, reiteradamente retratando aneurisma de ponta e/ou outros aneurismas, com fibrose universal e extremamente aguda, especificamente em nível do miocárdio, decorre a expansão dos anéis valvulares e musculatura papilar incompetente, elemento de dilatação em grau extremo, com acentuada destruição de unidades operacionais (miocélulas remanescentes alongadas e hipertrofiadas), presença de focos de inflamação crônica difundidas em todo o miocárdio, com escassos parasitos, lesões inflamatórias e degenerativas no sistema His-PurKinje (nódulos sinusal e AV, ramos esquerdo e direito), mutações pertinentes da microcirculação e deservação autonômica relevante na maioria dos casos (mormente parassimpática) (CHIARI; GALVÃO, 1997).

## **Formas crônicas digestivas**

Avançando contra todo o tubo digestivo, as avarias preponderantes no esôfago e colón terminal, precisamente aqueles segmentos que lidam com conteúdo mais denso, acarretando as variações motoras, anatômicas de absorção e excretoras. A estrutura anatomofisiológico de base é a deservação parassimpática intramural, em que devastações inflamatórias crônicas desprendem-se de modo imprevisível e desarmônico, manifestando gânglios teoricamente regulares em paralelo a outros modificados ou destruídos completamente. Desde Köberle, ficou acordado que as deformações funcionais apresentam relação expressa com a despopulação neuronal, tornando-se o limiar clínico do órgão (reserva funcional) determinado em concordância com a quantidade e situação dos neurônios restantes. Em nível muscular observa-se miosite em grande parcela dos casos focal (confluente e difusa em casos mais desenvolvidos), com atenuação de unidades funcionais e fibrose em graus diversos. Macroscopicamente, o seguimento pode exibir-se completamente regular (estágios iniciais, afetando apenas disfunção motora) ou progressivamente dilatado (mega colón, megaesôfago, mega estômago) e alongado (dolico-megaesôfago). São diagnosticados já no princípio da disfunção, hipertonia e modificação motora do esfíncter inferior do estômago. No colón o distúrbio mais constante e alarmante nos casos mais avançados, é uma entorse obstrutiva da alça, mais frequente na sigmoide (vólculo). As alterações do esôfago são sempre preliminares às do colón, ambas frequentemente relacionadas a pacientes idosos (CHIARI; GALVÃO, 1997).

## **Alterações no sistema nervoso**

São diagnosticadas lesões em células nervosas, na fase aguda da doença, tais lesões impactaram demasiadamente praticamente todo o sistema

nervoso central (SNC), abrangendo o cérebro, o bulbo e a medula espinhal (OPAS, 1994).

### 4.3 Histórico de tratamento

São considerados de suma relevância tanto o tratamento específico (erradicação do parasito) quanto o tratamento sintomático (manejo de lesões e distúrbios consequentes da parasitose), e igualmente significativos na fase aguda e crônica da doença de Chagas. De modo geral, sempre é aspirada a cura da patologia, mais exequível em pacientes congênitos, agudos, pubescentes e recentemente infectados. Concomitante a isso, o tratamento sintomático (clínico ou cirúrgico) visa minimizar os danos e a morbimortalidade, singularmente ao nível cardiológico e digestivo (especialmente na fase crônicas). Na maior parte dos casos, pacientes chagásicos podem e devem ser remediados ambulatorialmente, independe se na rede básica de saúde ou em estabelecimento de nível secundário, designando ao especialista casos mais preocupantes e complexos, e os casos cirúrgicos. A fiscalização médica do paciente, inicialmente é diária e posteriormente, na fase aguda, semanal, semestral quando crônica cardíaca ou digestivas leves, já em casos mais graves, carece de acompanhamento frequente, principalmente da cardiopatia e anual na fase crônica indeterminada (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Dois fármacos são aplicados contra o *T. cruzi* na doença de Chagas: o benzonidazol e o nifurtimox. Os dois são ativos contra formas sanguíneas do parasito, também sobre as tissulares, carecem de administração contínua em um intervalo de no mínimo 30 dias e por um período ideal de 60 dias. É exigido um intervalo tão longo por ser uma tentativa de exterminar o parasito, por meio da ação contínua do medicamento sobre as formas sanguíneas do *T. cruzi*. Esses fármacos são administrados oralmente, com metabolismo hepático e eliminação pela urina. As principais restrições para ambas as drogas são gestação, insuficiência renal e insuficiência hepática (CHIARI; GALVÃO, 1997)

Ao analisar as fases agudas e crônicas, o tratamento sintomático, dedica-

se ao manejo geral do enfermo de acordo aos sintomas pertinentes, buscando amenizar o desconforto e mitigar ou frear a evolução do quadro. Na fase aguda, são utilizados, antitérmicos e analgésicos, concomitante a alimentações leves e repouso, caso necessário tratamento com cardiotônicos e diuréticos, sempre com muita cautela. Em casos de meningoencefalite com convulsões, recomenda-se anticonvulsivantes, moderadamente. Considerar os pacientes em fase aguda da doença de Chagas temporariamente inábeis pra todos os ofícios, enquanto a sintomatologia não cessar. Quanto à forma crônica indeterminada, apenas é necessário o retorno anual à consulta médica; o paciente está apto para atuar em praticamente todas as funções trabalhistas.

Na forma crônica cardíaca (CCC), o manejo clínico consiste na indispensável tarefa médico assistencial em combate à doença de Chagas, na generalidade não há distanciamento das medidas e habilidades usuais do manejo das cardiomiopatias dilatadas e das arritmias de demais etiologias. É possível tratamento da CCC pelo clínico geral, caso possua conhecimento geral e arsenal propedêutico. É um consenso que o ECG institui o elemento basilar do diagnóstico e é indispensável na avaliação de qualquer paciente, em um período mínimo de doze meses. A abordagem terapêutica da esofagoplastia abrange desde a implantação de sondas hiperbáricas no esfíncter inferior, chegando a procedimentos cirúrgicos de alívio da pressão esfíncteriana, ou cirurgias mais complexas, de ressecção do segmento dilatado e interposição de alça jejunal. Uma opção farmacológica em estágios incipientes compreende na administração de dinitrato de isissorbitol ou nifedipina, medicações que reprimem a pressão esfíncteriana e favorecem a deglutição. A terapêutica da colopatia chagásica está restrita ao atendimento clínico nas fases iniciais, direcionadas aos pacientes sem necessidade cirúrgica, ou para indivíduos que cirurgias são contraindicadas. Consiste em dietas anticonstipantes e à ingestão de laxantes e lavagens intestinais (CHIARI; GALVÃO, 1997).



