

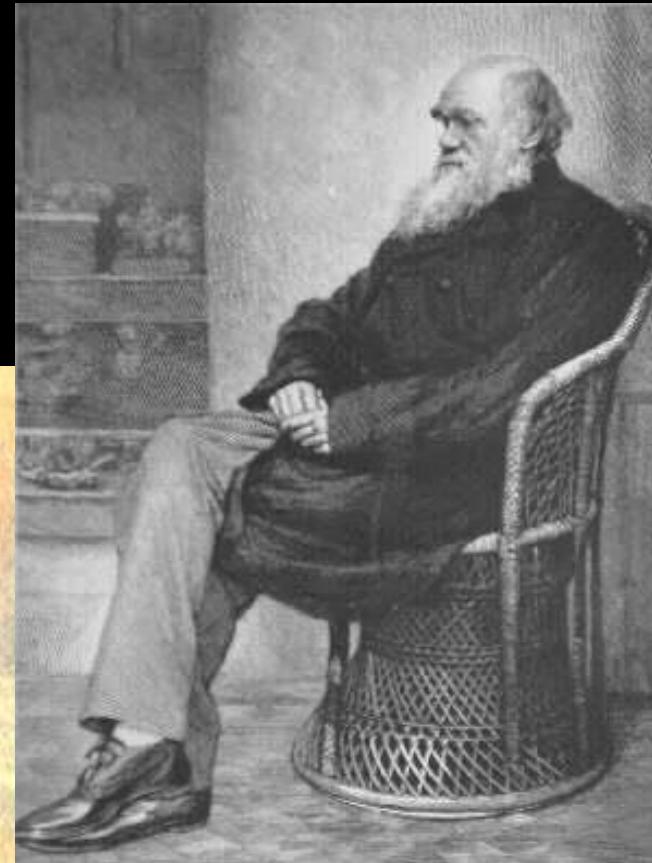
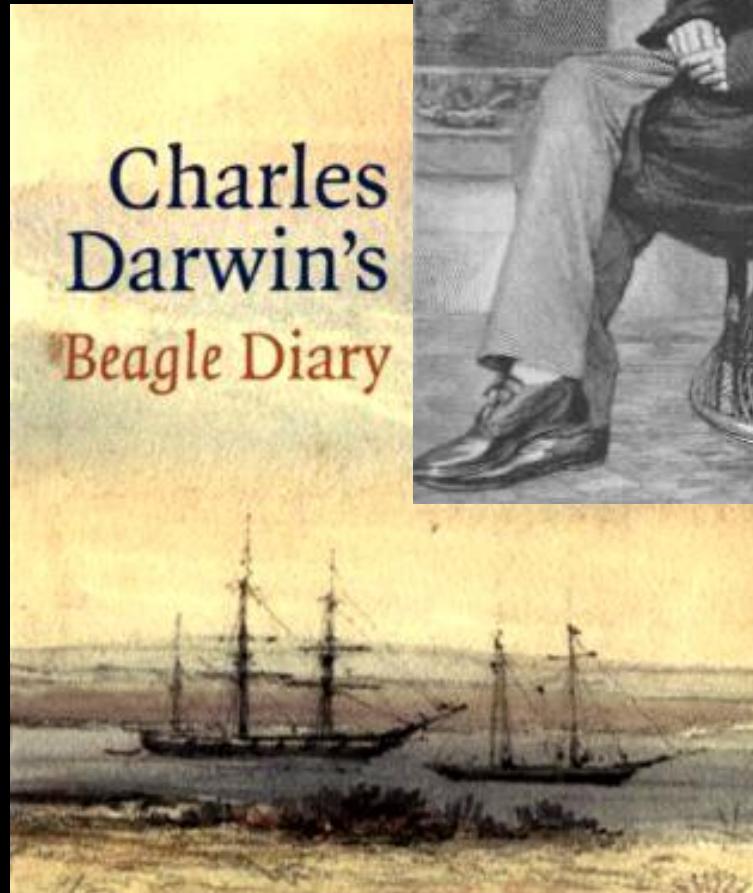
# **Doença de Chagas**



# **Doença de Chagas**

- 1) História**
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica**
- 3) Transmissão**
- 4) Formas Clínicas**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção**

*“At night I experienced an attack of the Benchuca, a species of Reduvius, the great black bug of the Pampas ...”*

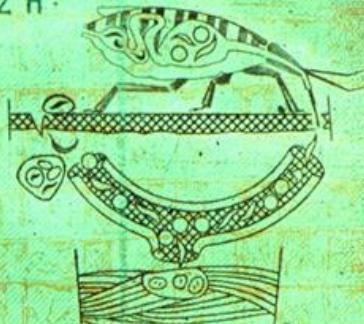


The episode was reported by Darwin in his diaries of the Voyage of the Beagle as occurring in March 1835 to the east of the Andes near Mendoza.

BANCO CENTRAL DO BRASIL

A 1786006562 A

10000



Walter Franco  
PRESIDENTE DO BANCO CENTRAL DO BRASIL

Charles Gobbi  
VICE-PRESIDENTE DO BANCO CENTRAL DO BRASIL

DEUS SEJA LOUVADO

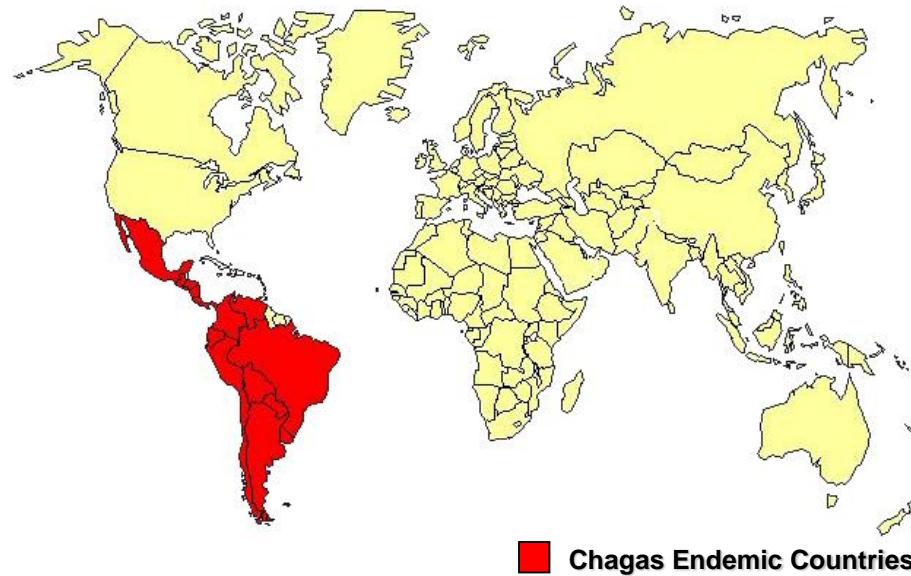
**10000 DEZ MIL CRUZADOS**

A 1786006562 A



# **Doença de Chagas**

- 1) História**
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica**
- 3) Transmissão**
- 4) Formas Clínicas**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção**



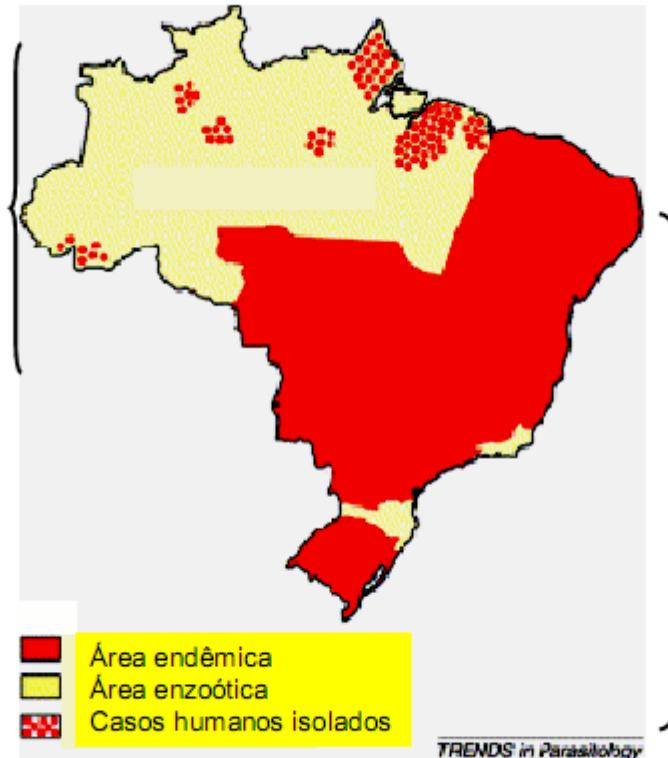
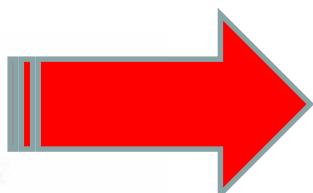
■ Chagas Endemic Countries

- 18 países do continente americano
- 16-18 milhões de indivíduos infectados (100 milhões em áreas de risco)
- 20% - 35% desenvolvem lesões  
no coração, esófago, cólon e/ou sistema nervoso periférico
- 100-200.000 novos casos por ano
- 45.000 mortes/ ano

# Distribuição da Doença de Chagas



Amazônia Legal: vigilância centrada na detecção de casos agudos e surtos



# **Doença de Chagas**

- 1) História**
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica**
- 3) Transmissão**
- 4) Formas Clínicas**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção**

# Gênero Trypanosoma

- Centenas de espécies em todo o mundo.
- Grande variabilidade de hospedeiros vertebrados (mamíferos, aves, répteis, peixes e anfíbios).
- Grande variabilidade de hospedeiros invertebrados (moscas, mosquitos, pulgas, carrapatos).
- Espécie-especificidade ou não.

Espécies de importância médica	
Humana	Veterinária
<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei brucei</i>
<i>T. brucei gambiense</i>	<i>T. evansi</i>
<i>T. brucei rhodesiense</i>	<i>T. vivax</i>
<i>T. rangeli</i>	<i>T. congolense</i>



