

# OBJETIVOS COGNITIVOS

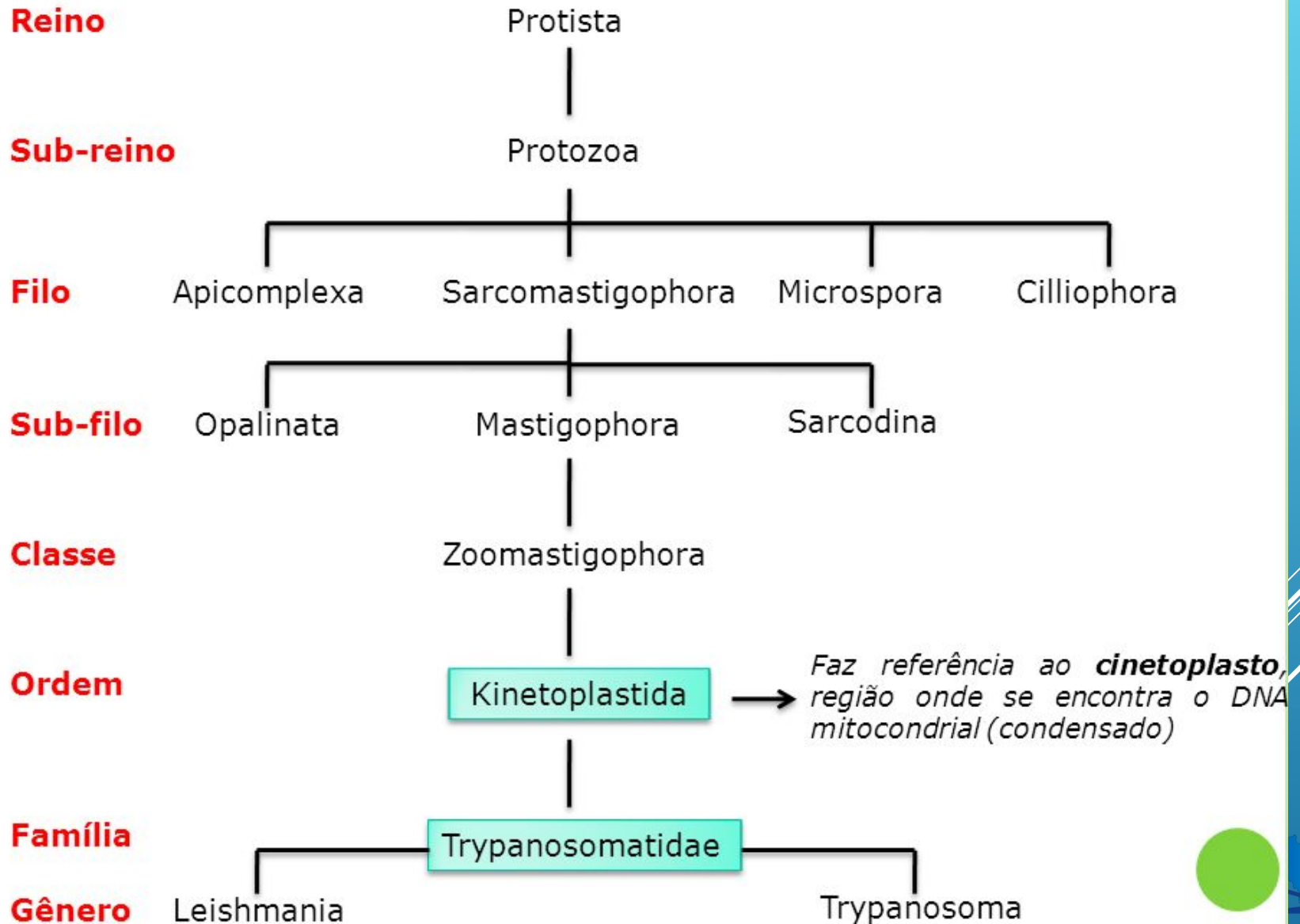
-Conhecer os kinetoplastideos de interesse médico e as doenças causadas por eles.

-Entender as vias e mecanismos de transmissão, ciclo biológico, diagnóstico, aspectos imunológicos e medidas profiláticas da dc de Chagas e leishmaniose.

-Reconhecer a morfologia das formas evolutivas do *T. cruzi* e *Leishmania spp.*

Conhecer o perfil epidemiológico pregresso e atual .

# TAXONOMIA-TRIPANOSOMATIDEOS



# CLASSIFICAÇÃO DOS TRIPANOSOMAS DE ACORDO COM SUA TRANSMISSÃO.

Dois grupos:

**Estercorários:**

os parasitos desenvolvem-se na porção posterior do aparelho digestivo do inseto vetor e são transmitidos nas fezes • Ex.: ***T. cruzi***

**Salivários:**

os parasitas desenvolvem-se na porção anterior do aparelho digestivo do inseto vetor e são transmitidos na saliva • Ex.: ***T. brucei***



# TAXONOMIA

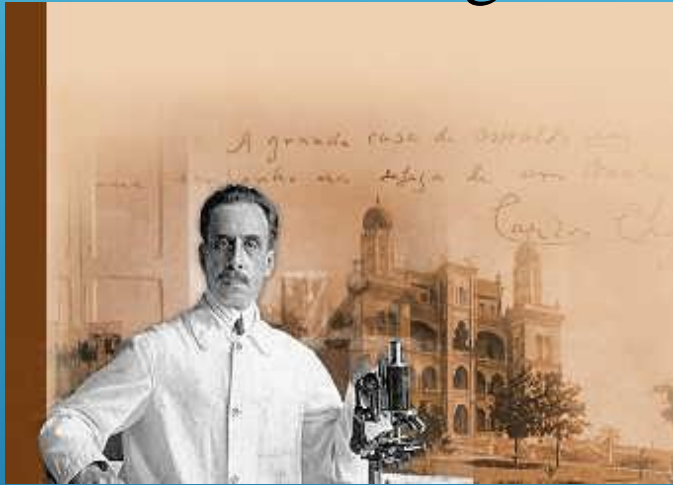
Filo	Sarcomastigophora
subfilo	Mastigophora
classe	Zoomastigophora
Ordem	Kinetoplastida
Família	Trypanosomatidae
Gênero	Trypanossoma
Espécie	<i>T. cruzi</i>



# DOENÇA DE CHAGAS

*Trypanosoma cruzi*

Carlos Chagas



descobridor



agente

Triatomineo



vetor



# Epidemiologia



## sul do México ao sul da Argentina

16-18 milhões de pessoas contaminadas.

América Central, América do Sul e México

100 a 200 mil novos casos/ano.

Positividade varia de região a região.

Em alguns países o número de chagásicos chega a ser de 60% - Bolívia

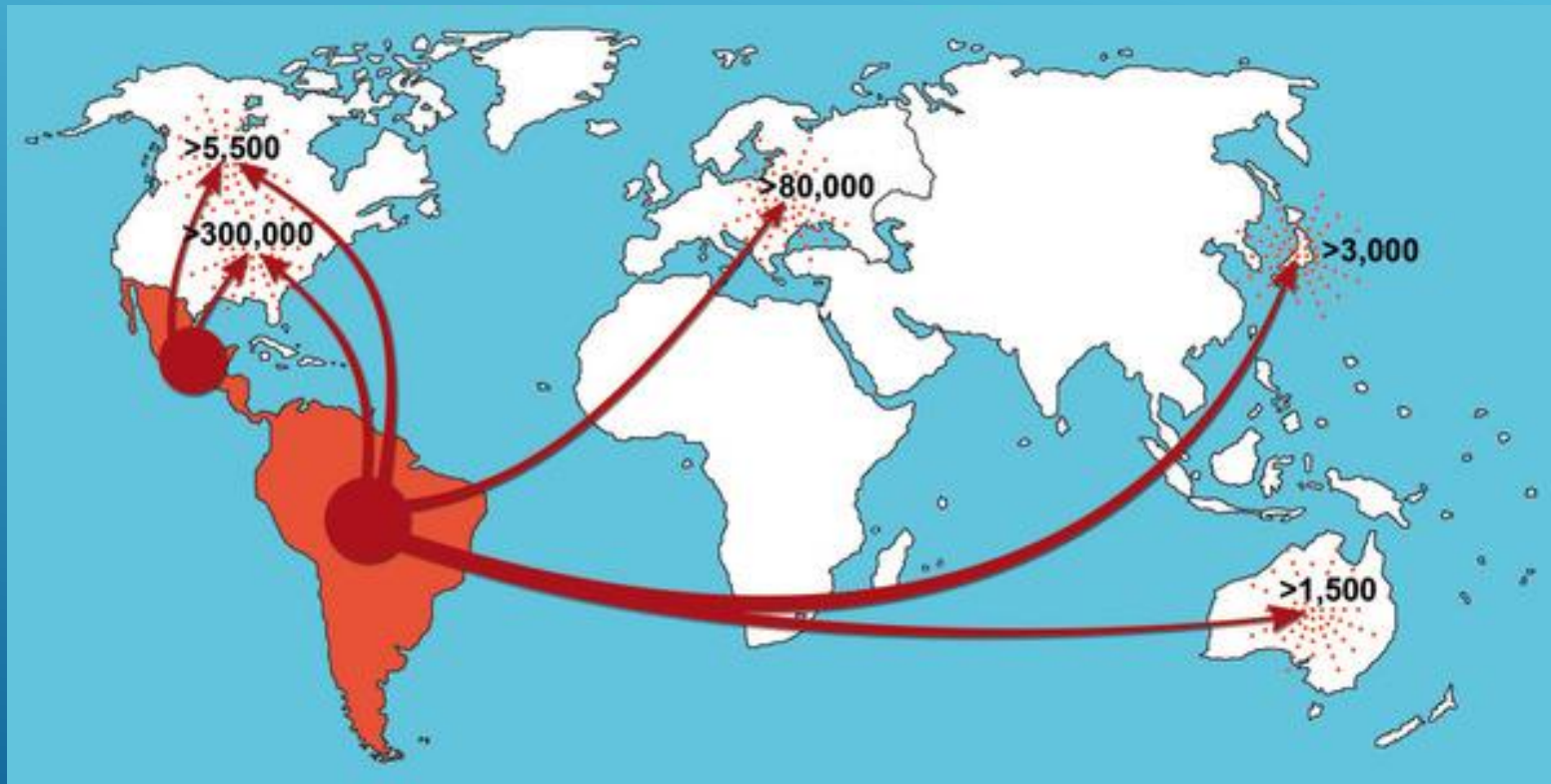
No Brasil cerca de 2 milhões de infectados (Min. Saúde 2009)





# Rotas migratórias desde a América Latina e estimativas do número de infectados por DCH em regiões não endêmicas

Migrações devido há problemas socioeconômicos



Fonte: Coura JR & Albajar-Viñas *Nature* 465, S6—S7 (24 June 2010)

# Vias de Transmissão

VETORIAL

TRANSFUSÃO DE SANGUE

CONGENITA

ORAL

TRANSPLANTE DE ORGÃOS

Período de incubação:

Depende do inóculo, da via de penetração, da cepa do parasita e das condições do paciente;

vetorial: 5-15 dias;

oral: 3 a 22 dias;

sanguínea: 30-40 dias.