### 4.3.1 Profilaxia

As medidas profiláticas continuam sendo o método mais resolutivo no combate contra a doença de Chagas, é correto afirmar que, na realidade atual, as principais adversidades estão tecnicamente solucionadas e que as técnicas contemporâneas disponíveis são aptas a combater a doença de Chagas, sujeitando-se basicamente apenas a deliberações política e da disposição de recursos. São três os tipos de precauções: a prudência inicial condiz a atitudes simples, mas capazes de impedir a transmissão do parasito ao sujeito passível; o principal intuito do secundário é prevenir o dano e a incapacitação do indivíduo, restando ao terciário a busca pela adaptação do infectado. No Brasil, a profilaxia primária tem progredido e combatido as formas mais comuns de transmissão, restando no horizonte a dedicação médica e tratamento para os infectados. Em um panorama geral, devido ao fato de a doença de Chagas estar associada a profundas disparidades sociais, as reestruturações político-econômicas que promovam uma significativa melhoria social e conseqüentemente os impasses que acompanham a desigualdade, serão suficientes para dizimar a doença (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Uma vacina satisfatoriamente eficaz contra o *T. cruzi* ainda não é uma realidade, apesar de vários esforços da comunidade científica. Também não é aconselhada uma ação sistemática contra os depósitos naturais do *T. cruzi*. O método de controle mais comumente aplicado e eficiente tem sido aquelas direcionadas ao inseto vetor e contra a transmissão transfusional, sobretudo por meio de programas governamentais, vale sublinhar também o controle da doença congênita e a diligência da transmissão por acidentes e transplantes. A predileção tem sido a contenção do vetor domiciliado, fundamentado em três alicerces: tratamento químico, aprimoramento do domicílio e instrução sanitária. Os fitossanitários representam a medida isolada mais utilizada, e que manifesta resultados em menor tempo. Os inseticidas mais utilizados dispõem de longa ação residual e são aptos a agir por contato, atuando mormente no sistema nervoso do inseto, todavia, não influem sobre os ovos, mas ceifam as jovens ninfas já em sua eclosão. São empregadas especialmente dentro das residências,

e demonstram ação residual por vários meses, ultrapassando 180 dias, e nos anexos ao redor das casas, em que sua ação residual não é tão potente, apresentando resultados significativamente menores (CHIARI; GALVÃO, 1997).

Compreende-se como melhoria da residência, desde a restauração de cômodos do domicílio à construção de uma nova casa. Em geral, a reparação do domicílio é um método mais perdurável e transcendental, comparado ao inseticida, além de englobar outros aspectos de saúde e muito mais lucrativo a população. Tais medidas podem abranger vários setores, desde a melhora na qualidade da água, adequação do sistema de esgoto, destinação correta de descarte de dejetos, controle de vetores, melhores medidas de higiene. Contudo, essas orientações, são muito dilatadas e quase impossíveis de serem adotadas instantaneamente em extensos espaços. É evidente que atualmente não é possível crer que os processos de inserção do saneamento básico e a alteração de alguns costumes nocivos da população estão próximos de suceder devidamente. Isto posto, é imprescindível que o sistema público seja capaz de orientar, paralelamente a inclusão de algumas atuações mais específicas e não muito onerosas, uma vez que os recursos financeiros são ínfimos no que se refere à saúde pública. Deve ser estabelecido a prioridade tanto associado às áreas, quanto ao método a ser desenvolvido. Esses projetos devem apresentar uma vigilância mais apurada em espaços de uso coletivo, como escolas, creches, hospitais, presídios, locais que apresentam ameaças potencializadas quando as condições sanitárias não são apropriadas, tornando essas comunidades mais suscetíveis às moléstias transmissíveis (CHIARI; GALVÃO, 1997).

#### **4.4 Diagnóstico da doença**

O diagnóstico laboratorial para infecção por *T. cruzi* precisa ser sustentado por três preceitos: epidemiológico; a clínica da doença e os métodos diagnósticos que propiciam a confirmação ou eliminação das suspeitas (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011). O diagnóstico é realizado empregando métodos parasitológicos, radiológicos e testes sorológicos (FERREIRA, 1996).

Técnicas parasitológicas de diagnóstico podem ser aplicadas na fase

aguda e também na fase crônica. Na fase aguda são empregues métodos diretos para a busca de tripanossomos na corrente sanguínea e nos métodos indiretos, por exemplo o xenodiagnóstico, detêm uma sensibilidade elevada. A procura por tripanossomos pode ser executada utilizando o método de microscopia direta, em que o sangue é analisado entre lâmina e lamínula, ao longo das seis semanas iniciais da doença. Passa a ser considerável também, o mecanismo de busca e observação de tripanossomos em neonatos com infecção congênita, em que é analisado a matéria da medula óssea e o fluido cefalorraquidiano. É basilar sempre reputar a limitação dos métodos operados. Na maioria dos casos, a precisão do método direto está associada a diversos fatores, que abrangem desde o nível da microscopia usada até a aptidão técnica dos examinadores, ocasionando oscilações de exatidão do resultado entre 50% e 95% (FERREIRA,1996).

Na fase aguda da doença, os tripomastigotas sanguíneos somente são verificados com a utilização de métodos parasitológicos diretos, em que os parasitas são detectados diretamente na análise sanguínea do enfermo. Nessa fase podem ser utilizados também os métodos parasitológicos indiretos, por exemplo hemocultura, xenodiagnóstico e Reação de Cadeia de Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chains Reaction*) (AVILA et al., 1993; GOMES et al., 2009).

Tratando-se da fase crônica os métodos usados são os indiretos, como a hemocultura o xenodiagnóstico. A hemocultura, ainda que possua limitações na precisão, detêm uma relevância em isolar cepas causadores de infecções em seres humanos e em animais e para pesquisas de descrição bioquímica e imunológica do parasita. Se utilizada para diagnóstico, manifesta pouca sensibilidade, com média de 50% de acerto na identificação de casos crônicos (FERREIRA,1996). O xenodiagnóstico é realizado com ninfas de vetores mantidas em laboratório e nutridas com sangue de aves refratárias infectadas por *T. cruzi*, que são manuseadas diretamente para absorver o sangue do enfermo. São utilizadas cerca de quarenta ninfas separadas em quatro caixas, e depois de sugarem o sangue do doente são colocadas em laboratório com temperaturas a 28°C com aproximadamente 85% de umidade. Depois de um período de um a dois meses, os excrementos e os intestinos dos insetos são avaliados por

microscopia direta para pesquisa de *T. cruzi*. O método apresenta cerca de 50% de exatidão na fase crônica e 85 a 100% na fase aguda (FERREIRA, 1996).

Os testes sorológicos são adotados no diagnóstico da fase crônica e respaldam-se da constatação de imunoglobulinas particulares contra *T. cruzi*, como os ensaios de fixação de complemento, hemaglutinação e imunofluorescência. Esses testes identificam os anticorpos da sorologia convencional (ASC) encaminhados contra componentes citoplasmáticos ou de superfície de *T. cruzi*. Anticorpos de reatividade diferente dos ASC foram verificados em camundongos experimentalmente infectados e nomeados anticorpos líticos ou protetores (AL) (KRETTLI; BRENER 1982).

O soro de pacientes chagásicos em fase crônica detém anticorpos líticos que identificam antígenos existentes somente na superfície de tripomastigotas viáveis. Esses anticorpos são detectados através de citometria de fluxo (MARTINS-FILHO et al., 1995) ou por teste de lise mediada por complemento (KRETTLI; BRENER, 1982).