IMAGES  
in  
OBSTETRIC  
Gynaecology

# Principais vetores

A Doença de Chagas é transmitida por insetos hemípteros hematófagos

**Todos os estágios são hematófagos e transmissores**



*Panstrongylus sp.*



Ninfas do 1º. ao 5º. estágio

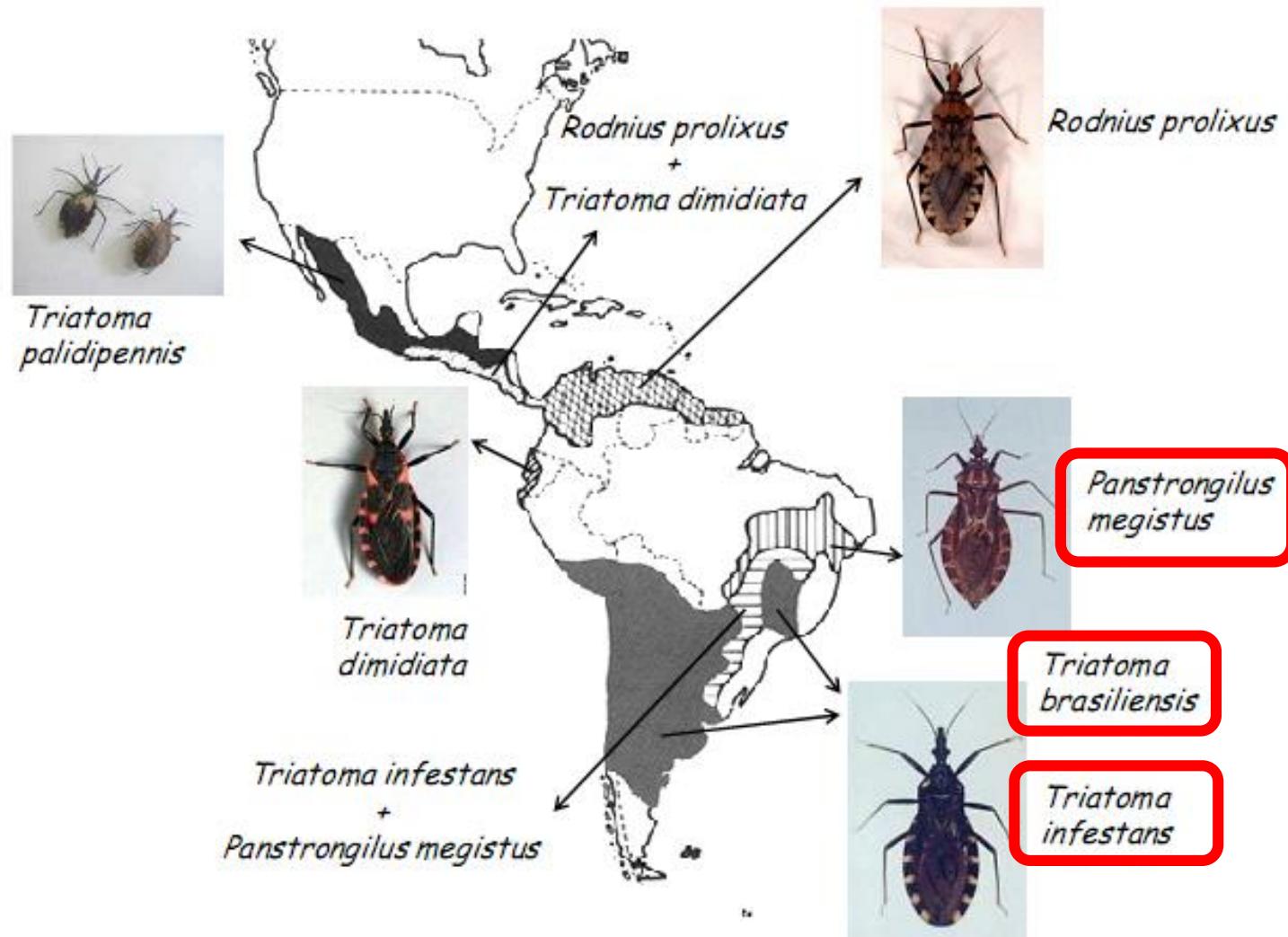


*Rhodnius sp.*

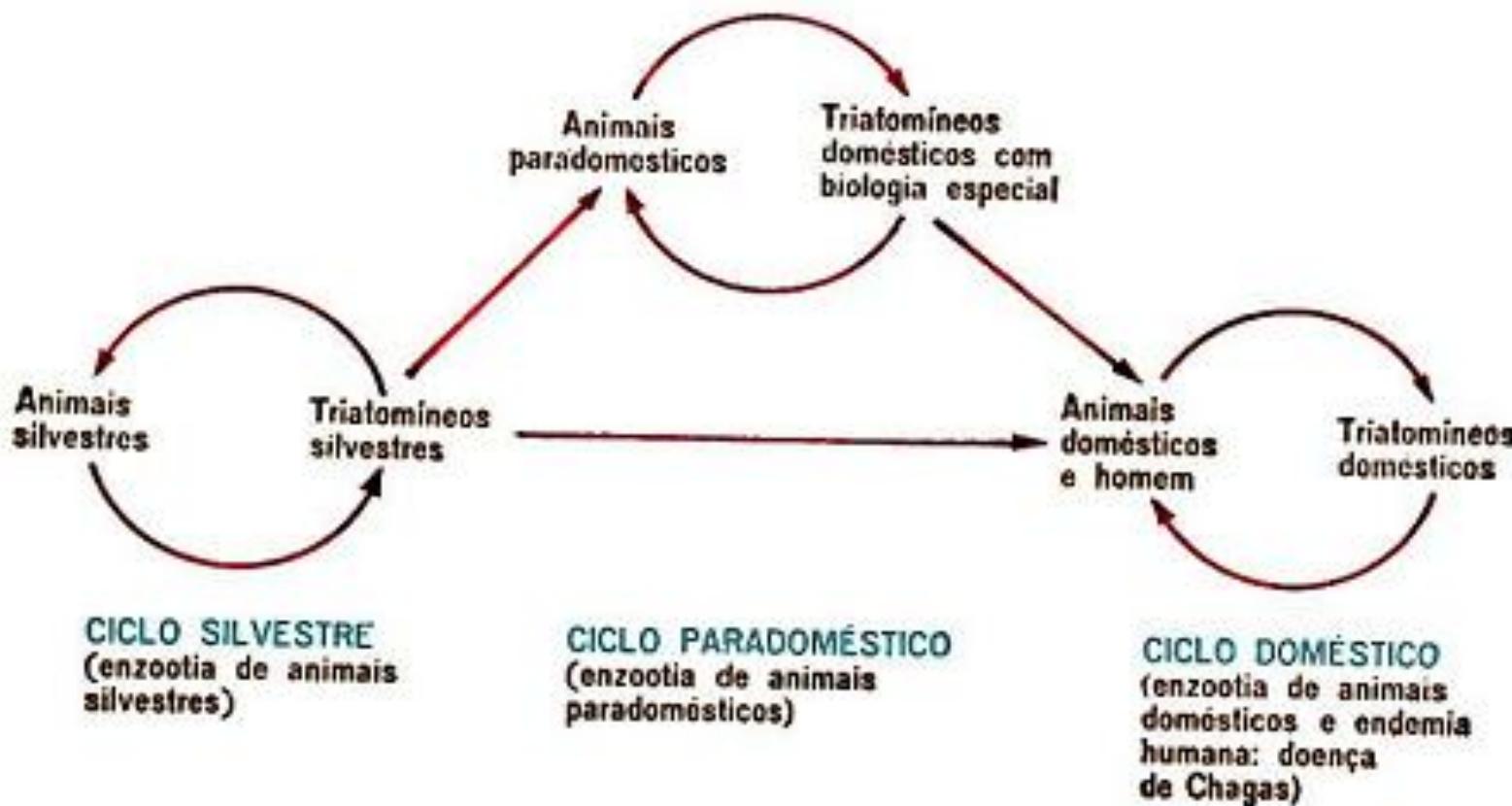


*Triatoma infestans*

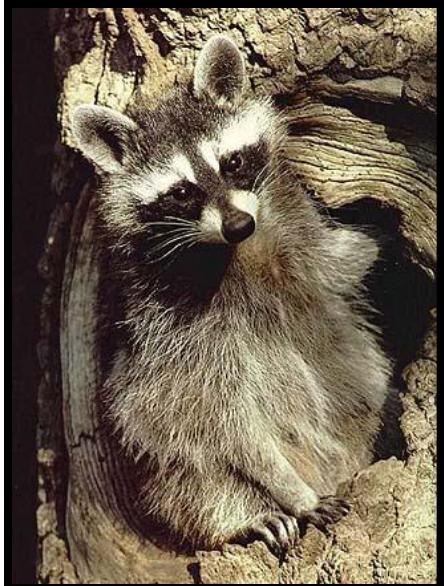
# Distribuição dos vetores mais importantes



# Ciclos de transmissão



# *Trypanosoma cruzi* – Reservatório silvestre



# **Doença de Chagas**

**Inseto vetor**

**Ciclo do *Trypanosoma cruzi***

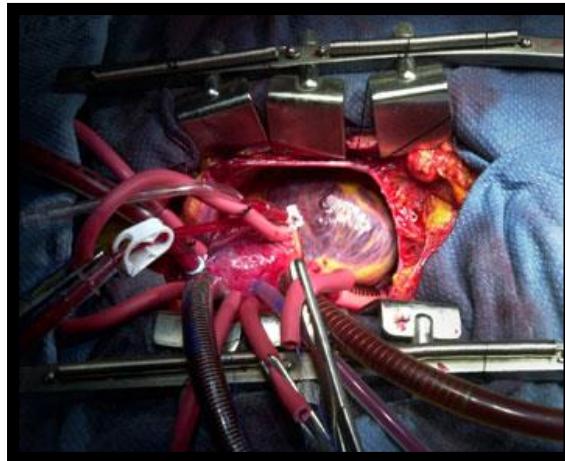




(~80%)

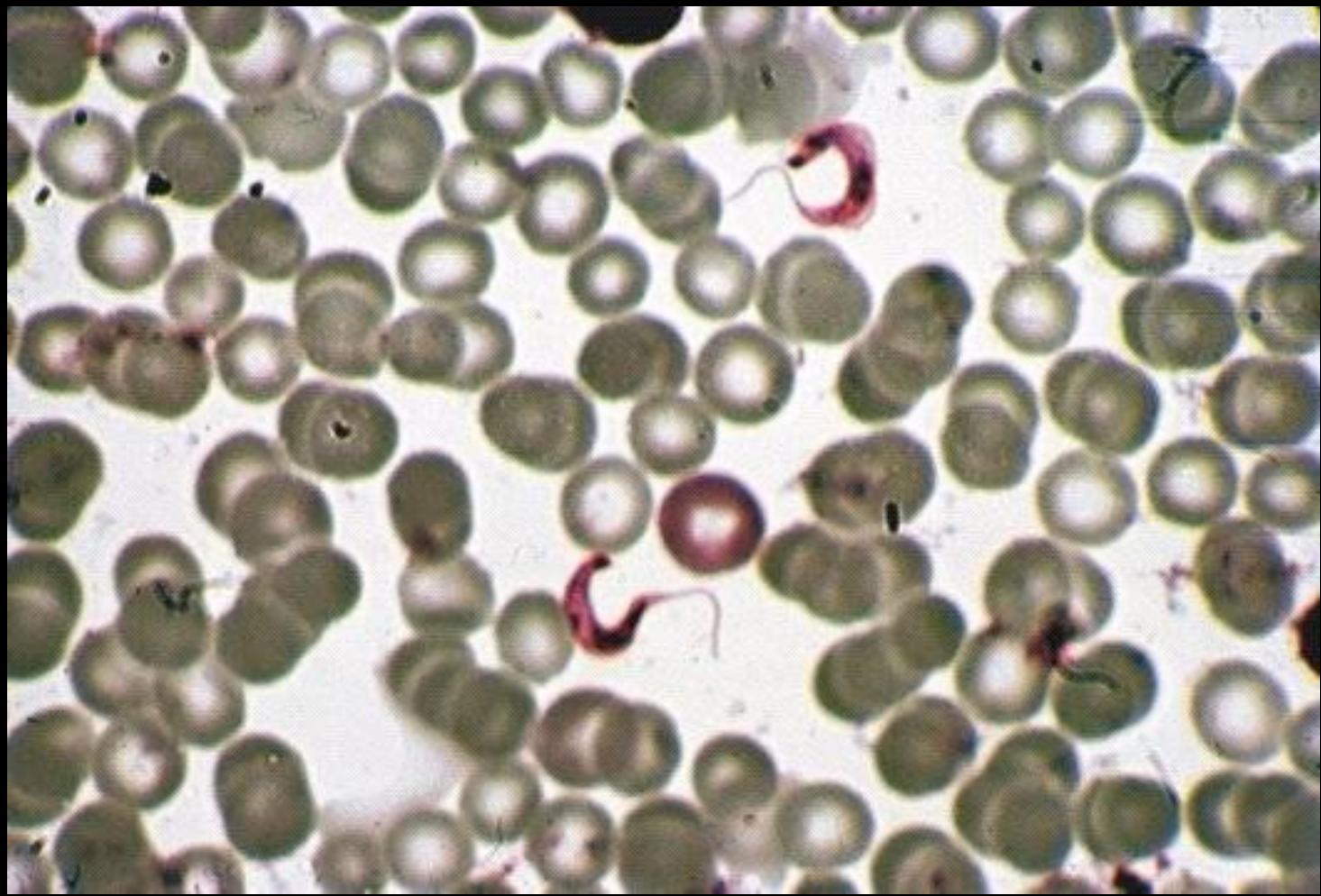


(~16%)

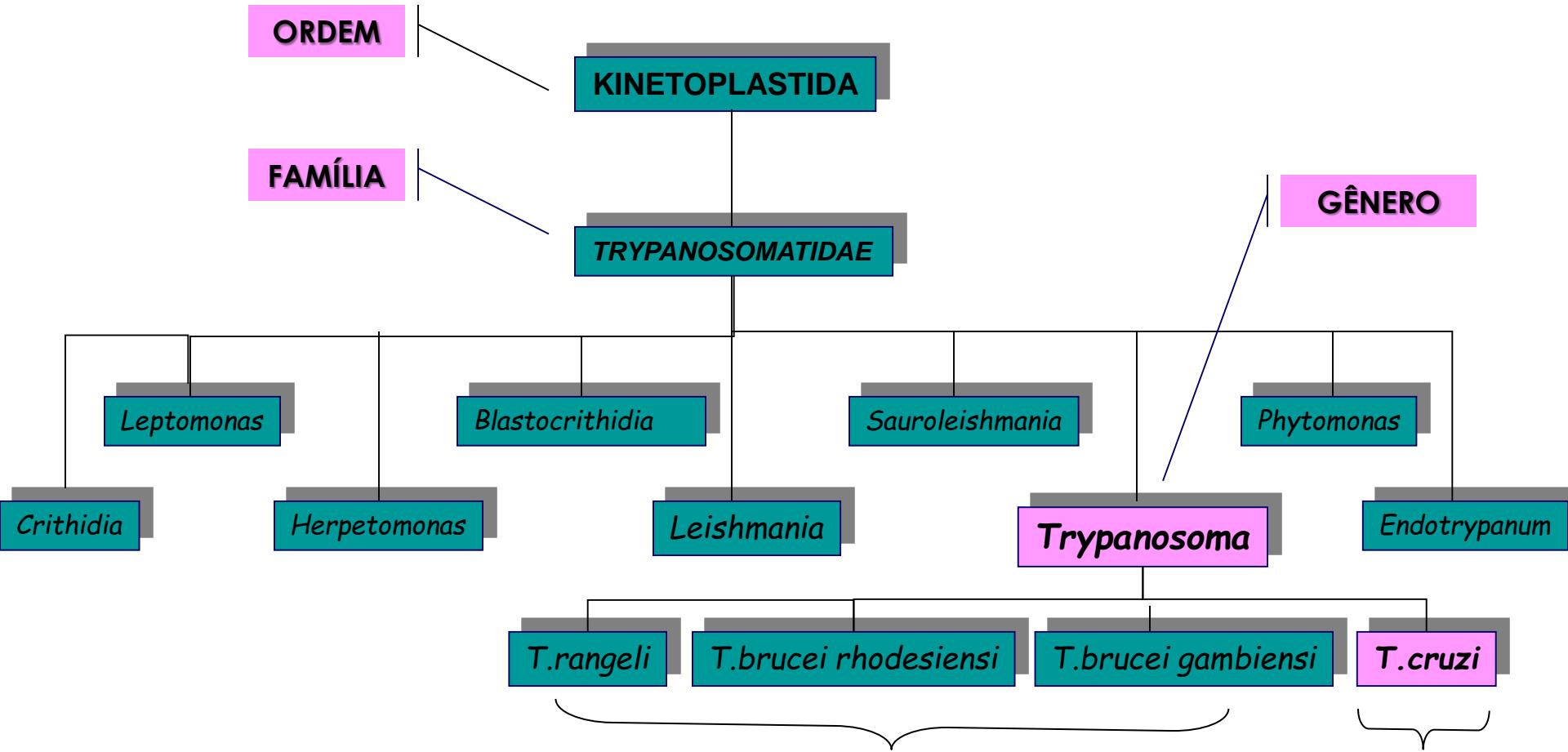


(~1% a 18%)





# Classificação



**Salivaria**

**Stercoraria**

(*T. brucei* sp. - Doença do Sono)

(*T. rangeli* – Infecções assintomática no homem e em animais silvestres e domésticos )

# Classificação de acordo com sua transmissão

- Dois grupos:
  - ✓ Estercorários: os parasitas desenvolvem-se na porção anterior do inseto vetor e são transmitidos nas fezes
    - Ex.: *T. cruzi* (Doença de Chagas)

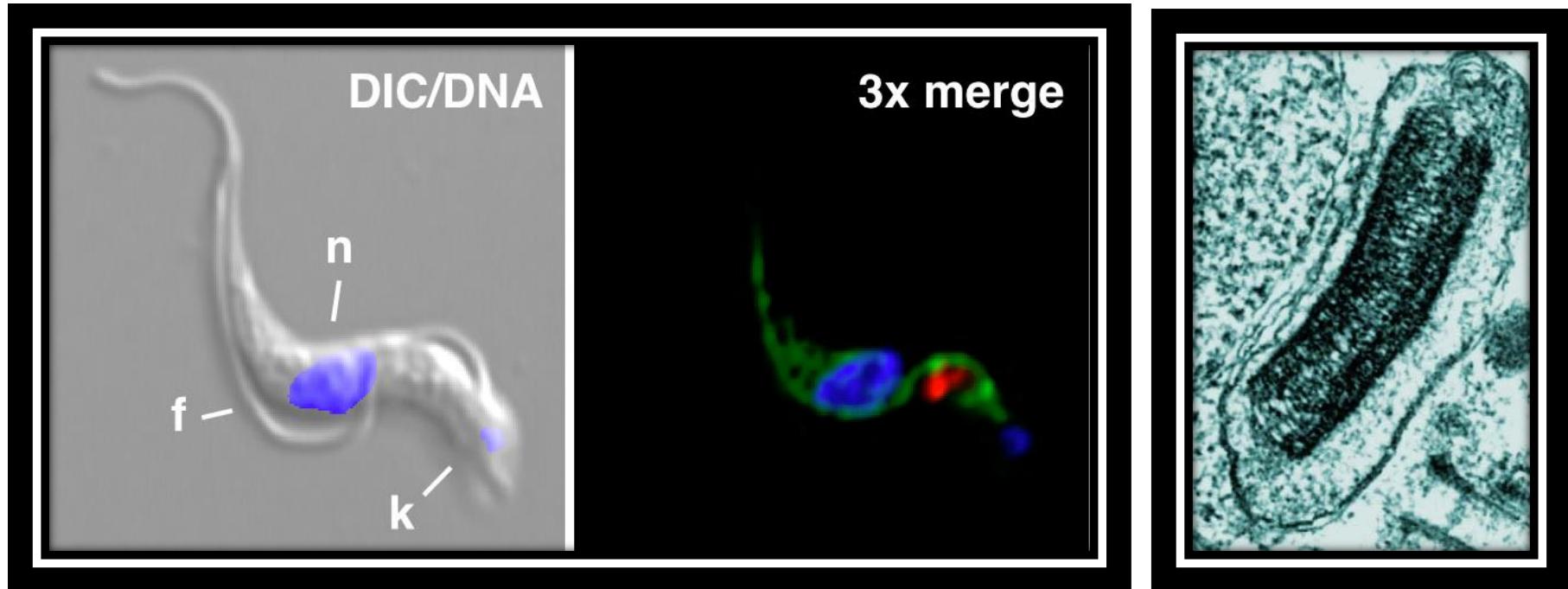


- ✓ Salivários: os parasitas desenvolvem-se na porção anterior do inseto vetor e são transmitidos na saliva
  - Ex: *T. brucei* (Doença do Sono)



# Cinetoplasto

- Compartimento que contém DNA e está localizado dentro da mitocôndria.

