

Clínica e terapêutica da doença de chagas: uma abordagem prática para o clínico geral

João Carlos Pinto Dias
José Rodrigues Coura
Orgs.

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

DIAS, JCP., and COURA, JR., org. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p. ISBN 85-85676-31-0. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE CHAGAS

UMA ABORDAGEM PRÁTICA PARA O CLÍNICO GERAL



João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura (orgs.)



CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE CHAGAS

UMA ABORDAGEM PRÁTICA PARA O CLÍNICO GERAL

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Presidente

Carlos Médicis Morel

Vice-Presidente de Ensino e Informação

Paulo Marchiori Buss

EDITORA FIOCRUZ

Coordenador

Paulo Marchiori Buss

Conselho Editorial

Carlos E. A. Coimbra Jr.

Charles Pessanha

Hooman Momen

José da Rocha Carvalheiro

Luiz Fernando Ferreira

Paulo Gadelha

Paulo Marchiori Buss

Sergio Goes de Paula

Zigman Brener

Coordenador Executivo

João Carlos Canossa P. Mendes

Na página 25, título, onde se lê TYPANOSOMA CRUZI: MORGOLOGIA E CICLO EVOLUTIVO, leia-se: TRYPANOSOMA CRUZI: MORFOLOGIA E CICLO EVOLUTIVO

Nas páginas 27 a 31, cabeçalho, onde se lê TYPANOSOMA, leia-se: TRYPANOSOMA.

Nas páginas pares, da 354 à 362, cabeçalho, onde se lê J. ROMEU CANÇADO, leia-se ALEJANDRO O. LUQUETTI e CELMO CELENO PORTO.

Nas páginas ímpares, da 355 à 363, cabeçalho, onde se lê TERAPÊUTICA ESPECÍFICA, leia-se: ASPECTOS MÉDICO-TRABALHISTAS DA DOENÇA DE CHAGAS.

Na 2ª Orelha, primeiro parágrafo (seqüência da 1ª Orelha, texto *Um tributo a Carlos Chagas*), datas corretas: *Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas nasceu aos 9 de julho de 1878 ... matriculando-se na faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1897.*

CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE CHAGAS

UMA ABORDAGEM PRÁTICA PARA O CLÍNICO GERAL

Organizadores:

João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura



Copyright©1997 by João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura
Todos os direitos desta edição reservados à
EDITORA FIOCRUZ

ISBN: 85-85676-31-0

Capa:

Marcos Borges Dias (UFMG)

Valéria Sá e Mauro Campello (Multimeios/FIOCRUZ)

Projeto Gráfico:

Carlota Rios

Editoração Eletrônica:

Carlota Rios

Roberto de Carvalho Santos (Ministério da Saúde - FNS)

Ronaldo Pereira Reis

Revisão:

Eliana Granja

Supervisão Gráfica:

Walter Duarte

Catálogo-na-Fonte

Centro de Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca Lincoln de Freitas Filho

D 541c

Dias, João Carlos Pinto (org.)

Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral / organizado por João Carlos Pinto Dias; José Rodrigues Coura — Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997.

486p., il., tab., graf., map.

1. Doença de Chagas. I. Coura, José Rodrigues (org.)

CDD. - 20. ed. - 616.9363

1997

EDITORA FIOCRUZ

Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo - Manguinhos

21041-210 - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (021) 590 3789 ramal 2009 Fax: (021) 280 8194

AUTORES

.....

Ademir Rocha

Professor Titular de Patologia, Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia. Doutor em Anatomia Patológica pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG.

Adib Domingos Jatene

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).

Alcino Lázaro da Silva

Prof. Titular de Cirurgia do Aparelho Digestivo - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFGM.

Alejandro Luquetti Ostermayer

Professor Adjunto, Departamento de Parasitologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública e Chefe do Laboratório de Pesquisa da doença de Chagas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Alejandro O. Luquetti

Médico Perito Supervisor de Equipe da Gerência Regional I, Serviço de Atividades Previdenciárias de Goiás, Instituto Nacional de Seguro Social e Professor Adjunto, Departamento de Parasitologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

Alexandre Gabriel Rassi

Hospital São Salvador - Goiânia (GO).

Aluizio Prata

Professor Titular de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e da Universidade de Brasília.

Ana Maria de Castro

Professora Auxiliar de Ensino, Departamento de Parasitologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Anis Rassi

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Anis Rassi Junior

Hospital São Salvador - Goiânia (GO).

Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Adjunto, Doutor, Faculdade de Medicina da UFGM. Setor de Eletrocardiografia Dinâmica do Serviço de Cardiopatias e Cirurgia Cardiovascular (SCCCV) do HC-UFGM. Membro do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas.

Armênio Costa Guimarães

Professor Titular de Cardiologia; Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, UFBA.

Arnaldo Moreira Silva

Professor Adjunto de Patologia, Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia. Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba - MG.

Celmo Celeno Porto

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Ex-Médico do Trabalho da Rede Ferroviária Federal.

Edgardo R. A. Moretti

Professor Adjunto, Serviço de Neonatologia (UNC), Chefe do Laboratório de Imunologia, Serviço Nacional de Chagas, Córdoba.

Edison Reis Lopes

Professor Titular da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e Pesquisador 1A do CNPq.

Edmundo Chapadeiro

Professor Titular da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e Pesquisador 1A do CNPq.

Egler Chiari

Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

Eliane Dias Gontijo

Professora-Adjunta, Doutora da Faculdade de Medicina da UFGM.

Eros Antônio de Almeida

Professor-Assistente, Doutor da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP.

Gabriel A. Schmunis

Programa de Enfermidades Transmissíveis; Oficina Sanitária Panamericana/Oficina; Regional de la Organización Mundial de la Salud.

Helio Moraes de Souza

Coordenador Geral do Hemocentro Regional de Uberaba/Hemocentros, Professor Adjunto Chefe da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro.

J. Romeu Cançado

Professor Emérito de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

João Carlos Pinto Dias

Fundação Oswaldo Cruz (Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte/MG), Faculdade de Medicina da UFGM e Fundação Nacional de Saúde/MG.

Joffre Marcondes de Rezende

Prof. Emérito da Universidade Federal de Goiás.

José Orlando Bordin

Professor Adjunto/Serviço de Hematologia e Transfusão Médica da Escola Paulista de Medicina - Universidade de São Paulo.

José Rodrigues Coura

Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pesquisador Titular da FIOCRUZ e Membro da Academia Nacional de Medicina.

Lúcia Maria da Cunha Galvão

Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

Luiz Eduardo Ramirez

Professor Titular de Parasitologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e Chefe da Disciplina de Parasitologia da FMTM.

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

Professora-associada do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Elena Guariento

Professora-Assistente, Doutora da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP.

Manoel Otávio da Costa Rocha

Professor Adjunto, Doutor, Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical e do Ambulatório de Referência em doença de Chagas, Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG (HC - UFMG).

Marcelo Biscegli Jatene

Médico Assistente da Disciplina de Cardiopneumologia da FMUSP.

Marcelo Simão Ferreira

Professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia. Livre-docente em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ.

Pedro R. Moya

Professor Adjunto, Cátedra de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nacional de Córdoba (UNC), Argentina; Chefe do Serviço de Neonatologia, Diretor do Programa de Investigação de Chagas Congênita.

Reinaldo B. Bestetti

Professor Visitante da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro.

Roberto Costa

Chefe do Serviço de Marcapassos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Rosália Moraes Torres

Professor Auxiliar de Ensino, Faculdade de Medicina da UFMG. Setor de Ecocardiografia do SCCCV do HC-UFMG.

Sérgio de Andrade Nishioka

Professor Assistente de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia. Mestre em Epidemiologia pela London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra, e em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo, São Paulo - SP.

Sérgio Gabriel Rassi

Hospital São Salvador - Goiânia (GO).

Silvano Wendel

Banco de Sangue - Hospital Sírio Libanês - São Paulo; Banco de Sangue - Hospital do Câncer A.C. Camargo - São Paulo.

Valdir Sabbaga Amato

Médico-preceptor do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vanize de Oliveira Macêdo

Coordenadora do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB), Coordenadora da Pós-Graduação de Medicina Tropical da UnB e Professora Titular da UnB.

Vicente Amato Neto

Chefe do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vitor Tadeu Vaz Tostes

Professor Assistente, Mestre em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da UFMG. Setor de Ergometria do SCCV do HC-UFMG, Membro do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas.

Wilson de Oliveira Jr.

Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade de Pernambuco-UIPE e Coordenador do Ambulatório de Doença de Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz-HUOC-UIPE, Recife/PE.

Zigman Brener

Pesquisador Titular da FIOCRUZ (Centro de Pesquisa René Rachou) e Professor Emérito da Universidade Federal de Minas Gerais.

PALAVRAS INICIAIS E DEDICATÓRIA*João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura* 9**1. TRIPANOSSOMÍASE AMERICANAS: SEU IMPACTO NAS AMÉRICAS
E PERSPECTIVAS DE ELIMINAÇÃO***Gabriel A. Schmunis* 11**2. TYRANOSOMA CRUZI: MORFOLOGIA E CICLO EVOLUTIVO***Zigman Brener* 25**3. EPIDEMIOLOGIA***João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura* 33**4. ANATOMIA PATOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA***Edison Reis Lopes e Edmundo Chapadeiro* 67**5. DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS***Egler Chiari e Lúcia Maria da Cunha Galvão* 85**6. DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS***Alejandro Luquetti Ostermayer e Ana Maria de Castro* 99**7. ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE CHAGÁSICO***Aluizio Prata* 115**8. DOENÇA DE CHAGAS AGUDA***Vicente Amato Neto, Maria Aparecida Shikanai Yasuda e
Valdir Sabbaga Amato* 127**9. FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS***Vanize de Oliveira Macedo* 135**10. O APARELHO DIGESTIVO NA DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS CLÍNICOS***Joffre Marcondes de Rezende* 153**11. FORMAS DIGESTIVAS: TRATAMENTO CIRÚRGICO***Alcino Lázaro da Silva* 177**12. CARDIOPATIA CRÔNICA: ARRITMIAS***Anis Rassi, Anis Rassi Junior, Sérgio Gabriel Rassi e
Alexandre Gabriel Rassi* 201**13. CARDIOPATIA CRÔNICA: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA***Armênio Costa Guimarães* 223

14. MÉTODOS NÃO-INVASIVOS DE ANÁLISE FUNCIONAL CARDÍACA <i>Manoel Otávio da Costa Rocha, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Rosália Moraes Torres e Vitor Tadeu Vaz Tostes</i>	237
15. TRATAMENTO CIRÚRGICO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA <i>Adib Domingos Jatene, Roberto Costa e Marcelo Biscegli Jatene</i>	255
16. DISFUNÇÃO AUTÔMICA NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: FATOR IMPORTANTE NA PATOGÊNESE E NA HISTÓRIA NATURAL DA MOLÉSTIA <i>Reinaldo B. Bestetti</i>	267
17. AVALIAÇÃO DO RISCO CIRÚRGICO DE PACIENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS <i>Reinaldo B. Bestetti</i>	281
18. O CARDIOPATA CHAGÁSICO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS <i>Wilson de Oliveira Jr.</i>	293
19. TERAPÊUTICA ESPECÍFICA <i>J. Romeu Cançado</i>	323
20. ASPECTOS MÉDICO-TRABALHISTAS DA DOENÇA DE CHAGAS <i>Alejandro O. Luquetti e Celmo Celeno Porto</i>	353
21. DOENÇA DE CHAGAS E IMUNOSSUPRESSÃO <i>Marcelo Simão Ferreira, Sérgio de Andrade Nishioka, Ademir Rocha e Arnaldo Moreira Silva</i>	365
22. DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA <i>Pedro R. Moya e Edgardo R. A. Moretti</i>	383
23. DOENÇA DE CHAGAS TRANSFUNCIONAL <i>Silvano Wendel</i>	411
24. DOENÇA DE CHAGAS TRANSFUNCIONAL: MEDIDAS DE CONTROLE <i>Helio Moraes de Souza, Luiz Eduardo Ramirez e José Orlando Bordin</i>	429
25. MODELO DE ATENÇÃO AO CHAGÁSICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE <i>Eliane Dias Gontijo, Maria Elena Guariento e Eros Antônio de Almeida</i>	445
26. CONTROLE DA DOENÇA DE CHAGAS <i>João Carlos Pinto Dias</i>	453
27. SÍNTESE HISTÓRICA E EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS <i>José Rodrigues Coura</i>	469

PALAVRAS INICIAIS E DEDICATÓRIA

.....

Em 1907, Carlos Chagas descobriu o *Trypanosoma cruzi* e dois anos depois descreveu o primeiro caso humano da doença de Chagas. Em 1911, durante memorável conferência perante as mais altas autoridades do País, Chagas conclamou veementemente toda a sociedade a unir-se com o objetivo de superar a terrível enfermidade que acabara de descobrir, dizendo-a um “problema de Estado e da Nacionalidade”. Somente nos anos 40, no entanto, mercê do esforço pioneiro de três discípulos de Chagas, tal problema começou a ser reconhecido, iniciando-se de fato o controle da doença no Brasil. Seguiram-se então os programas na Argentina, com Abalos e Soler; na Venezuela, com Gabaldón e Torrealba; no Chile, com Neghme; e no Uruguai, com Talice e Maria Franca. Na década de 70, o Estado de São Paulo consolidou a ofensiva contra o *Triatoma infestans*, espécie que acabou por ser erradicada; nos anos 80, o Programa Brasileiro foi enfim priorizado e alcançou cobertura definitiva. Hoje não se vêem mais casos novos da doença em quase toda a área endêmica brasileira. O mesmo está ocorrendo em vastas extensões do Cone Sul, cujos governos se uniram em 1990, numa iniciativa inédita e compartilhada de controle das principais formas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* ao homem.

Neste quadro, que também estimula outros países do continente, um horizonte promissor se avizinha quanto à transmissão do parasita às pobres populações a ele expostas. Lugares há em que a dificuldade reside em dar início às atividades. Espécies secundárias, focos peri-domiciliares, vigilância epidemiológica e definitiva melhoria das habitações e da qualidade do sangue transfundido permanecem como a tarefa maior da etapa de consolidação dos programas já instalados. Mas outro desafio - também pressentido por Chagas - se impõe hoje: **como minimizar a moléstia naqueles 16 ou 18 milhões de indivíduos já infectados?**

Ao clínico e ao cirurgião estende-se o sonho de Chagas. Muito se avançou, em especial nas três últimas décadas, no manejo clínico do chagásico, mercê de ingentes pesquisas e do melhor conhecimento quanto à fisiopatogenia da enfermidade e da sua história natural. Também se sabe que pelo menos 85% dos infectados permanecem nos estágios crônicos mais benignos ou na forma indeterminada da doença, devendo ser atendidos, pois, na própria rede

básica de saúde, poupando-se com isto serviços mais complexos e alcançando-se índices adequados de cobertura. Daí a imperiosa necessidade de que os clínicos se familiarizem com a doença, em particular no que diz respeito ao seu diagnóstico e tratamento. Atender a esta exigência conformou a tarefa básica deste livro.

Nos anos 40, três dos pioneiros de Manguinhos assumiram tais idéias, a partir do próprio Carlos Chagas, ao publicar um primeiro opúsculo sobre a “Clínica e a Terapêutica da Doença de Chagas”. Cinquenta anos depois, um grupo de estudiosos entendeu ser hora de retomar essas concepções e divulgá-las de forma simples e acessível a todos os Colegas que militam nas frentes de trabalho ao longo da América Latina. Assim nasceu esta obra - fruto do enorme respeito para com todos aqueles que se infectaram pelo *Trypanosoma cruzi* - que é dedicada às memórias de Emmanuel Dias, de Francisco Laranja e de Genard Nóbrega.

Rio de Janeiro, setembro de 1996.

João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura

1

TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA: SEU IMPACTO NAS AMÉRICAS E PERSPECTIVAS DE ELIMINAÇÃO

Gabriel A. Schmunis

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. Morbidade e Mortalidade. 3. A carga da doença de Chagas. 4. Custo da doença. 5. Controle da doença de Chagas.