Os testes sorológicos são copiosamente usados na doença de Chagas a fim de ratificar ou excluir uma suspeição clínica, para inquéritos soroepidemiológicos, apurar doadores em bancos de sangue, para fins sociais na seleção de funcionários, para acompanhamento da terapêutica parasitária. O resultado do teste sorológico é influenciado por fatores como a preponderância da enfermidade, sinalizada por exames clínicos e dados epidemiológicos, a efetividade e a especificidade do teste. Vale sublinhar que o *T. cruzi* detém grande complexidade antigênica, influenciando diretamente a resposta imunológica do hospedeiro, levando diversos pesquisadores a buscarem epítopos antigênicos altamente sensíveis e específicos, por meio da biologia molecular e síntese de peptídeos, que sejam eficientes para a averiguação de anticorpos, quando estabilizados a estruturas inertes, ou para o estudo de anticorpos monoclonais. Estudos fundamentados na imunoprecipitação de antígenos proteicos assinalados com elementos radioativos e eletroforese tem proporcionado resultados extremamente específicos e exatos, criando oportunidade de análise sobre a constituição imunoquímica do parasita, a procura de um fragmento antigênico capaz de ser utilizado como antígeno padrão para

sistematização de teste comprobatório da infecção chagásica com resultado incerto (FERREIRA,1996).

#### 4.4.1 Diagnósticos parasitológicos diretos

Os diagnósticos parasitológicos diretos consistem em comprovar a presença do parasito no sangue ou em demais fluidos orgânicos e são divididos em parasitológicos diretos e indiretos. No parasitológico direto, o parasito é observado no microscópio óptico e ocorre uma alta percepção na fase inicial da doença, denominada fase aguda e baixa percepção na fase crônica da enfermidade. Os métodos principais aplicados no parasitológico direto são: Creme Leucocitário, Microhematócrito, Gota espessa, Gota de sangue a fresco, Strout e Esfregaço (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

**Creme Leucocitário** consiste em coletar cerca de 5 a 10 ml de sangue através de uma punção venosa com anticoagulante e posteriormente centrifugar por 10 minutos a 1500 rpm. Com o auxílio de uma pipeta, remover a interface (parte branca, entre plasma e hemácia), assentar em uma lâmina e corar pelo método de Walker. Observar em um microscópio óptico a uma objetiva de 100x com óleo de imersão (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

**Microhematócrito** técnica de concentração para elevar o nível de sensibilidade na detecção de *T. cruzi* no decorrer da fase aguda ou congênita da doença de Chagas. Deve-se coletar o sangue do enfermo com EDTA ou heparina e deslocar por capilaridade para um microtubo. Apenas 2/3 do microtubo (75 µl de sangue com anticoagulante) deve ser preenchido, logo após, vedar com massa selante adequada. Centrifugar por cerca de 5 a 10 minutos a 160 gramas (em centrífuga). Fixar o micro capilar em uma lâmina e observar a camada leucocitária (interface entre as camadas de plasma e hemácias) através do microscópio óptico com objetiva de 100x. Outra possibilidade é romper o microtubo na região adjacente ao creme leucocitário para análise entre lâmina e lamínula com aumento de 400x, todavia é necessária muita cautela neste procedimento e, portanto, impossibilitar

a contaminação acidental. O parasito é notado devido à sua movimentação rápida (BRASIL, 2004a, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

**Gota espessa:** nessa técnica gota espessa, a visibilidade dos parasitas é mais notória comparado ao exame de sangue a fresco. São depositadas duas ou três gotas de sangue (em torno de 25  $\mu$ l) em 1 cm<sup>3</sup> de uma lâmina, construir um quadrado manipulando a ponta de outra lâmina, as hemácias são lisadas e a lâmina é ruborizada pelo método de Giemsa. Em um local apropriado em temperatura ambiente, aguardar a lâmina secar para principiar a pigmentação empregando o método de Walker (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011). A análise é desempenhada com a assessoria da objetiva de imersão, buscando localizar os parasitas em todos os campos da lâmina (LUQUETTI; RASSI, 2000).

**Gota de sangue à fresco:** busca do parasito no sangue venoso (heparinizado) ou sangue periférico (punção digital). Posiciona-se uma gota de sangue entre lâmina e lamínula (20 x 20 mm) e averigua no microscópio com aumento de 400 vezes, averiguando 200 campos por lâmina. Os parasitos são capazes de serem visualizados devido aos deslocamentos rápidos entre as hemácias. Perante a suspeita clínica, caso a primeira averiguação dê negativo, é recomendado refazê-lo por três ou quatro vezes ao dia, no decorrer de vários dias, aumentando a probabilidade de localizar o parasito no sangue (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

**Método de Strout:** método que visa a aglutinação de parasitas no sedimento com o intuito de amplificar a sensibilidade para percepção de *T. cruzi*. Colher de 5 a 10 ml de sangue através de punção venosa, sem anticoagulante, deixar coagular, extrair o soro e centrifuga-lo por 3 minutos, retirar o sobrenadante, centrifugar mais uma vez por 10 minutos. Descartar o sobrenadante, acrescentar 5  $\mu$ l de sedimento entre lâmina e lamínula e verificar no microscópio óptico com objetiva de 40x (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011). Os métodos que empregam coloração possibilitam distinguir entre *T. cruzi* e *T. rangeli*, em áreas em que as infecções coexistem. Existem outros exames laboratoriais, todavia são menos utilizados devido ao seu alto custo, por exemplo a técnica do QBC (Quantitative

Buffy Coat) que se fundamenta na acumulação de parasitos associado a ácidos nucleicos do parasito pelo fluorocromo (Laranja de Acridina), ou também o Método de Concentração de Ficoll-Hypaque que fundamenta-se no exame do parasito na interface entre o plasma e o Ficoll (BRASIL, 2004a, 2009; DIAS; MACEDO, 2005; JUNQUEIRA et al., 2011; LUQUETTI; RASSI, 2000). Ao comparar com outras técnicas de concentração, este método ostenta uma sensibilidade superior, apresenta cerca de 96,2% de positividade nos casos agudos em humanos. A Organização Mundial de Saúde tem proposto uma modificação do método, em que o sangue é coletado em tubo capilar, centrifugado e posteriormente a interface entre a camada de leucócitos e as hemácias é coletada e inspecionadas ao microscópio óptico (LUQUETTI; RASSI, 2000).

**Esfregaço:** em virtude da baixa sensibilidade comparado com as demais técnicas parasitológicas, este método é raramente aplicado na rotina laboratorial. É especialmente recomendado para o conhecimento morfológico dos tripanossomas observados no exame de sangue fresco e/ou gota espessa a fim de discernir a espécie. Os corantes operados nesse método são o Giemsa e Leishman (RASSI, 1992).