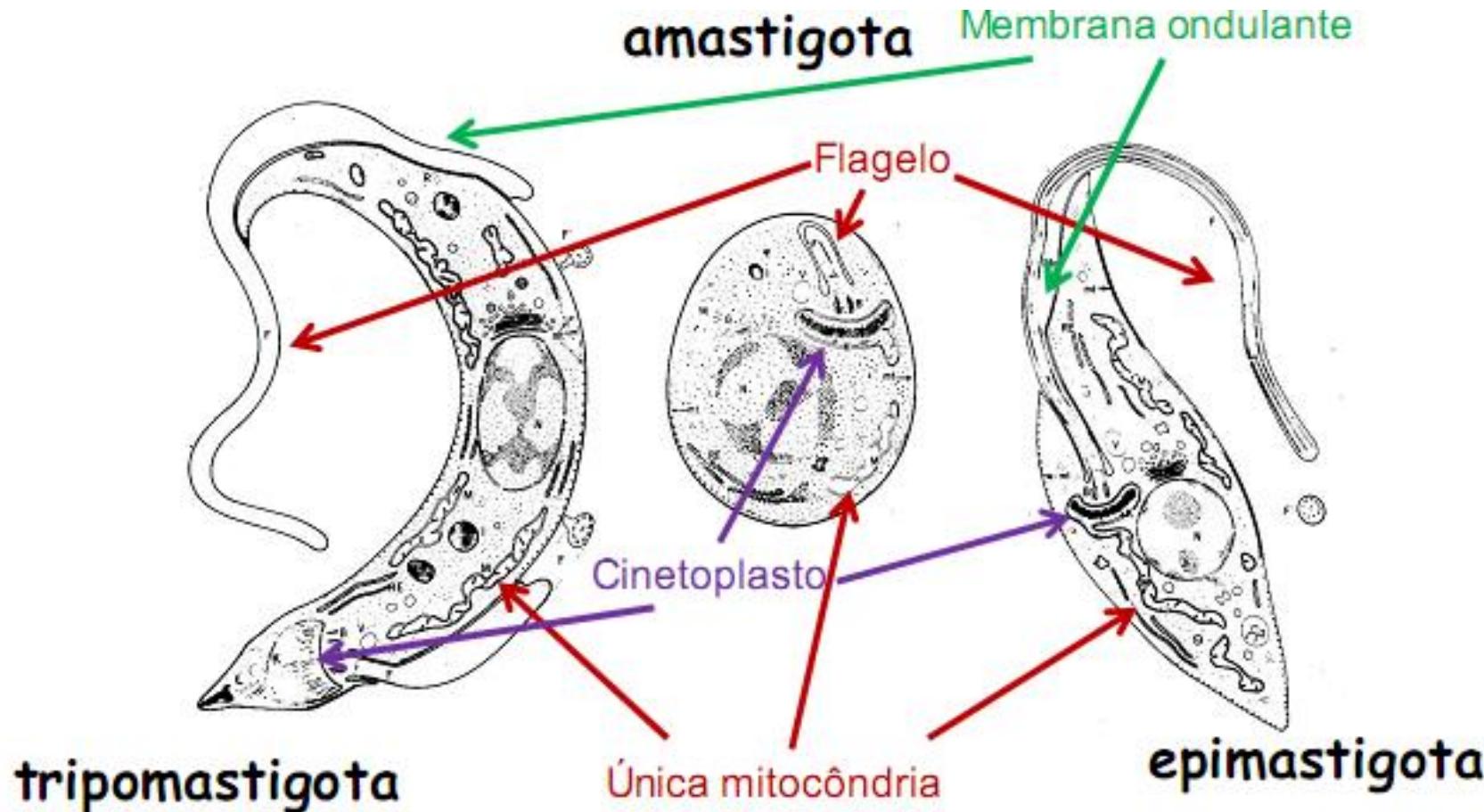


(15 a 30% do DNA total do parasita)

# Características gerais

- É uma **antropozoonose** de natureza **endêmica** (O termo *antropozoonose* se aplica a doenças em que a participação humana no ciclo do parasito é apenas accidental, ou secundária)
- Desenvolve-se no tubo digestivo de **triatomíneos** (hemípteros hematófagos), no sangue e nos tecidos de diferentes **mamíferos** (marsupiais – gambá, desdentados – tatu, quirópteros – morcego, roedores – rato, primatas – macaco, logomofos – coelho, carnívoros – cão e gato)
- Não infecta aves nem répteis
- Multiplica-se por divisão binária (assexuada)

# Principais características morfológicas



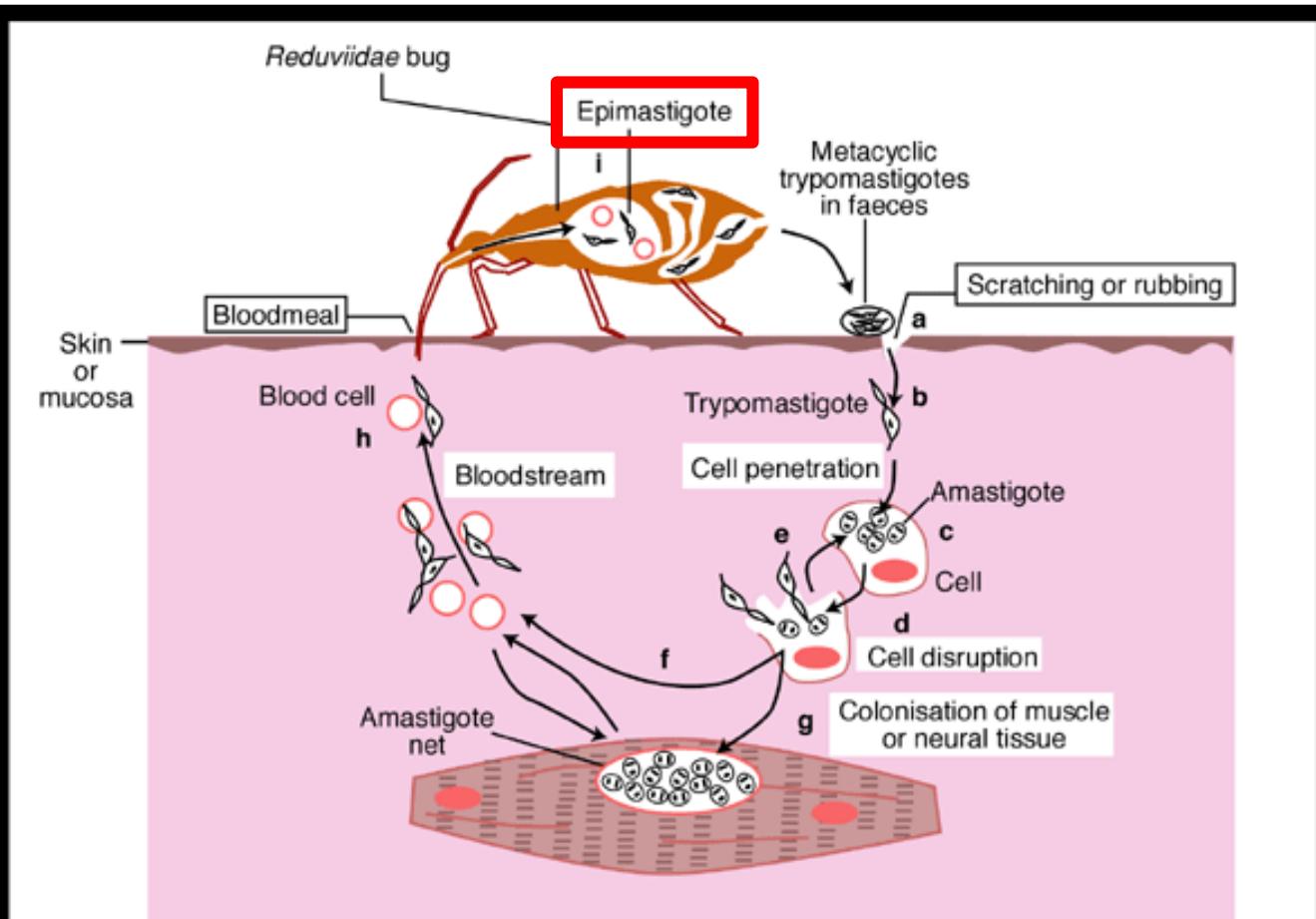
# Linhagens ou cepas de *T.cruzi*

- ✓ Mais de 60 linhagens ou cepas já foram descritas;
- ✓ Dividem-se em 3 grupos:
  1. *T. cruzi* I (grupo 1): encontrado em animais silvestres e causa infecções esporádicas e assintomáticas no homem;
  2. *T. cruzi* II (grupo 2): prevalente nas áreas endêmicas da Doença de Chagas humana e tem como principal vetor o *Triatoma infestans*;
  3. Zimodema 3 (Z3): raro e ocorre em animais silvestres.

# Relação parasita-hospedeiro (vetor)



- **Entrada no tubo digestivo** – tripomastigotas sanguícolas arredondam-se e transformam-se no intestino médio em **esferomastigotas** e **epimastigotas**
- **Intestino médio** – divisão binária das **epimastigotas** e migração para o intestino posterior
- **Intestino posterior** – epimastigotas aderem à cutícula e diferenciam-se em **tripomastigotas metacíclicos** (forma infectante eliminada nas fezes)



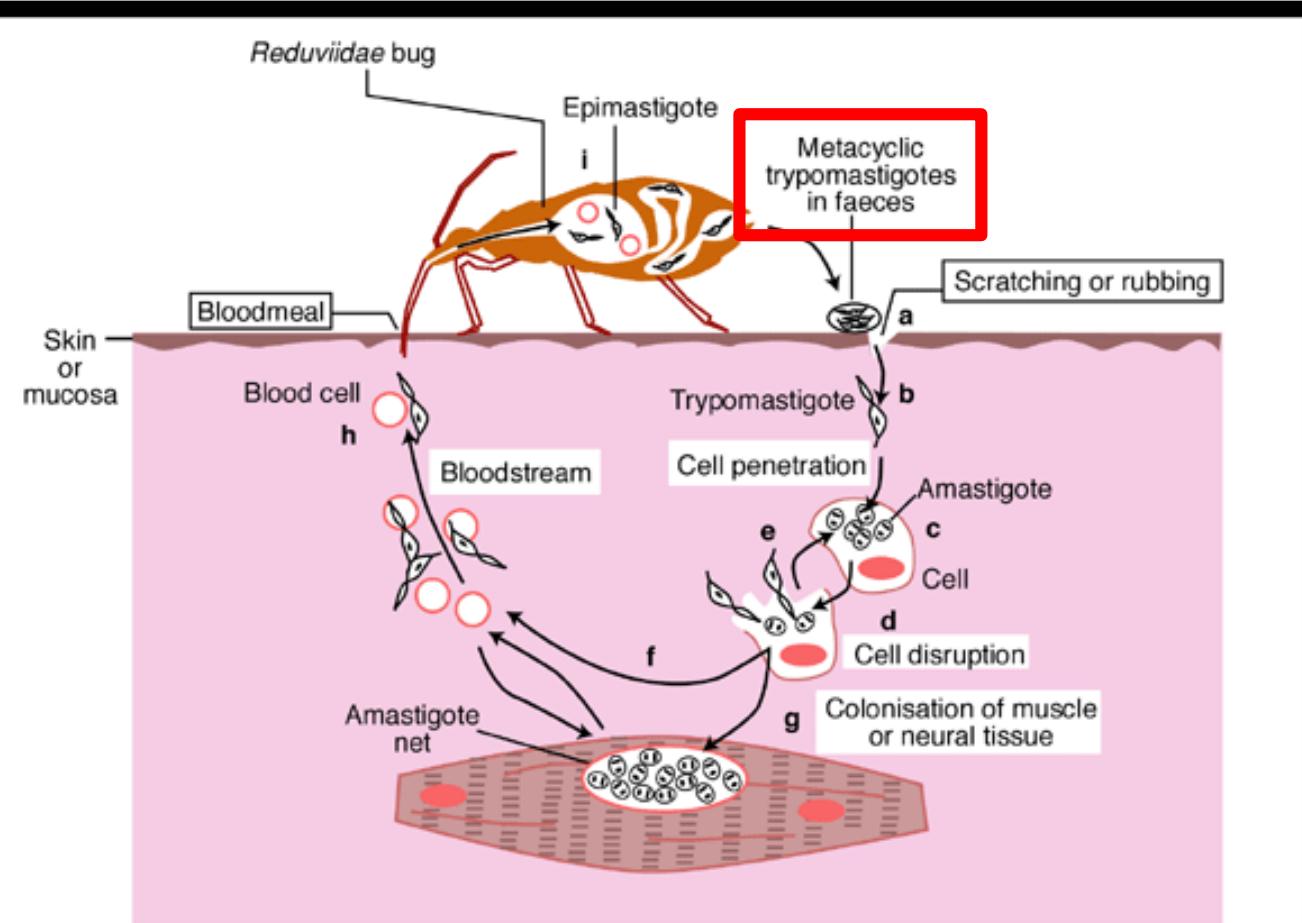
Schematic representation of the life cycle of the flagellate protozoan  
*Trypanosoma cruzi*

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

# Epimastigotas



- ✓ Desenvolve-se na porção posterior do intestino médio do inseto;
- ✓ Dimensões variáveis;
- ✓ Citoplasma abundante;
- ✓ Cinetoplasto situado perto do núcleo;
- ✓ Reproduz-se por divisão binária longitudinal;
- ✓ Muitas vezes os epimastigotas agrupam-se formando rosáceas, com as extremidades flageladas voltadas para o centro.