1. Introdução

Um dos acontecimentos médicos mais importantes ocorridos nas Américas foi o descobrimento da Tripanossomíase Americana, ou doença de Chagas, enfermidade autóctone. Tal identificação enfatizou a liderança e o profissionalismo do seu descobridor, Carlos Chagas, e, por extensão, de uma plêiade de colegas que, através dos anos, se dedicaram ao tema em diversos países da região.

Com o passar do tempo, a doença de Chagas foi sendo aceita como um problema de Saúde Pública. Este reconhecimento constituiu-se em um processo que durou muitos anos em alguns países. Não obstante, as provas eram irrefutáveis, inclusive para os mais céticos: os dados epidemiológicos de prevalência eram expressivos e iam se acumulando no tempo, país por país. Em cada um destes passava-se a admitir que a infecção por *T. cruzi* (pelo menos em parte dos infectados) produzia transtornos cardíacos ou de vísceras ocas, com graves conseqüências para o hospedeiro humano do parasito.

A doença de Chagas incluiu as Américas no mapa dos Continentes que tinham o lamentável privilégio de possuir enfermidades autóctones favorecidas pela miséria e pelo subdesenvolvimento. A infecção humana se estende desde o centro-oeste do México até o sul da Argentina e Chile, em qualquer lugar que as míseras condições da habitação favoreçam o contato entre o triatomíneo vetor e o homem (Figura 1). Decorridos mais de noventa anos da sua descrição, é desastroso que ainda seja preciso considerar a esquizotripanose como sério problema individual e de Saúde Pública na região, origem de um elevado custo sócio-econômico.

Neste prólogo, ao reconhecer o considerável mérito dos médicos e de todos os demais profissionais de saúde latino-americanos no esforço de superação da doença de Chagas em nosso Continente, pretendeu-se refletir sobre alguns importantes elementos epidemiológicos e de controle como demonstração de que o problema é amplo e sério, mas também (e principalmente) para sentir-se que seu equacionamento é perfeitamente factível e, mais ainda, que não está muito distante dos nossos dias.

2. Morbidade e Mortalidade

Dados acumulados nas últimas décadas sugerem que na região existem de 16 a 18 milhões de indivíduos infectados, sendo que 90 milhões vivem em áreas de risco para adquirir a infecção. Estudos de prevalência realizados através de inquéritos sorológicos, entre 1979-1985, em diferentes países latino-americanos, mostram taxas por 100.000 habitantes que variam de 343/100.000 no Equador até 22.226/100.000 na Bolívia (Dias, 1987; OPS, 1992; PAHO, 1990; Segura, 1994; TDR, 1987).

Estima-se que 7,2% da população da Argentina estejam infectados (Segura, 1994), com 22% na Bolívia (Valencia Telleria, 1990), 4,3% no Brasil (Dias, 1987), 7,4% na Venezuela e 1,2% no Uruguai (PAHO, 1990; TDR, 1987). Dados concernentes ao Chile variam entre 1,2% (187.000 indivíduos) e 10% (1,2 milhões). No Peru estariam infectadas 3,47% da população, enquanto que na América Central e no Panamá as cifras oscilam desde 5,3%, na Costa Rica, até 10%, no Panamá (WHO, 1990; TDR, 1987).

A incidência estimada nos países que carecem de programas continuados de controle vetorial varia de 5.000 casos anuais na Nicarágua a 146.000, no México (Hayes & Schofield, 1990).

Não é uniforme a distribuição geográfica da infecção humana nos territórios nacionais, uma vez que a transmissão vetorial existe basicamente nas áreas rurais pobres. O mesmo processo é válido para a morbidade da doença de Chagas. Com base no conhecimento existente acerca da percentagem dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* que desenvolverão as formas cardíaca e digestiva características da doença de Chagas crônica, estima-se que entre 2 e 3 milhões de indivíduos padecem da enfermidade no Continente (Moncayo, 1993). A migração rural-urbana fez com que a patologia chagásica aparecesse cada vez com mais freqüência nos serviços de saúde urbanos, aumentando a carga sobre estes serviços, já rotineiramente sobrecarregados nos países latino-americanos.

Nas cidades, a migração também favoreceu a transmissão por via transfusional. Esta é a segunda mais importante via de propagação da infecção (WHO, 1991), sendo ainda responsável pelo fato de ser a transfusão de sangue infectada um problema potencial também nos Estados Unidos da América, onde o número de residentes emigrados da América Latina em 1990 era superior a 7 milhões (USA, 1992) (Figura 1). Destes, 100.000 a 370.000 seriam infectados por *T. cruzi* e 75.000 poderiam padecer de miocardiopatia chagásica (Milei *et al.*, 1992; Skolnick, 1989).

A morbidade entre os doadores de sangue está relacionada com a prevalência geral da infecção no país. O Quadro 2 mostra a preponderância da infecção entre doadores de distintos países latino-americanos onde a sorologia em bancos de sangue é rotineira. As taxas variam de 0,7% e 0,8% para Brasil e Uruguai, até 5,3% e 5,6% no Paraguai e Argentina, respectivamente (Ache, 1993; Chile, 1992; OPS, 1994; OPS, 1994-A; OPS, 1994-B). Estas são cifras globais. Cada país tem áreas onde as prevalências são maiores. Em outros países, como a Bolívia, existem sólidas evidências de que, embora as prevalências sejam elevadas, os dados amostrais mostram-se limitados. Assim, sobre as 1.288 amostras de doadores testadas entre 1988 e 1989, foi encontrada uma prevalência global de 25%. Esta percentagem subia a 51% nas 105 amostras provenientes da cidade de Santa Cruz (Carrasco *et al.*, 1990).

Dentre as vias mais importantes na transmissão do T.cruzi, a transplacentária é a terceira. Entre 1,6% e 8% dos filhos de mães com sorologia positiva nascem infectados na Argentina, Bolívia, Chile e Uruguai (Schmunis, 1994).

Na América Latina considera-se que ocorram cerca de 45.000 óbitos anuais atribuíveis à doença de Chagas (Moncayo, 1993). Dados de áreas limitadas da Argentina indicam que a taxa anual de mortalidade por 100.000 habitantes devido a esta causa variou de 2,56% a 3,88% de 1980 a 1986 (Morales *et al.*, 1989). Na Bolívia, por extrapolação dos dados de um inquérito realizado em 1981-1982, estima-se que sete recém-nascidos e seis mulheres grávidas morrem diariamente por doença de Chagas (Bolívia, 1994). Foram atribuídos à esquizotripanose 13.735 falecimentos em 1992 (Bolívia, 1994). No Brasil considerou-se que a enfermidade foi a causa de 8,2% dos 502.400 óbitos ocorridos entre 1977 e 1983 (Silveira, 1986). Na Venezuela, a taxa de mortalidade variou de 0,88 a 1,02 entre 1979-1982 (Aquatella *et al.*, 1992).

3. A carga da doença de Chagas

A carga social produzida pela Tripanossomiase Americana, medida em “anos de vida ajustados em função de incapacidade” (AVAD) devido ao óbito, é significativamente maior que aquela produzida pelas outras doenças tropicais prevalentes na região das Américas. Malária, esquistossomose, leishmaniose, hanseníase, filaríoses e oncocercose geram, em conjunto, uma carga correspondente a não mais que a quarta parte do que a originada pela doença de Chagas (Figura 2). Da mesma forma, quando se compara a carga da enfermidade medida em milhões de AVADs produzida por distintas doenças transmissíveis, a da doença de Chagas ocupa o quarto lugar, somente sendo inferior às ocasionadas pelas enfermidades respiratórias agudas, as diarreias e a AIDS, e superior à da tuberculose, das helmintíases intestinais e das doenças preveníveis por vacinação (Figura 3) (World Bank, 1993).

4. Custo da doença

Embora a informação disponível seja muito pontual, e os dados obtidos nos diferentes países dificilmente possam ser comparados, mesmo assim fica evidente o tremendo custo econômico da doença de Chagas. Como a população que padece da mesma é habitualmente de baixo nível sócio-econômico, a cobertura dos gastos termina sendo, em grande parte, responsabilidade do Estado.

Na Argentina, o acompanhamento de 128 pacientes com lesão cardíaca durante 30 meses mostrou que o gasto em atenção médica e fármacos chegou a 350.000 dólares norte-americanos (US\$) (Evequoz, 1993). Na Bolívia, os custos de tratamento exclusivamente da fase aguda ascenderam de US\$ 215.000 a US\$ 2.150.000 por ano; os da fase crônica atingiram US\$ 21 milhões e os da doença congênita chegaram a US\$ 187.000. Os

* Para estabelecer os AVAD relativos a cada agravo, estima-se a incidência de casos por idade e sexo e se calcula o número de anos de vida potencial perdidos, multiplicando a duração potencial da doença até a cura no falecimento por um coeficiente de gravidade que meça o grau de incapacidade que causa, em comparação com a perda da vida (World Bank, 1993).

dispêndios ocasionados por falecimento foram de US\$ 343.000. Estes dados só correspondem aos custos diretos; os indiretos de morbidade ascenderam a US\$ 43,8 milhões e os da mortalidade a US\$ 57,7 milhões (Bolívia, 1994).

Considerou-se, no Brasil, que apenas o custo da implantação de marcapassos e cirurgias por megavísceras teria sido de US\$ 250 milhões no ano de 1987, enquanto por absenteísmo laboral somaria US\$ 625 milhões. Ainda com relação a este país, ter-se-ia aumento significativo do custo total caso se acrescentasse o estimado para tratamento suportivo dos chagásicos crônicos (US\$ 1.000 por cada paciente/ano) e dos gastos por aposentadoria antecipada por invalidez (US\$ 400.000 em apenas um Estado). A cardiopatia chagásica ocupa lugar proeminente entre as causas de incapacidade em muitas áreas rurais do Brasil (Dias, 1987; Dias *et al.*, 1985; Schofield & Dias, 1991; Zicker & Zicker, 1985). No Chile, a doença de Chagas custa US\$ 37 milhões/ano, sem contar os gastos em marcapassos e sua implantação (Apt, 1991).

5. O controle da doença de Chagas

Da centena de espécies de triatomíneos potencialmente vetores do *T. cruzi*, apenas uma quantidade limitada possui a capacidade de boa adaptação à vivenda humana, tendo assim estreito contato com pessoas e mamíferos domésticos, os reservatórios comuns da infecção. Três espécies constituem os vetores mais importantes: o *Triatoma infestans*, na Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, sul do Peru e Uruguai; o *Rodnius prolixus* na Colômbia, México, Venezuela e América Central; e o *Triatoma dimidiata* no Equador, México e América Central. Outras espécies epidemiologicamente menos importantes são o *Triatoma sordida*, na Argentina, Bolívia, Brasil e Paraguai; o *Triatoma brasiliensis*, no Brasil; o *Triatoma berberis*, no México e o *Rodnius palescens*, no Panamá. O *T. infestans* diferencia-se das outras espécies por ser estritamente domiciliar na grande maioria da sua área de dispersão (WHO, 1991).

As ferramentas para o controle da principal forma de transmissão estão disponíveis desde a década de quarenta, quando se comprovou a efetividade do tratamento da vivenda rural com inseticida para eliminar o vetor (Dias & Pellegrino, 1948), porém uma solução mais permanente consiste no melhoramento ou substituição da vivenda. Não obstante, apesar do ônus que poderia significar o expurgo de milhares de casas com inseticida, o custo é pequeno se comparado com o que custaria um programa maciço de vivendas. A prática em programas de controle de grande envergadura tem demonstrado que o rociado com inseticidas de ação residual, combinado com educação sanitária da população, permite reduzir significativamente os índices de infestação domiciliar. Quando se leva a cabo a melhora da vivenda – inclusive através de medidas simples como a mudança do teto e o reboque das paredes – os resultados são ainda melhores. No entanto, mesmo neste caso, o expurgo deve preceder a modificação da vivenda.

Mesmo que estes programas não sejam baratos, seu custo é apenas uma fração dos gastos anuais diretos e indiretos produzidos pela doença. É óbvio que as possibilidades de sucesso serão maiores nas áreas em que a espécie predominante é estritamente domiciliar, como ocorre nos países onde o vetor principal é o *T. infestans*. Existem várias evidências de que isto é perfeitamente factível.

Na Argentina levou-se a cabo uma campanha de rociado de vivendas com inseticida que começou em 1961, quando estavam infestadas entre 20 e 60% das vivendas da zona rural endêmica. Sete anos mais tarde não apenas se observou redução substancial dos índices de infestação domiciliar, mas também a prevalência de sorologia positiva para *T.cruzi* entre os jovens de 18-20 anos incorporados ao serviço militar vinte anos mais tarde (1981): foi 40% menor que a encontrada entre os jovens incorporados ao serviço militar entre 1964-1969 (Segura *et al.*, 1985). Esta redução foi ainda maior em algumas províncias onde a prevalência era elevada. Assim, na província de Salta, a prevalência baixou de 12% em 1985 (jovens nascidos 18-20 anos antes) a 2,23% em 1992 (Segovia & Lopez Diaz, 1993).

Em São Paulo, Brasil, depois de quatro anos de rociado (de 1964 a 1968) apenas foi detectada infestação por *T.infestans* em menos de 0,1% de 900.000 vivendas. Dos 223 municípios infestados entre 1968 e 1969, somente 25 continuavam infestados em 1976. A prevalência de sorologia positiva em escolares do estado caiu de 0,6% para 0,07%, de 1975 a 1982 (Souza *et al.*, 1984). Na década de 70, dos 711 municípios originalmente com *T.infestans* no Brasil, somente 186 estavam infestados em 1986, sendo que 538 municípios já estavam em vigilância em 1987 (Dias, 1987). Em Goiás, estado com alta endemicidade da doença, a prevalência de infecção por *T.cruzi* baixou entre duas e três vezes nos últimos dez anos (Andrade *et al.*, 1992).

No Chile, depois de doze anos de aplicação de inseticida na IV Região, o índice de infestação domiciliar diminuiu de 49% a 4% e a prevalência da infecção entre escolares primários baixou de 21,8%, em 1986, para 8,2%, em 1992 (Aguilera *et al.*, 1994).

A área endêmica, no Uruguai, era constituída pelos Departamentos de Artigas, Rivera, Tacuarembó, Salto, Paysandú, Rio Negro, Soriano, Cólônia, Durazno & Cerro Largo. O programa de rociado domiciliar e peri-domiciliar já eliminou a infestação nos departamentos de Artigas, Paysandú, Cólônia, Durazno & Soriano. A taxa de infestação de 3% em 154.377 domicílios antes de 1986, baixou a menos de 0,3%, em 1992. Apenas dois departamentos do país ainda apresentavam taxa de infestação a 1,5% em 1992 (1,9% e 2,3% em Rivera e Tacuarembó, respectivamente) (Anônimo, 1992; WHO, 1991). Estudos de prevalência na população infantil – menos de 6 anos de idade – demonstram prevalência atual de 0,8% ou menos, sugerindo que a transmissão vetorial está próxima a interromper-se no país (WHO, 1994).

O custo destas atividades foi de US\$ 48,5 milhões na Argentina, de 1991 a 1994; de US\$ 35,6 milhões no Brasil, entre 1993 e 1994; de US\$ 1,2 milhões no Chile, entre 1991 e 1994; e de US\$ 248 mil durante este mesmo período, no Uruguai (OPS, 1994). Caso sejam mantidas as atividades, espera-se que o Uruguai elimine o *T.infestans* em 1996, o Chile em 1998 e a Argentina e o Brasil entre os anos 2002 e 2006. Inclusive nas áreas onde o vetor não é estritamente domiciliar, também se obteve êxitos. Na Venezuela, o programa de controle combinou atividades de tratamento das casas (melhoramento ou substituição) com inseticida. Como consequência, em 1981 observou-se significativa diminuição da prevalência de infecção por *T.cruzi* em crianças, em comparação com a detectada durante o período 1959-1969 (PAHO, 1982). Infelizmente, poucos países podem levar a cabo tal inversão, que requer um programa desse tipo.

As mudanças demográficas que ocorreram na América Latina nas últimas décadas favorecem a menor transmissão vetorial da Tripanossomiase Americana. Mais de 60% da

população vivem hoje em áreas urbanas, sendo provável que esta tendência se acentue no futuro (United Nations, 1992).