#### **4.4.2 Diagnósticos parasitológicos indiretos**

Os métodos parasitológicos indiretos são aplicados na fase crônica da doença, em que há baixa quantidade de parasito circulante no sangue, portanto os métodos parasitológicos diretos são pouco confiáveis. O mais habitual é o xenodiagnóstico, pode ser tanto direto quanto indireto. Sua sensibilidade varia entre 13% e 50% em infectados na fase crônica. No xenodiagnóstico direto são utilizados quarenta exemplares de triatomíneos, subdivididos em quatro caixas. Tais caixas são tampadas com um tecido fino e aplicadas diretamente sobre a pele do enfermo para alimentar os triatomíneos. Posterior a alimentação sanguínea, as ninfas que apresentam o abdome distendido são selecionadas, após cerca de quarenta e cinco a sessenta dias, o exame deverá ser realizado.

(GOMES, 2017).

**Xenodiagnóstico indireto:** os triatomíneos consomem o sangue recorrendo a uma mamadeira de vidro revestidas por uma membrana natural ou artificial, possibilitando que o inseto extraia o sangue. O sangue é aquecido a 37°C, possibilitando a atração do triatomíneo através do calor. Essa técnica reprime a reação de hipersensibilidade à mordida do inseto (JUNQUEIRA et al., 2011; LUQUETTI; RASSI, 2000). O exame de sangue a fresco é um procedimento extremamente aplicado durante a fase aguda, em que uma gota de sangue (comumente da polpa digital) é apurada e analisada em microscópio óptico com aumento de 400X. Os campos da lâmina devem ser todos analisados, com o fito de possibilitar e evidenciar a existência do parasita (GOMES, 1996).

**Hemocultura:** Há uma vasta diversidade de meios de cultura em que *T. cruzi* é capaz de multiplicar-se excessivamente, por exemplo em meios difásicos com base de ágar sangue (NNN) e outros. Meios líquidos como o LIT ("*liver infusion tryotose*"), BHI ("*barin heart infusion*") e o meio Waren's são utilizados também. Tal método não foi comumente aplicada por vários anos, porque consistia em um método de baixa sensibilidade. Alterações na técnica, a título de exemplo, a coleta de um volume maior de sangue, desenvolvimento do "creme" leucocitário, extensão do período de cultivo e efetuação de hemocultura seriada majoraram a sensibilidade para cerca de 94% (LUZ et al., 1994).

**Reação em Cadeia de Polimerase (PCR):** esta técnica consiste em ampliar por meio da reação em cadeia da polimerase, sequências de DNA em sequências específicas do parasita existente em tecidos e/ou no sangue periférico de humanos ou animais infectados por *T. cruzi*. Depois de coletar o sangue, o DNA total é extraído e amplificado aplicando-se iniciadores característicos estabelecidos previamente (SANCHEZ et al., 2005). A técnica de PCR é aplicada também em tempo real permitindo a quantificação das sequências de DNA do parasito ampliadas (DUFFY et al., 2009). O uso do método da PCR vem revelando-se promissor na aferição do nível de parasitemia dos infectados em fase crônica



submetidos ao tratamento com fármacos (BRITTO et al., 2001; ZALUNTAY et al., 2004; DUFFY et al., 2009).

#### 4.4.3 Métodos imunológicos

Os métodos imunológicos são de suma relevância para o diagnóstico clínico da doença de Chagas, principalmente na fase crônica da doença. Os testes imunológicos concedem uma execução simples e fácil, além apresentar os resultados rapidamente, diferente de outros métodos parasitológicos. Tais testes baseiam-se especialmente na existência de IgG e IgM específicos, que passam a aparecer na segunda ou terceira semana posterior a infecção e conservam-se detectáveis durante toda a fase crônica (GOMES, 2017).

Ainda que os testes imunológicos apresentem alta sensibilidade, é corriqueira a observação de adversidades de especificidade em virtude de reações cruzadas com antígenos de distintos parasitas, mormente com os do gênero *Leishmania*. À vista disso, é preceito da Organização Mundial de Saúde a compulsoriedade de consonância em pelo menos dois de três testes imunológicos efetuados nas mesmas amostras a fim de estabelecer a existência de anticorpos anti-*T. cruzi*. Outra dúvida relacionada aos testes sorológicos é o fato de eles constatarem apenas a presença de anticorpos e não a existência do próprio parasita. Esta é uma significativa consideração particularmente na predileção de testes de monitoramento de pessoas sujeitas a procedimentos quimioterápicos (GOMES, 2017).

**Reação de Fixação de Complemento (RFC):** este experimento fundamenta-se na interatividade entre antígenos de *T. cruzi* e anticorpos do soro de enfermos chagásicos, sucedida pela fixação do terceiro componente do sistema complemento (C3), ocasionando a construção da C3 convertase (C3Bb). O soro a ser experimentado é inativado pela temperatura, dissolvido em série e acrescido a uma placa de microtitulação preliminarmente sensibilizada com antígenos de *T. cruzi*. Caso o soro apresente anticorpos, sucederá a geração de imunocomplexos.

Em seguida é incorporada em cada poço uma matriz de complemento usualmente oriundo de cobaia ou coelho. O passo subsequente é a junção em agrupamento de hemácias de carneiro e anticorpos contra estas células (sistema indicador ou hemolítico). Na hipótese de haver complemento livre no meio, as hemácias serão lisadas, todavia se o complemento estiver conectado aos imunocomplexos não acontecerá a hemólise e a reação será julgada como positiva para *T. cruzi*. Refere-se a uma técnica muito dispendiosa, abrangendo múltiplas etapas, índices de especificidade e sensibilidade baixos em analogia aos demais testes sorológicos, não sendo mais aplicada (GADELHA et al., 2003).

**Hemaglutinação:** corresponde a uma reação extremamente simples, mais acelerada e sensível comparada ao teste de fixação de complemento, na constatação de anticorpos anti-*T. cruzi* no soro de pacientes infectados. Fundamenta-se na aglutinação de hemácias de carneiro, revestidas de antígenos citoplasmáticos de *T. cruzi* em contato com soro que possuam anticorpos para este parasita (FUCHS et al., 1980). Com a presença de anticorpos anti-antígenos de *T. cruzi*, eles criarão ligações entre as hemácias, promovendo uma interação com os antígenos na sua superfície. Assim, visualmente sucederá a constituição de um manto nas placas de microtitulação. Devido à baixa despesa, nitidez dos resultados e facilidade de execução tem sido bastante aplicada em situações do cotidiano. Todavia, apesar deste método de teste apresentar positividade alta, são notadas reações cruzadas com outros parasitas, sobretudo leishmaniose. Em geral, o mais habitual é observar títulos altos (superiores a 128), nos primeiros meses de infecção, sendo possível perdurar nestes níveis por vários anos. Em casos em que a infecção é recente (entre 30 e 45 dias), a hemaglutinação pode apresentar resultados negativos (GADELHA et al., 2003).