# *Principal elemento histórico de transmissão da DCH*



Triatomíneo

Nomes populares:  
Barbeiro, Vinchuca,  
Chupança e Chupão

Hemipteros da família *Reduviidae*

Hematófagos de hábitos noturnos

Vivem entre 9 e 20 meses

Ocorrência em grande parte da América Latina



# VETORES-RESERVATÓRIOS



Inseto vetor- 30 diferentes espécies de triatomíneos

*T. infestans*, *T. brasiliensis*, *T. dimidiata*,  
*R. Prolixus* e *P. megistus*



Hospedeiros vertebrado  
Homem e vários mamíferos

# OS VETORES

**Cuidado!** estes insetos podem transmitir a **Doença de Chagas.**



*Triatoma infestans*



*Panstrongylus megistus*



*Triatoma tibiamaculata*



*Triatoma sordida*



*Rhodnius neglectus*



*Panstrongylus geniculatus*

Ciclo de evolução do bicho barbeiro (triatomíneos)



Ovos

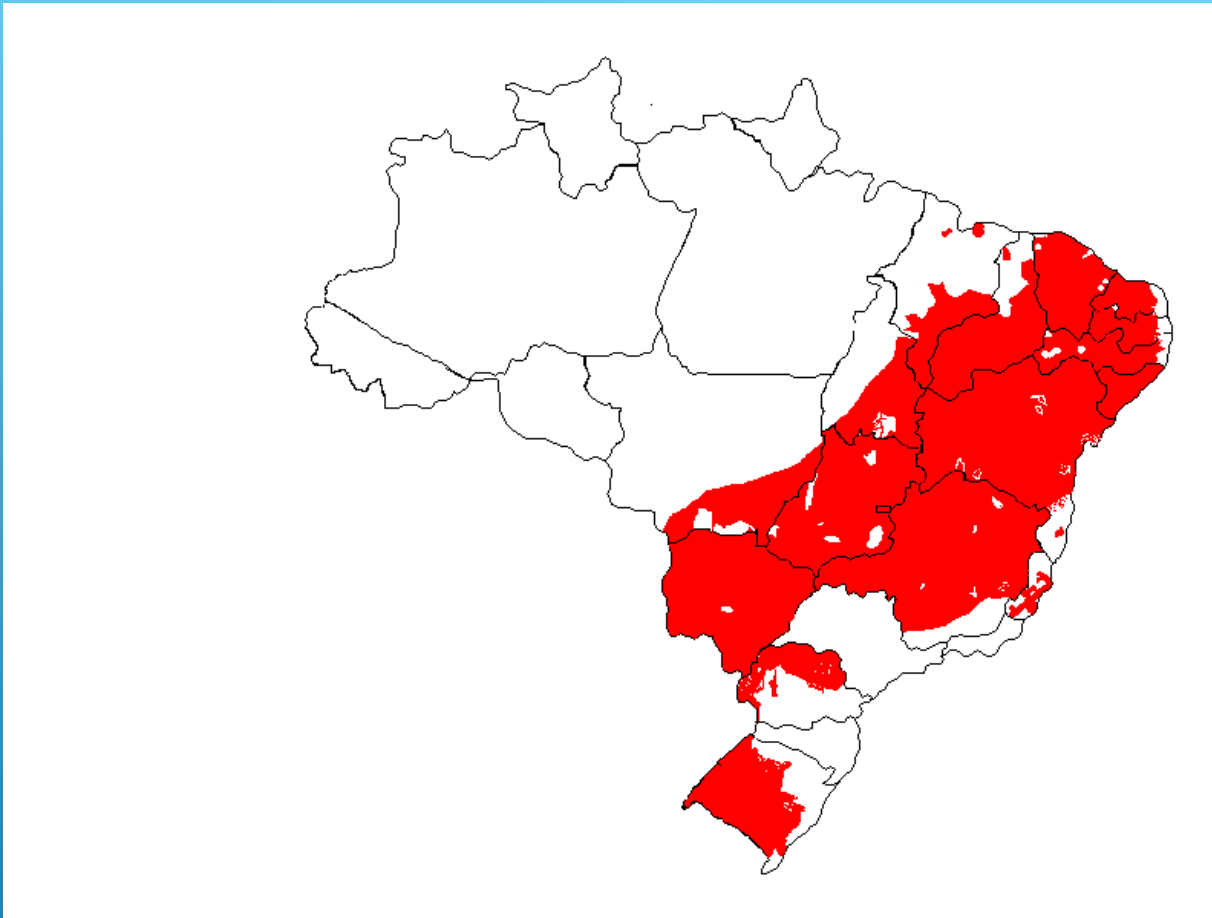


Ninfas (5 estágios de desenvolvimento)



Adulto (macho e fêmea)

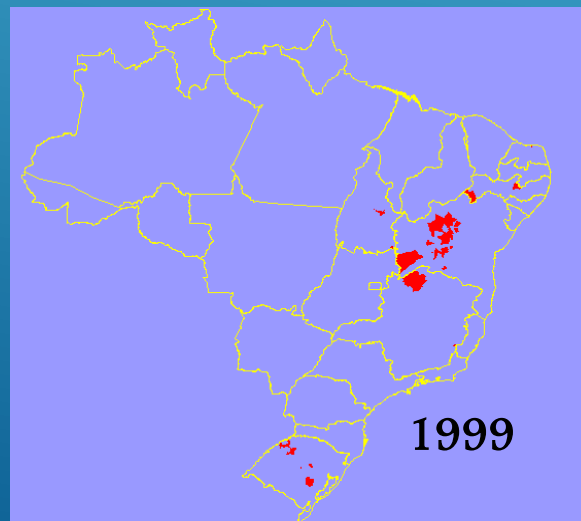
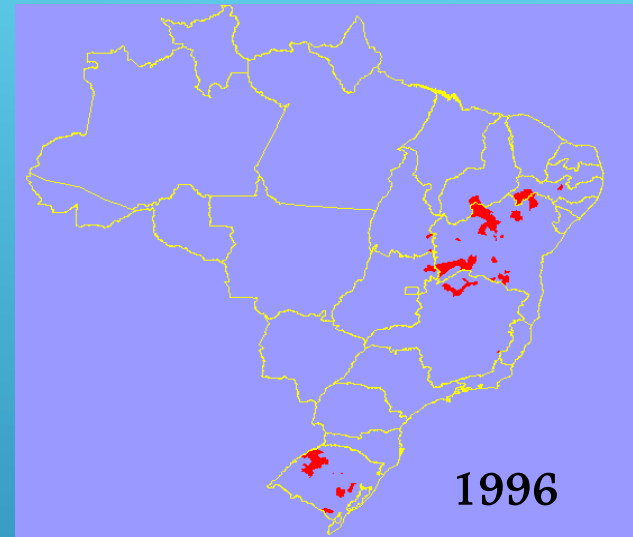
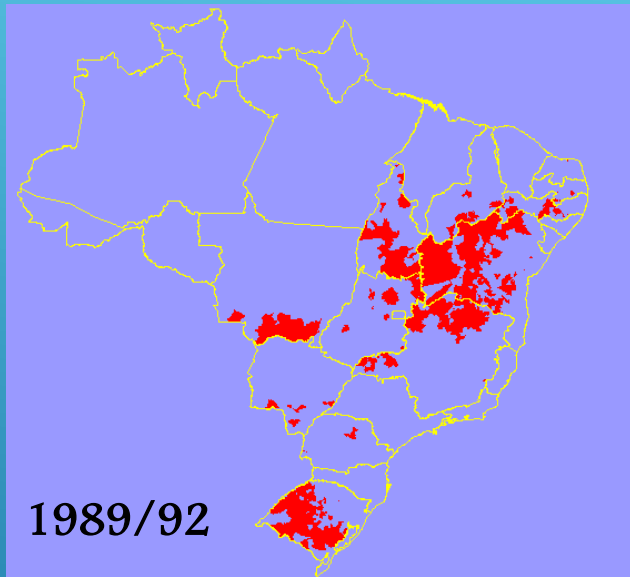




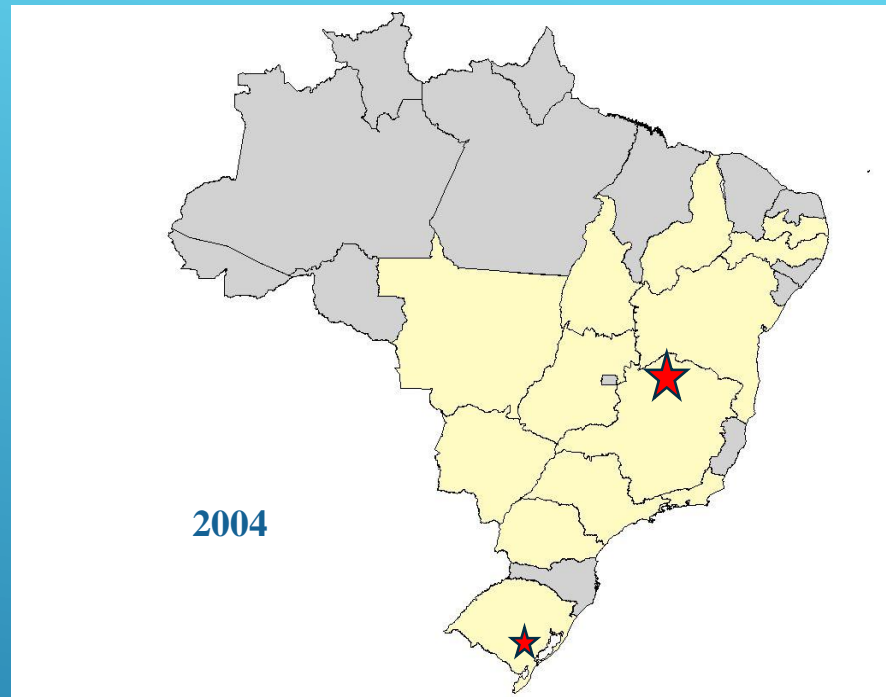
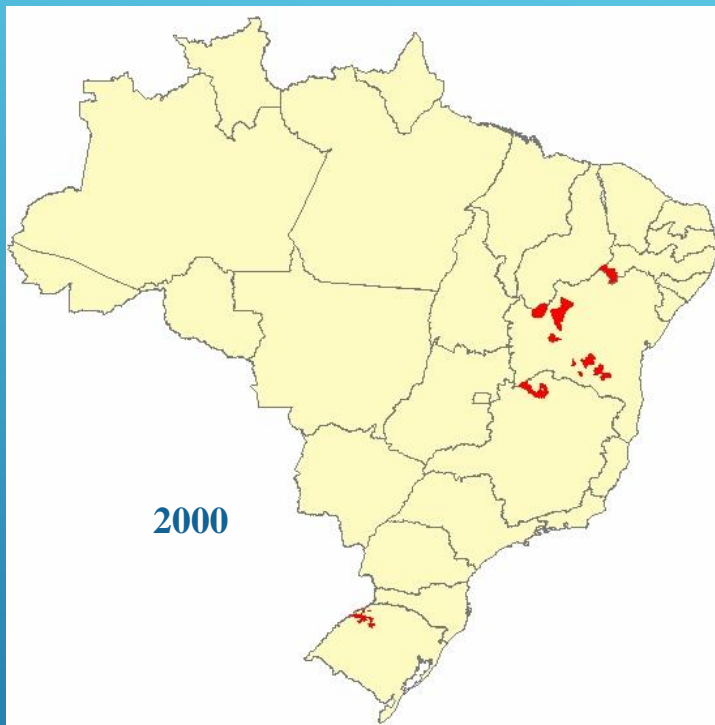
**ÁREA COM RISCO DE TRANSMISSÃO  
VETORIAL DA DOENÇA DE CHAGAS. BRASIL\*.  
1983**