É obrigatória a sorologia para *T. cruzi* em doadores de sangue na Argentina, Brasil, Chile (somente em áreas endêmicas), Honduras, Paraguai, Uruguai e Venezuela. Em outros países também se estabeleceu como rotina este procedimento (Equador). Nota-se que o número de sorologias está se expandindo de ano a ano (El Salvador) (OPS, 1994 A & B), no entanto, inclusive nos países onde a sorologia entre doadores é obrigatória, o controle governamental ainda é limitado. De qualquer maneira, a epidemia de AIDS vem aumentado a consciência das autoridades e do público em geral. A promoção da doação altruísta, a proibição da venda de sangue e a anamnese dos doadores para descartar aqueles de alto risco previamente ao exame sorológico melhorarão a qualidade do sangue usado em transfusões. Tudo isto redundará tanto em redução da transmissão do *T. cruzi*, como também do vírus HIV e das hepatites B e C.

Referências Bibliográficas

- ACHE, A. Prevalência de infección humana por *Trypanosoma cruzi* en bancos de sangre en Venezuela. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 35: 443-448.
- AGUILERA, X. M.; APT, W. B.; RODRIGUEZ, J.T.; CORREA, V.R.; VALDEZ, J.P.; ZULANTAY, I.A.; SANDOVAL, J.R. & APT, P.D., 1994. Eficacia del control del vector de la enfermedad de Chagas demostrada a través de la infección humana. *Revista Médica de Chile*, 122: 259-264.
- ANDRADE, A.L.S.S.; ZICKER, F.; LUQUETTI, A.O.; OLIVEIRA, R.M.; SILVA, S.A.; SOUZA, J.M.P. & MARTELLI, C.M.T., 1992. Surveillance of *Trypanosoma cruzi* transmission by serological screening of school children. *Bulletin of the World Health Organization*, 70: 625-629.
- ANÔNIMO, 1992. Enfermedad de Chagas. *Boletín Epidemiológico* (Uruguay), 8: 1-3.
- APT, W.B., 1991. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas en Chile y sus repercusiones económicas. In: *Taller sobre erradicación o control de la enfermedad de Chagas en Chile*. Santiago, p.8.
- AQUATELLA, H.; GÓMEZ-MANCEBO, J.R.; CATALIOTI, F.; DÁVALOS, F.; VILLALOBOS, L.; DE SEQUEDA, M.; GONZALEZ, H. & ALVARADO, M., 1992. Evaluación de los efectos a largo plazo de la campaña de control de la enfermedad de Chagas en Venezuela: Evidencias de cambios favorables en tasas anormalidades electro cardiográficas y evolución clínica obtenidos en el Distrito Roscio del Estado de Guárico. Un avance sanitario del país. *Gaceta Médica de Caracas*, 96: 395-405.
- BOLÍVIA, 1994. *Chagas en Bolivia. El trabajo del programa piloto de control de Chagas SNS/CCH*. La Paz, Ministerio de Desarrollo Humano, 81p.
- CARRASCO, R.; MIGUEZ, H.; CAMACHO, C.; ECHAIAR, L.; ROVOLLO, S.; AMPUERO, T., & DEDET, J.P., 1990. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood banks of seven departments of Bolivia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85: 69-73.
- CHILE, 1992. Diagnóstico de la situación de los bancos de sangre. *Serie de Informes Técnicos* Nº. 9. Santiago, Ministerio de Salud.
- DIAS, E. & PELLEGRINO, J., 1948. Alguns ensaios com o gamexane no combate aos transmissores da doença de Chagas. *Brasil Médico*, 68: 185-191.

- DIAS, J.C.P., 1987. Control of Chagas' disease in Brasil. *Parasitol Today*, 3: 336-341.
- DIAS, J.C.P.; LOYOLA, C.C.P.& BRENER, S., 1985. Doença de Chagas em Minas Gerais: Situação atual e perspectivas. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 37: 7-28.
- EVEQUOZ, M.C., 1993. *Evaluación de la miocardiopatía chagásica grados II y III. Estimación de costos*. Tese de Doutorado. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Medicina. Escuela de Salud Publica. Córdoba, Argentina.
- HAYES, R.J. & SCHOFIELD, C.J., 1990. Estimación de las tasas de incidencia de infecciones y parasitosis crónicas a partir de la prevalência: la enfermedad de Chagas en América Latina. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 108: 308-316.
- MILEI, J.; MANTNER, B.; STORINO, R.; SÁNCHEZ, J.A. & FERRANZ, V.J., 1992. Does Chagas' disease exist as an undiagnosed form of cardiomyopathy in the United States. *American Heart Journal*, 123: 1732-1735.
- MONCAYO, A., 1993. *Chagas' disease. Tropical Disease Research. Progress 1991-92*. Eleventh Programme Report of the UNDP/World/Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 1993. World Health Organization, Geneva, pp. 67-75.
- MORALES, J.R., MARCH, C.M.& ABREGO, D.G., 1989. Situación epidemiológica actual de la enfermedad de Chagas en la Provincia de Mendoza. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo* (Argentina), 11: 17-22.
- OPS, 1993. *Iniciativa del Cono Sur. Estado actual de las acciones para la eliminación de la transmisión vectorial interrupción de la transmisión transfusional del Tripanosoma cruzi*. Washington, OPS, PNSP/92-18.
- OPS, 1994. *Iniciativa del Cono Sur.III Reunión de la Comisión Intergubernamental para la eliminación del Triatoma infestans y la interrupción de la tripanosomiasis Americana transfusional*. Washington, OPS/HPC/HCT/94-37.
- OPS, 1994-A. *Situación actual de los bancos de sangre en los países Andinos*. Organización Panamericana de la Salud, OPS/HPC/HCT/95.62.
- OPS, 1994-B. *Situación actual de la transfusión en Centroamérica y Panamá*. Organización Panamericana de Salud, OPS/HPC/HCT/94.42.
- PAHO, 1982. Health conditions in the Americas 1977-1980. *PAHO Scientific Publication*, 427: 35-37.
- SALVATELLA, R., 1986. Triatomíneos del Uruguay. *Revista Médica de Uruguay*, 2: 106-113.
- SCHMUNIS, G.A., 1994. American trypanosomiasis as a public health problem. In: Chagas' disease and the nervous system. Washington. *PAHO Scientific Publication*, No.547: 3-29.
- SCHOFIELD, C.J. & DIAS, J.C.P., 1991. A cost benefit analysis of Chagas' disease control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86: 285-295.
- SEGOVIA, A.M. & LÓPEZ DIAS, M. 1993. Infección Chagásica en varones de 18 años de edad en provincia de Salta durante los años 1985-1992. *Medicina* (Buenos Aires), 53 (supl 1): 87-88.
- SEGURA, E.L., 1994. In: Mansilla, A. La prevención sigue siendo el remedio mas efectivo contra el mal de Chagas. Buenos Aires, *La Nación*, 11 de enero 1994; p. 10.

- SEGURA, E.L.; PÉREZ, A.C.; YANOVSKY, J.F., ANDRADE, J. & WYNNE DE MARTINI, G.J., 1985. Decrease in the prevalence of infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in young men of Argentina. *PAHO Bulletin*, 19: 252-64.
- SILVEIRA, A.C., 1986. Mortalidade por doença de Chagas no Brasil. 1977/1986. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 81(Suppl.): 48.
- SKOLNICK, A., 1989. Does influx from endemic areas mean more transfusion associated Chagas' disease? *Journal of American Medical Association*, 262: 1433.
- SOUZA, G.A.; WANDERLEY, D.M.V.; BURALLI, G.M. & ANDRADE, J.C.R., 1984. Consolidation of the control of Chagas' disease vectors in the State of São Paulo. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Suppl.): 125-131.
- TDR, 1987. *Tropical disease research. A global partnership*. Eighth programme report 1987. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, pp. 89-98.
- UNITED NATIONS, 1992. *World urbanization prospects. 1992 revision*. New York, pp 79-80.
- USA, 1992. *Statistical abstract of the United States (1992)*, Washington, p. 42.
- VALENCIA TELLERIA, A., 1990. *Investigación epidemiológica nacional de la enfermedad de Chagas*. La Paz, Bolivia, Ministerio de Salud.
- WHO, 1990. Chagas' disease. Frequency and geographical distribution. *Weekly Epidemiological Record*, 65: 257-64.
- WHO, 1991. *Control of Chagas' disease*. Geneva. WHO Technical Report Series, No. 811.
- WHO, 1994. Chagas' disease. Elimination of transmission. *Weekly Epidemiology Record*, 69: 38-40.
- WORLD BANK, 1993. *The World Bank. World development report 1993. Investing in Health. World development indicators*. Washington. Oxford University Press.
- ZICKER, F. & ZICKER, E.M., 1985. Benefícios previdenciários por incapacidade como indicador de morbidade. Estudo da doença de Chagas em Goiás. *Revista Goiana de Medicina*, 31: 125-136.

Quadro I

Estimativas sobre a população exposta, prevalência, incidência anual e taxa por 100.000 habitantes da infecção chagásica em países latino-americanos em anos recentes.

PAÍS	População exposta estimada		População infectada estimada		Incidência anual estimada ^{d,e}	Casos por/100.000 habitantes
	Número ^{a,b}	% total da população ^a	Número ^{a,b}	% total da população ^c		
Argentina	6.900	23	2.333 ^f	7,2 ^f	-	7.200
Bolívia	2.834 ^{g,1}	55	1.134 ^g	22,2	86.676	22.226
Brasil	41.054	32	5.000 ^h	4,3	-	4.122
Chile	1.800	15	187 ^a a 1.239	1,6 ^b a 10,6	-	1.613
						a 10.690
Colômbia	3.000	10	900	3,3	39.162	3.303
Costa Rica	1.112	45	130	5,3	4.030	-
Equador	3.823	41	30	0,34	7.488	343
El Salvador	2,1	43	322	6,9	10.048	-
Guatemala	4.022	52	730	9,8	30.076	9.827
Honduras	1.824	42	300	7,4	9.891	7.446
México	-	-	-	-	142.880	-
Nicarágua	-	-	-	-	5.016	-
Panamá	898	42	220	10,6	7.130	10.643
Paraguai	1.475	45	397	11,59	14.680	11.591
Peru	6.766	34	643	3,47	24.320	3.479
Uruguai	975	33	37	1,25	-	1.250
Venezuela	11.392	68	1.200	7,42	-	7.421

- a. Os dados correspondem a 1980-1985 e procedem de PAHO (1990) e TDR (1987), exceto se indicada outra referência;
- b. Em milhares;
- c. Foi utilizada a população total do ano do estudo ou a população média durante os anos do mesmo, exceto quando citada outra referência;
- d. Não se incluem dados de Argentina, Brasil, Chile, Uruguai e Venezuela, já que contam com programas de controle vetorial;
- e. Hayes & Schofield (1990);
- f. Segura (1994);
- g. Valencia Telleria (1990);
- h. Dias (1987): PAHO (1992).

Quadro 2

Sorologia Positiva para doença de Chagas em doadores de sangue

País	Nº de Amostras	Positividade(%)
Argentina	498.380	5,6
Brasil	1.099.601	0,7
Chile ^a	163.979	1,33
Equador ^b	44.712	0,11
El Salvador ^c	20.438	1,47
Guatemala ^c	34.070	1,4
Honduras ^c	27.885	1,24
Paraguai	30.252	5,3
Uruguai	57.205	0,8
Venezuela ^d	584.795	1,14

* Somente incluídos os países com mais de 20.000 provas sorológicas em doadores de sangue por ano. Dados obtidos em OPS (1994), exceto quando se menciona outra referência. As cifras das referências c e d correspondem a 1993. As cifras relativas ao Chile são de 1992 e as da Venezuela de 1990-1992.

- a. Chile (1992).
- b. OPS (1994-A).
- c. OPS (1994-B).
- d. Ache (1993).

Figura 1

Migrações de latino-americanos para os EUA em 1990



Migrações	
Para: EUA (1990)*	
A partir de:	
México	4,447
Am. Central	1,482
Belize	316
Costa Rica	48
El Salvador	473
Guatemala	233
Honduras	115
Nicarágua	172
Panamá	125
Am. do Sul	1,107
Argentina	97
Bolívia	34
Brasil	94
Chile	51
Colômbia	304
Equador	148
Guiana	123
Peru	152
Uruguai	22
Venezuela	52

1.000

*Números x

Figura 2
Carga da doença na América Latina de cinco agravos tropicais

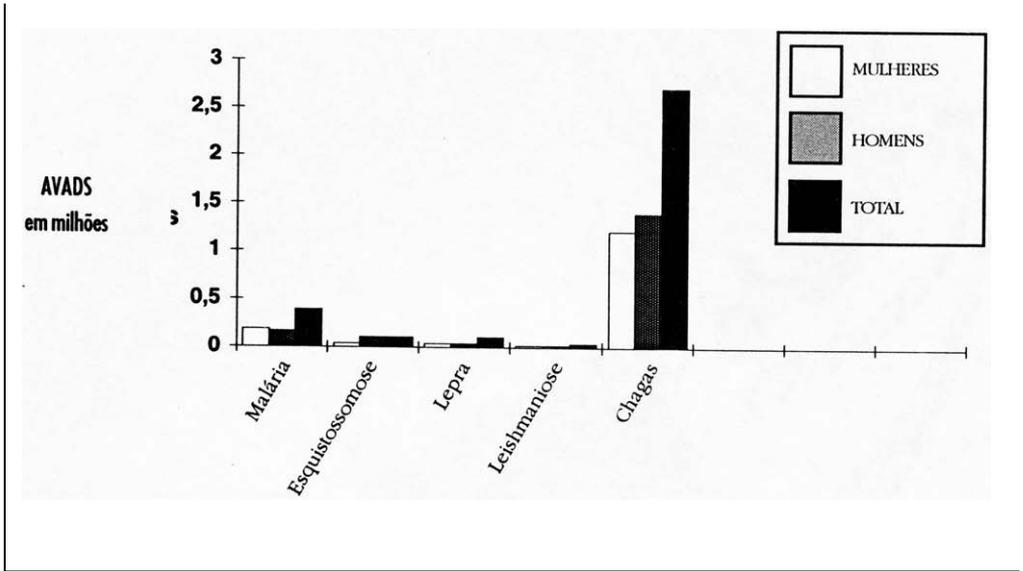


Figura 3
Carga das doenças transmissíveis na América Latina e no Caribe

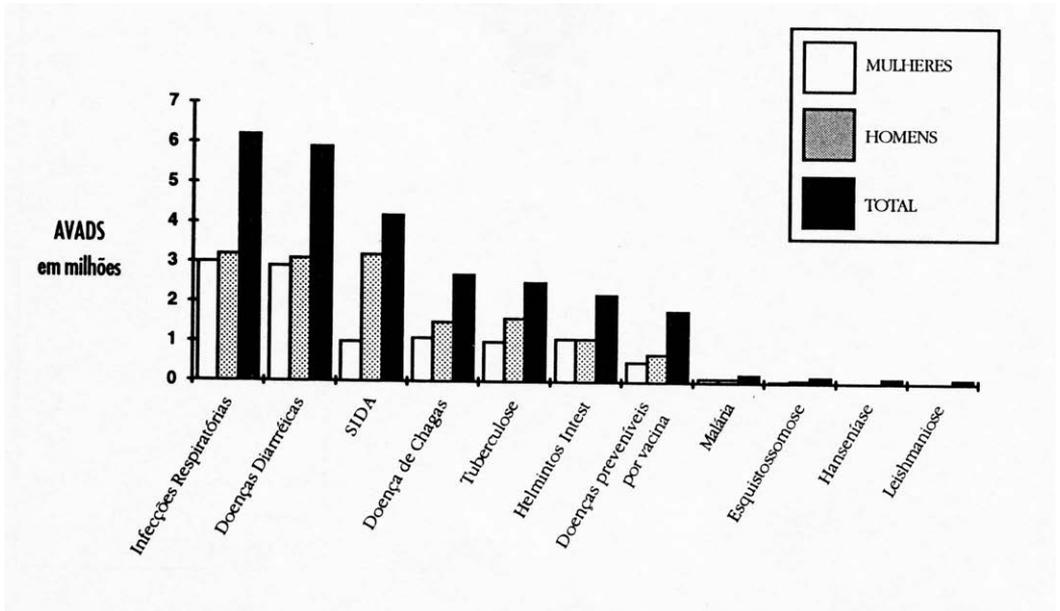
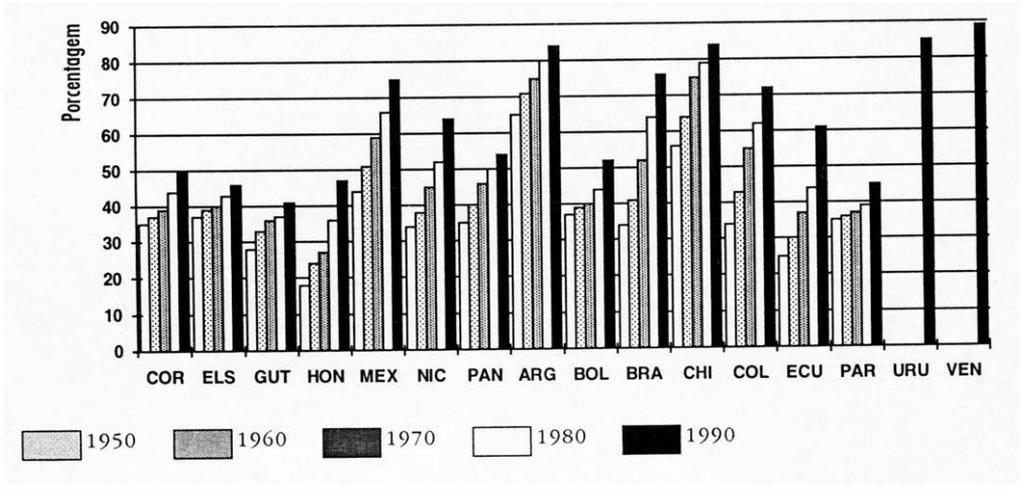


Figura 4
Percentagem da população que vive em área urbana nos países latino-americanos



2

TYPANOSOMA CRUZI: MORFOLOGIA E CICLO EVOLUTIVO

Zigman Brener

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. Morfologia. 3. Variações intraespecíficas. 4. Ciclo evolutivo do *T. cruzi* no vetor. 5. Ciclo evolutivo do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado. 6. Interação *T. cruzi*-célula hospedeira.

1. Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é um flagelado da Ordem Kinetoplastida, Família Trypanosomatidae, caracterizado pela existência de um único flagelo e do cinetoplasto, uma organela contendo DNA e localizada na mitocôndria. A identificação do *T. cruzi* não oferece problema, pelo fato de o seu cinetoplasto ser volumoso, excedendo os limites da membrana parasitária, detalhe morfológico que o diferencia do outro único tripanossomo que infecta o homem em alguns países da América do Sul e Central, o *Trypanosoma rangeli*.

Em seu ciclo, o *T. cruzi* apresenta três formas evolutivas, as quais são identificadas morfológicamente pela posição do cinetoplasto com relação ao núcleo da célula e à emergência do flagelo. No tripomastigota (estágio infectante do parasito) o cinetoplasto situa-se na parte posterior do flagelado, em posição terminal ou subterminal, e o flagelo emerge da chamada bolsa flagelar, de localização próxima ao cinetoplasto; nos epimastigotas (formas de multiplicação do parasita no vetor ou em cultura) o cinetoplasto e a bolsa flagelar estão em posição anterior ao núcleo; por fim, os amastigotas (estágios evolutivos que se multiplicam dentro das células hospedeiras) são organismos arredondados que apresentam inconspícuos flagelos.

2. Morfologia

O *T. cruzi* possui organelas, que normalmente são encontradas em células eucarióticas, e algumas outras estruturas que lhe são próprias. A mitocôndria é tubular e apresenta as típicas cristas e DNA que são características dessa estrutura. Uma especificidade do *T. cruzi* é que, ao contrário do que acontece nas células eucarióticas, o DNA não está distribuído ao longo da mitocôndria e se concentra no cinetoplasto (k-DNA). Cerca de 20-25% do total de DNA da célula mostra-se como rede fibrosa constituída por moléculas organizadas em mini-círculos e maxi-círculos. Embora cerca de 20.000-25.000 mini-círculos estejam presentes no cinetoplasto, o papel desenvolvido pelo k-DNA não é bem conhecido, ainda que sua presença seja essencial à viabilidade dos estágios evolutivos do *T. cruzi*.

O flagelo do *T. cruzi* é similar àqueles encontrados em outros tripanossomatídeos e se exterioriza através do reservatório ou bolsa flagelar, uma peculiar invaginação por meio da qual o parasita ingere nutrientes do meio externo. A sua adesão à membrana celular faz-se mediante um mecanismo peculiar que envolve a justaposição de “clusters” de partículas presentes nas superfícies de contato do flagelo com o corpo do parasita. Um citoesqueleto formado por micro-túbulos subpeculiares participa de funções importantes, tais como o processo de diferenciação dos diferentes estágios evolutivos e motilidade. Como foi mencionado, além das organelas que lhe são próprias, também se encontra no *T. cruzi* outras estruturas presentes em células eucarióticas, tais como o complexo de Golgi, retículo endoplasmático e ribossomos.

3. Variações intra-específicas

O *T. cruzi* não é uma população homogênea e está constituída por diferentes cepas que circulam, na natureza, entre o homem, vetores, animais domésticos e reservatórios silvestres. Os tripanossomos sangüíneos, por exemplo, apresentam fenômeno de polimorfismo, caracterizado pela existência de formas delgadas e largas que, respectivamente, predominam em diferentes cepas do *T. cruzi*. Essas populações possuem comportamento diverso no que se refere a curvas de parasitemia, interação com células hospedeiras e resposta imune do hospedeiro. Estudos experimentais mostraram a existência, na natureza, de cepas resistentes e sensíveis às drogas nitroheterocíclicas, que estão sendo utilizadas no tratamento específico de pacientes chagásicos. Além desses parâmetros biológicos, mais recentemente foram introduzidos métodos que permitem caracterizar cepas de *T. cruzi* ao nível molecular. Assim, têm sido empregados, na taxonomia do *T. cruzi*, métodos baseados em lectinas com diferentes especificidades de carboidratos, caracterização de isoenzimas (zimodemas), clivagem de mini-círculos de k-DNA por enzimas de restrição (schizodemas).

4. Ciclo evolutivo do *T. cruzi* no vetor

Os transmissores do *T. cruzi* são insetos estritamente hematófagos. Ao ser ingerido pelo vetor, o *T. cruzi* passa por uma seqüência irreversível de transformações ao longo do tubo digestivo do inseto. Desse modo, as formas sangüíneas ingeridas transformam-se em formas arredondadas e em epimastigotas; passando ao intestino médio, processa-se a multiplicação dos epimastigotas, que em geral se perpetua por toda a existência do vetor; finalmente, os epimastigotas atingem o reto, onde se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos, que são eliminados com as dejeções do inseto.

O processo de eliminação dos tripomastigotas pelo vetor tem sido estudado através de microscopia eletrônica. Essas investigações evidenciaram que, ao atingirem o reto, epimastigotas e tripomastigotas ficam frouxamente aderidos ao epitélio da glândula retal, sendo expulsos junto com as fezes e a urina durante ou após o repasto sangüíneo. Essa eliminação dos estágios evolutivos do *T. cruzi* faz-se pelo fluxo da fase líquida do sangue ingerido pelo inseto, que, segundo alguns autores, participaria também do processo de diferenciação de epimastigotas para tripomastigotas.

O ciclo evolutivo do *T. cruzi* no vetor é influenciado por vários fatores, tais como: a espécie do inseto, a cepa do parasita, número de parasitas ingeridos e fatores ambientais. Alguns triatomíneos são, parcial ou totalmente, refratários à infecção pelo *T. cruzi*, fenômeno que tem sido atribuído à presença, no tubo digestivo do inseto, de um fator hemolítico, que lisa as hemácias e reduz a população parasitária. Os triatomíneos transmissores do *T. cruzi* podem ser infectados ocasionalmente com um tripanossomatídeo monoxênico (flagelado encontrado em insetos e que possui um único hospedeiro), o *Blastocrithidia triatomae*, o qual é transmitido através de formas císticas por coprofagia ou canibalismo. Esses flagelados atingem o trato digestivo e as glândulas de Malpighi dos insetos, aumentando a sua mortalidade e diminuindo de modo significativo a reprodução. A implicação prática desse parasitismo é que a contaminação de criações de triatomíneos pela *Blastocrithidia* afeta o desenvolvimento da colônia e, em certas circunstâncias, dá origem a falsos positivos xenodiagnósticos.

5. Ciclo evolutivo do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado

Qualquer que seja o mecanismo de transmissão do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado, o tripomastigota tem necessariamente de penetrar uma célula a fim de cumprir o seu ciclo evolutivo. Esse estágio infectante do *T. cruzi* é bastante ubiqüitário e se introduz em uma gama de células e tecidos: musculatura lisa e estriada, macrófagos, células epiteliais, fibroblastos. Após a penetração na célula hospedeira, o tripomastigota se diferencia em amastigota, que, após período de latência de 20 a 30 horas, inicia o seu processo de divisão binária intracelular, o qual ocorre a cada 12 horas. O número de amastigotas intracelulares varia entre limites de 50 a 500, dependendo do tamanho da célula hospedeira, das características da cepa do *T. cruzi* e do número de tripomastigotas que concomitantemente se interioriza na célula. Uma vez esta preenchida, os amastigotas transformam-se em tripomastigotas. A existência de um estágio intermediário no processo de diferenciação amastigota/tripomastigota é controverso, embora já exista na literatura referência ao encontro através de microscopia eletrônica de epimastigotas.

A célula parasitada rompe-se e libera os tripomastigotas que infectam células vizinhas ou caem na corrente circulatória, disseminando-se para penetrar em células de diferentes órgãos e tecidos, repetindo-se nelas o ciclo acima descrito. Esse aumento exponencial do número de tripomastigotas circulantes e de células parasitadas pode levar à morte do hospedeiro ou, como ocorre na grande maioria dos pacientes, instala-se uma resposta imune que controla gradativamente a proliferação parasitária. Portanto, a parasitemia patente detectável pelo exame de sangue a fresco dá lugar à fase crônica, na qual a parasitemia é subpatente e só detectável por exames parasitológicos. A fase crônica se caracteriza, além da parasitemia subpatente, pela ausência de cura espontânea e inexistência de reagudização. O recrudescimento da parasitemia nessa fase pode, entretanto, ocorrer em circunstâncias que induzam imunossupressão no hospedeiro, tais como administração de imunossupressores para tratamento de enfermidades não relacionadas à doença de Chagas, transplante de órgãos e AIDS.

Um aspecto particular do ciclo evolutivo do *T. cruzi* em gambás (*Didelphis marsupialis*), importantes reservatórios silvestres desse parasita, foi recentemente descoberto pela Dra. Maria Deane da Fundação Oswaldo Cruz. O estudo detalhado desses

animais mostrou a presença de epimastigotas e tripomastigotas metacíclicos na luz das glândulas anais, à semelhança do que ocorre no tubo digestivo dos vetores de *T. cruzi*. Como os parasitas estão situados em um sítio no qual se encontra a substância odorífera ejetada pelos gambás em situações de estresse, tem sido sugerida a possibilidade de que esses animais possam ter participado de vários surtos de doença de Chagas aguda, nos quais a infecção por via oral foi implicada. Nesse particular, existem sólidas evidências de que a transmissão tenha acontecido através de alimentos contaminados por dejeções de triatomíneos ou da substância odorífera dos marsupiais.

6. Interação *T. cruzi*-célula hospedeira

Tripomastigotas de *T. cruzi* são ubiqüitários e invadem inúmeras células *in vitro* e *in vivo*. Uma interação peculiar ocorre entre estágios evolutivos do parasita e macrófagos. Epimastigotas fagocitados por macrófagos são destruídos, ao passo que tripomastigotas oriundos do sangue do hospedeiro vertebrado, vetor ou cultura de tecido são interiorizados e cumprem o ciclo evolutivo já descrito. No entanto, quando os macrófagos estão ativados e os tripomastigotas estão opsonizados (ou seja, apresentam anticorpos específicos na membrana) processa-se também a destruição dos parasitas. Isso significa que macrófagos têm dualidade de comportamento, podendo ser, segundo as circunstâncias, células hospedeiras na quais o *T. cruzi* se multiplica, ou células da resposta imune, que controla a proliferação do parasita.

Embora no seu conjunto o *T. cruzi* apresente a possibilidade de ser considerado como um parasita ubiqüitário, algumas cepas mostram preferências ou “tropismos” por diferentes células, como tem sido demonstrado em animais inoculados com diversas cepas e examinados na fase aguda da infecção. Estudos experimentais revelaram que algumas cepas de *T. cruzi* parasitam preferencialmente macrófagos do baço e fígado do hospedeiro, ao passo que outras populações “não-macrofagotrópicas” multiplicam-se predominantemente na musculatura lisa e estriada, inclusive do coração.

A interiorização dos tripomastigotas de *T. cruzi* em macrófagos processa-se por fagocitose mediada por receptores da membrana plasmática da célula hospedeira. A penetração nas demais células também ocorre por um complexo processo de endocitose, que culmina na formação intracelular de um vacúolo fagocitário, no qual está contido o parasita. Curiosamente, mecanismo idêntico de interiorização foi descrito para células musculares cardíacas expostas ao *T. cruzi*, nas quais esse processo também é acompanhado de formação de vacúolos fagocitários, onde estão seqüestrados os parasitas. Experimentos de microscopia eletrônica mostram a existência de fagolisosomas resultantes da fusão do vacúolo fagocitário com lisosomas, inclusive nas células musculares.

Os tripomastigotas transformam-se em amastigotas e somente iniciam sua multiplicação na célula após escaparem do vacúolo fagocitário e passarem ao citosol. Experiências *in vitro* mostram que, duas horas após a infecção, cerca de 70% dos parasitas já romperam a membrana do vacúolo e estão livres no citosol. Uma série de trabalhos extremamente interessantes identificou o mecanismo pelo qual se rompe a membrana do fagolisosoma, liberando os amastigotas e estágios intermediários do *T. cruzi*. Baseados no fato de que amastigotas secretam *in vitro* uma hemolisina ativa em pH 5.5 e que o pH dos vacúolos de onde se liberam esses estágios evolutivos do *T. cruzi* é normalmente

abaixo de pH 6.0, os pesquisadores sugeriram que essa substância poderia estar envolvida no processo de escape dos parasitas. Experimentos *in vitro* em cultura de tecido mostraram que a adição de substâncias básicas às células infectadas inibia o escape dos parasitas quando o pH dos fagolisosomas era elevado para 6.2. A proteína citotóxica foi isolada (Tc-TOX) no seu processo de caracterização, verificando-se que sua estrutura apresenta certa homologia com a perforina, substância presente em linfócitos citotóxicos.

Na célula hospedeira, a interiorização do *T. cruzi* não é fenômeno puramente aleatório e depende, pelo menos em parte, do mútuo reconhecimento mediado por receptores e moléculas presentes na membrana. Curiosamente, componentes da membrana parasitária podem, ao invés de facilitar a interiorização, inibir a interação com a célula parasitária. Por exemplo, a tripsinização de formas sanguíneas do *T. cruzi* remove uma glicoproteína de 90 kDa, que resulta de um significativo aumento da infecção por macrófagos, fenômeno característico da presença de um “fator anti-fagocitário” nos tripomastigotas circulantes que permitiria a evasão dos parasitas da resposta imune celular. A presença de receptores para tripomastigotas de *T. cruzi* em células não-fagocitárias foi detectada quando se demonstrou que anticorpos contra uma glicoproteína de 85 kDa (Tc85) inibia parcialmente a penetração dos parasitas nas células. Outros receptores foram identificados, inclusive fibronectina, uma glicoproteína presente em membranas celulares.