**Imunofluorescência indireta:** no decorrer de três décadas esta reação vem sendo extremamente utilizada no diagnóstico laboratorial da doença de Chagas. O antígeno é apresentado com formas epimastigotas de *T. cruzi*, são colhidas da cultura em meio LIT em fase considerável de desenvolvimento, lavados e

agregados em uma solução de formol, paraformaldeído e/ou liofilizado. Os anticorpos do soro de infectados são posicionados sobre uma lâmina com antígenos de *T. cruzi*. Tais anticorpos anti- *T. cruzi* são manifestados devido a aplicação de anticorpos anti-imunoglobulina (Ig) humana associados a fluoresceína, e analisados em microscópio de fluorescência. A vasta aplicação deste método é consequência mormente à algumas vantagens: relativa simplicidade de alcançar reações padronizadas, resultados regulares, elevada sensibilidade, e a possibilidade de processamento paralelo a um imenso número de protótipos. Contudo, a desvantagem predominante é que a leitura é abstrata em casos de níveis baixos de anticorpos, sucedendo uma pequena porcentagem de reações cruzadas, aproximadamente 0,1-1% (FERREIRA & ÁVILA, 2001).

**ELISA:** esta técnica baseia-se em revelar anticorpos contra o parasita utilizando um segundo anticorpo, denominado anti-imunoglobulina humana elaborado em animais de laboratório, ligados a enzimas, que em meio de substratos específicos originam produtos coloridos, cuja quantificação é composta espectrofotometricamente (VOLLER, 1975). Tal técnica proporciona elevada sensibilidade, emprego de quantidades baixas de soro, processamento sincrônico de diversas amostras e por fim, simples utilização em trabalhos executados em campo. Uma das principais adversidades neste método é a existência de reações falso-positivas, em que o valor da densidade óptica observada no espectrofotômetro fica muito adjunto a linha de corte entre a amostra negativa e positiva (GADELHA et al., 2003).

**Western Blot:** o método consiste em o antígeno de *T. cruzi* ser resignado à eletroforese em gel de poliacrilamida, para resolução das proteínas em acordo com o critério de massa molecular. Posteriormente, deslocamento do material fracionado em gel para membranas de nitrocelulose, prossegue-se como na técnica da reação antígeno-anticorpo análogo a metodologia ELISA. Os soros são posicionados sobre as fitas de nitrocelulose e em situações em que há uma reação positiva, sucederá o aparecimento de bandas características (MORGADO et al., 1989).

**Citometria de Fluxo:** MARTINS-FILHO et al., (1995) sugere a aplicação do método para a detecção de anticorpos específicos do soro de enfermos chagásicos relacionados à antígenos de membrana de formas tripomastigotas com vida, com o intuito de ser capaz de analisar a eficácia da quimioterapia nestes pacientes. A metodologia apresentou-se bem mais sensível e precisa no que concerne ao teste de lise mediada por complemento. Os produtos dessa pesquisa enfatizam ainda mais a correlação entre a existência de anticorpos conectados à membrana do parasita e a existência de infecção ativa. Existem variações mais atuais da técnica e são bastante empregadas no diagnóstico da doença de Chagas (MARTINS-FILHO et al., 2002).

Vale sublinhar que na fase crônica da doença o diagnóstico parasitológico direto passa a ser ineficiente devido à ausência de parasitemia, portanto, são pertinentes os métodos parasitológicos indiretos (xenodiagnóstico ou hemocultura), entretanto, possuem baixa sensibilidade (20-50%). Desta forma, o diagnóstico na fase crônica é exclusivamente sorológico e precisa ser realizado aplicando-se dois testes de princípios metodológicos distintos: um teste que dispõe de grande sensibilidade, por exemplo o ELISA fazendo uso do antígeno total ou fragmentos semi-purificadas do parasito, ou a Imunofluorescência, concomitante a outro de grande especificidade, como o ELISA empregando antígenos recombinantes intrínseco de *T. cruzi*.

#### **4.4.4 Proposta de novo método de diagnóstico**

A doença de Chagas está associada há várias décadas a populações vulneráveis, majoritariamente rurais, e é marcada pela pobreza e marginalização, contudo essa indiligência e estigma social correlacionado à infecção se expõe como um enorme obstáculo para uma eficaz triagem, diagnóstico, tratamento e controle (FIOCRUZ, 2022).

Uma das adversidades mais comuns referentes à doença de Chagas é que a grande parcela dos infectados não possuem diagnóstico. Devido a quase ausência sintomas e inexistência de um rastreamento específico, é de suma

relevância para saúde pública, sobretudo na América Latina, entretanto não simplesmente nela. Portanto, a Sociedade Interamericana de Cardiologia vem dedicando-se na disseminação e construção de políticas públicas acerca de Chagas em colaboração com as diversas sociedades nacionais (FIOCRUZ, 2022).

Após anos de pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico, Anvisa ratifica primeiro kit para diagnóstico molecular da doença de Chagas. Denominado como Kit NAT Chagas (*Nucleic Acid Test for Chagas Disease*) engloba todos os compostos imprescindíveis para o reconhecimento do DNA do *Trypanosoma cruzi*. A autorização simboliza um marco para o amparo das pessoas acometidas pela doença de Chagas no país e outros países endêmicos. O registro é uma das condições para que o teste possa ser introduzido no Sistema Único de Saúde (SUS) (FIOCRUZ, 2022).

No ano de 2012 dentro da Rede de insumos para diagnóstico do Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para Saúde (PDTIS) concomitante ao Programa de Pesquisa Translacional em doença de Chagas da Fiocruz (Fio-Chagas) iniciou-se o desenvolvimento do Kit NAT Chagas como produto de outras pesquisas científicas pioneiras, contando também com o desenvolvimento tecnológico da Fiocruz, que desde os anos 80 investigam acerca da variabilidade genética de *T. cruzi* (FIOCRUZ, 2022).

Nos testes realizados, o Kit NAT Chagas demonstrou alta sensibilidade, e apto a verificar a existência de material genético correspondente a somente dez por cento do DNA do parasito na amostragem. A performance foi a mesma da análise molecular desempenhada em centros de referência. O Kit será empregue também no monitoramento terapêutico com o intuito de constatar falhas (Fiocruz, 2022).

O fato de ser uma inovação brasileira e anular a necessidade de adquirir insumos importados, conseqüentemente abate os custos dos processos de teste. Com a inexistência de um kit comercial, o diagnóstico molecular só era viável em laboratórios de pesquisa, os métodos “*in house*” dependem de reagentes

importados. Além de contribuir ao facilitar a execução do exame, o kit apresenta credibilidade nos resultados; ele possibilita que qualquer pessoa instruída seja capaz de aplicar o teste e atingir o mesmo nível de resultado encontrado por cientistas em laboratórios de referência, o que simboliza descentralizar o diagnóstico e diminuir o tempo de espera pelos resultados, ademais significa padronizar os testes aplicados por diferentes centros. Caso seja distribuído em locais em que se identifica maior incidência da moléstia, os infectados terão a possibilidade de receber o tratamento prematuramente, outrossim, dispõe do potencial de auxiliar no acompanhamento de enfermos que necessitam de transplante de coração em virtude da doença de Chagas crônica (FIOCRUZ, 2022).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) aconselha a triagem universal de Chagas para gestantes, averiguação do parasito em recém-nascidos ou análise sorológica após os sete meses de idade, caso positivado é uma indicação formal de tratamento etiológico, há cura em 100% dos casos. É aconselhado remediar as mães depois da concepção, diagnosticar e aplicar tratamento nos demais filhos de mulheres que obtiveram resultados positivos. Todavia, lamentavelmente, não são todas as progenitoras passam por consultas ou testam seus filhos a fim de minimizar a probabilidade de transmissão vertical. Por conseguinte, o Kit NAT Chagas será um dos métodos revolucionários para o diagnóstico em bebês. Com as metodologias contemporâneas só é possível obter um diagnóstico no fim dos primeiros meses de vida dos recém-nascidos. Devido ao fato de que a maioria das famílias afetadas pela doença residem em áreas com excesso acesso aos serviços de saúde, em vários dos casos não há retorno para a realização do diagnóstico (FIOCRUZ, 2022).