# DOENÇA DE CHAGAS – SEQUÊNCIA DA LUTA CONTRA O PRINCIPAL TRANSMISSOR NO BRASIL







★ últimos focos

## DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL– A VITÓRIA SOBRE O *TRITATOMA INFESTANS*

# Evolução epidemiológica da DCH no Brasil entre 1978 e 2004

<b>Parâmetros considerados</b>	<b>1978</b>	<b>2004</b>
<b>Municípios c/ transmissão vetorial</b>	<b>2.800</b>	<b>&lt;100</b>
<b>Municípios com <i>T. infestans</i></b>	<b>&gt; 700</b>	<b>&lt;10</b>
<b>Incidência anual estimada</b>	<b>100.000</b>	<b>&lt; 200 (??)</b>
<hr/> <b>Prevalência estimada</b>	<hr/> <b>5.000.000</b>	<hr/> <b>2.000.000</b>
<b>Controle vetorial</b>	<b>Incipiente</b>	<b>Em vigilância</b>
<b>Controle de bancos de sangue</b>	<b>± 8%</b>	<b>&gt;98%</b>
<b>Incidência anual em b. sangue</b>	<b>10.000-15000</b>	<b>&lt;20</b>
<hr/> <b>Mortalidade Anual específica</b>	<hr/> <b>&gt;7.000</b>	<hr/> <b>± 4.000</b>
<b>Mediana da idade de morte</b>	<b>45 anos</b>	<b>65 anos</b>
<b>População rural</b>	<b>&gt;75%</b>	<b>&lt;25%</b>

# DCH: Principais razões para a redução da incidência no Brasil

- **Ações específicas:**

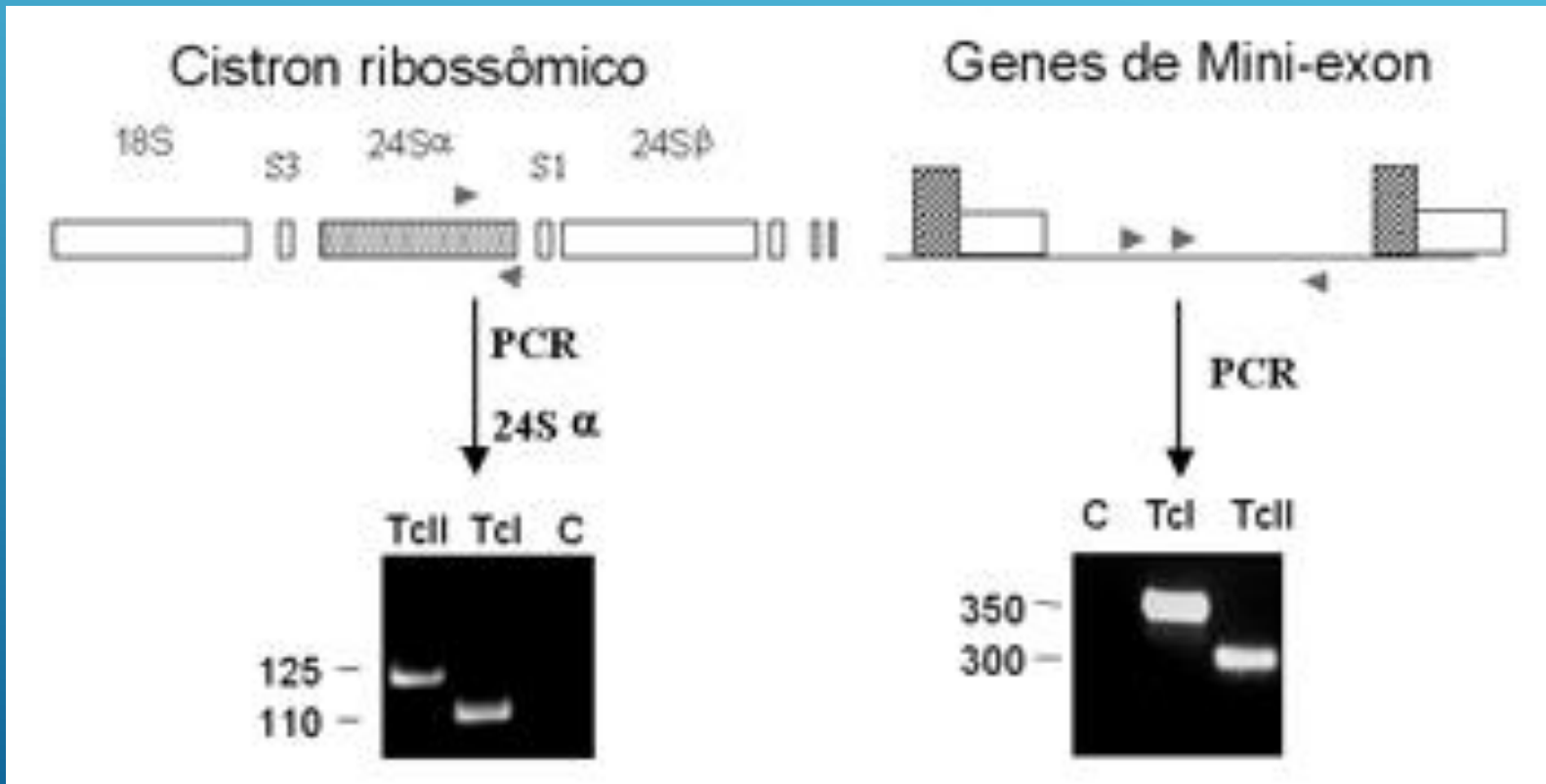
- Aumento das ações de controle químico desde os anos 1975
- Progressivo aumento da vigilância epidemiológica
- Progressiva melhoria das habitações rurais
- Seleção de doadores nos bancos de sangue, melhor após advento HIV
- Redução consequente de doadores e gestantes infectados, nos últimos 30 anos

- **Razões contextuais:**

- Migração rural - urbana com redução da densidade demográfica rural
- Progressiva mudança do modelo de produção rural (de subsistência, para larga escala agro industrial)

# EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR

**VARIAÇÃO INTRAESPECÍFICA DO *T. cruzi***  
genoma diploide (64 a 80 cromossomos) com eventos mutacionais, recombinação gênica e sequências repetitivas.



# EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR



- ▶ Atualmente o *T. cruzi* é classificado em 7 grupos: TcI–TcVI e Tcbat, baseado em diferentes parâmetros moleculares.
- ▶ correlação da variabilidade genética do parasita com a patogênese, tratamento e diagnóstico???

Mais de 60 linhagens ou cepas descritas



# TRANSMISSÃO ORAL

Novas formas de contaminação:



Caldo de Cana



Açaí

Ingesta de alimentos contendo fezes e urina contaminadas ou o próprio inseto vetor

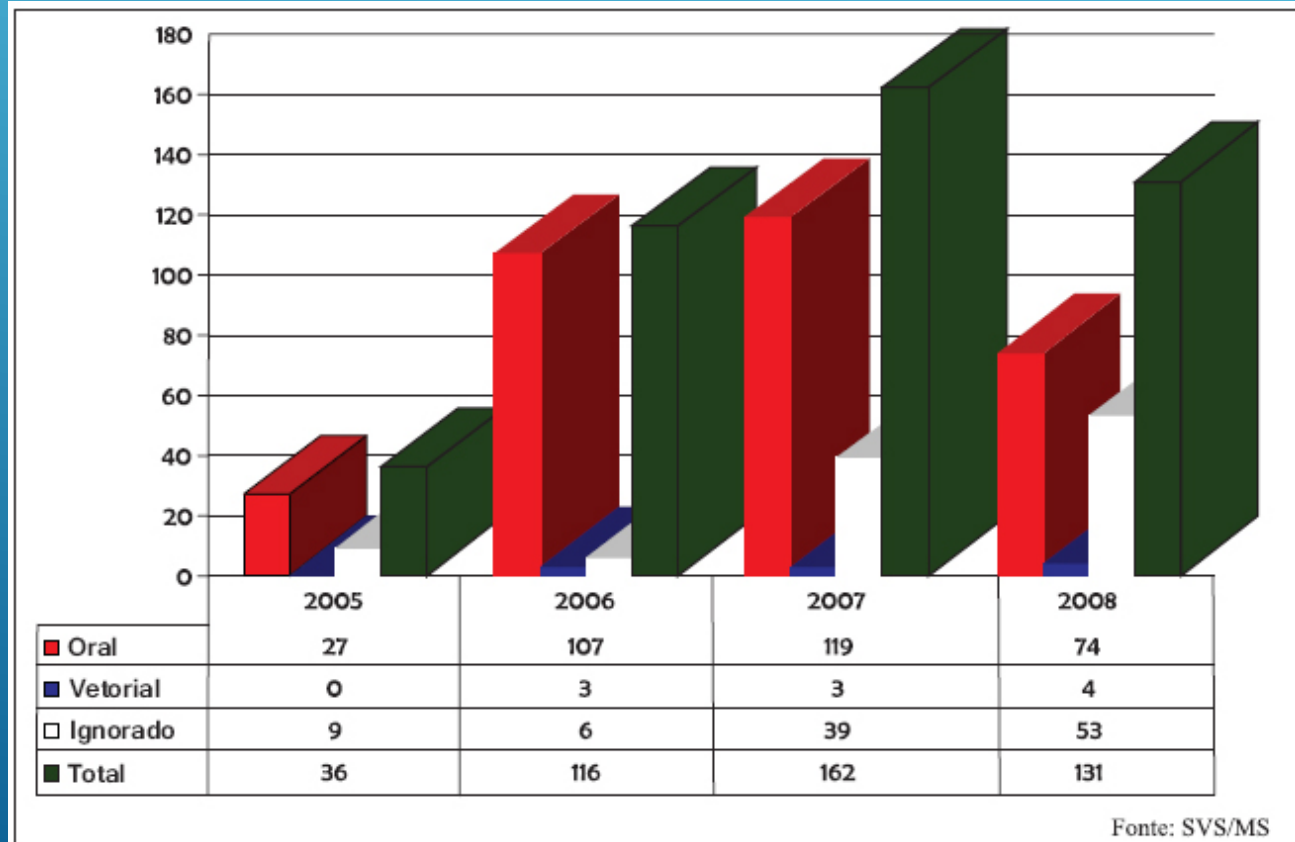


FIGURA 10 - Casos de doença de Chagas Aguda conhecidos no Brasil, segundo o mecanismo de transmissão. 2005 a 2008.

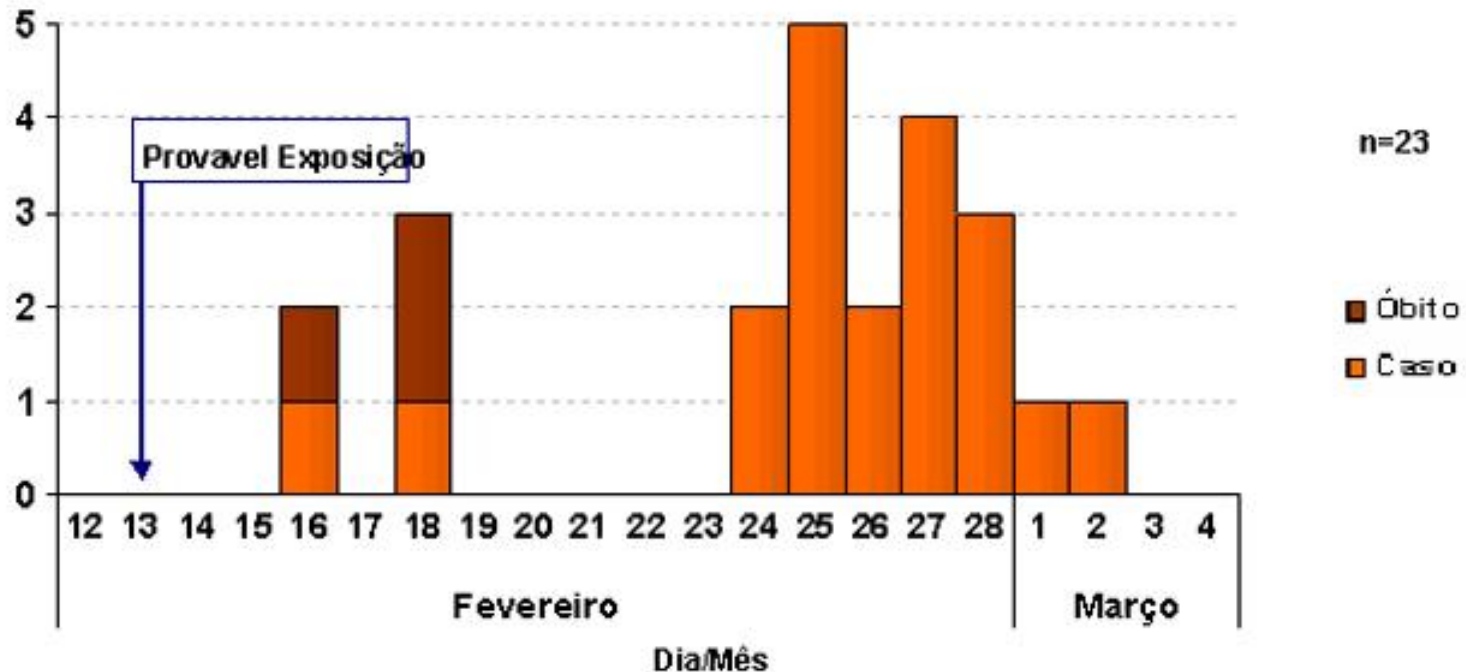


# ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

23 casos de transmissão oral em Santa Catarina devido a ingestão de caldo de cana

Distribuição de data de início de sintomas dos casos de DCA. Santa Catarina, 2005.