Aspecto interessante da biologia celular do *T. cruzi* é sua capacidade de produzir enzimas que participam do processo de infecção das células. Parcela significativa da população de tripomastigotas sanguíneos, que emerge das células, produz neuroaminidase, enzima que remove ácido das membranas celulares. Os parasitas podem ser classificados, portanto, como Na⁺ e Na⁻, de acordo com a presença da neuroaminidase na sua membrana. Curiosamente, a neuroaminidase aparenta exercer controle negativo em relação à interação dos parasitas com células, já que as formas sanguíneas do *T. cruzi* Na⁺ são significativamente menos interiorizadas que as Na⁻. Dados publicados mostram que o ácido siálico desempenha papel importante na interiorização do *T. cruzi* em células não fagocitárias. Interessa observar que os tripomastigotas não sintetizam ácido siálico, sugerindo assim que a sialização dos parasitas depende de fonte exógena. Trabalhos mais recentes demonstraram que, no processo de multiplicação e ruptura da célula hospedeira, uma trans-sialidase presente na superfície dos tripomastigotas retira ácido siálico de macromoléculas, oriundas provavelmente da destruição celular, e o transfere para um receptor na membrana do *T. cruzi* (Ssp-3).

Esses dados, sobretudo os relacionados ao papel da neuroaminidase e trans-sialidase, revelam que o ciclo evolutivo do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado constitui processo complexo de mútuo reconhecimento entre a célula hospedeira e o estágio infectante.

Referências Bibliográficas

- ALVES, M.J.M., ABUIN, G., KUWAJIMA, V.Y. & COLLI, W., 1986. Partial inhibition of trypomastigote entry into cultured mammalian cells by monoclonal antibodies against a surface protein of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 21: 82-85.
- ANDREWS, N.W., HONG, K., ROBBINS, E.S. & NUSSENZWEIG, V., 1990. Stage-specific surface antigens related to the complement component C9: evidence for membrane pore-forming activity at low pH. *Cell*, 71: 1277-1287.
- BRENER, Z., 1973. Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annual Review in Microbiology*, 27: 347-382.
- BRENER, Z., 1980. Immunity to *Trypanosoma cruzi*. *Advances in Parasitology*, 18: 247-292.
- BRENER, Z., 1985. General review of *Trypanosoma cruzi* classification and taxonomy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 18: 1-8.
- BRENER, Z., 1992. *Trypanosoma cruzi*: taxonomy, morphology and life cycle. In: *Chagas Disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine* (Wendel, S., Brener, Z., Camargo, M.E. & Rassi, A., eds.), p. 13-29, São Paulo: ISBT Brazil'92.
- CHAGAS, C., 1909. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen., s.sp. agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1: 159-218.
- DEANE, M.P., LENZI, H.L. & JANSEN, A.M., 1984. *Trypanosoma cruzi*: vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal hosts, the opossum *Didelphis marsupialis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: 513-515.
- GARCIA, E.S. & AZAMBUJA, P., 1991. Development interactions of *Trypanosoma cruzi* within the insect vector. *Parasitology Today*, 7: 240-244.
- MEIRELLES, M.N.L., ARAÚJO-JORGE, T.C., DE SOUZA, W., MOREIRA, A.L. & BARBOSA, H.S., 1987. *Trypanosoma cruzi*: phagolysosomal fusion after invasion into non professional phagocytic cells. *Cell Structure and Function*, 12: 387-393.
- SCHENKMAN, S., JANG, M., HART, G.W. & NUSSENZWEIG, V., 1991. A novel cell surface trans-sialidase of *Trypanosoma cruzi* generates a stage-specific epitope required for invasion of mammalian cells. *Cell*, 65: 1117-1125.
- DE SOUZA, W., 1984. Cell biology of *Trypanosoma cruzi*. *International Review of Cytology*, 86: 197-283.
- ZELEDON, R., BOLANOS, R. & ROJAS, M., 1984. Scanning electron microscopy of the final phase of the life cycle of *Trypanosoma cruzi* in the insect vector. *Acta Tropica*, 41: 39-43.
- ZINGALES, B. & COLLI, W., 1985. *Trypanosoma cruzi*: interaction with host cells. In: *Current Topics in Microbiology, Immunology*, p. 129-152, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.

Figura 1

Tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* no sangue circulante



Figura 2

Formas intracelulares do Trypanosoma cruzi em tecido muscular



João Carlos Pinto Dias¹

José Rodrigues Coura²

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. O Profissional de Saúde e a Epidemiologia da doença de Chagas. 3. Vetores e Reservatórios do *Trypanosoma cruzi*. 4. Mecanismos de Transmissão da doença de Chagas. 5. Distribuição Geográfica. 6. Incidência e Prevalência. 7. História Natural, Morbidade e Mortalidade da DCH. 8. Fatores Prognósticos na DCH.

1. Introdução

O ciclo primitivo do *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi (T.cruzi)* é de natureza eminentemente enzoótica, circulando este protozoário entre vetores e reservatórios silvestres ao longo da maior parte do continente americano, provavelmente há milhares de anos (Dias, 1989; Forattini, 1980). Os ecótopos primitivos do *T.cruzi* são os mais diversos, encontrados nos desertos norte-americanos, nos altiplanos andinos, nas florestas amazônica e atlântica e no complexo caatinga/cerrado/pampa úmido. Este contexto é ainda presente em quase toda a América, albergando-se o parasito em mamíferos silvestres de pequeno e médio porte e em insetos vetores (Hemiptera, Reduviidae), num aparente estado de equilíbrio.

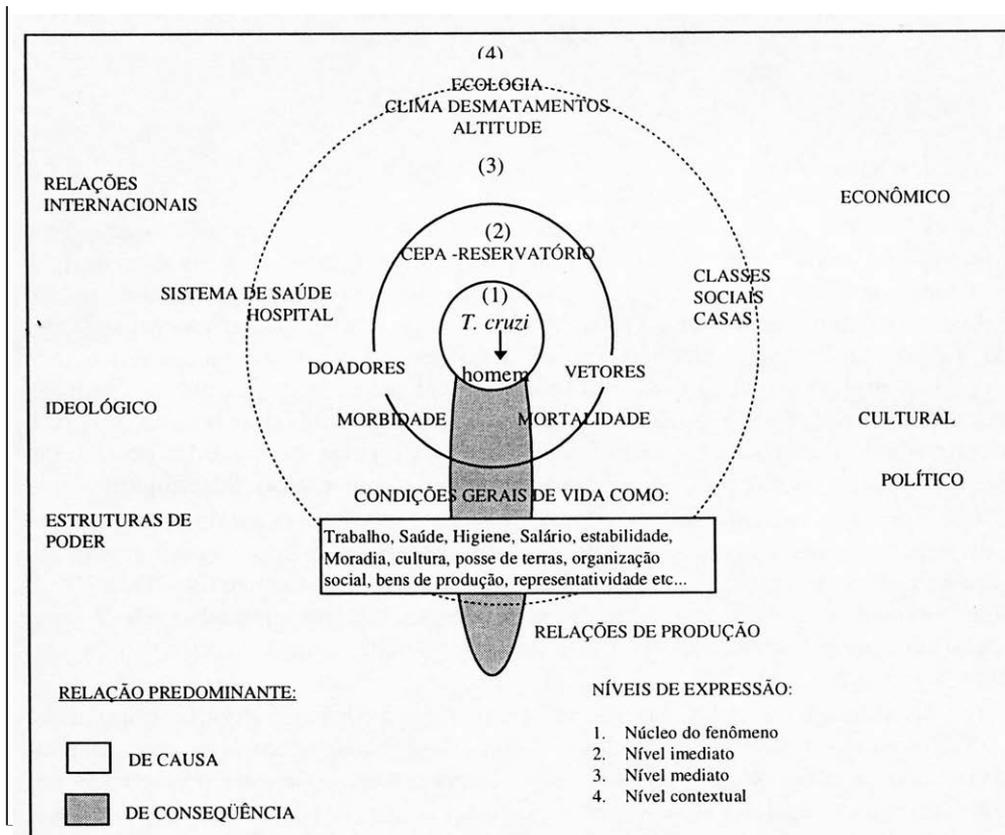
A doença de Chagas humana (DCH) constitui situação bem mais recente, em que uma série de fatores bio-ecológicos e político-sociais aproximam populações humanas do ciclo enzoótico, resultando grandes áreas de dispersão da endemia chagásica (Dias, 1992). Hoje estima-se que entre 16 e 18 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T.cruzi* em dezoito países latino-americanos, com cerca de 90 milhões ainda expostas ao risco de infecção (WHO, 1991).

Tudo indica que a DCH é relativamente antiga e focal em algumas populações nativas da América, tendo se expandido na era pós-colombiana com as enormes mudanças demográficas e ecológicas produzidas pelas conquistas hispânicas e portuguesas. Em especial, entre os séculos XVIII e XIX ocorreram importantes deslocamentos populacionais e câmbios ecológicos em vastas áreas latino-americanas, propiciando contatos entre homens, vetores, agentes e reservatórios, dinâmica esta que resultou em doenças como a tripanossomíase, a malária, leishmanioses, várias viroses etc.

No contexto básico, a DCH é uma antroponose que depende de uma série de elementos bio-ecológicos (ligados principalmente aos vetores, ao agente e aos reservatórios) e de um conjunto, não menos importante, de fatores sócio-econômicos e culturais (Dias, 1992). Dentre estes últimos, destacam-se, em especial, as relações de classe e trabalho, de um lado, e o tipo de vivenda e a maneira de o homem morar, de outro. Em seus níveis de expressão epidemiológica, a DCH tem como centro o homem infectado, fato que apresenta inter-relação imediata com vetores, reservatórios, transfusões de sangue e morbi-mortalidade. Fatores e conseqüências mediatas são exemplificados por vi-

venta, produtividade, migrações, sistema de saúde e ações antrópicas sobre o meio, tais como: desmatamentos, urbanizações, agro-cultivos, morbi-mortalidade, perda de produtividade etc. Um nível mais contextual açambarcaria os grandes determinantes ecológicos, ações políticas, relações internacionais e de produção etc., como esquematizado na Figura 1 (Dias, 1993).

Figura 1
Níveis de expressão epidemiológica da doença de Chagas (Dias, 1993)



Em princípio, a DCH é basicamente uma endemia rural, de populações pobres e de pouca cultura, cujos indivíduos vivem em casebres de má qualidade, onde se domiciliam com relativa facilidade algumas das espécies do inseto vetor (Martins, 1968). Sua maior dispersão e incidência parece ter ocorrido na primeira metade do atual século, para isto concorrendo de modo essencial a transmissão vetorial. A partir dos anos 40, mercê de mudanças nos sistemas de produção, nota-se uma progressiva *urbanização da endemia*, fruto das crescentes migrações das populações rurais para as cidades e

também do aumento do número de casos produzidos pela via transfusional, inclusive para países não-endêmicos (Coura, 1962; Dias, 1992; WHO, 1991). Como exemplo, admite-se hoje que dentre os cerca de 5 milhões de infectados existentes no Brasil, pelo menos 60% estejam vivendo no espaço urbano, proporção que pode ser similar na Argentina, no Uruguai e na Venezuela. Tal fato resulta em acréscimo na demanda de atenção médica nos centros mais desenvolvidos e acarreta, por sua vez, maior interesse do clínico e do cirurgião pela doença.

Neste contexto, o custo médico e social da DCH é muito alto, como assinala o Dr. Schmunis no prólogo deste livro. Por exemplo, é possível estimar que essa enfermidade cause a perda de cerca de 750 mil anos de vida anuais nos sete países americanos do Cone Sul, correspondendo a US\$ 1,208 milhões/ano. De maneira similar, o absentismo mínimo estimado de 75.000 trabalhadores/ano apenas no Brasil, poderia representar prejuízo de mais de US\$ 5,625,000/ano (Dias, 1992). No entanto, o mais insólito deste tipo de dados é que os mesmos praticamente não aparecem ou não impactam os centros de decisão, face a mesma marginalidade (ou exclusão) que caracteriza as populações chagásicas no continente (Dias, 1993). Por outro lado, em ambientes primitivamente preservados, como a Amazônia, novas áreas endêmicas de DCH tendem a ocorrer na América Latina (Coura, 1990 e 1996; Forattini, 1980).

Como panorama atual pode-se dizer que a DCH se encontra em diferentes estágios de progressão, segundo o país ou região. Em países como Argentina, Brasil, Uruguai e Venezuela há forte tendência à queda da incidência, fruto de programas de controle (fundamentalmente sobre o vetor) e também de esvaziamento populacional e/ou melhoria de condições de vida de populações rurais. Em outros países, como Bolívia, Paraguai e parte do Peru, existe grande prevalência e incidência da endemia pela ausência de ações de controle (que agora, ao que tudo indica, estão começando). Na Colômbia, Equador, América Central e México não há programas de controle e os índices de prevalência são relativamente altos em algumas regiões, mas ainda falta a realização de estudos acerca do peso médico social da endemia (Dias, 1993, WHO, 1991).

Quanto ao plano clínico-epidemiológico, os padrões de morbidade também apresentam diferenças regionais interessantes e de importância prática. Verifica-se, por exemplo, que as formas digestivas são raras ao norte do equador, e que a cardiopatia chagásica é mais evidente e severa em áreas do Brasil Central, em comparação com alguns setores do Rio Grande do Sul ou da América Central (Borges Pereira & Coura, 1993; Dias, 1993; Prata, 1975).

Num esboço amplo da epidemiologia da doença de Chagas, os ciclos silvestre e doméstico do parasito relacionam-se e se integram de modo dinâmico e complexo. As principais formas de transmissão do *T. cruzi* no ciclo enzoótico são a vetorial e a oral, esta última envolvendo a ingestão de vetores e animais infectados por mamíferos suscetíveis. Na DCH, o homem é o principal reservatório, sendo a forma de transmissão vetorial a mais destacada, seguindo-se a transfusional, com alguma importância para a congênita. A evolução da infecção é em geral muito benigna no ciclo silvestre, ao contrário da DCH, em que a morbi-mortalidade merece ênfase e se apresenta com conotações regionais. A Figura 2 esquematiza os dois principais ciclos do *T. cruzi*, com suas formas mais usuais de transmissão.

Figura 2

Ciclos e modos de transmissão do *Trypanosoma cruzi* (Dias, 1992)



No presente capítulo pretende-se focar, de maneira prática, a epidemiologia da DCH em função da ação médico-sanitária, conjugando os esclarecimentos mais essenciais com os aspectos operacionais pertinentes, dentro do espírito deste livro. As informações aqui contidas se complementam com aquelas de outros capítulos, em particular com a valiosa visão de conjunto que o Dr. Schmunis nos apresenta em seu prólogo (Capítulo 1 deste livro). Ao médico e aos demais profissionais da Saúde cabe importantíssimo papel no encaminhamento de soluções concernentes a esta enfermidade, em especial no momento em que os sistemas de saúde tendem a descentralizar-se em todo o Continente, compartilhando-se tarefas e responsabilidades entre todos os níveis mais atuantes da sociedade.

2. O Profissional de Saúde e a Epidemiologia da doença de Chagas

(aspectos práticos e sugestões metodológicas)

As questões básicas ao nível regional seriam (Dias, 1990):

- a) Ocorre a DCH em minha região? (Onde?)
- b) Existe transmissão ativa? (Sob que forma?)
- c) Qual a extensão, a gravidade e o impacto do problema, e quais os elementos prioritários mais vulneráveis para uma ação?
- d) Qual o custo médico-social da DCH em minha região?
- d) Que instituições, pessoas ou grupos sociais estão envolvidos no problema e nas possíveis soluções?

Tomando-se em conta os principais pontos da história natural da doença e de seus contextos mais apropriados, no esquema abaixo são sugeridos alguns tópicos para encaminhamento das referidas questões (Quadro 1, adaptado de Dias, 1990).