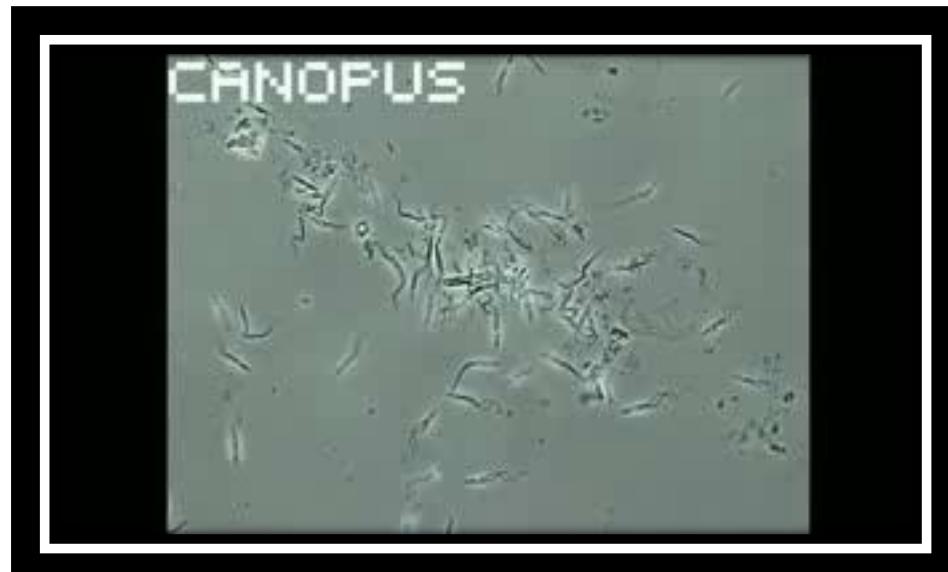


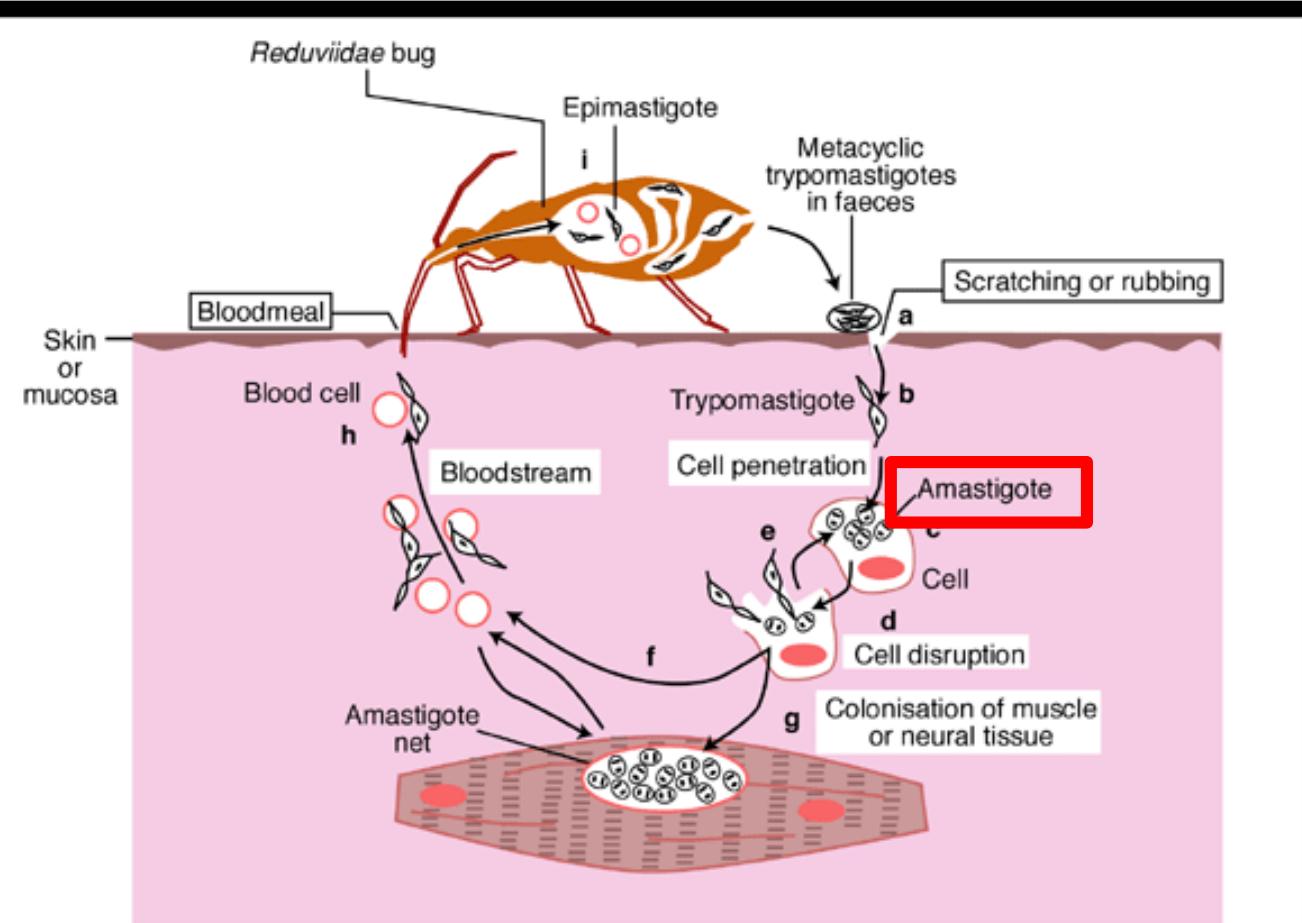
Schematic representation of the life cycle of the flagellate protozoan  
*Trypanosoma cruzi*

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

# Trypomastigota metacíclico

- ✓ É a forma infectiva encontrada no intestino posterior do inseto vetor;
- ✓ Mede cerca de 17 µm de comprimento;
- ✓ É fina e com cinetoplasto grande;
- ✓ Membrana ondulante estreita;
- ✓ Curto flagelo livre;
- ✓ Tem capacidade invasiva para atravessar mucosas e a conjuntiva, ou penetrar pelas soluções de continuidade da pele.



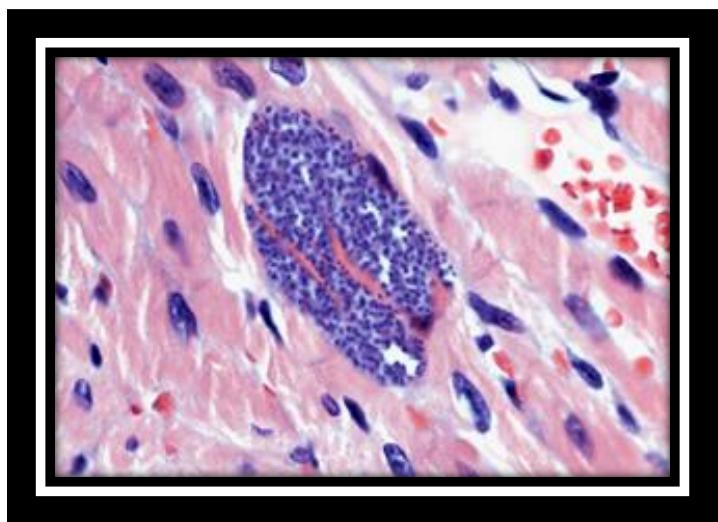
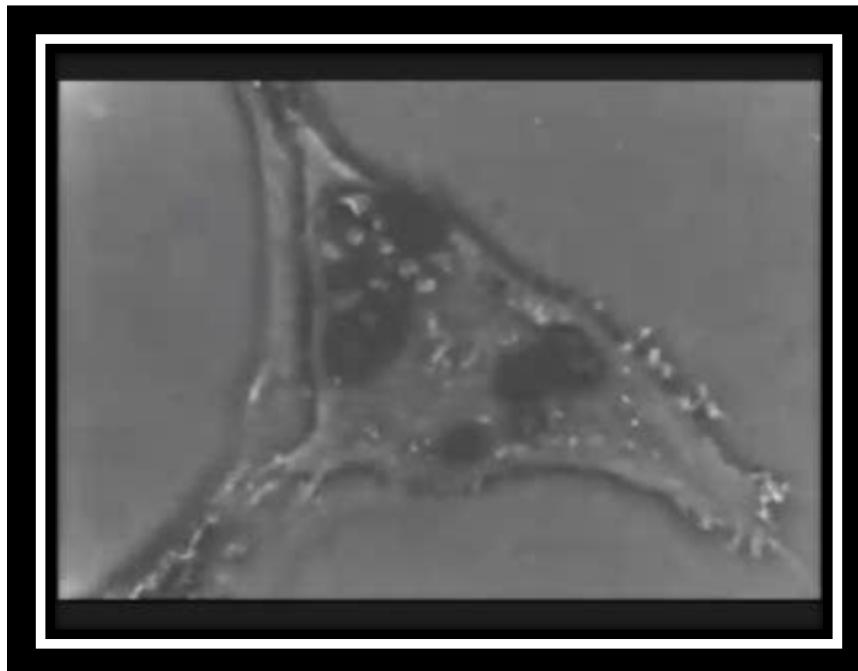


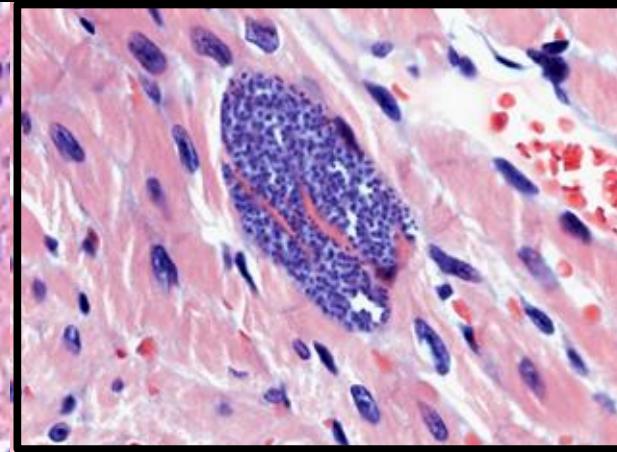
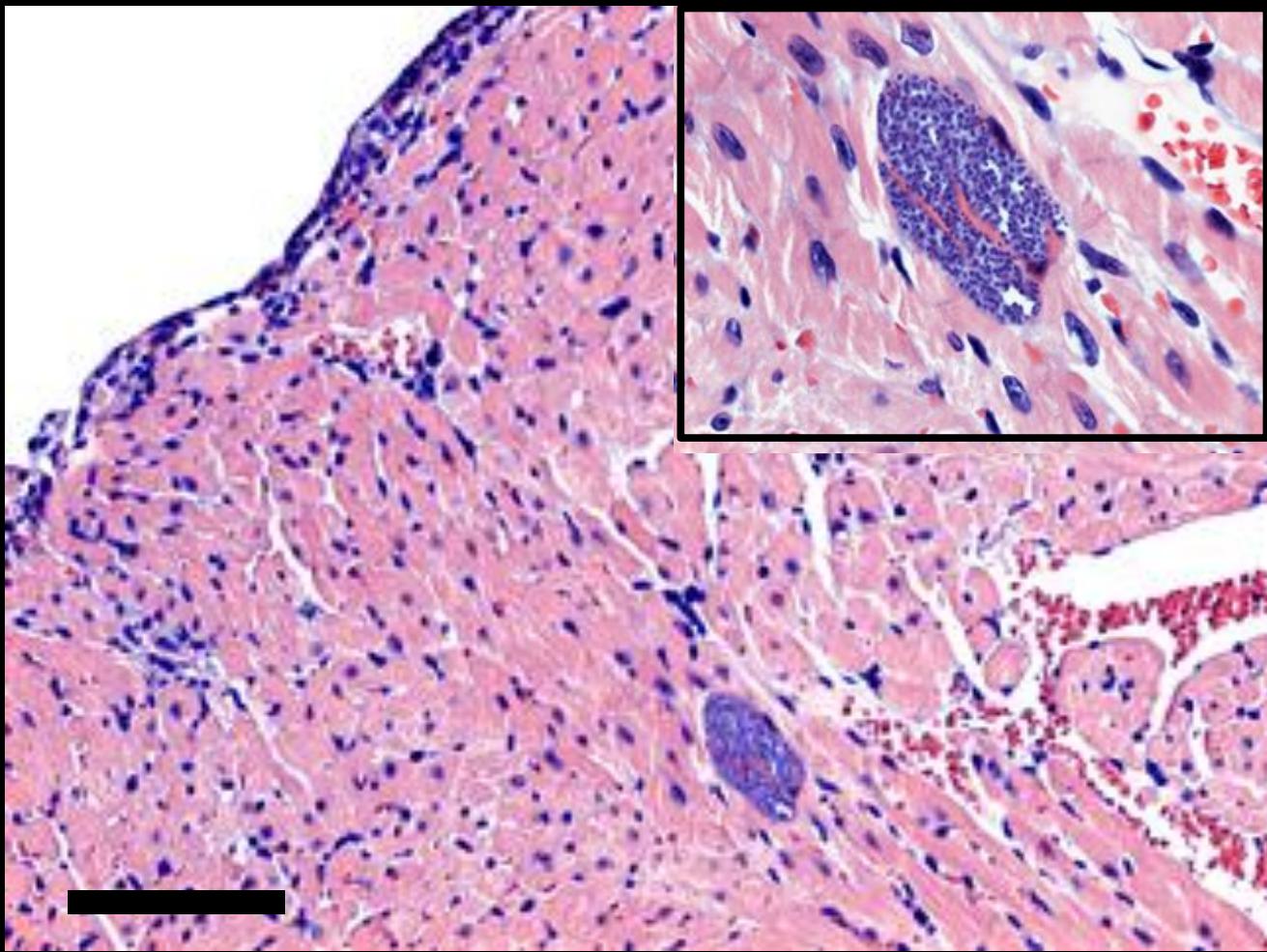
Schematic representation of the life cycle of the flagellate protozoan  
*Trypanosoma cruzi*