N° Casos



Período de incubação - 3 a 17 dias (mediana - 12 dias)

# TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

Principal fonte de transmissão nos países não endêmicos.

## Rara no Brasil

Técnicas de imunodiagnóstico em banco de sangue  
Melhora na sensibilidade das técnicas



# TRANSMISSÃO VERTICAL OU CONGÊNITA

Transmissão pelo canal do parto

Oral pelo líquido amniótico

**Transplacentária**

Leite materno

Mais comum no ultimo trimestre

Pode ser transmitida na fase aguda  
em até 71% dos bebes

**No bebê:**

Prematuro

Baixo peso

Hepatoesplenomegalia

Comprometimento do SN e coração



**Doença de Chagas Congênita**

A infecção chagásica pode ser transmitida pela mãe para o seu bebê ainda durante a gravidez. Algumas crianças com a infecção podem desenvolver problemas após anos de vida.

Caso o seu bebê nasça com a Doença de Chagas, ele pode ser tratado adequadamente.

**Participe deste Projeto!**  
Faça o teste do pezinho para a Doença de Chagas, disponível em seu município em agosto/2005.  
**Informe-se.**  
Todos os procedimentos, inclusive o tratamento, são gratuitos.  
**Atenção:**  
De setembro a novembro de 2005, o teste do pezinho para Doença de Chagas será realizado somente nos municípios de maior incidência da infecção.

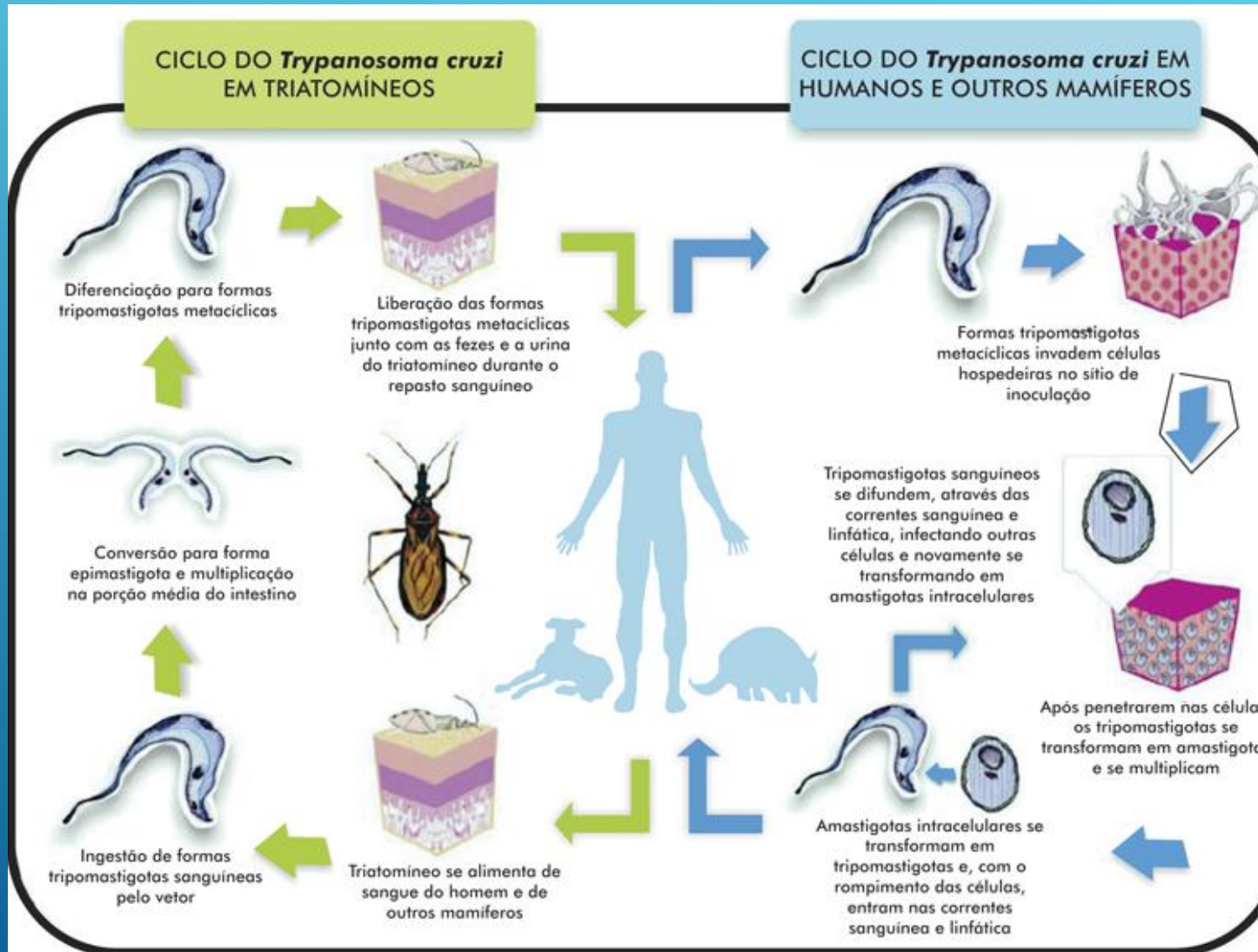
MINISTÉRIO DO GOVERNO DO ESTADO  
NUPAD UFPA  
FUNED Fundação Especial