A expectativa é de que o Kit NAT Chagas seja capaz de promover uma transformação no cenário hodierno além de contribuir para uma terapêutica precoce em bebês, conseqüentemente prevenindo problemas crônicos. Outra utilidade nas pesquisas será o de monitorar terapias, com o fito de identificar possíveis falhas terapêuticas (FIOCRUZ, 2022).

A integração do método dependerá também da aferição de custo e

benefício pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS e de deliberação final do Ministério da Saúde.

## 5. CONCLUSÃO

A descrição do pesquisador Carlos Chagas, precedeu a diversos estudos que viabilizaram reconhecer e controlar a doença, não exclusivamente no Brasil, mas também nas principais regiões endêmicas do continente americano.

Apesar da doença de Chagas ser considerada uma das mais importantes descrições, em virtude de sua importância social, não dispõem de investimentos em vacinas, bem como as demais Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), o fator determinante disso é que afeta majoritariamente a população miserável, negligenciada. Ademais, existem vários entraves no que tange ao diagnóstico e a terapêutica, o que é evidenciado em números estarrecedores: somente um a cada dez pacientes possuem acesso aos diagnósticos e, desse número, os que de fato chegam a ser tratados representam menos de um por cento dos infectados.

É conhecido que a doença possui múltiplas maneiras de propagação (transfusional, vetorial, transmissão oral, congênita, acidentes laboratoriais, entre outros modos de transmissão), porém, áreas em que exista um hospedeiro intermediário seguem sendo a fonte principal de infecção por *T. cruzi* no país, pois a forma predominante de infecção é a vetorial.

Detendo tais informações, os avanços nos métodos de prevenção da doença começaram a surgir, mormente no combate aos triatomíneos, vetores da doença. Com projetos de ação em regiões endêmicas, foi possível atenuar a atuação dos triatomíneos nas moradias e em toda a área; foi necessário também conscientizar os cidadãos a fim de garantir que o processo profilático tivesse um caráter contínuo. Devido a essas condutas, a doença de Chagas, endêmica em determinadas regiões do país, atualmente é bem contida em locais adjacentes às zonas urbanas, reputados como controlados. Entretanto, tratando-se de áreas rurais, em que os moradores são majoritariamente desafortunados, a enfermidade

continua sendo um impasse preocupante, que está sujeita a políticas públicas que foram aplicadas em zonas urbanas para a contenção da doença.

São vários os métodos de diagnóstico da doença de Chagas, podem ser na fase aguda ou crônica, diretos ou indiretos, dessa maneira descomplicando o diagnóstico e um possível método efetivo de tratamento da infecção. Os métodos têm sido aperfeiçoados ao longo das décadas, conseqüentemente apresentando resultados mais precisos. Um dos imbróglios referentes a eles é o custo-benefício, em que os métodos mais eficazes e com maior precisão são mais onerosos, e, por conseguinte, os métodos convencionais de diagnósticos são empregados por serem mais econômicos, contudo, nem sempre extremamente eficazes.

Um dos propósitos da OMS era combater o vetor da doença (OMS, 2020). Indubitavelmente é uma maneira palpável ao analisar os números dos pacientes no decorrer dos anos, entretanto, enquanto não houver métodos mais precisos e acessíveis de diagnóstico da doença, conscientização da população, investimento governamental e tratamento adequado, muito pouco será modificado na vida daqueles que coexistem com o parasita e pessoas infectadas por ele.

Em síntese, de acordo com a literatura consultada, é essencial o desenvolvimento de fármacos, assim como a aplicação de métodos diagnósticos. Deste modo, este trabalho traz dados sobre a história de uma nosologia que faz parte do cotidiano e memória do Brasil, o país onde nasceu e viveu Carlos Chagas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILLÓN, Jorge Ernesto Grazón. Avaliação dos fatores epidemiológicos na transmissão vetorial do *Trypanosoma cruzi* e sua correlação com a parasitemia chagásica humana, **Editora Universidade de Brasília**, Brasília, D.F.1993.

ALMEIDA, I. C.; FERGUSON, M. A. J.; SCHENKMAN, S.; TRAVASSOS, L. R. Lytic anti- $\alpha$ -galactosyl antibodies from patients with chronic Chagas' disease recognize novel O-linked oligosaccharides on mucin-like glycosyl-phosphatidylinositol anchored glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. **Biochemical Journal**, v. 304, p. 793-802, 1994.

ALVES, R. M.; THOMAS R. P.; Almeida E. A.; WANDERLEY J. da S. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 6, p. 622-628, Dec. 2009.

ANSA-ADDO, E.; INAL, J. T. *Trypanosoma cruzi* interference with host cell membrane integrity triggers the release of Plasma Membrane-derived Vesicles: A mechanism for entry into mammalian cells. **The Journal of Immunology**, v. 184, 137.1, 2010.

ARGOLO, A. M., FELIX, M., PACHECO, R., COSTA, J. Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil. Rio de Janeiro: **Imperial Novo Milênio**. 2008.

AVILA, H.; BORGES-PEREIRA, J.; THIEMANN, O.; DE PAIVA, E.; DEGRAVE, W.; MOREL, C. M.; SIMPSON, L. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, p. 2421-2426, 1993.

BONET, C.; BRANCO, T. P.; LARRUBIA, A. F. G.; TEIXEIRA, C. O.; TEIXEIRA, M. A. B; CARVALHAL, S. S. Correlação Anatomoclínica: caso 1/03 - Homem, 27 anos, com sorologia reagente para doença de Chagas e antecedente de febre reumática há 11 anos (Pontifícia Universidade Católica - Campinas, SP). **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 80, n. 2, p. 220-223, 2003.

BRAGA, J.V.; SOARES, R.D.; COSTA, R.A.; SOARES, E.R. Aspectos clínicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca cle. Research Support, Non-U.S. Gov't. **Review pordoença de Chagas**. ArqBrasCardiol, São Paulo, v. 86, n. 4, 2006.