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

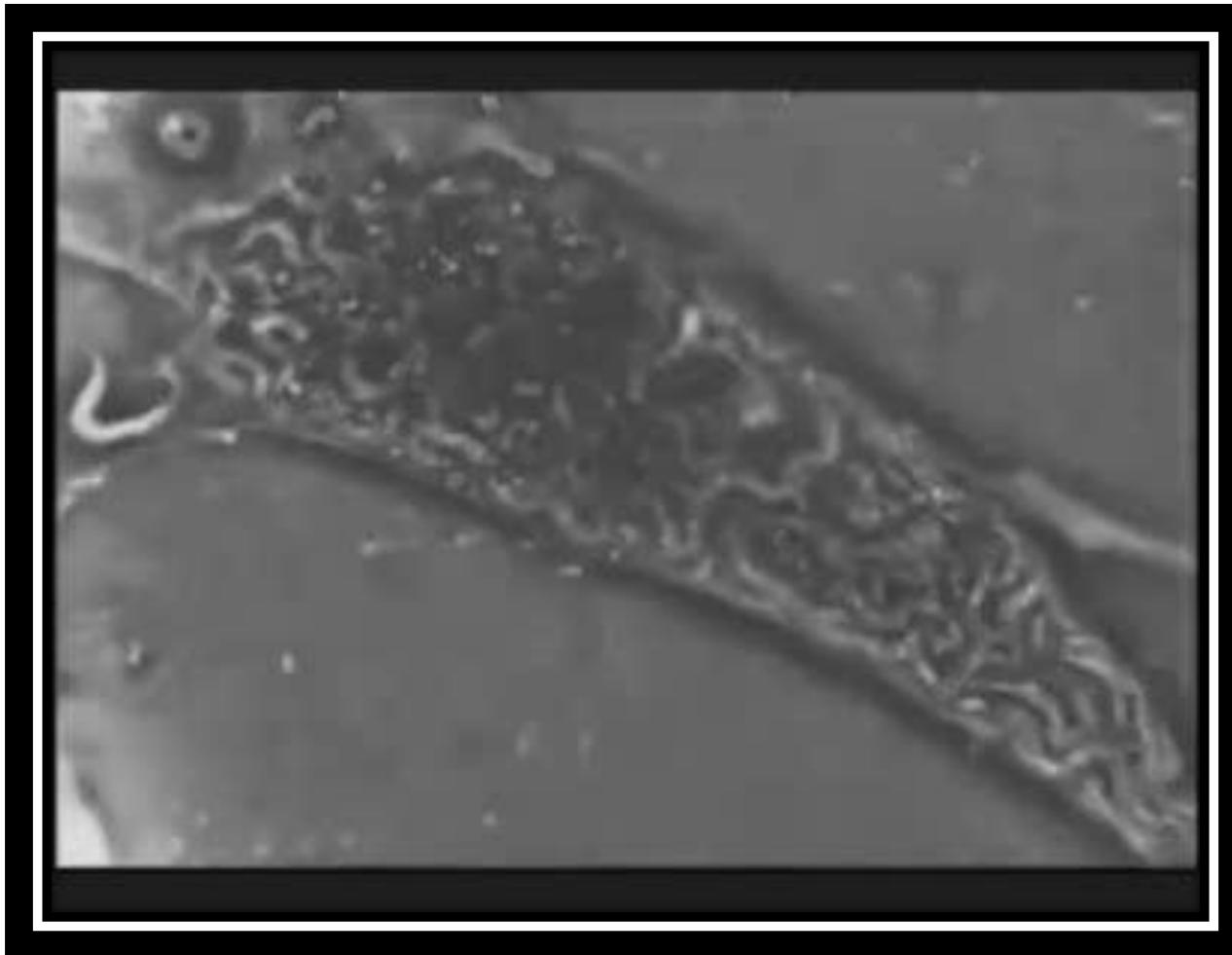
# Amastigota

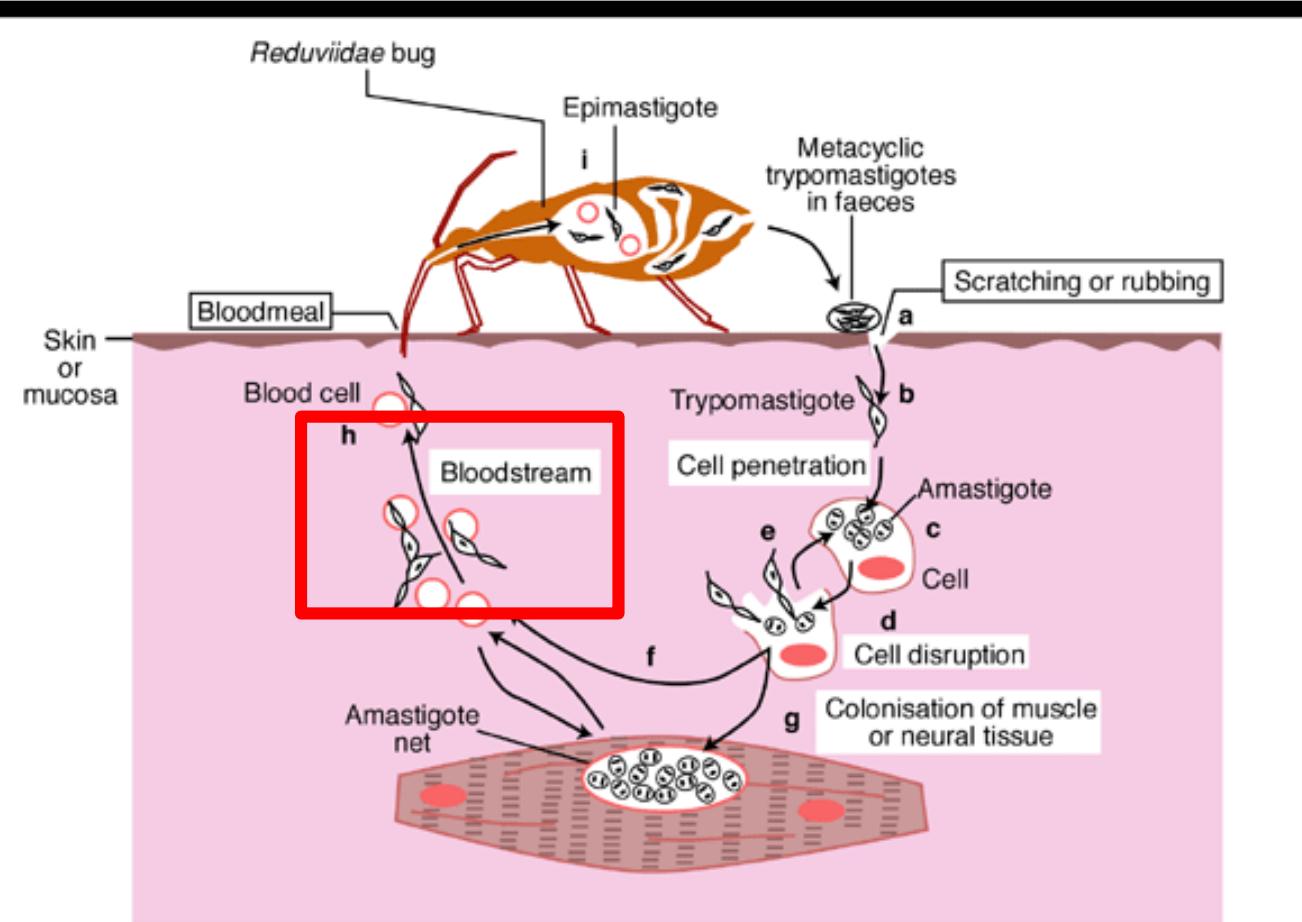
- ✓ É a forma encontrada dentro da célula parasitada;
- ✓ É ovóide e mede 4  $\mu\text{m}$  no maior diâmetro;
- ✓ Não possui flagelo ou membrana ondulante;
- ✓ Núcleo ovóide e compacto e cinetoplasto com aspecto de disco convexo-côncavo próximo ao núcleo;
- ✓ Multiplica-se por divisão binária simples (12 horas);
- ✓ O ciclo intracelular dura cerca de 5-6 dias e produz cerca de 9 gerações de parasitas.





# Rompimiento celular



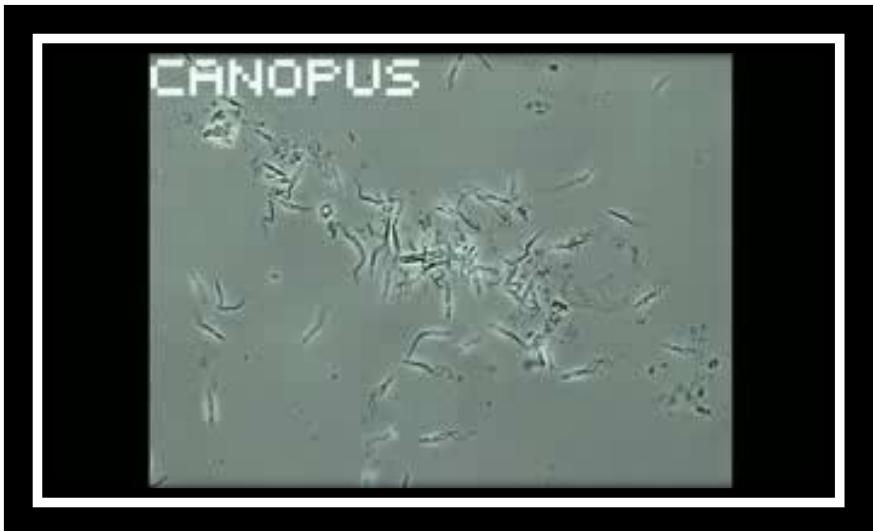


Schematic representation of the life cycle of the flagellate protozoan  
*Trypanosoma cruzi*

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

# **Tripomastigota sanguíneo**

- ✓ É capaz de infectar diferentes tipos celulares;
- ✓ Mede cerca de 20  $\mu\text{m}$  de comprimento por 2  $\mu\text{m}$  de largura;
- ✓ Apresenta cinetoplasto grande e redondo, bastante saliente;
- ✓ O flagelo representa cerca de 1/3 do comprimento total;
- ✓ Há duas formas distintas:
  - ✓ **Finas:** penetram rapidamente nas células do hospedeiro e são mais sensíveis às reações imunológicas;
  - ✓ **Largas:** não penetram nas células do hospedeiro e são mais resistentes às reações imunológicas. São bastante infectivas para os triatomíneos.





- ✓ A formas tripomastigotas são capazes de invadir diferentes tipos celulares, especialmente:
  - ✓ células do sistema fagocítico mononuclear
  - ✓ fibras musculares estriadas (tanto cardíacas como esqueléticas)
  - ✓ fibras musculares lisas
  - ✓ células nervosas

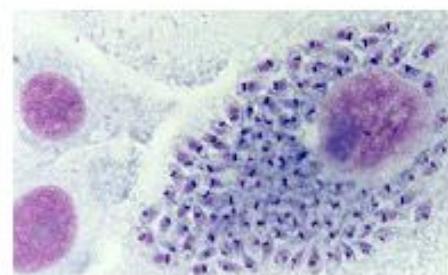
Forma	Hospedeiro	Multiplicação	Localização
Epimastigotas	Inseto	Divisão binária	Trato digestivo anterior e médio
Tripomastigotas metacíclicos	Inseto	Não se multiplica	Trato digestivo posterior
Amastigotas	Mamífero	Divisão binária	Interior de células nucleadas
Tripomastigotas Sanguíneos	Mamífero	Não se multiplica	Sangue



Epimastigota



Tripomastigota



Amastigota

# Relação parasita-hospedeiro

## (homem)

- **Penetração na célula** - ativa ou passiva dependendo do tipo celular:
  - **macrófagos** → formação de vacúolo parasitóforo → produção de radicais de oxigênio.
  - **miócitos** → transialidases aderem a receptores de membrana atração de lisossomos → ativação das vias IC dependentes de Ca++ → ativação de receptores de TGF-β
- **Escape do fagolisossoma** – digestão da membrana vacuolar pela Tc-TOX e transialidases → multiplicação no citosol até diferenciar para “**tripo**”
- **Invasão de novas células** – disseminação sanguínea de triatomastigotas e penetração ativa no Sistema nervoso (cél. De Schwan, micróglia), céls.musculares lisas (tubo digestivo), céls. musculares cardíacas, sistema de condução

**Parasites*****Echinococcus* spp.**

n/a	Hydatid cyst wall	fH	Recruitment of regulators	70
-----	-------------------	----	---------------------------	----

***Ixodes* spp.**

IRAC	Ixodes ricinus anti-complement protein	AP convertase	Decay acceleration	71
ISAC	Ixodes scapularis anti-complement protein	AP convertase	Decay acceleration	72

***Onchocerca* spp.**

mf	Microfilariae	fH	Recruitment of regulators	73
----	---------------	----	---------------------------	----

***Ornithodoros* spp.**

OmCI	Ornithodoros moubata complement inhibitor	C5	Binds to C5 (potentially blocks binding to C5 convertase)	74
------	---	----	---	----

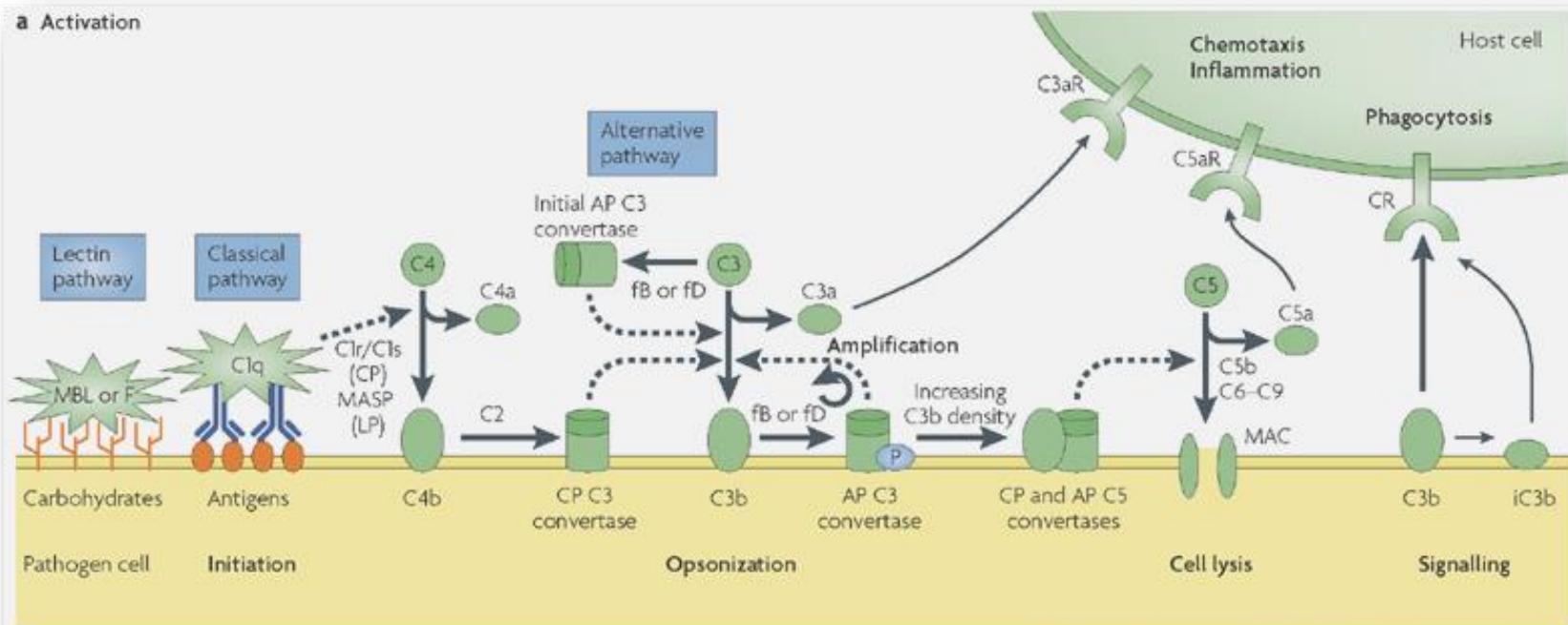
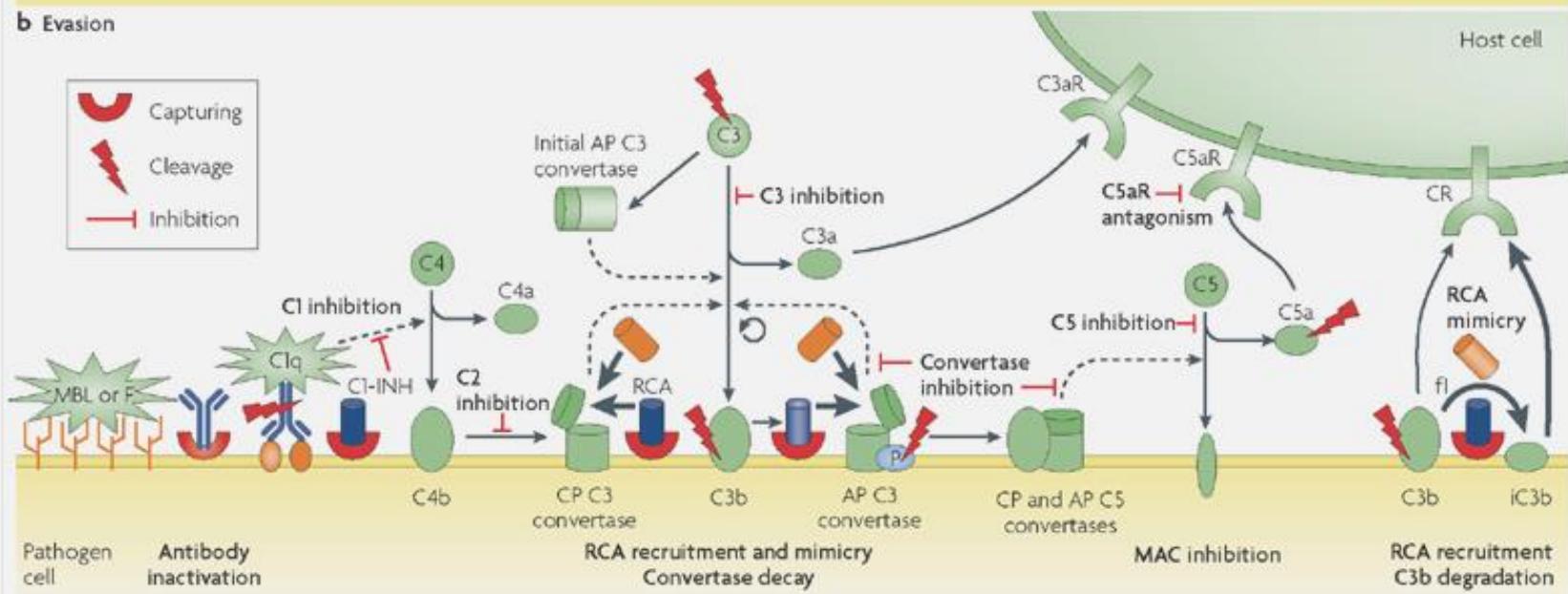
***Schistosoma* spp.**

CRIT	Complement C2 receptor trispanning	C2	Inhibits CP convertase formation	75
m28	28kDa membrane serine protease	IC3b	Cleaves IC3b, restricts CR3 binding	76, 77
Pmy <sup>a</sup>	Paramyosin	C8, C9, C1q, IgG	Prevents MAC formation Decreases AP activation	78-81

***Trypanosoma* spp.**

CRIT	Complement C2 receptor trispanning	C2	Inhibits CP convertase formation	75
T-DAF	Trypanosoma decay-accelerating factor	Convertase	Destabilizes convertase	82

<sup>a</sup>Ehp has also been termed extracellular complement-binding protein (Ecb). <sup>b</sup>As Hic is not a member of the classical PspC family but a PspC-like protein, it is listed as separate protein. <sup>c</sup>Former names: cholin-binding protein (CbpA), *Streptococcus pneumoniae* secretory IgA-binding protein (SpsA) and pneumococcal C3-binding protein A (PbcA). <sup>d</sup>KPC has also been termed kaposica. <sup>e</sup>Paramyosin has previously been described as Schistosome complement inhibitor protein 1 (SCIP-1). AP, alternative pathway; C1-INH, C1 esterase inhibitor; C4BP, C4-binding protein; C5aR, C5a receptor; CP, classical pathway; DAF, decay accelerating factor; fH, factor H; FHL, factor H-like protein; Ig, immunoglobulin; MBL, mannose-binding lectin; MCP, membrane cofactor protein.