**Incidência:**  
**No Brasil 1 a 4%**



# O Ciclo Biológico

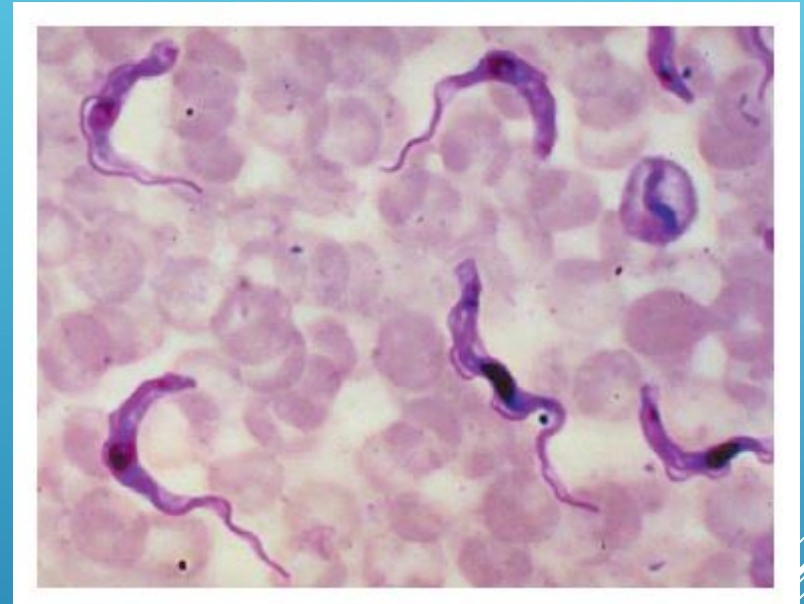
## Protozoário flagelado





# FORMAS TRIPOMASTIGOTAS

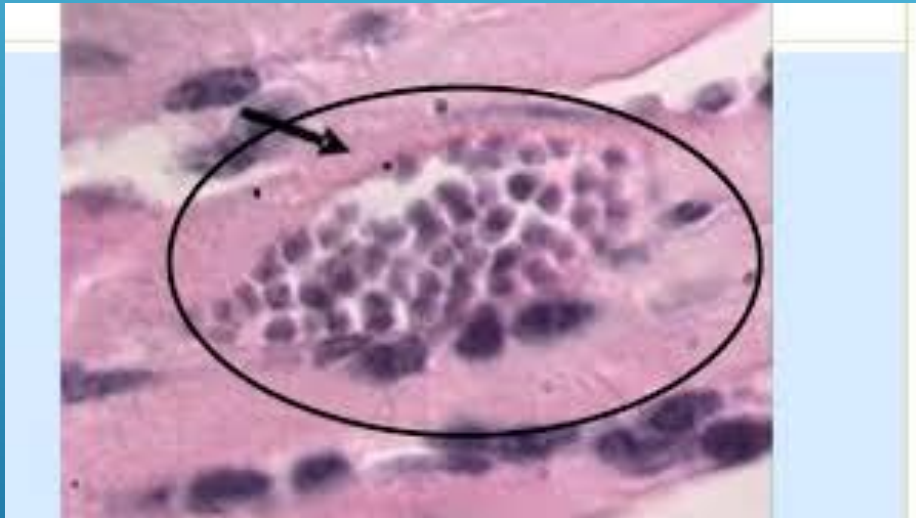
Presentes no sangue dos mamíferos



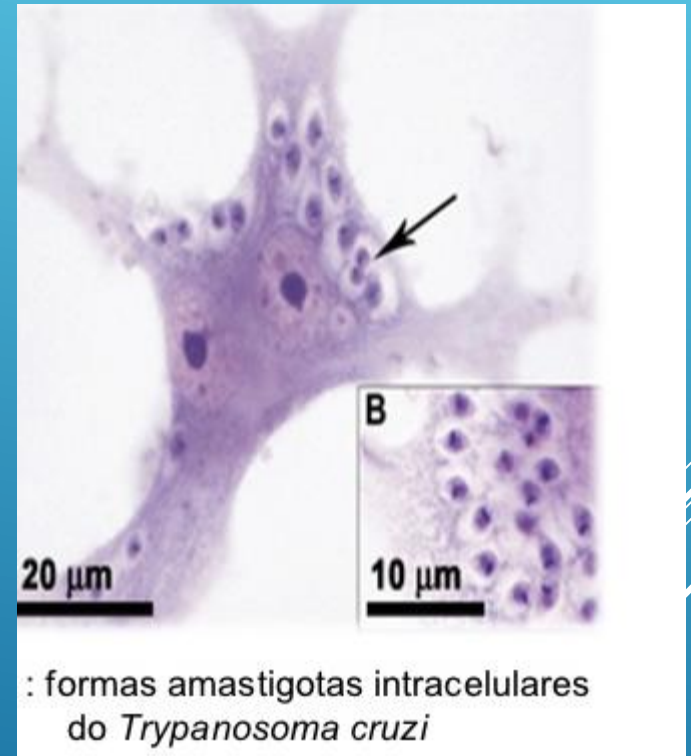


# FORMAS AMASTIGOTAS

Forma intracelular presente nos mamíferos

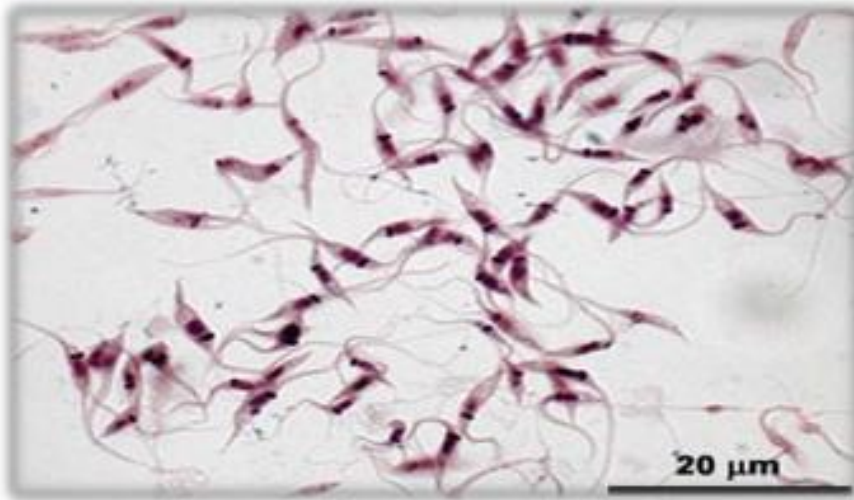


amastigotas em tecido muscular



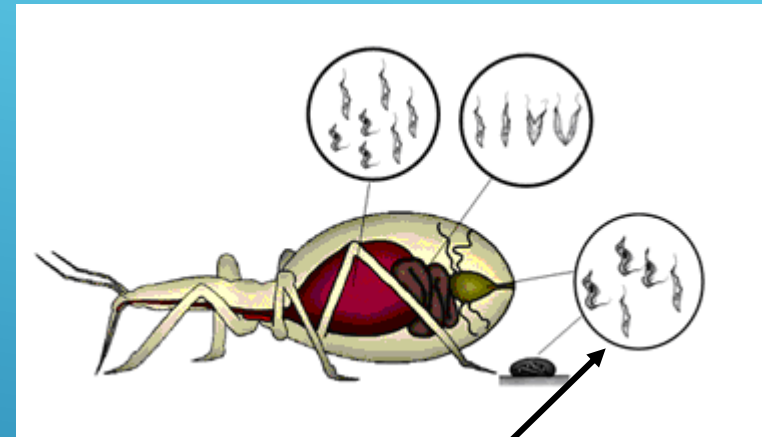
: formas amastigotas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*

# Formas evolutivas do inseto vetor



Formas epimastigotas do *Trypanosoma cruzi*

**Presente no intestino médio do  
vetor**



**Tripomastigotas metacíclicas  
infectantes**

**intestino posterior**

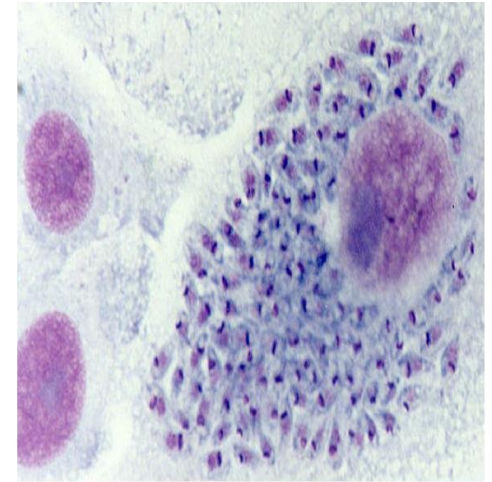
# FORMAS EVOLUTIVAS



**Epimastigota**



**Tripomastigota**

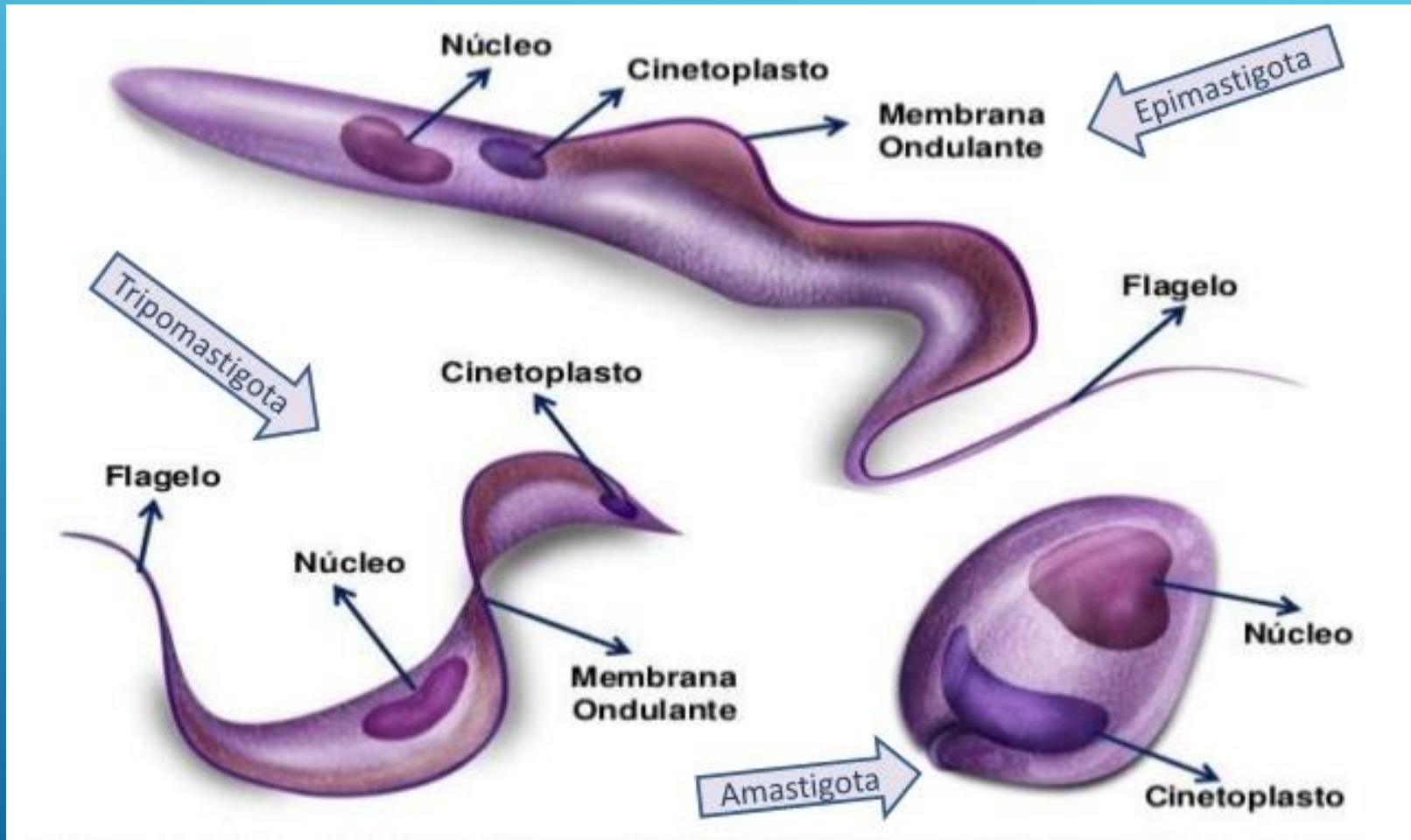


**Amastigota**





# Morfologia





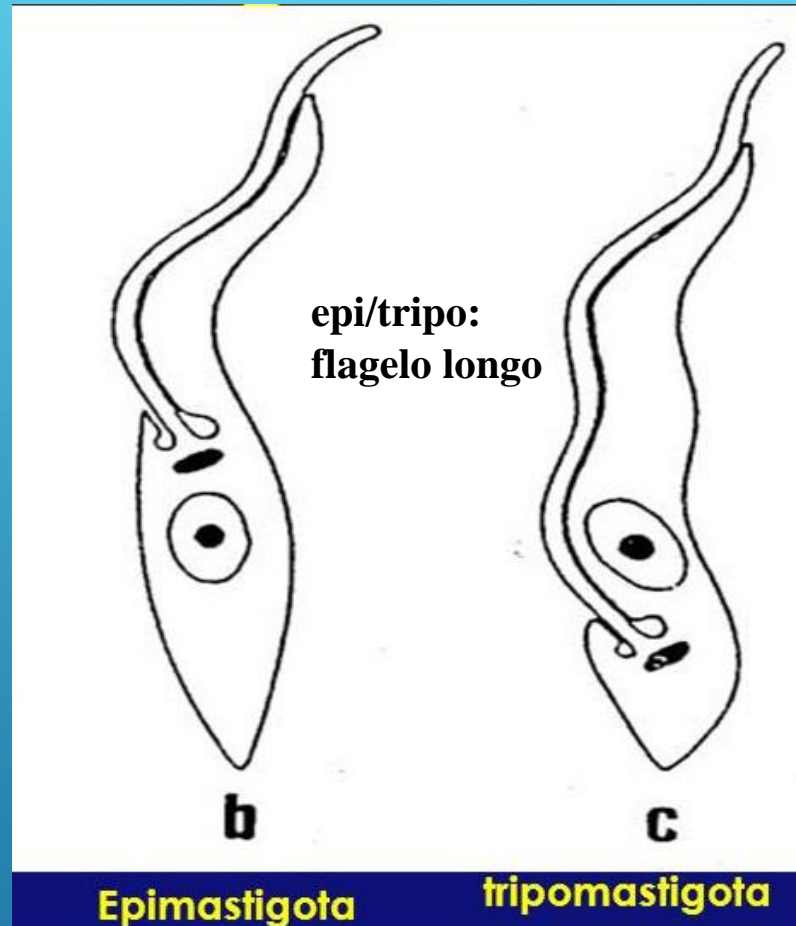
# MORFOLOGIA

**Flagelo aderido ao corpo celular por estruturas similares a desmossomos**

**Amastigota:**  
flagelo curto ou  
invaginado no  
bolso flagelar



Célula ovoide com núcleo grande,  
excêntrico e pouco citoplasma.



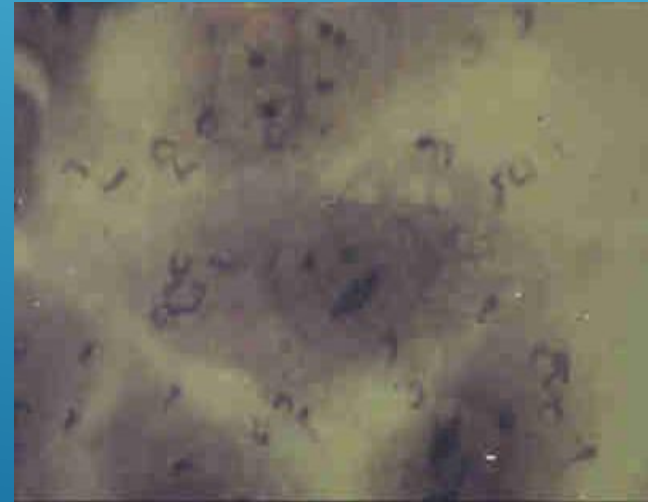
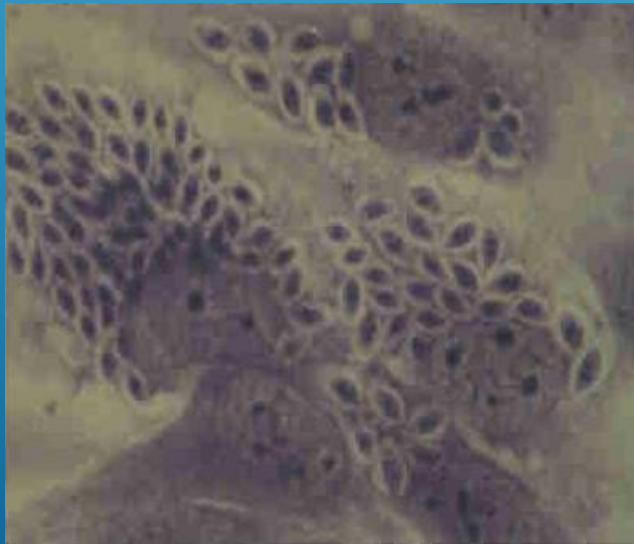
**Cinetoplasto:**  
**Mitocondria única com DNA**  
**Tripo: posterior ao núcleo**  
**Epi: anterior ao núcleo**