Quadro 1

Avaliações práticas da epidemiologia da doença de Chagas (Dias, 1990)

Expressão Epidemiológica	Verificações e Sugestões
1. Panorama geral, paisagem	Rural? Ranchos? Desmatamentos recentes? Principais aspectos fisiográficos e ecológicos, como altitude, salinidade, umidade, fauno-florística etc. Ver tipos de casas e de peri-domicílios.
2. População e sociedade	Indicadores gerais sócio-econômicos e culturais. Há imigrantes? Origem e categorias sócio-econômicas deles. Tipo de trabalho e capacidade de organização e representatividade dos principais grupos sociais. Padrões sócio-políticos. Índices e localização da pobreza.
3. Vetores	A população conhece? Anotar o(s) nome(s) popular(es). Estimular capturas (escolares, lideranças). Verificar registros em instituições como FNS, SUCEN e unidades de saúde. Averiguar a(s) espécie(s) e positividade para <i>T.cruzi</i> através de laboratórios municipais ou regionais. Apurar as localidades de origem e anotar se a captura foi de ninfas ou adultos, dentro ou fora da casa.
4. Reservatórios	Averiguar a ocorrência dos principais animais silvestres (gambás, ratos e tatus) nas imediações das casas e a existência e proximidade com o homem dos animais domésticos mais importantes (cães e gatos, eventualmente cobaias e coelhos). Verificar a dinâmica dos sinantrópicos (gambás, ratos etc.).
5. Formas de transmissão do <i>T.cruzi</i>	Anotar vetores domiciliados. Examinar a ocorrência de doadores de sangue e gestantes infectados. É rotina o exame sorológico de doadores e gestantes? Analisar a qualidade e grau de cobertura dos serviços de hemoterapia e de atenção à maternidade e infância do Município e Região. São realizados transplantes?

<p>6. Incidência (casos novos)</p>	<p>Pesquisar casos agudos, em especial entre indivíduos com febres prolongadas de origem rural ou com transfusão recente.</p> <p>Observar positividade sorológica em crianças de baixa idade (inquéritos soro-epidemiológicos). Praticar e estimular a notificação compulsória de casos de DCH aguda. Cotejar os índices de prevalência em diferentes épocas, por estratos etários homogêneos.</p>
<p>7. Prevalência</p>	<p>Procurar os dados do inquérito nacional de 1979-83(FNS) e de SP (SUCEN). Estimular inquéritos por amostragem entre escolares, doadores de sangue e população geral do município, utilizando gota de sangue capilar, colhida em papel de filtro, para sorologia em laboratórios oficiais (no Brasil, consultar a FNS e as Secretarias de Saúde).</p>
<p>8. Morbidade</p>	<p>Estimar a ocorrência de cardiopatias, especialmente entre jovens: Verificar a freqüência de arritmias e bloqueios de ramo direito na população jovem, assim como de insuficiência cardíaca congestiva e de marcapasso artificial. Levantar a existência e a freqüência de manifestações esofagianas e de cólon (disfagia, obstipação, cirurgias de "megas"). Analisar as taxas e causas de aposentadorias em diferentes grupos etários. Indagar dos profissionais da Saúde seu conhecimento acerca da DCH e sobre essa ocorrência na região.</p>
<p>9. Mortalidade</p>	<p>Verificar a ocorrência de morte súbita e por insuficiência cardíaca entre pessoas jovens. Analisar prontuários hospitalares e certidões de óbito em séries históricas. Perguntar diretamente à população a respeito dos antecedentes familiares e o panorama regional da mortalidade.</p>
<p>10. Intervenção e aspectos institucionais</p>	<p>Há razões, conhecimento, interesse e envolvimento local ou regional para ações específicas contra a DCH? Por parte de quem? Como e desde quando? As ações são integradas? Há participação da sociedade? Como? Funciona um Conselho Municipal de Saúde? Está ele aberto ou envolvido com o problema? Que Instituições federais ou estaduais estão envolvidas? Existem órgãos ou políticas locais/regionais para habitação popular? Como</p>

10. Intervenção e aspectos institucionais	está a Rede de Ensino estruturada e envolvida no problema? Como estão organizados os serviços de hemoterapia e de atendimento materno-infantil? Como é feito o diagnóstico de DCH?
--	--

Os tópicos acima, se investigados, proporcionarão uma razoável visão da ocorrência e do impacto médico-social na área em apreço. Maiores riscos de transmissão e índices mais elevados de morbi-mortalidade constituirão indicadores de ações profiláticas e de atenção médica específicas, como detalhado em outras seções deste livro. A seguir, serão abordados os principais elementos epidemiológicos acima referidos, como forma de aprofundamento e de referência.

3. Vetores e reservatórios do *Trypanosoma cruzi*

3.1. Vetores

São conhecidas mais de 120 espécies de insetos vetores da Tripanossomíase americana, todas elas da Classe *Hemiptera*, Família *Reduviidae* e Sub-família *Triatominae*. São insetos de considerável tamanho (adultos variando de 0,5 a 4 cm de comprimento), estritamente hematófagos, de hábitos em geral noturnos e com metamorfose parcial (cinco estádios evolutivos, adquirindo asas apenas no último – adulto). Vivem, em média, entre 1 e 2 anos, com a evolução de ovo a adulto tardando de 3 a 8 meses. Insetos lentos, pouco agressivos e de vôo difícil, encontram seus principais fatores de sucesso nos hábitos noturnos (escapando, assim, à maioria das aves), na grande capacidade reprodutora, na vida relativamente longa e na enorme capacidade de resistência ao jejum (Dias, 1994; Schofield, 1994).

Os inimigos naturais dos “barbeiros” são as aves em geral, as formigas, outros hemípteros predadores, as aranhas, certos nematódeos e as abelhas, alguns fungos entomofagos e certos mamíferos comedores de insetos, como macacos e gambás. Em sua imensa maioria, os triatomíneos são encontrados em ecótopos silvestres americanos, do paralelo 41N (Estados Unidos) até o paralelo 46S (Patagônia). Entretanto, poucas espécies são detectadas no Caribe, na África, na Europa, na Austrália e na Ásia, geralmente se dispersando nas regiões tropicais e neo-tropicais.

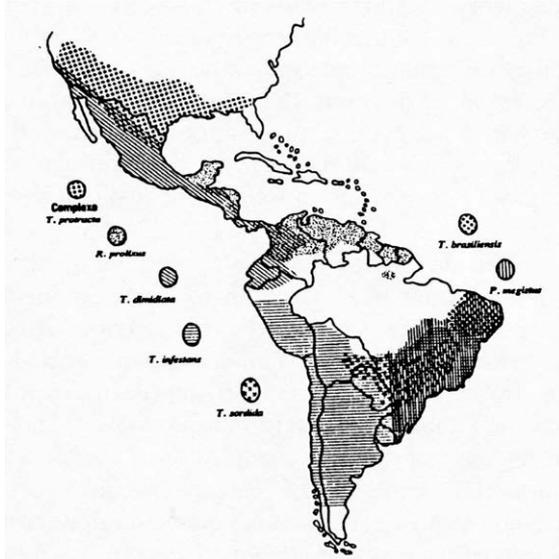
Para a DCH importa basicamente aquelas espécies que se relacionam com o ser humano, o que ocorre quase que apenas no ambiente intra-domiciliar. Assim, serão importantes os triatomíneos com capacidade de invadirem e procriarem dentro das casas, fenômeno que é conhecido como *domiciliação*. No Brasil, os triatomíneos são designados pela população como *barbeiros*, *chupões*, *fincões*, *chupanças*, *bicudos*, e *procotós*, entre outros nomes populares. Nos países hispânicos, por *vinchucas*, *chinchas*, *chupos*, *chirimachas*, *chinchas picudas* etc; nos Estados Unidos, por *kissing-bugs* (Barretto, 1979; Dias, 1990; Forattini, 1980).

Todos os triatomíneos são suscetíveis à infecção pelo *T. cruzi*, em qualquer de seus estádios evolutivos, a partir da sucção de sangue do mamífero infectado. Não obstante, na natureza, a grande maioria dos insetos não se apresenta positiva para o *T. cruzi*, em face das pequenas possibilidades de sugar sangue que contenha o parasito. Na verdade, a maioria das espécies conhecidas de triatomíneos se relaciona com aves, animais refratários ao *T. cruzi*, tal como os anfíbios e répteis, também fonte alimentar de alguns triatomíneos. Uma vez adquirida, a infecção é em geral permanente no inseto e não lhe traz dano aparente. O parasito se instala e evolui no tubo digestivo e no sistema urinário (tubos de Malpighi) do vetor, sendo suas formas infectantes encontradas nas dejeções¹. São estas as principais responsáveis pela transmissão do *T. cruzi* ao homem e outros mamíferos, comumente eliminadas durante ou pouco após o repasto sangüíneo do inseto. Não obstante, recorde-se que é comum alguns mamíferos silvestres, como marsupiais e macacos, ingerirem triatomíneos, com isto se infectando por via oral.

De maneira genérica, a distribuição dos triatomíneos domiciliados se superpõe à da DCH no Continente Americano. A Figura 3 representa a dispersão das principais espécies domiciliadas na América, verificando-se que, no Brasil, se encontra o maior

Figura 3

Distribuição dos principais triatomíneos transmissores da doença de Chagas Humana nas Américas (Adaptado de Sberlock, no livro *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*, Brener e Andrade (orgs.) Rio de Janeiro/RJ, Atheneu Ed., 1979).



¹ - Importa assinalar que os "barbeiros" podem também albergar outros flagelados semelhantes ao *T. cruzi*. Entre estes, o mais importante é o *Trypanosoma rangeli*, freqüentemente encontrado em países como a Venezuela e a Colômbia, mas também detectado no Brasil de forma esporádica. Este vive nas glândulas salivares dos triatomíneos, transmite-se por picada e produz dano ao inseto, mas não ao homem. Outros tripanossomatídeos são o *Trypanosoma conorhini* (parasito de ratos) e a *Blastocritidia triatomae* (parasito do próprio triatomíneo).

Figura 4

Exemplares das principais espécies assinaladas na Figura 3.



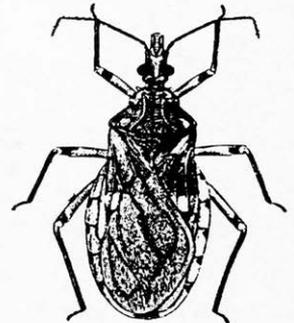
Triatoma brasiliensis



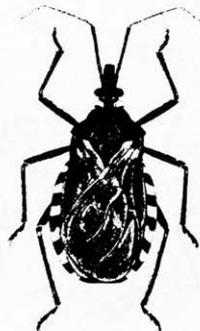
Triatoma pseudomaculata



Panstrongylus megistus



Triatoma sordida



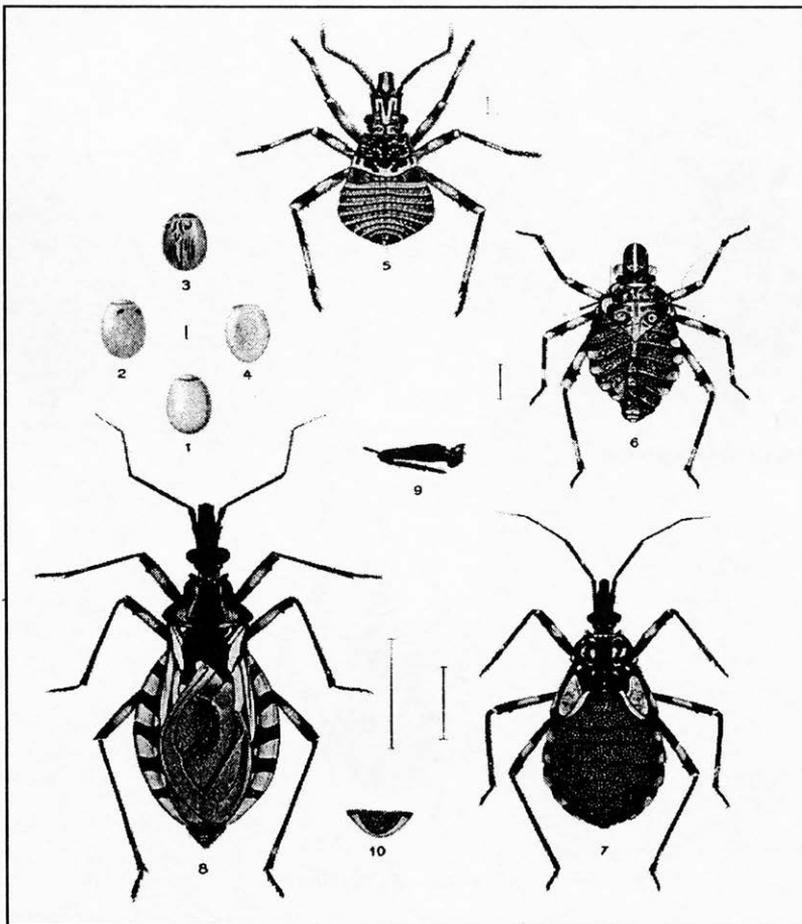
Triatoma infestans

Figura 5

Ciclo evolutivo de Triatoma infestans, conforme originais de Castro Silva, do Instituto Oswaldo Cruz, gentileza dos Drs. Herman Lent, Pesquisador Emérito, e José Jurberg, Chefe do Depto. de Entomologia do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ.

LEGENDA:

- 1 a 4 - Ovos;
- 5 - Ninfa de primeiro estágio;
- 6 - Exúvia (casca deixada pela ninfa de primeiro estágio);
- 7 - Ninfa de quinto estágio;
- 8 - Adulto fêmea;
- 9 - Cabeça de adulto, posição lateral;
- 10 - Porção terminal do abdômen de adulto macho, observando-se a ausência do aparelho ovopositor, verificado na fêmea (8).



Castro Silva Del

número de espécies importantes, mostrando-se alguns destes triatomíneos e o ciclo evolutivo de *T. infestans* nas Figuras 4 e 5, respectivamente.

Há consenso de que as mais importantes espécies transmissoras da DCH e causadoras de dano social são o *Triatoma infestans*, ao sul da linha equatorial, e *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*, ao norte da mesma. *Triatoma sordida*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius pictipes*, *Rhodnius nasutus*, *Triatoma maculata*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma barberi*, *Triatoma longipennis* e algumas outras poucas espécies completam a lista das que são capazes de colonizar o habitat humano e produzir a DCH.

No âmbito da epidemiologia, a colonização é termo-chave, pois a grande maioria dos triatomíneos vive distante do homem e não lhe causa nenhum mal. Os triatomíneos são insetos muito antigos e com relativamente pouca plasticidade genética e comportamental, à diferença dos mosquitos em geral, como anofelinos e culicíneos. Por isto, os "barbeiros" apresentam dificuldade em fazer rápidas e profundas adaptações ao ambiente e a desenvolver pronta resistência aos inseticidas (Schofield, 1994). A colonização pressupõe elementos intrínsecos, tais como espécie e ecletismo (ou valência) alimentar, e outros, extrínsecos, como clima, altitude, tipo de casa, carga vetorial da casa etc. (Forattini, 1980; Schofield, 1984).

Os triatomíneos nativos de uma região comumente invadem as casas e peridomicílios vindo direta e ativamente dos ecótopos silvestres próximos, caso de *T. sordida*, *P. megistus* e *T. brasiliensis*, no Brasil, de *R. prolixus* na Venezuela e de *T. dimidiata* (Colômbia e na América Central). Colônias muito grandes podem ultrapassar a capacidade de carga vetorial de uma casa, disto advindo a invasão ativa de casas vizinhas, como se verifica, por exemplo, com *P. megistus* na Bahia, ou com o *R. prolixus* (na Venezuela).

Triatomíneos não-nativos (em particular, o *T. infestans* na maior parte do Cone Sul) podem ser passivamente transportados pelo homem em migrações, às vezes bastante longas. A partir de uma colônia inicial em um casario ou localidade, rápida e ativamente a espécie se dispersa pelas casas vizinhas, formando em cada habitação uma colônia tão grande quanto suportam os abrigos existentes e a comida disponível (Barretto, 1979; Martins; 1968; Schofield, 1994). Triatomíneos também se dispersam passivamente através de ovos ou larvas aderidos em plumas de diversos pássaros, sejam estes silvestres (*Micteria sp*, um ciconídeo latino-americano, levando *R. prolixus*) ou domésticos (pombas levando *T. sordida*), ou também por meio de pêlos de animais. Neste último caso, importância maior é conferida àqueles sinantrópicos, como os gambás, que, vivendo em nichos silvestres, invadem com frequência a vivenda humana e podem "contaminá-la" não apenas com o tripanossomo, mas também com o vetor (Barretto, 1979; Forattini, 1980).