BRASIL. **Portal da Saúde SUS**. Doença de Chagas. Disponível em: portal.saude.gov.br. Disponível em:  
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/doenca-de-chagas>, 2004

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. **Departamento de Gestão e da Regulação do Trabalho em Saúde**. Câmara de Regulação do Trabalho em Saúde. Brasília: MS; 2006.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em Saúde, Vol 38: suplemento III, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SUCAM, Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. **Doença de Chagas, clínica e terapêutica**. Brasília, D.F, 1989. Doença de Chagas. Disponível em:  
[http://www.saude.mg.gov.br/doenca\\_chagas.htm](http://www.saude.mg.gov.br/doenca_chagas.htm)

BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V. 38, suplemento III, p. 1-29, 2005.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Consenso Brasileiro em Doença de Chagas**. 38:1-30. 2005.

BRENER, Z.; ALVARENGA, N. J. Life cycle of Trypanosoma cruzi in the vector. In: **New Approaches in American Trypanosomiasis Research**. Sci Publ, 318. Pan American Health Organization, Washington DC, p. 83-88, 1976.

BRENER, Z. Biology of Trypanosoma cruzi. **Annual Review of Microbiology**, v. 27, p. 347-382, 1973.

BRENER, Z. Immunity to Trypanosoma cruzi. *Advances in Parasitology*, v. 18, p. 247-292, 1980. BRITTO, C.; SILVEIRA, C.; CARDOSO, M. A.; MARQUES,

P.; LUQUETTI, A.;

MACEDO, V.; FERNANDES, O. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 823-826, 2001.

BRITTO, C.; SILVEIRA, C.; CARDOSO, M. A.; MARQUES, P.; LUQUETTI, A.; MACEDO, V.; FERNANDES, O. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 823-826, 2001.

BRODSKYN, C. I.; SILVA, A. M. M.; TAKEHARA, H. A.; MOTA, I. IgG subclasses responsible for immune clearance in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. **Immunology & Cell Biology**, v. 67, p. 343, 1989.

CANÇADO, J Romeu. Doença de Chagas, **Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais**, Belo Horizonte, MG, 1968. p. 5-25.

CAMARGO, M. E. Laboratory diagnosis for seroepidemiology of chagas disease. **An. Congr. Intern. S. Doença de Chagas**, Rio de Janeiro, 1979.

CARCAVALLO, R. U.; SILVA, R.A.; COSTA, B.D.; MENDES, J. Chagas disease vectors in the Americas. Rio de Janeiro: **Fiocruz**, 1999.

CASTRO FILHO, J. & SILVEIRA, A. C. Distribuição da doença de Chagas no Brasil. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, 1984.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 1909.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral dos estudos etiológicos e clínicos. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 3, p. 219-275, 1911.

Chiari E, Galvão LMC. Diagnóstico parasitológico da doença de Chagas. **Editora Fiocruz**, 1997.

CIMERMAM, Benjamim. Parasitologia Humana e seus fundamentos gerais, **Editora Atheneu**, São Paulo, SP, 1999.p.81-110.

Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 1997. 486 p. ISBN.

COSTA, A vigilância da doença de Chagas é possível na Amazônia brasileira: a experiência do Estado do Pará. DEANE, M. P. LENZI, H. L; JANSEN, A. Trypanosoma cruzi: Vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal host, the opossum Didelphies marsupialis. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 79(4):513-515, 1984.

COURA, J.R. Tripanosomose, doença de Chagas. **Cienc. Cult.**, v.55, n.1, p.30-3, 2003.

COURA, José Rodrigues; BORGES-PEREIRA, José. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1-2, p.5-13, jul. 2010.

CUIDA Chagas. Projeto CUIDA Chagas lança website e redes sociais. **Fiocruz**, 2022.

DARIUSH, A. Análise de Custo-Efetividade do Programa de Controle da Doença de Chagas no Brasil: Relatório Final. **Organização Panamericana da Saúde**. Brasília, 1998.

DIAS, J.C.P.; SILVEIRA, A.C.; SCHOFIELD, C.J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. Mem. **Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 5, 2002.

DIAS, J. C. P. Acute Chagas' disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 79, p. 17-26, 1984.

DIAS, J. C. P. Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas Características Bioecológicas, como Agente de Enfermidades Transmitidas por Alimentos. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**. Vol. 39 (4). P. 370-5. jul-ago. 2006.

DIAS, J. C. P. & COURA, J. R. Epidemiologia. In: Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas.Uma Abordagem Prática para o Clínico Geral (J. C. P. Dias & J. R. Coura, org.), pp. 33-66, Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**. 1997.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 165-169, 2001.

DIAS, J. C. P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, supl. 1, p. S13-S22, 2007.

DIAS, J. C. P. Problemas e possibilidades de participação comunitária no controle das grandes endemias no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 14 (Sup. 2): 19-37. 1998.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas. In: MARCONDES, C. B. Doenças transmitidas e causadas por artrópodes. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2009.

DIAS, J. C. P., MACEDO, V. O. Doença de Chagas na Amazônia Brasileira. In: COURA JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias, volume 2. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2005. P. 558-564. Educação em Saúde e Educação em Ciência XI Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências – XI ENPEC Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC – 3 a 6 de julho de 2017.

DUFFY, T.; BISIO, M.; ALTCHER, J.; BURGOS, J. M.; DIEZ, M.; LEVIN, M. J.; FAVALORO, R. R.; FREILIJ, H.; SCHIJMAN, A. G. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 419, 2009.

FALKENBERG et al. Educação em saúde e educação na saúde: conceitos e implicações para a saúde coletiva. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n3/1413-8123-csc-19-03-00847.pdf>.

FARAH, B. F. Educação em serviço, educação continuada, educação permanente em saúde: sinônimas ou diferentes concepções. **Revista APS**, v.6, n.2, p.123-125, jul./dez. 2003.

FERREIRA, A. W & ÁVILA, S.L.M. Diagnóstico Laboratorial. **Editora Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, RJ, 1996.p.144-148.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. **Editora Guanabara Koogan**, 2ª. ed., Rio de

Janeiro, 2001.

FERREIRA, Humberto de Oliveira. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 23, n. 4, p. 209-211, Dec. 1990.

FERREIRA, H.O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.23(4): p. 209-211, out-dez, 1990. DOI: 10.1590/S0037-86821990000400005. FIOCRUZ de Notícias, Saúde e Ciência para todos. Doença de Chagas. Disponível em: <http://www.agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7a-de-chagas>.

FUCHS, A. P.; FIORATTI, V. L.; MELLO, V. A.; BOAINAIN, E. Diagnóstico sorológico na doença de Chagas. Estudo comparativo de diferentes técnicas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 22, p. 242-245, 1980.

GADELHA, A. A. M.; VERÇOSA, A. F. A.; LORENA, V. M. B.; NAKAZAWA, M.; CARVALHO, A. B.; SOUZA, W. V.; FERREIRA, A. G. P.; SILVA, E. D.; KRIEGER, M. A.; GOLDENBERG, S.; GOMES, Y. M. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of recombinant ELISA with conventional ELISA and hemagglutination test. **Vox Sanguinis**, v. 85, p. 165-170, 2003.