# Tripomastigotas e amastigotas



**Esfregaço sanguíneo**



**Cultura de tecidos**

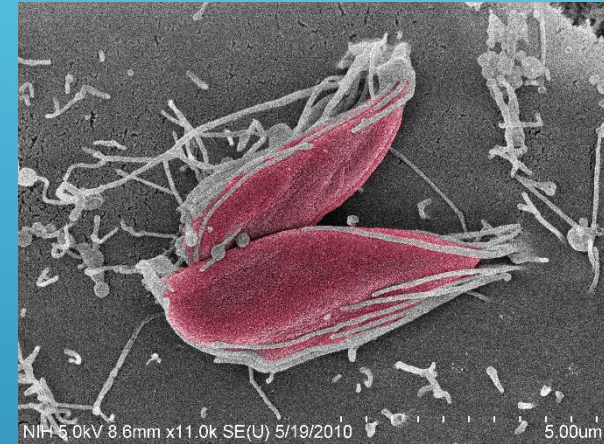
# ASPECTOS BIOLÓGICOS

O *T. cruzi* é um parasita eurixeno, que infecta diversos mamíferos

Parasita todo tipo de célula nucleada ainda que exista certo tropismo de cepas

Se reproduz por fissão binária, reprodução assexuada dos organismos unicelulares que consiste na divisão de uma célula em duas por mitose, cada uma com o mesmo genoma da “célula-mãe” (com o mesmo DNA ou material genético da "célula-mãe")

As fontes de infecção são o homem, reservatórios domésticos canídeos e felídeos (cão e gato) e silvestres como marsupiais (gambá), tatu, pequenos roedores e primatas.



# Aspectos Imunológicos

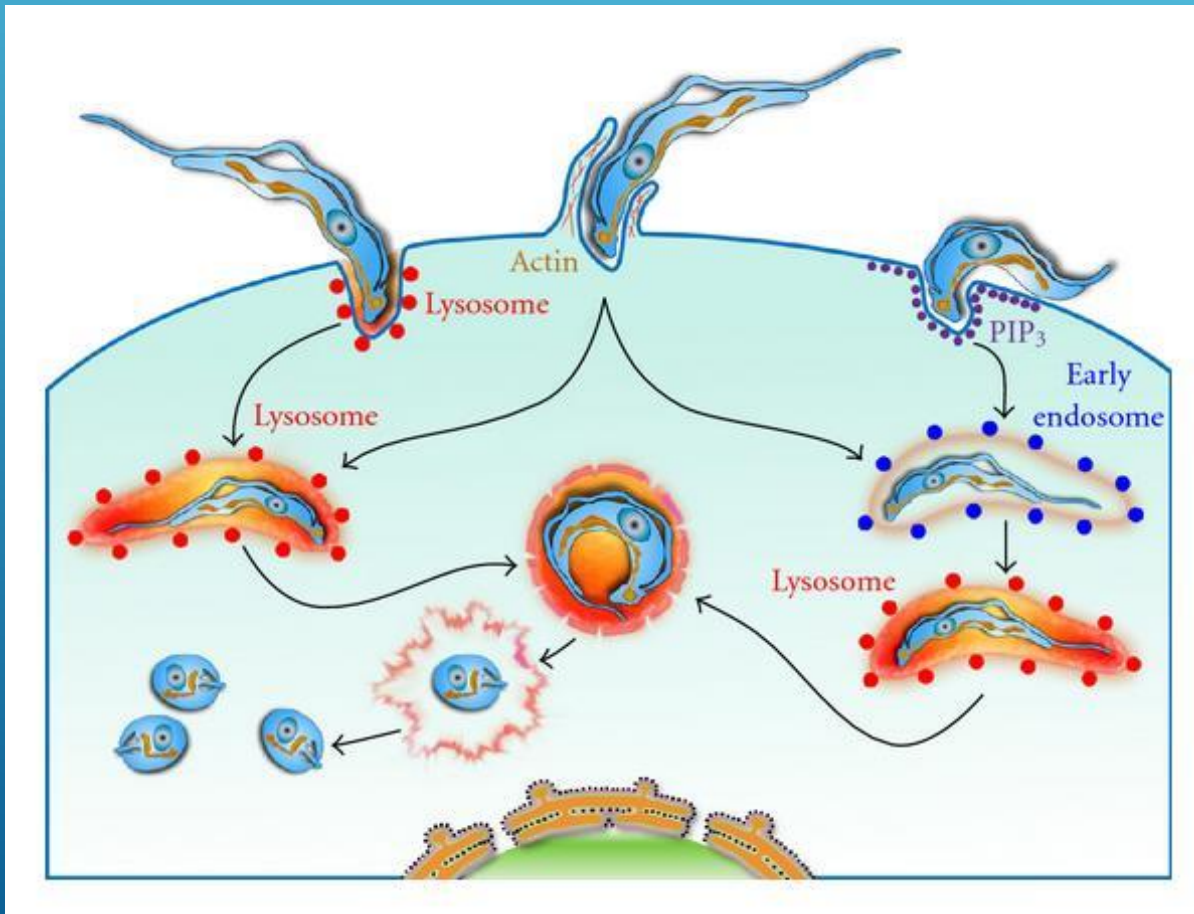
## Interação *T. cruzi*-célula hospedeira

### Fagócito

macrófago  
penetração passiva  
fagocitose clássica

### Células não fagocíticas

epiteliais, musculares, nervosas  
penetração ativa  
fagocitose induzida



# Mecanismos de Escape

Localização intracelular

Imunossupressão fase aguda

Escape do fagolisossoma para o citoplasma da célula

Capping-shedding-liberação de antígenos de membrana

Fatores que interferem na cascata do sistema complemento (TDAF-família transialidase)

Indução de apoptose de células T

**Resposta celular efetora (TH1) - macrófagos ativados, células NK e TCD8.**

**Resposta imune humoral (TH2)-lise mediada pelo complemento e opsonização**







# ASPECTOS CLÍNICOS-FASE AGUDA

## Duração de 1 a 3 meses

- Pouco sintomática → Febre, poliadenite, cefaléia, anorexia, hepatoesplenomegalia
- Sinal de Romaña → 10 a 20% dos casos (edema bipalpebral unilateral indolor)
- Chagoma de inoculação (lesão cutânea eritematosa e endurecida indolor)
- Nódulo inflamatório subcutâneo
- Formas graves → Miocardite, taquicardia, alterações de ECG, meningencefalites
- PARASITEMIA ALTA EM MUITOS CASOS



Parasitemia



(Sinal de Romaña)



# FASE CRÔNICA

**Fase crônica- Subsequente ao período da fase aguda  
A doença pode instalar-se depois de anos**

- **Forma Indeterminada** → 50 a 70% dos casos (10 a 20 anos-baixa mortalidade)

35% dos casos evoluem para as formas:

- **Forma Cardíaca** → **Cardiopatía Chagásica Crônica**
- **Forma Digestiva** → **Megacólon, Megaesofago**

# PATOGÊNIA

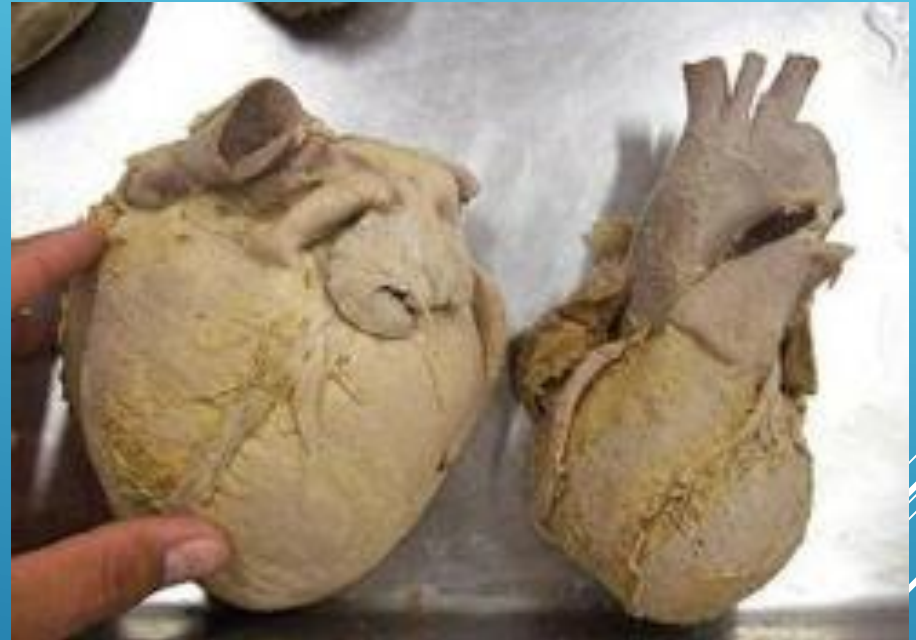
**Forma cardíaca/Cardiomiopatia**

**Resposta inflamatória elevada**

**Miocardite e fibrose**

**Dilatação ventricular ICC  
e cardiomegalia**

**Arritmia e morte súbita**



**Comparação entre coração chagásico  
com cardiomegalia e coração normal**

# CARDIOMIOPATIA

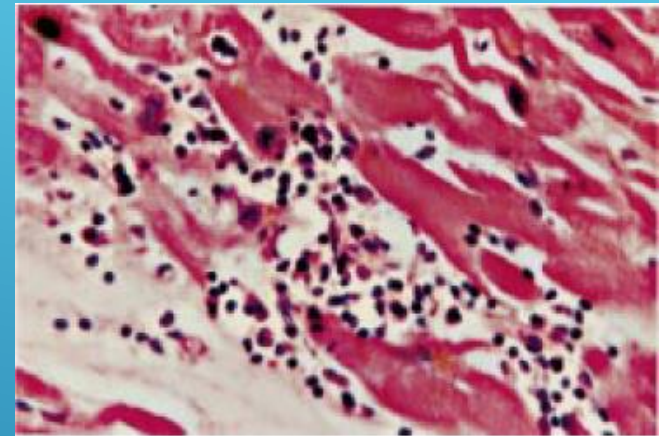
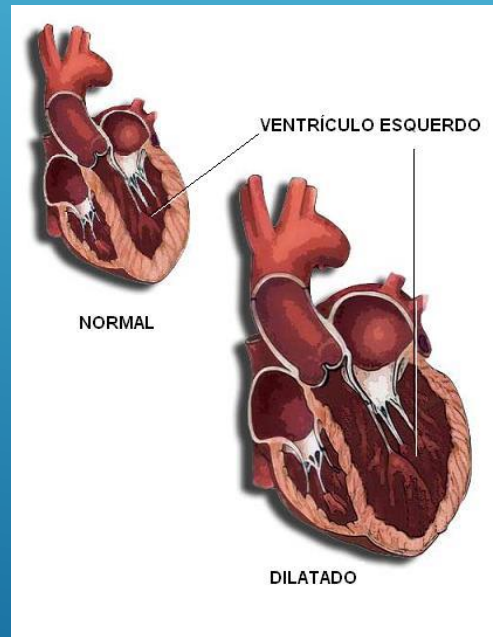


Figura 5 - Histopatologia: fragmentação e dissociação de fibras miocárdicas, com infiltrado mononuclear predominante e discreta fibrose intersticial.



# PATOGÊNIA

## **Megacolon-** (Constipação intestinal e distensão abdominal)

Destruição irreversível das células ganglionares periféricas do sistema nervoso autônomo e/ou central culminando com o aparecimento de dilatações, hipertrofias e alongamentos do intestino grosso.