**a Activation****b Evasion**

# Doença de Chagas

- 1) História
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica
- 3) Transmissão
- 4) Formas Clínicas
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção

# Doença de Chagas

- Fase aguda
  - Forma Aparente
  - Forma Inaparente
- Fase Crônica
  - Forma Indeterminada
  - Forma Cardíaca
  - Forma Digestiva

# Classificação clínica

## FASE AGUDA

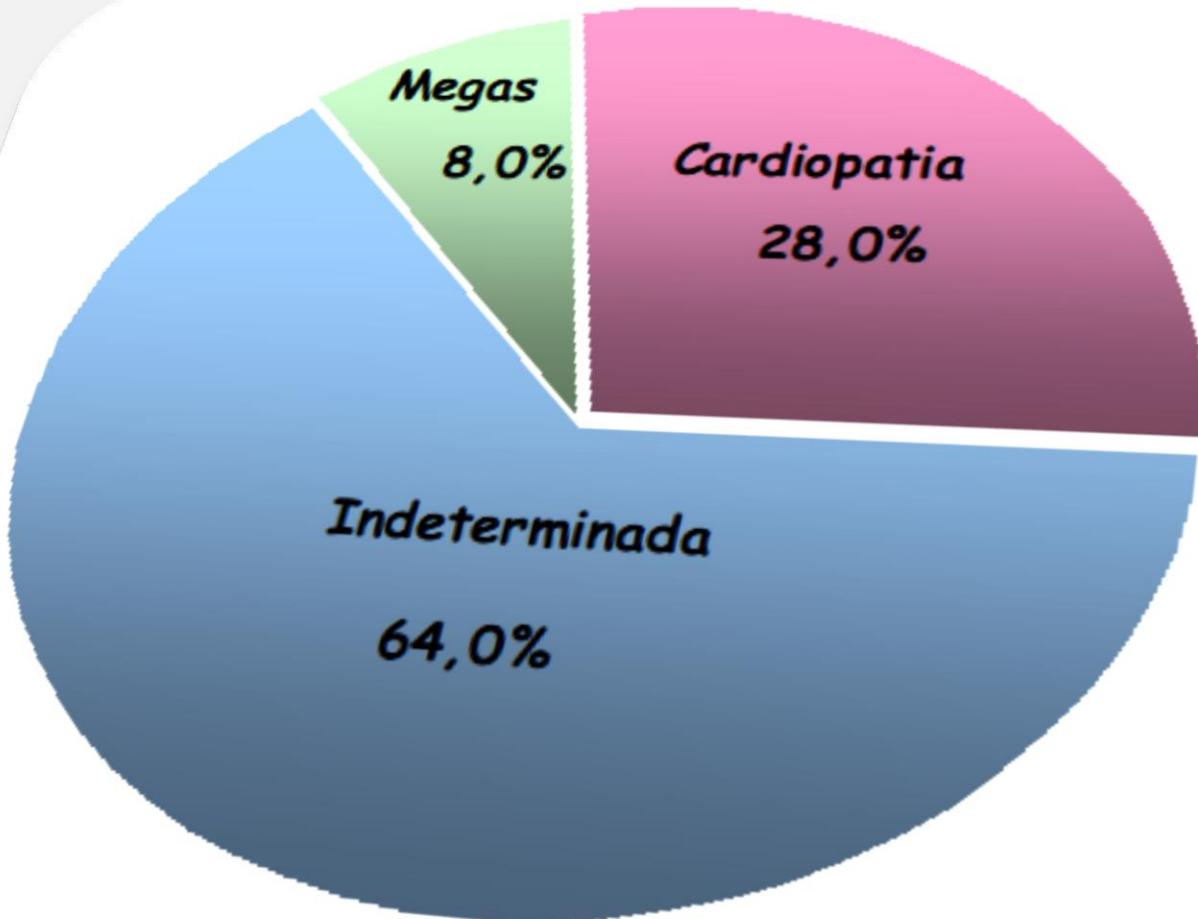
- A idade média em que se adquire a doença é de 4 anos; 85% dos casos agudos ocorre em **crianças < 10 anos**; a susceptibilidade é universal.
- **Período de incubação:** 5 a 14 dias da picada p/ a forma aguda, > 10 anos p/ forma crônica; 30 a 40 dias p/ aquisição transfusional.
- Apenas **10 a 30%** dos que tem infecção por *T.cruzi* terão Doença Chagas sintomática; a maior parte com cardiopatia.
- Mortalidade de 12% na forma aguda, < 1% em todas as formas.

# FASE AGUDA

- Forma Inaparente
  - Maioria dos casos
- Forma Aparente
  - Febre
  - Sinais de porta de entrada
  - Edema
  - Linfonodomegalia
  - Hepato-esplenomegalia (30%-40%)
  - Meningoencefalite

# Sinal de Romanã



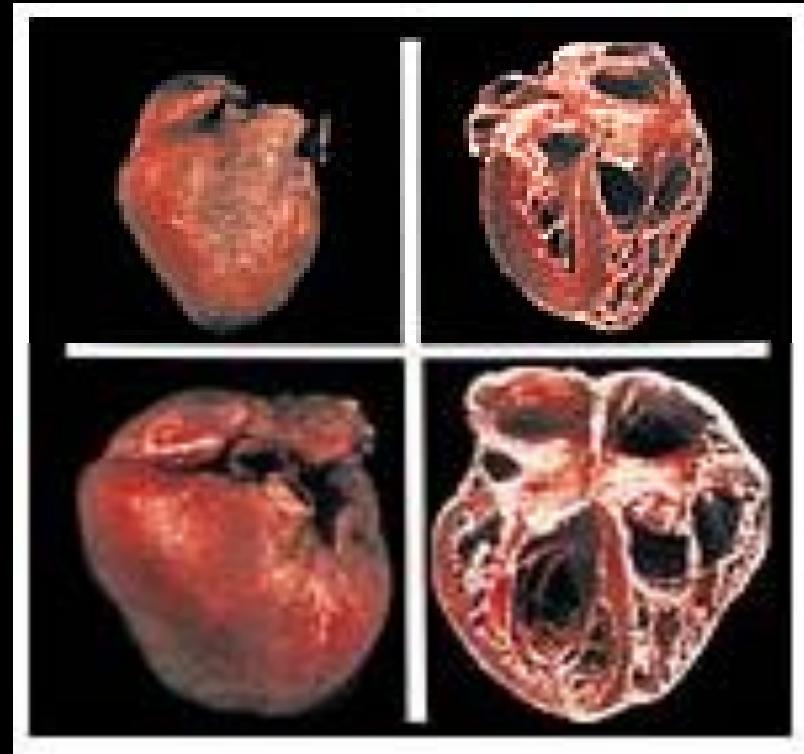
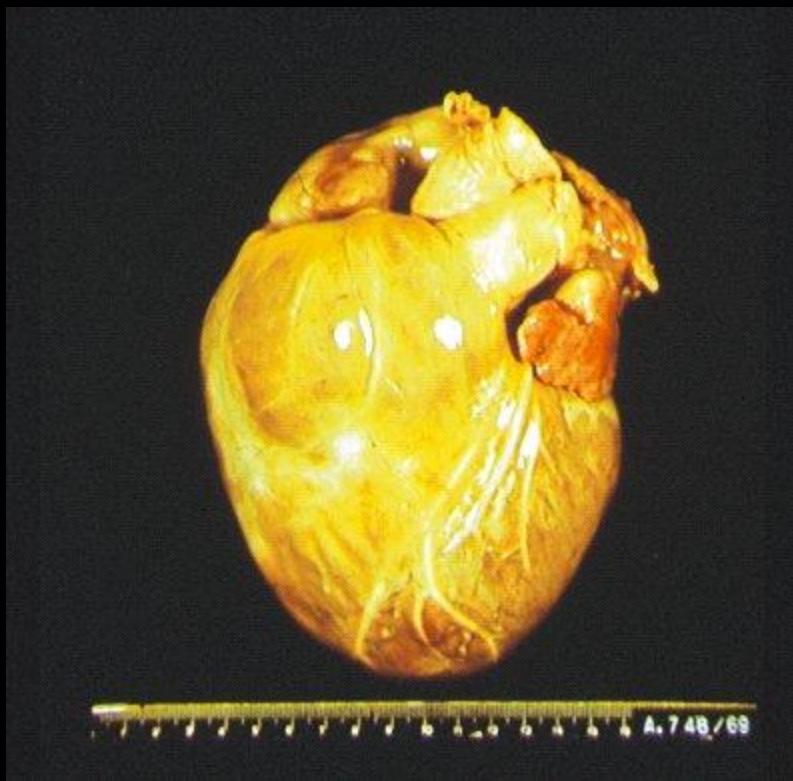


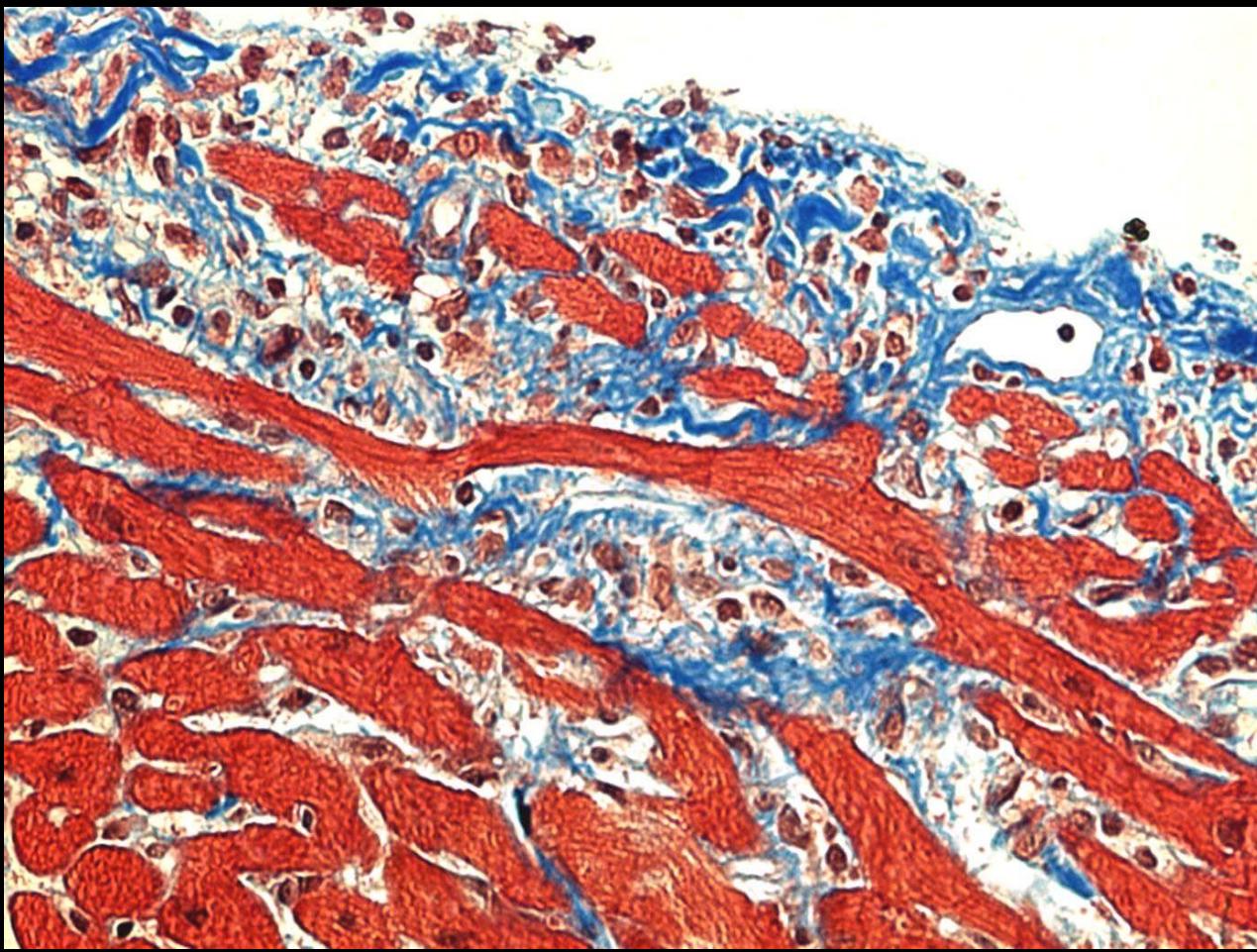
# FORMA INDETERMINADA

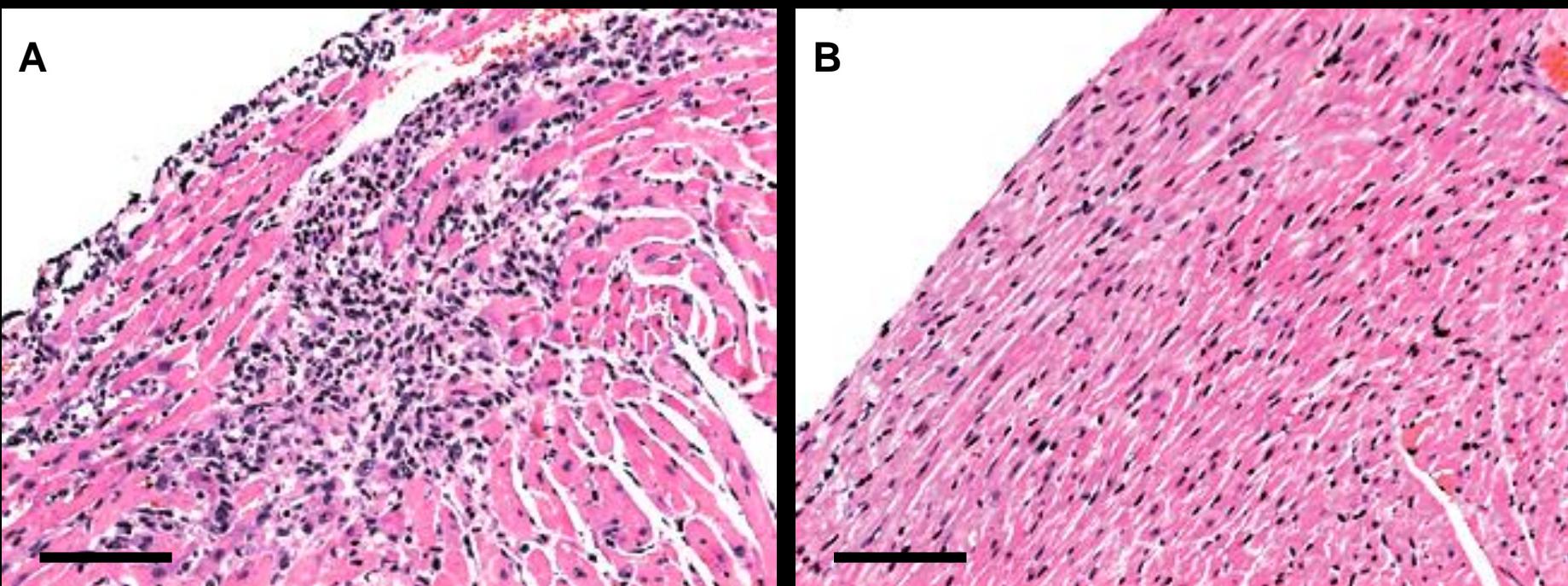
- Positividade de exames sorológicos e ou parasitológicos.
- Ausência de sintomas e/ou sinais da doença.
- ECG normal.
- RX normais: coração, esôfago e cólons.