GOMES, Y.M. Laboratório de imunoparasitologia. Departamento de Imunologia. Fiocruz, 2017.

GOMES, Y. M. Diagnóstico Etiológico. In: Malta J. (Org). Doença de Chagas. São Paulo: **Editora Savier**, p. 119-132, 1996.

GOMES, Y. M.; LORENA, V. M. B.; LUQUETTI, A. O. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104 supl.1, 2009.

KAMIJI, K.M; OLIVEIRA, R.B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, n.4, p.305-9, Jul-Ago, 2005.

KRETTLI, A. U.; BRENER, Z. Resistance against *Trypanosoma cruzi* associated to anti-living trypomastigote antibodies. **The Journal of Immunology**, v. 128, p. 2009, 1982.

KROPF, S. Medicina Tropical e Ciência Nacional: Carlos Chagas e a descoberta de uma nova tripanossomíase humana. In: Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962 [online]. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, 2009, pp. 51-127. História e Saúde collection. ISBN 978-85- 7541-315-9

LANA, M.; TAFURI, W. L. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: NEVES, D. P. et al. Parasitologia humana. 12. ed. São Paulo, SP. **Atheneu**, 2011.

LANNI, B. M.; MADY, C. A Forma Indeterminada da Doença de Chagas. Mitos vs Fatos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 68, p. 3, 1997.

LA SALUD, Organización Panamericana de. La enfermedad de Chagas y el sistema nervoso, **OMS**, Buenos Aires, 1994.p.5 e 81-83.

LUQUETTI, A. O, 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, pp. 344-348, 2000.

LUZ, Z. M. P.; COUTINHO, M. G.; CANÇADO, J. R.; KRETTLI, A. U. Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, p. 143-148, 1994.

MARTINS-FILHO, A. O; PEREIRA, M. E. S.; CARVALHO, J. F.; CANÇADO, J. R, BRENER, Z. Flow cytometry, a new approach to detect anti-live trypomastigote antibodies and monitor the efficacy of specific treatment in human Chagas disease. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 2, p. 569-573, 1995.

MARTINS-FILHO, A. O.; SANTOS, S. M. E. C.; TEIXEIRA, A.; CORREA-OLIVEIRA, R.; RASSI, A.; LUQUETTI, A. O.; RASSI, G. G.; BRENER, Z. Double-blind study to evaluate flow cytometry analysis of anti-live trypomastigote antibodies for monitoring treatment efficacy in cases of human Chagas' disease.

**Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, p. 1107-1113, 2002.

MORGADO, M. G.; IVO-DOS-SANTOS, J.; PINHO, R. T.; ARGÜELLES, E.; REZENDE, J. M.; GALVÃO-CASTRO, B. Trypanosoma cruzi: identification of specific epimastigote antigens by human immune sera. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 84, p. 309-314, 1989.

MOTA, I.; UMEKITA, L. F. The effect of C3 depletion on the clearance of T. cruzi induced by IgG antibodies. **Immunology Letters**, v. 21, p. 223-226, 1989.

RASSI, A. Clinical features. In: WENDEL, S.; BRENER, Z.; CAMARGO, M. E.; RASSI, A. (Eds). Chagas disease (American Trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo: **Editora Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, p. 81-101, 1992.

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Consulta técnica regional ops/msf sobre organização e estrutura da atenção médica do doente e infectado por trypanosoma cruzi/doença de chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Montevideu, Uruguai, v.38, p. 538-541, dez. 2005.

SANCHEZ, G.; CORONADO, X.; ZULANTAY, I.; APT, W.; GAJARDO, M.; SOLARI, S.; VENEGAS, J. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. **Parasite**, v. 12, p. 353-357, 2005.

SANTOS, J. A. M. Papel do perito no custo-benefício do exame pré-admissional no serviço público. Monografia (Especialização em Perícia Médica). **Programa de Pós Graduação Latu Senso em Perícia Médica da Universidade Gama Filho e Universidade Unimed**, Brasília, 2006.

SCHMUNIS, G. A Tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas. In: Trypanosoma cruzi e doença de Chagas (Z. Brener, A. A. Andrade & M. Barral-Netto, org.), pp. 1-15, Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan Editora**, 1999.

SCHOFIELD, C. J.; DIAS, J. C. P. A cost-benefit analysis of chagas disease control. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, v. 86, n. 3, 1991.



SCIENSES, Division of medical. Tropical Health, a report on a study of needs and resources, **National Academy of Sciences-National Research Council**, Washington, DC, 1994. p.2-8.

SILVEIRA, AC. O manejo da doença de Chagas como problema de saúde pública. In: Silveira AC, editor. La enfermedad de Chagas a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. **Buenos Aires: OPS, Mundo Sano**, 2007.

SILVEIRA, Antonio Carlos. Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, supl. 2, p. S35- S42, 2000.

SOUZA, F. F.; CASTRO-E-SILVA, O.; MARIN-NETO, J. A.; SANKARANKUTTY, A. K.; TEIXEIRA, A. C.; MARTINELLI, A. L.; GASPAR, G. G.; MELO, L.; FIGUEIREDO, J. F.; ROMANO, M. M.; MACIEL, B. C.; PASSOS, A. D.; ROSSI, M. A. Acute chagasic myocardiopathy after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. **Transplantation Proceedings**, v. 40, p. 875-878, 2008.

TEIXEIRA, A. R.; SANTANA, J. M. *Trypanosoma cruzi*: endocytosis and degradation of specific antibodies by parasite forms. **American Journal of Tropical and Medicine Hygiene**, v. 40, n. 2, p. 165-170, 1989.

TEIXEIRA, Antônio. Doença de Chagas e outras doenças por Tripanossomos, **Editora Universidade de Brasília, Brasília, D.F**, 1987.

TOMLINSON, S.; PONTES DE CARVALHO, L. C.; VANDEKERCKHOVE, F.; NUSSENZWEIG, V. Role of sialic acid in the resistance of *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes to complement. **The Journal of Immunology**, v. 153, p. 3141-3147, 1994.

UMEKITA, L. F.; TAKEHARA, H. A.; MOTA, I. Role of the antibody Fc in the immune clearance of *Trypanosoma cruzi*. **Immunology Letters**, v. 17, p. 85-89, 1988.

VINHAES, Márcio C.; DIAS, João Carlos Pinto. Doença de Chagas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 16, supl. 2, p. S7-S12, 2000.

VOLLER, A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. **Lancet**, v. 22, p. 426-428, 1975.

WANDERLEY, J. S. Aspectos médicos trabalhalistas de pacientes chagásicos com vínculo empregatício. **Tese (Doutorado) Programa de Pós Graduação da Universidade Estadual de Campinas**. 85 f. 1998.

WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

ZULANTAY, I.; HONORES, P.; SOLARI, A.; APT, W.; ORTIZ, S.; OSUNA, A.; ROJAS, A.; LÓPEZ, B.; SÁNCHEZ, G. Use of polymerase chain reaction (PCR) and hybridization assays to detect *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic patients treated with itraconazole or allopurinol. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 48, p. 253-257, 2004.