Em geral, se estabelece depois de 3 meses a alguns anos de evolução da doença (dois a vinte anos).

O megacólon chagásico costuma acompanhar-se de dilatação do esôfago (megaesôfago).

O megacólon pode levar à morte, em razão das graves complicações a que pode estar associado, como constipação intestinal e fecalomas.





# MEGACOLON

**TGI-65**

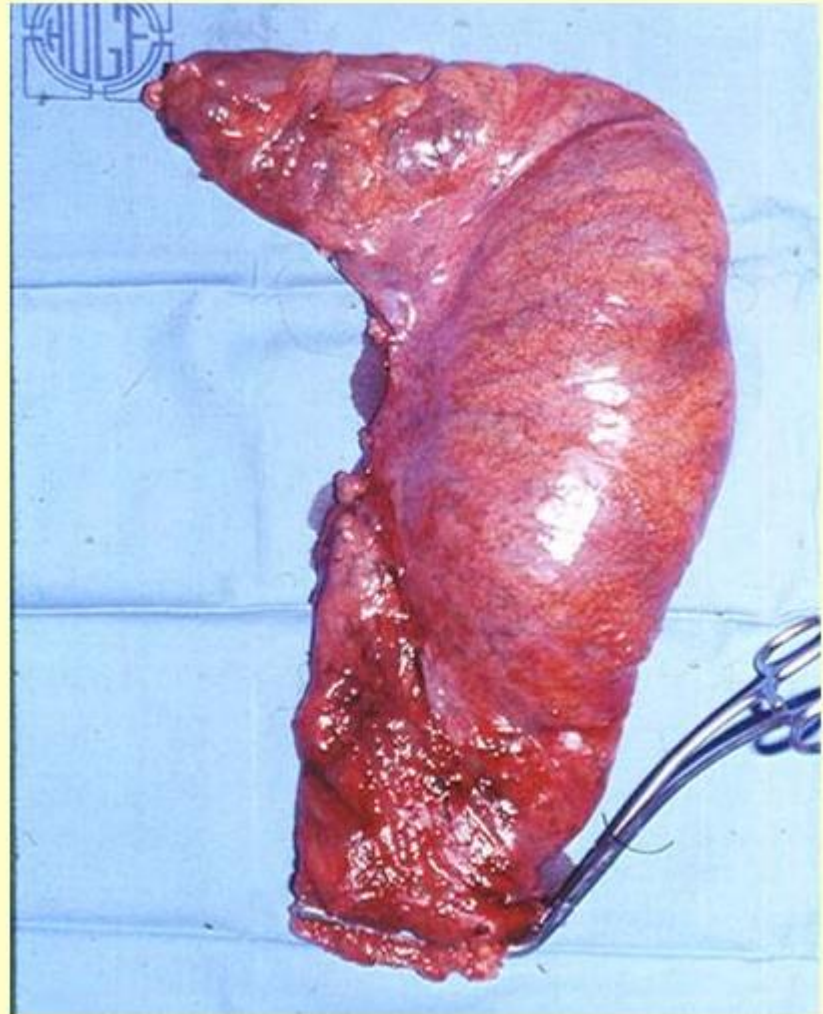


**MEGACÓLON CHAGÁSICO**

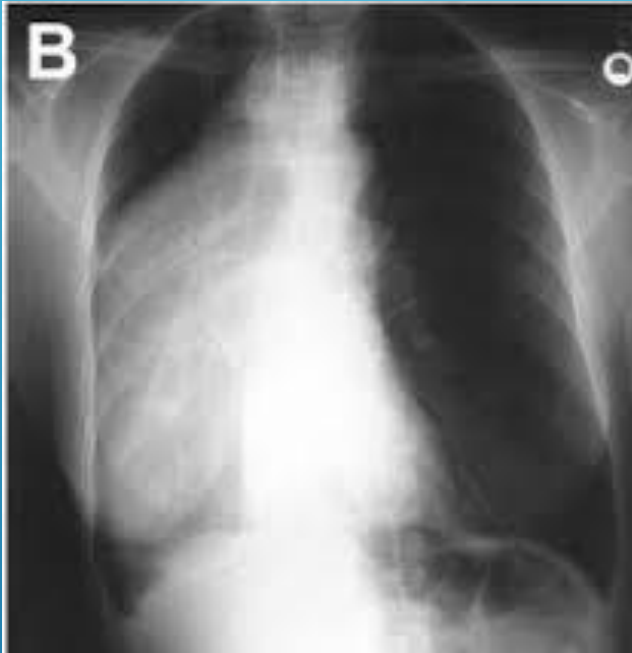


*No quadro crônico:*

- *Megacolon chagásico:*



# MEGAESÔFAGO



**Dor epigástrica, disfagia e regurgitação.**



# TROPISMO X ESTADO IMUNOLÓGICO?

**O *T. cruzi* pode ainda infectar:**

Cérebro

Tecido adiposo

Rins

Fígado

***T. cruzi* cerebral, pode ocorrer em pós transplantes ou em pacientes imunossuprimidos**

# DIAGNÓSTICO

## FASES DA INFECÇÃO

### FASE AGUDA

Duração 3-4 meses

#### PARASITOLÓGICO

Exame microscópico

PCR

Sorológico

**Deteção  
de IgM**

### FASE CRONICA

Duração: persiste por longo período

Parasitológico

Hemocultura

Xenodiagnóstico

PCR

**SOROLÓGICO**

**Deteção  
de IgG**





# DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

## Diagnóstico Parasitológico

Métodos diretos

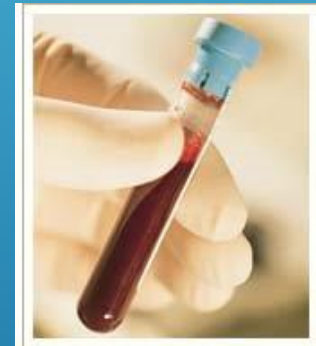
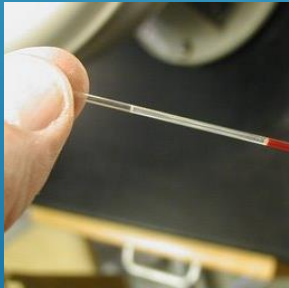
Métodos Indiretos

Centrifugação em tubos capilares

Esfregaço fresco

Xenodiagnóstico

Hemocultura



-Molecular - PCR

# Exame direto-bom na fase aguda

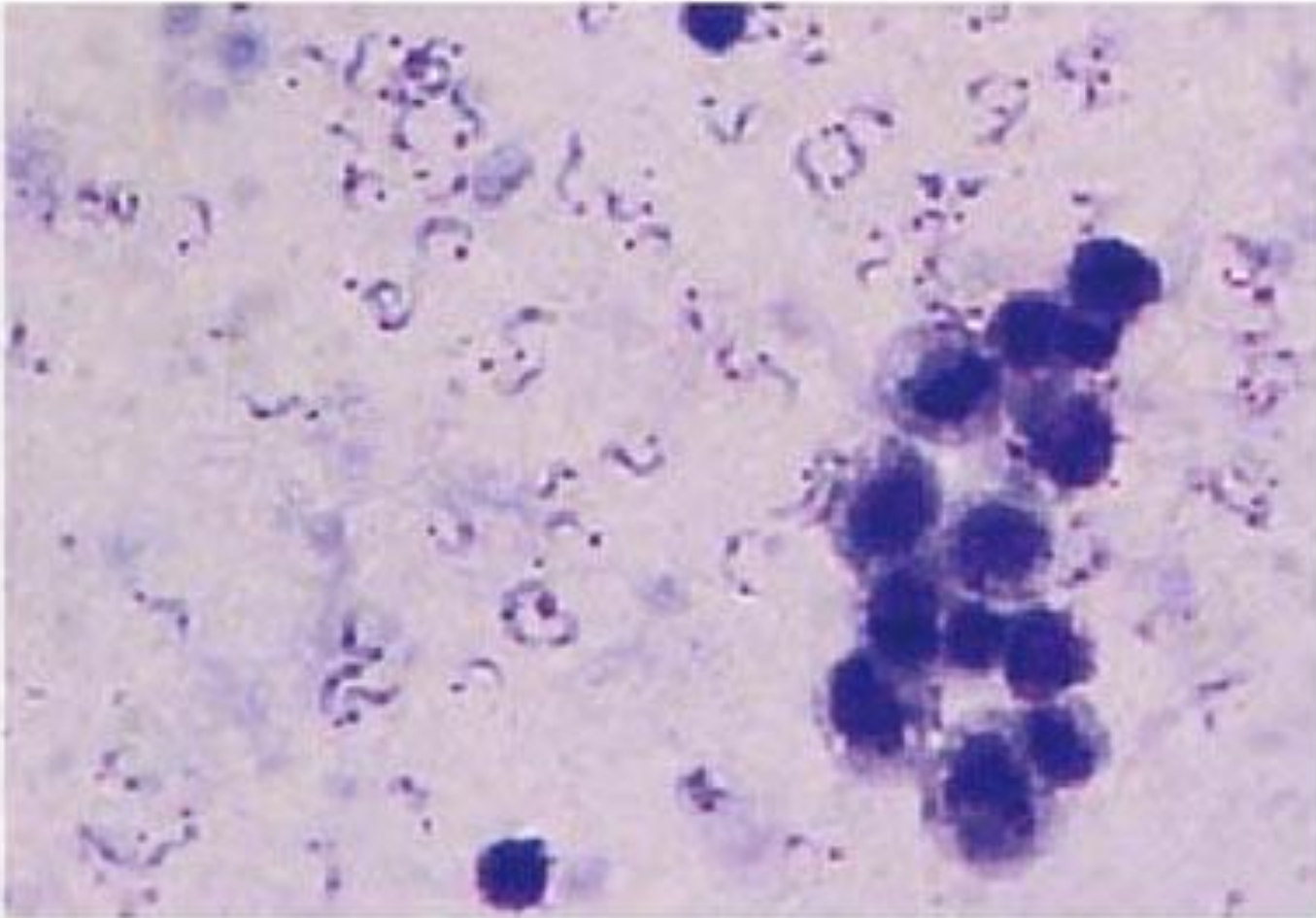


Figura 2. Trypomastigotes de *Trypanosoma cruzi* em uma lâmina de gota grossa do caso índice. Teñida com Giemsa. 1000 X.



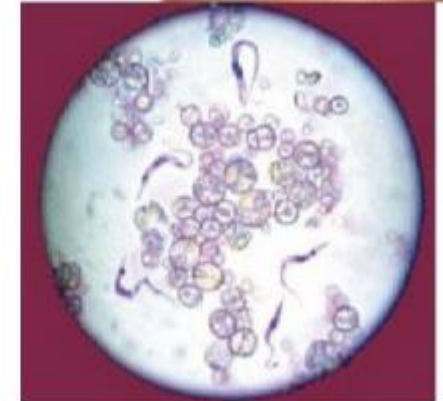
# DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Examinar as fezes do triatomíneo 30, 60 e 120 dias



Xenodiagnóstico

[http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual\\_Enfermedades\\_Chagas.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual_Enfermedades_Chagas.pdf)



**Xenodiagnóstico *in vitro*  
mais utilizado atualmente**

Fase aguda-demora no resultado  
Fase crônica-baixa sensibilidade

# HEMOCULTURA - PARASITOLÓGICO

Detecção do crescimento de *T. cruzi* em meio de cultivo apropriado (LIT)

Cultivo em estufa a 28°C

Leituras:

30, 60 e 90 dias.