# Forma Cardíaca Crônica

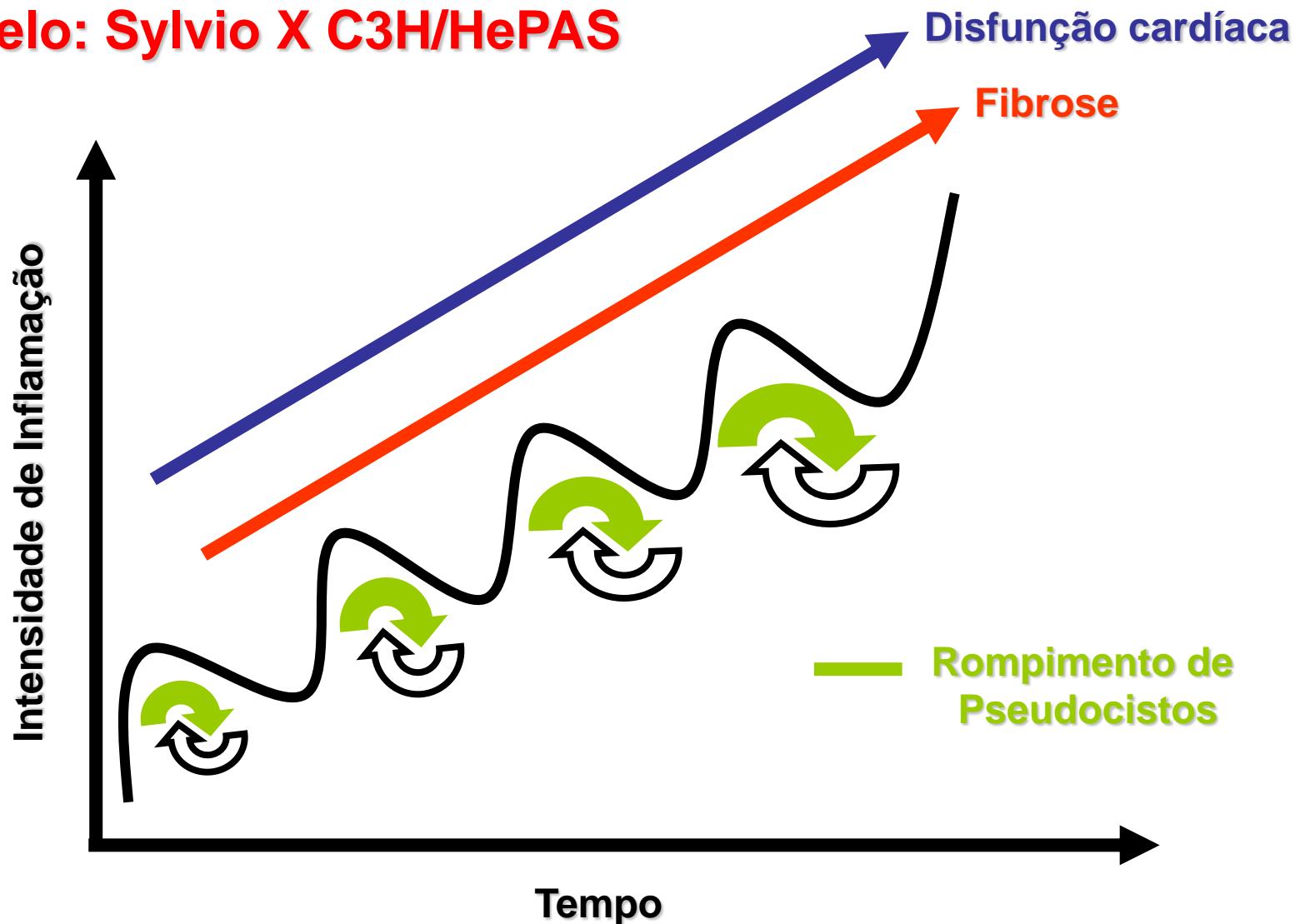
- Insuficiência cardíaca
- Arritmias e/ou distúrbios de condução
- Tromboembolismo
- Cardiomegalia
- Morte súbita







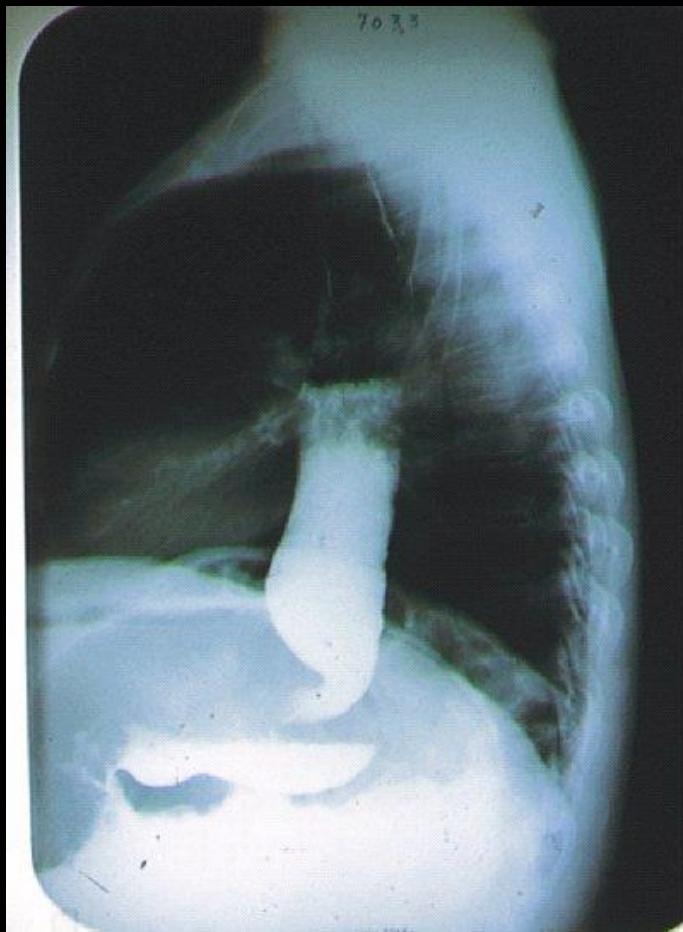
## Modelo: Sylvio X C3H/HePAS



# Forma Digestiva Crônica

- Miosite, ganglionite.
- Alteração dos plexos nervosos que comandam as funções das vísceras.
- Alteração do tônus muscular e da motilidade.
- Discinesia. (Distúrbio de movimento caracterizado pelo aumento da atividade motora)
- Dilatações = megas.