Do ponto de vista das atividades humanas (ação antrópica), estas sem dúvida estão altamente implicadas na produção e na dispersão da DCH através da rota vetorial, ora mediante ações intempestivas sobre o meio (desmatamentos, queimadas, uso indiscriminado e abusivo de pesticidas agrícolas, reflorestamentos extensivos, depredação fauno-florística etc.), ora pela construção de casas rurais de péssima qualidade (capazes de abrigar triatomíneos), ora pelos processos de *manutenção* e perpetuação da pobreza, da ignorância e da falta de higiene entre populações rurais (Dias, 1993; Forattini, 1980; Martins, 1968).

Importa salientar que o ambiente urbano não é muito favorável à formação de colônias de triatomíneos, em particular no Brasil. Ainda que com a constante dispersão passiva dos barbeiros (através de seres humanos e seus pertences) em direção às cidades, ou mesmo nestas, a partir de focos silvestres próximos às casas, a urbanização dos triatomíneos é difícil e pouco detectada, inclusive em áreas metropolitanas periféricas e em favelas. Há relatos de *P.megistus* em Brasília, Belo Horizonte, Salvador, Porto Alegre, Florianópolis, São Paulo e Rio de Janeiro, assim como de *T.sordida* em Ribeirão Preto, Santa Cruz (Bolívia), mas sempre em focos pequenos e esparsos. Fazem exceção focos importantes de *T.infestans* em cidades bolivianas como Sucre e Cochabamba, e de *T.dimidiata* em Guayaquil (Equador) e Tegucigalpa (Dias, 1993).

Frente à DCH, as espécies de triatomíneos são classificadas de forma sucinta quanto ao maior ou menor grau de acercamento do homem. Assim, uma série enorme de espécies restritas ao ambiente silvestre engloba insetos como os dos gêneros *Cavernicola* – associados a morcegos – e *Psammolestes* – ligados aos pássaros funarídeos –, que na prática não estão envolvidos na DCH. No extremo oposto encontram-se espécies altamente domiciliadas, como e principalmente *T.infestans*, e situações especiais de *R.prolixus* ou mesmo de *P.megistus*, dotadas de elevado poder de transmissão da DCH. Em níveis intermediários encontram-se espécies preferentemente colonizadoras do peri-domicílio (*T.sordida*, *T.pseudomaculata*) e aquelas silvestres que eventualmente se aproximam das casas, podendo mesmo nestas instalar pequenas colônias (*T.vitticeps*, *P.geniculatus*, *R.neglectus* etc.) (Forattini, 1980; Dias, 1987; Silveira & Rezende, 1994).

De modo geral, quanto mais domiciliada é uma espécie, tanto mais efetivo é o seu controle através de inseticidas, melhoria habitacional e medidas básicas de higiene. Ao contrário, espécies peri-domiciliares são de controle bastante mais complexo, em particular aquelas ubiqüitárias, que se encontram largamente dispersas no meio silvestre adjacente às casas (Barretto, 1979; Dias, 1960; Rocha e Silva, 1879). Sumariamente, a distribuição e as características básicas das principais espécies de triatomíneos que interessam à DCH é a seguinte:

- a) *Triatoma infestans*: Inseto negro, com manchas amareladas no conexivo, vive em ambientes escuros e secos, com baixo teor de salinidade. Dispersou-se a partir do Vale de Cochabamba, na Bolívia (onde ainda é encontrado em pequenos focos silvestres) para tornar-se espécie praticamente restrita ao domicílio. Apresenta elevado grau de antropofilia e distribui-se em todo o Sul da América Meridional, desde o sul do Nordeste do Brasil e o sul do Peru até a parte norte da Patagônia, incluindo, no Brasil, os estados de Pernambuco, Bahia, Sergipe, Goiás, Tocantins, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Paraná e Rio Grande do Sul. Espécie praticamente restrita ao intra-domicílio e a poucos focos peri-domiciliares, não foi detectada em ambiente silvestre, em nosso país. Encontra-se erradicada em São Paulo e em 86% dos municípios brasileiros onde houve sua dispersão durante os anos 70, mercê de contínua profilaxia (Dias, 1987; Wanderley, 1994). Hoje tem seus principais resíduos na zona noroeste do Rio Grande do Sul e na margem esquerda do rio São Francisco, na Bahia. Seus índices de infecção natural por *T.cruzi* ultrapassam os 40% em focos na Bolívia, conformando presentemente cerca de 2% na média brasileira. Este triatomíneo prefere viver em locais escuros do intra-domicílio, especial-

mente em frestas de paredes e sob as camas, sempre optando por cômodos da casa habitados por pessoas ou animais domésticos;

- b) *Panstrongylus megistus*: Espécie maior que o *T. infestans*, com manchas vermelhas no tórax e conexivo. Aparece ao longo da Mata Atlântica brasileira e em áreas restritas do Uruguai, Argentina e Paraguai, sempre preferindo ambientes úmidos e quentes. No Brasil apresenta comportamento singular; encontra-se livremente domiciliado na Bahia e em outras áreas acima do paralelo 20, sendo francamente silvestre em Santa Catarina, com comportamento ubiqüitário entre estas duas regiões (sul de Minas Gerais e norte de São Paulo, no vale do Rio Grande). Hoje, a espécie se acha muito restrita a focos peri-domiciliares e a invasões eventuais de casas, em áreas de vigilância, onde se aloja em montes de tijolos, paredes esburacadas e galinheiros;
- c) *Triatoma brasiliensis*: espécie típica das áreas secas do Nordeste Brasileiro. É um triatomíneo extremamente ágil e agressivo que vive originariamente em pedregais, circulando entre roedores, mas que invade e coloniza bem os domicílios e anexos feitos de pedra e barro. Negro, com raias amareladas nas asas e abdômen, é inseto de difícil controle, sendo encontrado em paredes, cercas e camas;
- d) *Triatoma sordida*: é hoje o triatomíneo mais capturado no Brasil, especialmente em regiões secas e cerrados dos Estados da Bahia, Goiás, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Pequeno, conexivo com manchas amareladas e pretas, estas em forma de notas musicais. É um “barbeiro” predominantemente peri-domiciliar, que apresenta acentuada predileção por aves (ornitofilia), sendo encontrado em galinheiros e pombais. No mato, vive em ninhos e em ocos de árvores mortas de regiões muito secas e quentes. Seus índices de infecção natural pelo *T. cruzi* são bastante baixos (geralmente abaixo de 1%) em virtude de preferências alimentares. Pode entrar e constituir pequenas colônias nas vivendas humanas, mas sempre dá primazia ao peri-domicílio, sendo por isto pouco relacionado com a transmissão da DCH;
- e) *Triatoma pseudomaculata*: triatomíneo também nordestino, com área de dispersão semelhante ao *T. brasiliensis*. É encontrado no peri-domicílio, em galinheiros, cercas e montes de tijolos, telhas ou madeira. Capaz de invadir e colonizar o intra-domicílio, onde apresenta alguma antropofilia;
- f) Outros triatomíneos de relativa importância no Brasil: do gênero *Rhodnius*, temos no Sudeste e Centro Oeste o *R. neglectus*, que procede de palmeiras (macaubeiras, babaçus) e pode fazer pequenas colônias, principalmente peri-domiciliares. No Nordeste e na Amazônia encontram-se *R. pictipes* e *R. nasutus*, também procedentes de palmeiras e invasores eventuais de vivendas humanas. *R. brethesi* é uma espécie curiosa que vive em piaçabais do Alto Rio Negro, Amazonas, onde há a possibilidade de transmitir a DCH a pessoas que colhem estas fibras (Coura, 1996). *Panstrongylus geniculatus* é associado contumaz de locas de tatu, às vezes invadindo casas, em especial na Amazônia. No Rio Grande do Sul, focos peri-domicilia-

res de *Triatoma rubrovaria* são freqüentes nas regiões mais austrais, particularmente em cercas de pedras, mas sempre com baixos índices de infecção. Já no Espírito Santo e em certas áreas do Rio de Janeiro e do leste de Minas, o *Triatoma vitticeps* é invasor habitual de vivendas rurais, em geral com altas taxas de infecção, mas nunca logrando colonizar. Em várias cidades portuárias do Nordeste, por sua vez, colônias de médio e pequeno porte de *Triatoma rubrofasciata* são comuns, associadas com ratos e comumente portando um tripanossomo murino não patogênico para o homem, o *T. conorhini*. No entanto, esta espécie recentemente tem sido associada à transmissão de alguns casos de DCH no Maranhão;

- g) Outros triatomíneos de importância na América Latina: destacam-se *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*, por seus altos índices de colonização domiciliar e de capacidade de transmissão da DCH. O primeiro é prevalente na Colômbia, Venezuela e América Central, originário de palmeiras, altamente prolífico e dotado de grande antropofilia. Geralmente vive nos tetos dos ranchos quando estes são cobertos de folhas de palmeiras, e tem grande mobilidade entre o intra, o peridomicílio e o ambiente silvestre das cercanias das casas. Por isso é de combate difícil, optando a Venezuela, durante muitos anos, por um programa de controle baseado em melhoria habitacional. Outro dado importante é sua freqüente infecção por *Trypanosoma rangeli*. No Brasil tem sido localizado esporadicamente, em focos diminutos. O *T. dimidiata* é encontrado no Equador, Colômbia e América Central, também antropofílico. Vem de focos silvestres, comumente através de lenha, e aprecia viver no piso de terra de habitações rurais ou em porões rústicos, também formando algumas colônias em paredes de barro.

3.2. Reservatórios

Usualmente constituem reservatórios naturais do *T. cruzi* uma série de mamíferos de pequeno ou médio porte e o próprio homem, cumprindo papel fundamental na manutenção dos ciclos silvestre e doméstico da tripanossomíase americana, assim como na interação dinâmica que existe entre os mesmos (Barretto, 1979; Dias, 1992). É provável que grande número de mamíferos americanos já albergasse o parasito antes do homem, praticamente todos vivendo em íntima associação com triatomíneos. No panorama atual, o homem se transformou no mais relevante dos reservatórios ao nível doméstico, seguido por cães, gatos e roedores, com destaque ainda para cobaias e coelhos em algumas regiões.

No âmbito silvestre, numerosas espécies de mamíferos terrestres e arbóreos têm sido encontradas naturalmente parasitadas pelo *T. cruzi* em todas as áreas endêmicas, em relação aparentemente muito antiga, que proporciona real equilíbrio entre hospede e hospedeiro, sem dano para nenhuma delas. No plano mais prático, a maior importância é conferida àqueles reservatórios silvestres capazes de aproximar-se do ser humano, em especial alguns marsupiais (gambás, em geral) e ratos: são os chamados **reservatórios sinantrópicos**. Sua proximidade com o ciclo doméstico (DCH) é facilitada pela grande mobilidade desses animais, principalmente em condições especiais da própria ação do homem, ao tirar-lhes a comida e o abrigo (ações extensivas sobre o meio

natural, como arações, reflorestamentos e barragens) ou quando lhes oferece comida e abrigo (coleta e armazenamento de grãos, criação de aves, construções rústicas etc.) Os reservatórios sinantrópicos não apenas trazem o parasito para as cercanias do homem, mas também ajudam na dispersão dos triatomíneos (Barretto, 1979).

Reservatórios domésticos: são principais os cães e gatos, seguindo-se diversas espécies de ratos domésticos. Em alguns Países Andinos, coelhos e cobaias são muito importantes, por serem criados em maior escala pela população com fins de alimentação, estando seus abrigos com freqüência infestados intensamente por triatomíneos (Dias, 1992). Como regra geral, a circulação do *T. cruzi* no ciclo doméstico é bastante dinâmica, infectando-se os reservatórios comumente em idades jovens, a partir de contatos com triatomíneos domiciliados. Não esquecer que a via oral é possível, quando principalmente gatos e cães devoram roedores infectados (Barretto, 1979; Dias, 1982; Zeledón, 1976). Quanto ao aspecto clínico e anátomo-patológico, a doença de Chagas nestes animais pode apresentar-se semelhante à DCH em ensaios experimentais, levando ao desenvolvimento de formas agudas, cardiopatias e “patias” digestivas crônicas, em particular quando os animais são infectados em baixa idade.

Considerando os muitos trabalhos realizados, as taxas de infecção natural de cães pelo *T. cruzi* varia de 2 a 50%, e dos gatos de 0 a 60% (Dias, 1992). Têm sido estudados em especial animais da ordem *Artiodactyla* quanto ao seu potencial reservatório para o *T. cruzi*; de modo específico, a cabra (*Capra hircus*) e o porco (*Sus scrofa*), que vivem muito próximos ao homem. Embora haja alguns relatos de infecção natural, estes animais se infectam com grande dificuldade e devem ser maus reservatórios, desde que em múltiplas observações e experimentações sua parasitemia é discretíssima (é raro apresentarem xenodiagnósticos e/ou hemoculturas positivos), só se infectando se inoculados em idade muito jovem (Dias, 1992). Também como regra geral, a ocorrência de animais domésticos infectados se relaciona com freqüência à presença de triatomíneos domiciliados, sendo achado raríssimo um animal doméstico infectado em regiões ou áreas onde o controle dos triatomíneos nas casas foi bem conduzido há mais de três anos.

Como norma prática, em áreas infestadas por triatomíneos é inconveniente o hábito de deixar animais domésticos adentrar a casa, notadamente à noite, para dormir. Não há recomendação técnica para a eliminação de animais domésticos infectados, como se faz na leishmaniose visceral. Já como alimento, as carnes desses animais deve passar por bom cozimento (Dias, 1990). Mamíferos de grande porte como bovinos e eqüinos não são considerados reservatórios do *T. cruzi*, desde que não mantêm a infecção quando inoculados com cepas virulentas do parasito, nem mesmo são encontrados naturalmente infectados. Tudo indica que eliminam a infecção de maneira eficiente e rápida, provavelmente através de mecanismos imunológicos celulares e humorais (Dias, 1990).

Reservatórios silvestres. Podemos resumi-los a partir de uma clássica revisão de Barretto (1979), considerando as diferentes ordens de mamíferos naturalmente infectados:

Marsupiais: gambás de diversas espécies (essencialmente *Didelphis marsupialis*, *albiventris* e *paraguayensis*), marmotas, cuícas e monodelfídeos (“rato cachorro”). São animais dinâmicos, que circulam intensamente entre seus abrigos silvestres e as casas e peri-domicílios, comumente portando índices altos de infec-

ção e parasitemia pelo *T. cruzi*. Também se contaminam por via oral, ao comerem triatomíneos e pequenos mamíferos infectados. Fato de grande interesse e eventual importância, recentemente descoberto por Maria Deane, é um ciclo específico do parasito nas glândulas anais dos gambás brasileiros, que poderia resultar em novo mecanismo de transmissão do *T. cruzi*, na medida que o gambá eventualmente expele estas secreções contaminadas sobre alguns de seus agressores (Dias, 1990). Em geral, não ocorre transmissão congênita do *T. cruzi* entre estes animais, assim como também não se tem detectado ação patogênica do parasito sobre os mesmos;

- a) **Desdentados:** entre nós são principalmente os tatus, em especial naquelas regiões onde se dispersa um triatomíneo que sói albergar-se em suas tocas, o *Panstrongylus geniculatus*. Ali podem encontrar-se tatus com até 50% de infecção natural, aparentemente sem que esta os moleste. Alguns tamanduás também apresentam relativa importância, mas são menos parasitados que os tatus;
- b) **Roedores:** uma enorme série de ratos e cobaios silvestres tem sido detectada com a infecção natural pelo *T. cruzi*, com índices que variam de 3 a 30%. É bom lembrar que estes servem freqüentemente de fonte direta de transmissão para mamíferos maiores, pelos quais são devorados. No litoral do Nordeste do Brasil, ratos semi-domésticos têm sido encontrados parasitados por outro tripanossomo, o *T. conorrhini*, não patogênico para o homem;
- c) **Quirópteros:** várias espécies de morcegos têm sido encontradas naturalmente infectadas pelo *T. cruzi* e por outros tripanossomatídeos a este muito semelhantes (grupos *vespertilionis* e *marinkelli*), não patogênicos para o ser humano. Os morcegos se infectam no convívio com alguns triatomíneos silvestres, em cavernas (*Cavernicola pillosa*) e no interior de árvores ocas, aí convivendo com *T. sordida*, com *P. geniculatus* e com outras espécies;
- d) **Outras ordens:** vários carnívoros (gatos e cachorro do mato, irara, furão, pequenas raposas etc.) apresentam infecção natural de menor importância; também os **primatas** (diversos tipos de macacos) e os **lagomorfos** (coelhos e lebres) encontram-se eventualmente infectados pelo *T. cruzi*.