**Fase aguda-demora no resultado**

**Fase crônica-baixa sensibilidade**





# TESTES DE IMUNODIAGNÓSTICO



- ▶ TESTE DE FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO - 1913 (Guerreiro e Machado), vários reagentes e controles
- ▶ AGLUTINAÇÃO - aglutinação direta, latex, gelatina, hemaglutinação (1960-1970)- fácil manuseio, boa especificidade , baixa sensibilidade, depende da marca
- ▶ IMUNOFLUORESCENCIA INDIRETA - 1959 (Fife& Mushel)- barato, leitura subjetiva, alta sensibilidade, média especificidade
- ▶ IMUNOENZIMÁTICA- 1975 (Voller et al)- alta sensibilidade, boa especificidade





# DIAGNÓSTICO

ELISA e WB com diferentes formulações antigênicas:

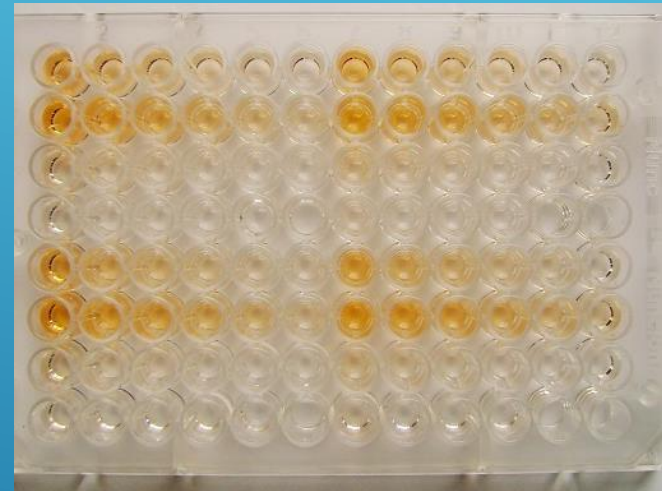
Antígenos recombinantes

Peptídeos sintéticos

Antígenos purificados

Antígenos heterólogos (*L. seymouri*)

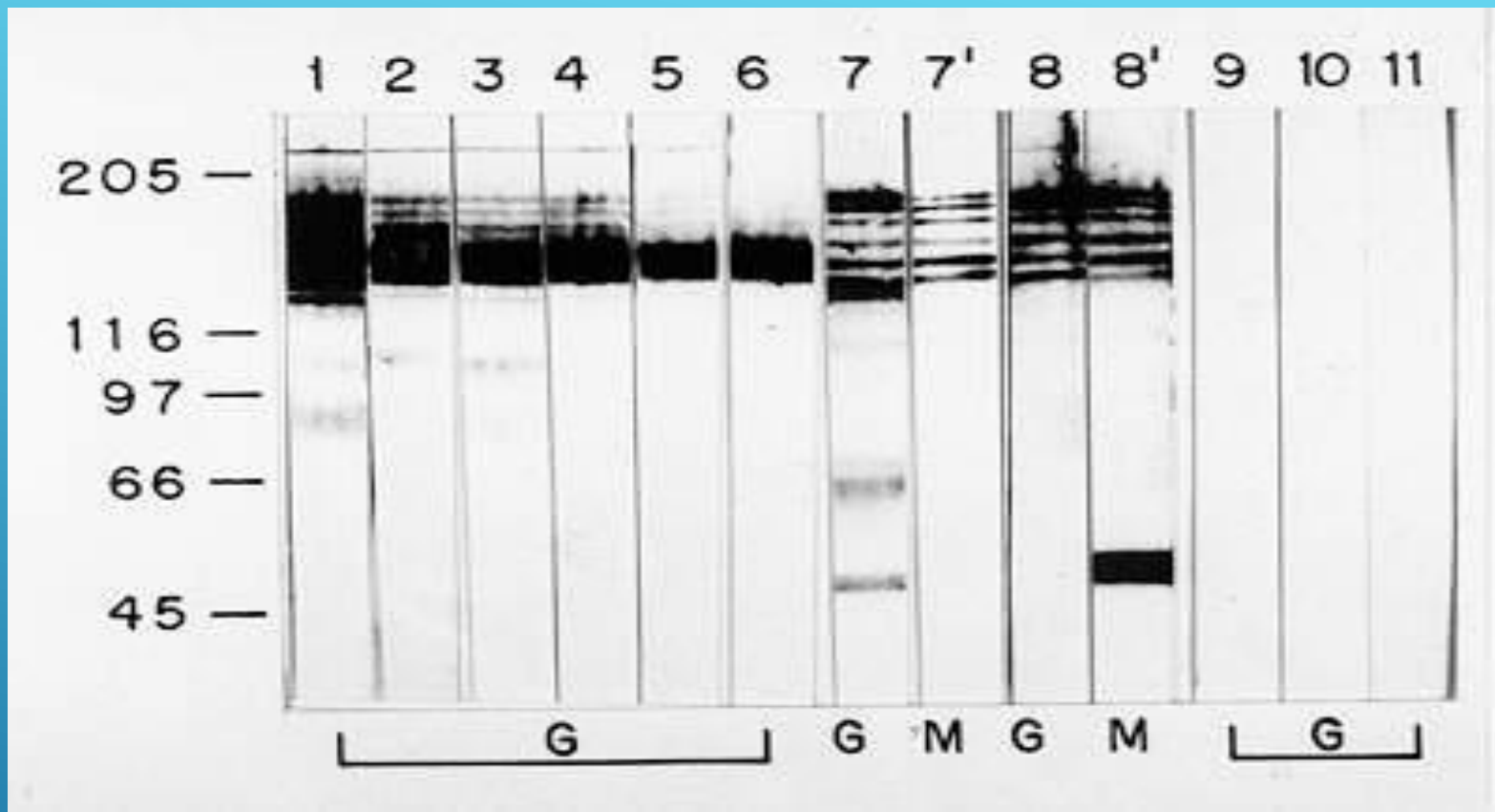
Antígenos excretados/secretados



**Testes com diferentes graus sensibilidade e especificidade**



# TESA-BLOT



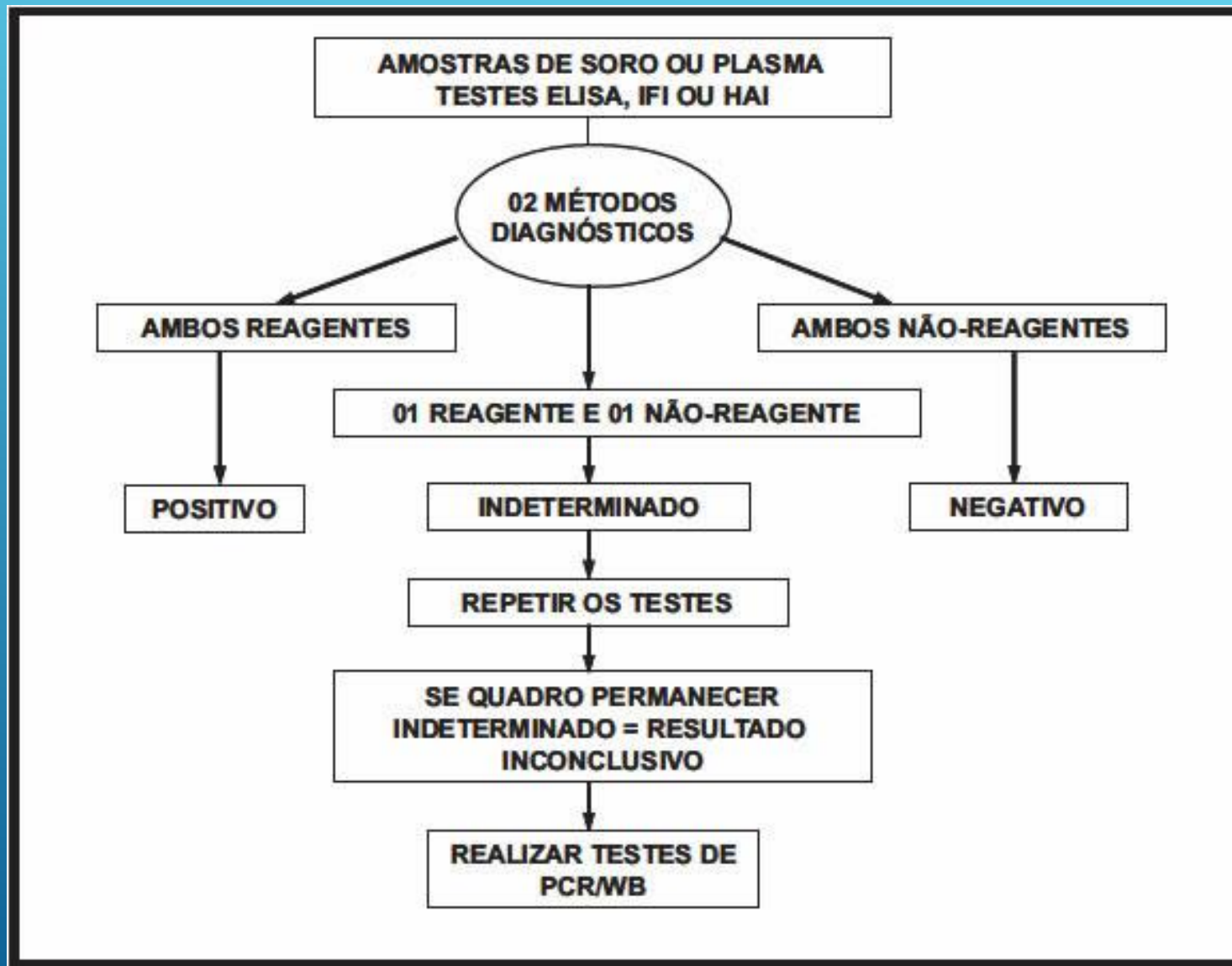
JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Sept. 1996

**Immunoblot Assay Using Excreted-Secreted Antigens of *Trypanosoma cruzi* in Serodiagnosis of Congenital Acute, and Chronic Chagas' Disease**

**EUFROSINA S. UMEZAWA, MARILDA S. NASCIMENTO, NORIVAL KESPER, JR., JOSE' R. COURA, JOSE' BORGES-PEREIRA, ANGELA C. V. JUNQUEIRA, AND MARIO E. CAMARGO**



# Algoritmo de imunodiagnóstico



# Tratamento

## INDICAÇÃO:

Elevada toxicidade

Crianças

Fase aguda

Acidentes de lab.

Transplantes

Crônicos

Indeterminados??

- Benzonidazol (Rochagan):  
Modo de ação ainda não completamente claro. Parece inibir a síntese de RNA e proteínas.
- Toxicidade frequente:  
Anorexia, cefaleia, dermatopatia, gastralgia, insônia, náuseas, perda de peso, polineuropatia, vômitos.



# TRATAMENTO

- A droga disponível no Brasil é o Benznidazol (comp. 100mg), que deve ser utilizado na dose de 5mg/kg/dia (adultos) e 5-10mg/kg/dia (crianças), divididos em 2 ou 3 tomadas diárias, durante 60 dias.
- O Nifurtimox pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ao Benznidazol, embora seja um medicamento de difícil obtenção
- O tratamento sintomático depende das manifestações clínicas, tanto na fase aguda como na crônica.
- Nas formas digestivas, pode ser indicado tratamento conservador (dietas, laxativos, lavagens) ou cirúrgico, dependendo do estágio da doença.



# PROFILAXIA

**Transmissão vetorial:** controle químico de vetores com inseticidas quando a investigação entomológica indicar a presença de triatomíneos domiciliados; melhoria habitacional em áreas de alto risco suscetíveis a domiciliação.

**Transmissão transfusional:** manutenção do controle de qualidade rigoroso de hemoderivados.

**Transmissão vertical:** identificação de gestantes chagásicas na assistência pré-natal ou de recém-nascidos por triagem neonatal para tratamento precoce.

**Transmissão oral:** cuidados de higiene na produção e manipulação artesanal de alimentos de origem vegetal.

**Transmissão acidental:** utilização de equipamento de biossegurança.

**Vacina???:** inúmeras tentativas: de parasitas atenuados a recombinantes

# HABITAÇÕES DE RISCO