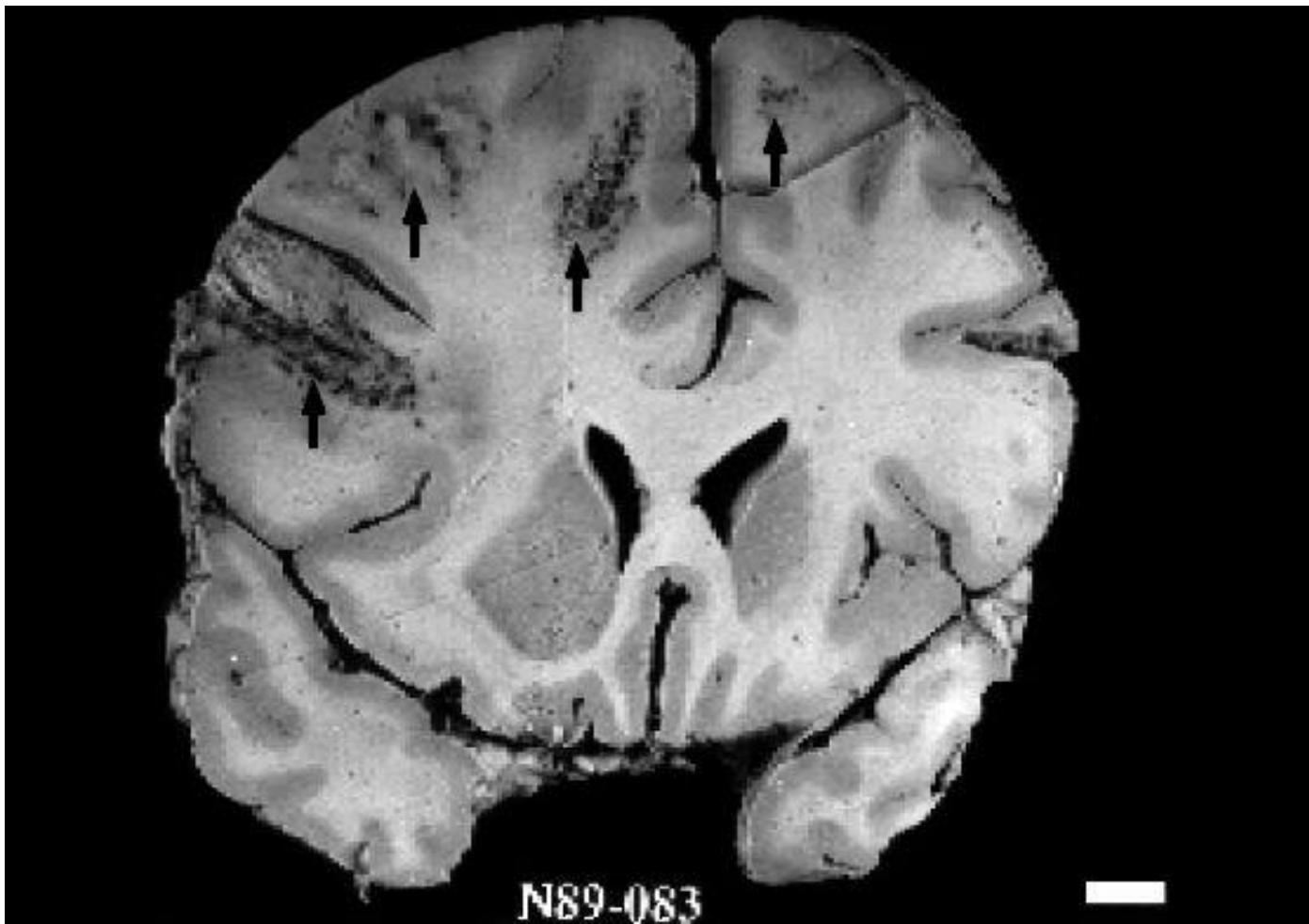
**megaesôfago**



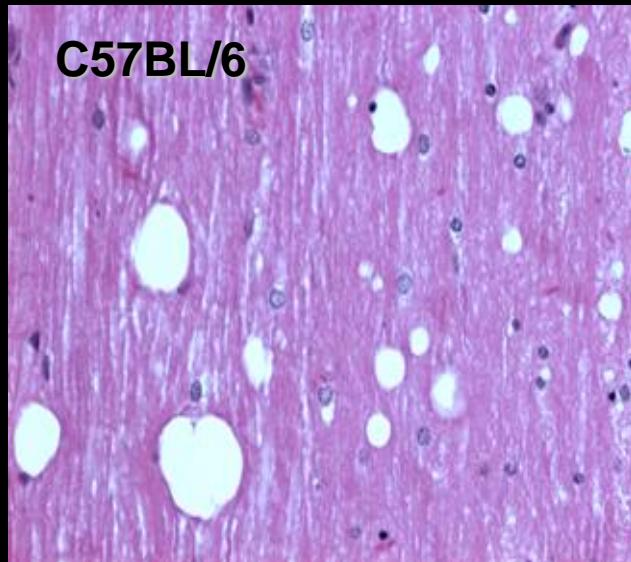
**megacôlon**



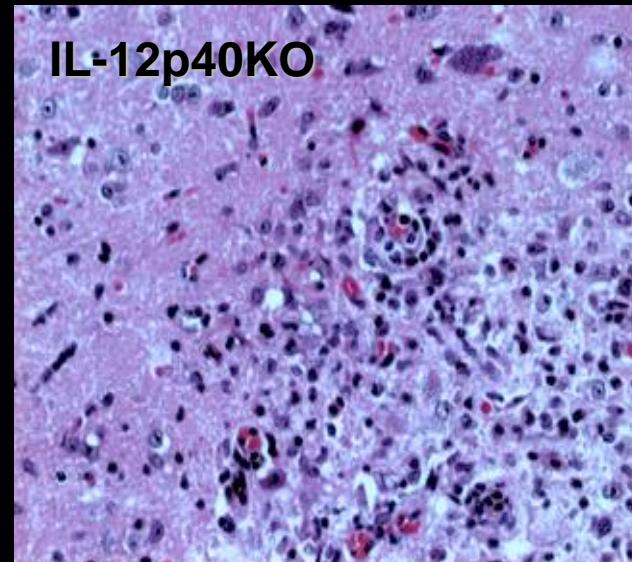
# Encefalites



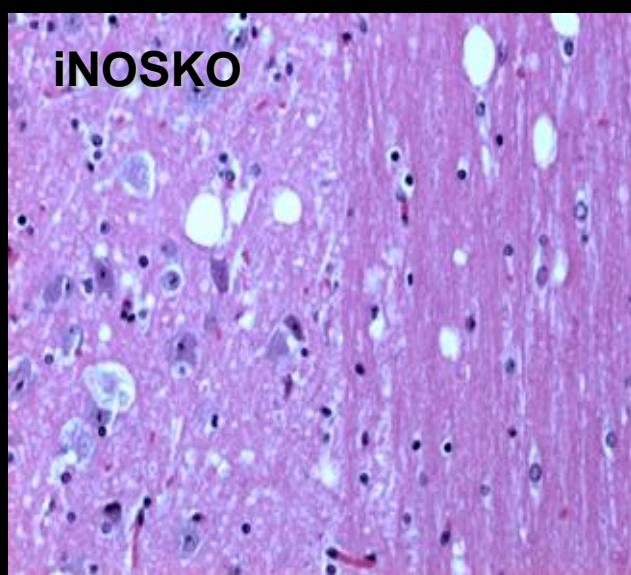
**C57BL/6**



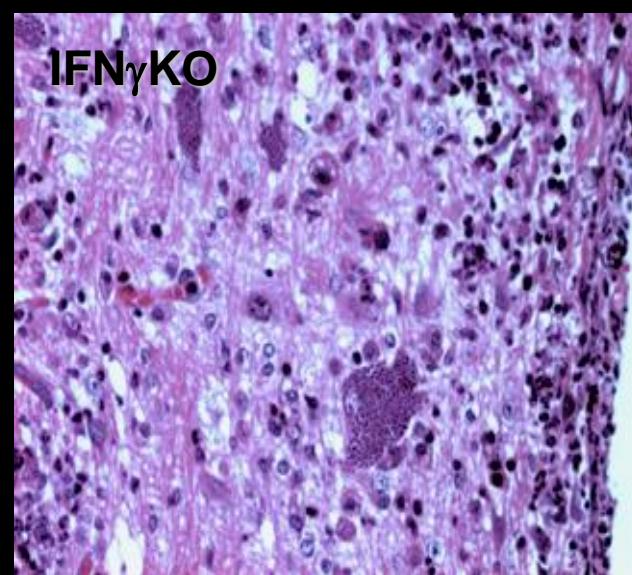
**IL-12p40KO**

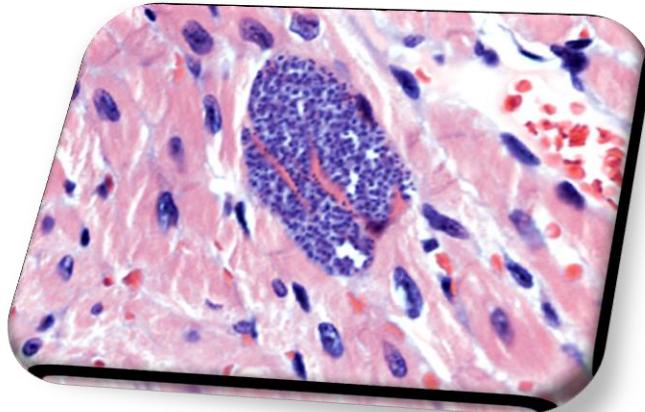


**iNOSKO**



**IFN $\gamma$ KO**

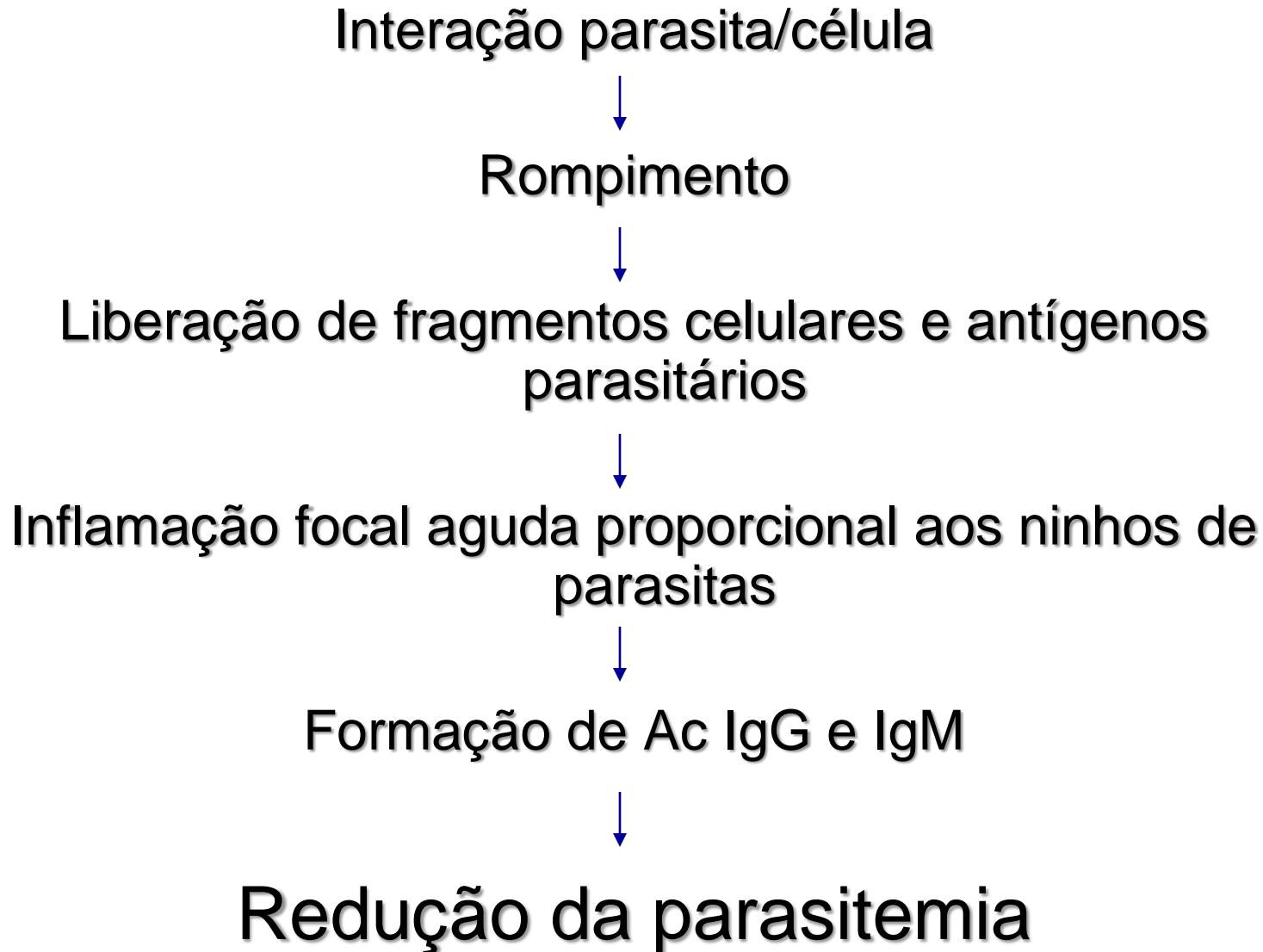




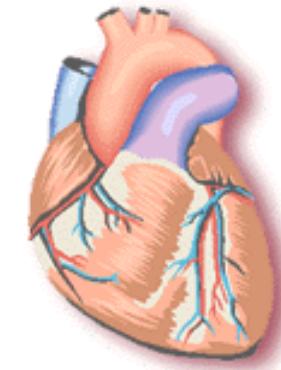
## Patogênese

- Destrução células parasitadas pelo *T. cruzi*.
  - ✓ Antígenos *T. cruzi* expressos membrana de células do hospedeiro
  
- Destrução células não parasitadas pelo *T. cruzi*.
  - ✓ Antígenos *T. cruzi* “depositados” na membrana
  - ✓ Autoimunidade: Antígenos *T. cruzi* e de células hospedeiras - reatividade cruzada

# Resposta imune/inflamatória



# Controle do parasita



Patologia



Inata .....> Adaptativa .....> Protetora

MØs  
Células dendríticas  
Células NK

Linfócitos T  
Linfócitos B

Anticorpos líticos

# Mecanismos de escape

- ✓ Localização intracelular;
- ✓ Imunossupressão fase aguda;
- ✓ Escape do fagolisossoma para o citoplasma da célula;
- ✓ Fatores interferem cascata complemento;
- ✓ Indução de apoptose de células T.

# Doença de Chagas

- 1) História
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica
- 3) Transmissão
- 4) Formas Clínicas
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção



**Esfregaço de sangue periférico**

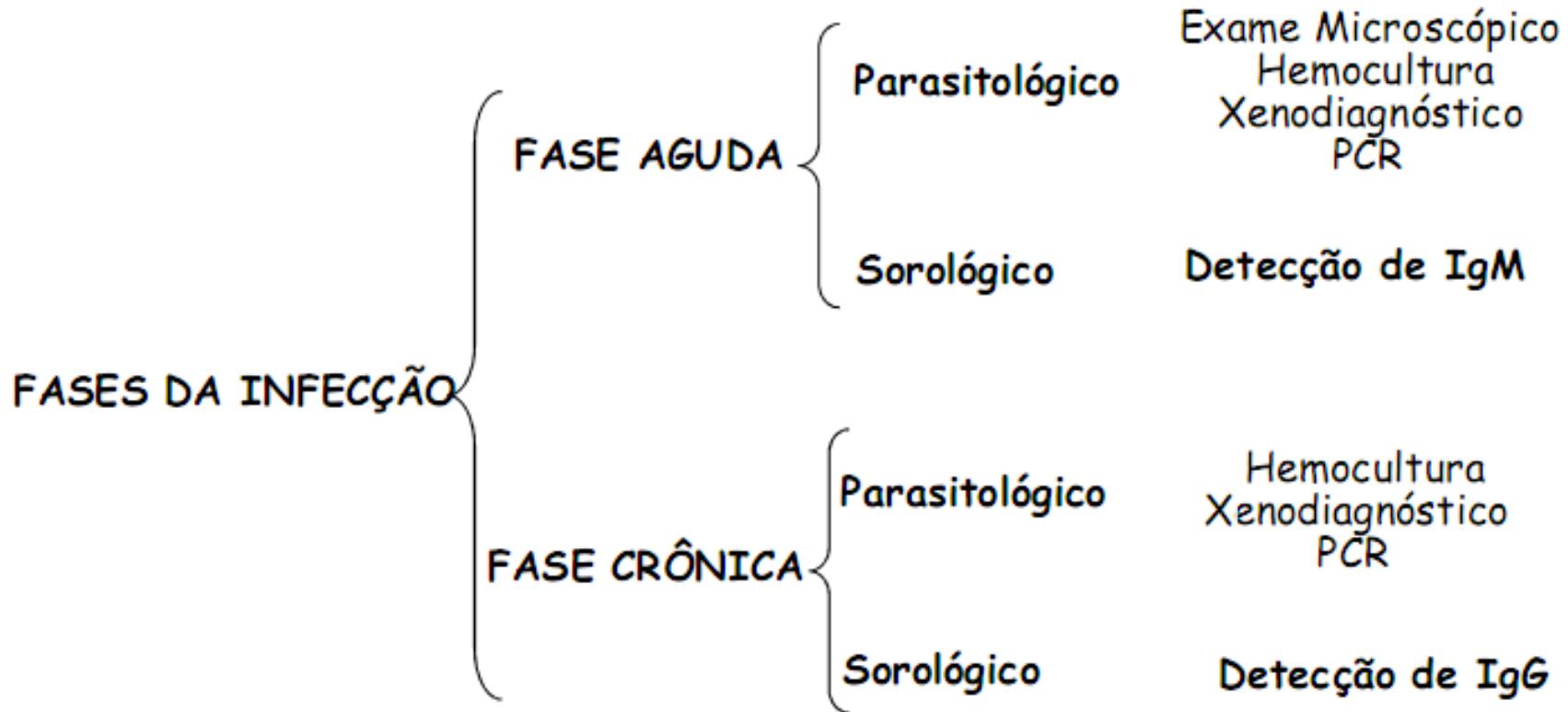


**Xenodiagnóstico**



**ELISA  
Imunofluorescência  
Hemocultura  
PCR**

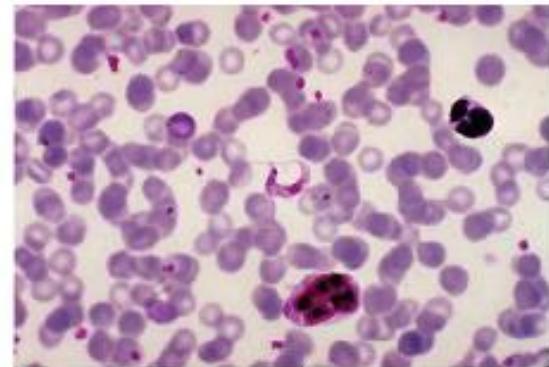
# Diagnóstico laboratorial



# Diagnóstico parasitológico

## ✓ Diretos - FASE AGUDA

- Exame a fresco em lâmina (motilidade)
- Gota espessa ou esfregaço corado com Giemsa ou Leishman (morfologia)
- Centrifugação em tubos capilares (micro-hematórito) - baixa parasitemia



## ✓ Indiretos - FASE CRÔNICA

- Xenodiagnóstico (alimentação de ninfas de triatomíneos não infectadas com o sangue de pacientes).
- Hemocultura (cultura do sangue em meio LIT )  
Leitura: 30, 60, 90 e 120 dias



# **Doença de Chagas**

- 1) História**
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica**
- 3) Transmissão**
- 4) Formas Clínicas**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção**

# Nifurtimox

## (Lampit ®, Bayer, 1972 - 1997)

✓ Nitro-derivado que age através da produção de radicais livres. O parasita é mais sensível devido a uma deficiência no seu repertório de enzimas anti-oxidantes.;

✓ Toxicidade freqüente (anorexia, náusea, vômitos, reações alérgicas);

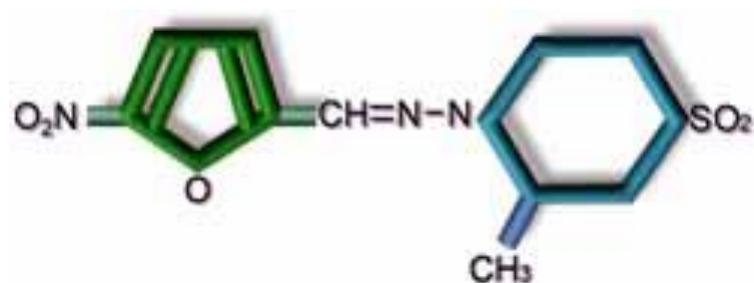
✓ Parcialmente efetivo na fase aguda;

✓ Inativo na fase crônica;

✓ Tratamento prolongado (até 90 dias);

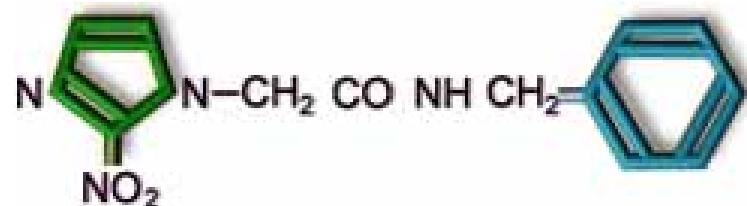
✓ 100 mg/Kg por dia;

✓ Somente disponível nos EUA e Canadá.



# Benzimidazole (Rochagam ®, Roche, 1974)

- ✓ Modo de ação ainda não completamente claro. Parece inibir a síntese de RNA e proteína;
- ✓ Toxicidade freqüente (Anorexia, cefaléia, dermatopatia, gastralgia, insônia, náuseas, perda de peso, polineuropatia, vômitos);
- ✓ Parcialmente efetivo na fase aguda;
- ✓ Inativo na fase crônica;
- ✓ Tratamento prolongado (até 60 dias);
- ✓ 5-7 mg/Kg por dia.



# Tratamento

- Benzonidazol (Rochagan)
- Formas agudas, crônicas ou indeterminadas.
- ECG e ECO cardiograma semestral (p/marcapasso); ICC e arritmias de forma convencional.
- Megaesôfago: dilatação endoscópica, esofagocardiectomia, ressecção com reconstrução.
- Megacôlon: dieta, laxantes, extração manual, colonoscopia, cirurgia.

# **Doença de Chagas**

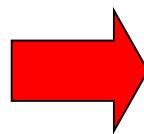
- 1) História**
- 2) Epidemiologia e distribuição geográfica**
- 3) Transmissão**
- 4) Formas Clínicas**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção**

**A prevenção está centrada no combate ao vetor, o barbeiro, principalmente através da:**

- 1) melhoria das moradias rurais a fim de impedir que lhe sirvam de abrigo.
- 2) melhoria das condições de higiene,
- 3) o afastamento dos animais das casas
- 4) O uso do insecticida DDT (suspenso) extremamente eficaz mas tóxico. Está indicado em zonas endêmicas, já que o perigo dos insetos transmissores é muito maior.



**Piretróides (Ex: Deltametrina – 12 meses)**



Controle dos bancos de sangue (adição de cristal-violeta)