A interação entre o *Trypanosoma cruzi*, os vetores e os reservatórios pode teoricamente influir no curso da endemia humana. É possível especular a respeito de ser a passagem do parasito por tão diferentes hospedeiros fator importante na seleção, ampliação e adaptação de cepas com maior ou menor impacto na infecção humana. Destarte, a ação do homem, modificando de forma violenta o meio ambiente, pode acabar interferindo na distribuição dos vetores e, em consequência, na cepa do parasito. Por outro lado, a alta complexidade dos ecótipos silvestres torna praticamente impossível pensar-se na **erradicação** definitiva da tripanossomíase americana, sendo mais plausível a virtual eliminação da doença de Chagas humana (Dias, 1992; Schofield, 1994).

Importância das aves e de outros vertebrados não portadores do *T. cruzi*.

Como se sabe, outros animais participam da ecologia da tripanossomíase americana, ainda que o parasito não tenha competência para infectá-los; porém, as aves principalmente exercem esse papel, pelo fato básico de constituírem a fonte alimentar fundamental da maioria dos triatomíneos. É o caso, por exemplo, de grandes colônias de *T. sordida* e de *P. megistus*, que preferem viver em pombais e galinheiros rústicos de grandes áreas do sudeste e do centro-oeste do Brasil, de onde podem invadir e instalar-se em casas próximas. Por outro lado, enorme variedade de aves silvestres alberga triatomíneos em seus ninhos, podendo mesmo servir de meio de dispersão destes insetos ao portá-los diretamente ou a seus ovos em sua plumagem (Barretto, 1979; Dias, 1990; Schofield, 1994).

Refira-se ainda que uma quantidade considerável de animais pecilotérmicos (essencialmente lagartos e alguns sapos e rãs) podem exercer a função de fonte alimentar aos triatomíneos, mesmo sendo refratários ao *T. cruzi*. Bastante típica é a associação do *Triatoma rubrovaria* com uma série de lagartos e lagartixas em cercas e pedregais do Uruguai e do Rio Grande do Sul (Schofield, 1994).

4. Mecanismos de Transmissão da DCH

Pragmaticamente, à DCH interessam as vias: vetorial (80 a 90% da transmissão), transfusional (8 a 18%) e congênita (0,5 a 2%). As demais vias são realmente excepcionais e não têm significativa importância em Saúde Pública, sendo aqui mencionadas como elementos a serem pensados em casos muito particulares. Na prática, sob uma perspectiva de intervenção e controle, a ação efetiva contra os triatomíneos domiciliados já é suficiente para virtualmente interromper a curto/médio prazo a transmissão da DCH em área endêmica, principalmente se acompanhada de bom controle das transfusões de sangue (Dias, 1987; Souza *et al*, 1984). De fato, contidos os "barbeiros", as novas gerações humanas da área ficam quase isentas de transmissão e matematicamente haverá redução progressiva de doadores e gestantes infectados, assim decrescendo cada vez mais as chances de novos casos (Dias, 1993; Wanderley, 1994).

A **transmissão vetorial** acontece pelo contato do homem suscetível com as excretas contaminadas do inseto vetor. Pode-se afirmar que é evento de difícil ocorrência, o que explica que existam percentuais ainda significativos (20, 30%) de indivíduos soro-negativos que viveram toda sua vida em áreas rurais extremamente infestadas. Por outro lado, quando é baixa a densidade vetorial de uma vivenda ou casario, a ocorrência de transmissão é notavelmente baixa, como demonstram os inquéritos soropidemiológicos realizados em áreas sob vigilância epidemiológica, ou seja, áreas em que as taxas de infestação domiciliar estão abaixo de 5% (Dias, 1992; Souza *et al*, 1984; Silveira & Rezende, 1994).

Os "barbeiros" nascem livres do parasito e podem infectar-se, em qualquer estágio evolutivo, ao sugarem um reservatório infectado. As possibilidades desta infecção irão depender de fatores diversos, como: o nível de parasitemia do reservatório, a quantidade de sangue ingerida, a cepa do parasito, a espécie do vetor etc. Nas áreas endêmicas de DCH, as taxas de infecção natural de triatomíneos domiciliados variam em geral entre 1 e 40%, sendo mais elevadas nos insetos mais velhos e naquelas áreas

onde a densidade do vetor é mais alta e está ocorrendo transmissão ativa, principalmente quando casos agudos estão sendo detectados.

No Brasil atual, as medianas de taxas de infecção de triatomíneos domiciliados têm oscilado entre 1 e 3%, isto indicando chances cada vez menores de transmissão vetorial, mormente quando as densidades domiciliares desses insetos estão sendo reduzidas com os programas profiláticos (Dias, 1993).

Os triatomíneos podem adquirir o *T.cruzi* também a partir de outros triatomíneos infectados, através de mecanismos de exceção como o **canibalismo** e a **coprofagia**, que têm a possibilidade de ocorrer em situações extremas de fome do inseto. No triatomíneo, o parasito se depara com um meio de cultura ideal, reproduzindo-se intensamente já nos primeiros dias de infecção, a partir dos segmentos iniciais do tubo digestivo do inseto. É uma reprodução assexuada, realizada mediante grandes massas nucleadas que se formam na porção estomacal, ou de divisões binárias de formas arredondadas (“esferomastigotas”) e longilíneas (“epimastigotas”). O parasito se encontra ao longo do tubo digestivo dos “barbeiros”, permanecendo em sua luz e freqüentemente aderido às células epiteliais, numa relação ainda em estudo. Ocupa também o sistema excretor através dos tubos de Malpighi. Na ampola retal, o parasito diferencia-se, assumindo a forma “tripomastigota” como forma infectante para os reservatórios mamíferos, com o cinetoplasto classicamente deslocado para a porção posterior do corpo celular. Em geral, o parasito instalado permanece no interior do triatomíneo por toda a vida deste, mas há situações, ainda não bem definidas, em que aparentemente a infecção do inseto desaparece espontaneamente.

Vários experimentos demonstram ainda que diferentes espécies de triatomíneos apresentam diversa capacidade de infecção com distintas cepas de *T.cruzi*, o que pode significar importantes variações na dinâmica de transmissão do parasito. Ao emitir as suas dejeções, comumente os triatomíneos infectados lançam formas do parasito no meio externo, a maioria delas infectantes, mas também um número significativo de epimastigotas. No meio externo, estas formas manter-se-ão vivas e viáveis por algum tempo (minutos), na dependência do teor de umidade (morrem ao ressecamento), da temperatura (morrem a mais de 40°C) e do ambiente físico-químico (morrem em pH ácido ou alcalino, em meio hiper-osmótico, em meio alcoólico etc.)

Considerando as informações acima, nota-se que a transmissão vetorial da DCH faz-se de maneira complexa e é de ocorrência relativamente difícil, dependendo de fatores e circunstâncias diversas. Entre estas, acrescenta-se ainda a capacidade intrínseca de que o parasito se diferencie no interior do vetor, a freqüência e o número de dejeções do inseto, o tempo decorrido entre o repasto sanguíneo e a dejeção, o local de depósito desta etc. (Dias, 1979; Zeledón, 1976).

A **transmissão transfusional**, objeto de capítulo especial neste livro, responde pela maior quantidade de casos de transmissão da DCH depois da via vetorial, tendo aumentado a partir dos anos 40 em toda a área endêmica, mercê principalmente do crescente número de transfusões de sangue (no Brasil chegam hoje a cerca de 5 milhões/ano) e da migração rural urbana, que faz ampliar o risco de chagásicos como doadores de sangue. Neste sentido, lembre-se ainda que os mecanismos e estratégias de controle da doença de Chagas transfusional somente passaram a ser implementados a partir dos anos 60 e, mais intensamente, a partir do momento em que as autoridades

sanitárias e a sociedade se apavoraram com os riscos de transmissão da AIDS por esta via (Dias, 1992).

Nos anos 70, quando ainda menos de 50% dos serviços de hemoterapia realizavam triagem sorológica de doadores para *T. cruzi*, estimava-se a incidência de cerca de 20.000 casos novos da DCH no Brasil a cada ano, através da via transfusional, com uma mediana de candidatos à doação de sangue infectados pelo *T. cruzi* por volta de 3% (Dias, 1979). Este panorama mudou bastante nos últimos anos, elevando-se o controle dos Bancos de Sangue para acima de 80% e ficando a mediana dos doadores infectados abaixo de 0,8% (Dias, 1992). Este descenso na prevalência corresponde a dois fatores básicos: a) à diminuição progressiva na entrada de chagásicos no sistema de doação de sangue (fundamentalmente devido ao controle sistemático do vetor nas áreas endêmicas) e, b) ao efeito “vigilância” do sistema de saúde sobre candidatos já com sorologia positiva em doação (ou investigação) anterior (Dias, 1992, Wanderley, 1994).

Outros fatores importantes têm sido a abolição quase total da chamada “doação remunerada”, o crescimento do Sistema Hemocentro em todo o país, a melhor indicação de transfusões de sangue e o aumento progressivo de procedimentos de tipo “pré-depósito” e de “auto-hemo-transfusões”, bem como do maior uso de componentes e hemoderivados ao invés de sangue total (Dias, 1992 e 1993).

A **transmissão congênita** também foi estudada em outro capítulo e mencionada no Prólogo, constituindo-se no terceiro mais importante dentre os mecanismos de transmissão. Sucintamente deve lembrar-se que pode ocorrer desde o terceiro mês de gestação, incidindo em especial do terceiro ao quinto mês, sempre dependendo de lesão placentária (Dias, 1979).

O risco de transmissão congênita oscila entre 0 e 9%, segundo diversos autores, estando a mediana em cerca de 1%, ou seja, 1% das gestantes chagásicas correm o risco de transmitir a infecção ao concepto. A prevalência de gestantes infectadas no Brasil corresponde a cerca de 0,1 a 2% das mulheres de classe social média/baixa, em particular aquelas de origem rural e que viveram em casas de má qualidade onde foi assinalada a presença do vetor (Andrade *et al.*, 1995). Tal taxa de prevalência no Brasil é mais alta nos grupos etários acima de 30 anos, fato este também ligado à eficácia do combate ao vetor (Dias, 1992; Wanderley, 1994).

A doença de Chagas congênita é curável, assim como a forma aguda devida à transmissão vetorial, sendo o grande problema a sua detecção precoce através dos sistemas de saúde das regiões endêmicas: clinicamente apresenta-se no mais das vezes assintomática ou aparece associada com prematuridade e hêpato-esplenomegalia (Dias, 1990).

Formas excepcionais de transmissão:

- a) Transmissão **acidental**: ocorre em laboratórios ou hospitais, quando da manipulação inadequada de material contaminado por pessoas suscetíveis. Exemplos: manejo de triatomíneos, de culturas, de animais de experimentação infectados, manejo de sangue de pacientes com forma aguda etc. Pelo menos 60 desses casos já foram registrados (Dias, 1990);
- b) Transmissão **por transplantes de órgãos**: ocorre quando um receptor suscetível recebe órgão de doador infectado pelo *T. cruzi*, particularmente nos casos de trans-

plantas de rim e de coração. Não há muitas informações sobre tais casos, sabendo-se que sobrevém uma fase aguda, geralmente sintomática e atípica, agravada pela imuno-depressão que deve ser praticada após a cirurgia. Quimioprofilaxia e tratamento específico são indicados, conforme a situação;

- c) Transmissão **oral**: ocorre pela ingestão de alimentos contaminados pelo parasito, sendo usual entre mamíferos do ciclo silvestre da tripanossomíase, que ingerem triatomíneos ou outros mamíferos infectados (Barretto, 1979). No que diz respeito ao homem há relatos esparsos de sua ocorrência, um deles no Rio Grande do Sul, outro na Paraíba e outro no México, além de casos possíveis na Amazônia Brasileira (Dias, 1979). A atitude preventiva nas áreas endêmicas consiste em bom cozimento de alimentos, em especial no tocante às carnes de mamíferos, pois há relatos folclóricos de caçadores que ingerem carnes cruas, por exemplo, de tatu. Também é possível a contaminação de lactentes através da sucção de leite materno infectado em nutrizas chagásicas, fato absolutamente esporádico e raro, com apenas um ou dois casos prováveis registrados (Dias, 1990). Não apresenta importância epidemiológica e (de nenhuma maneira) deve servir de motivo para impedir-se o aleitamento materno de uma mulher infectada;
- d) Transmissão **sexual**: outra via teoricamente possível, existindo um único relato desta hipótese (4 casos) há algum tempo, na Argentina. A infecção teria ocorrido em homens que tiveram relação sexual com mulheres chagásicas proximamente ao período menstrual, contaminando-se através do pênis: no líquido menstrual dessas mulheres foi isolado o parasita, que poderia ter contaminado os parceiros (Apud Milei & Storino, 1994). Não apresenta nenhuma importância epidemiológica e também não pressupõe nenhuma atitude ou estratégia de prevenção.

5. Distribuição Geográfica

A dispersão do *T. cruzi* é bastante ampla no Continente Americano, principalmente da enzootia silvestre (ciclo silvestre do parasito) que se estende desde a latitude 42°N (Carolina e Maryland, EUA) até o paralelo 49°S (regiões meridionais de Chile e Argentina, incluindo as Guianas e ilhas do Caribe. Já a endemia humana (DCH) é mais restrita, limitando-se às áreas em que, por diferentes circunstâncias bioecológicas e sociais, ocorreu a domiciliação de triatomíneos. Desta forma, a circulação original do *T. cruzi* compreende apenas a América, em especial a América Latina, e a distribuição geográfica da DCH se superpõe ao mapa dos triatomíneos domiciliados, expresso na Figura 3.

Atualmente, por causa de longos e continuados processos migratórios, a DCH expandiu-se para outros continentes e países, inclusive norte-americanos e europeus, onde vai surgindo o risco de transmissão transfusional. Por exemplo, pelo menos 150.000 brasileiros estão vivendo hoje no Japão e 80.000 na Austrália, muitos deles originários de zonas rurais endêmicas; estima-se que mais de 300.000 chagásicos estejam vivendo nos EUA (Schmunis, 1994).

Outro aspecto, relativo também às migrações e aos processos sócio-políticos e econômicos por que passam as áreas endêmicas é a progressiva **urbanização** da

DCH. Trata-se da cada vez maior concentração de pessoas infectadas nas áreas urbanas de todo o continente, mercê da migração rural/urbana continuada, em especial nesta segunda metade do século XX. Pode-se afirmar, por exemplo, que pelo menos 60% dos portadores de DCH já se encontram nas cidades brasileiras, estimando-se que 300 mil deles vivam na Grande São Paulo e 100.000 na Grande Belo Horizonte (Dias, 1990). Esta urbanização pressupõe maior risco de transmissão transfusional e crescente demanda de serviços médico-assistenciais e previdenciários para os chagásicos, nas cidades. Não significa, em princípio, maior risco de transmissão vetorial, desde que, em geral, os triatomíneos têm certa dificuldade de formar colônias mais extensas nos espaços urbanos. Não obstante, dados recentes mostram urbanização significativa de triatomíneos em bairros periféricos de cidades bolivianas como Cochabamba e Sucre (Dias, 1993).

No Brasil, vetores às vezes são encontrados em certos bairros de Brasília, Porto Alegre, Salvador, São Paulo, Manaus, Belo Horizonte e Rio de Janeiro, comumente em habitações muito próximas a ecótipos silvestres (bosques), de onde triatomíneos adultos podem voar em circunstâncias esporádicas e eventuais. Este fato não significa necessariamente maior problema de saúde pública e nem deve alarmar médicos e técnicos quando de sua ocorrência, pois o risco de transmissão da DCH é muito pequeno, assim como a possibilidade de que dessas invasões resultem grandes colônias de triatomíneos. No entanto, é importante que um sistema local de vigilância epidemiológica seja capaz de entrar em ação quando dessas ocorrências para avaliação e eventual intervenção.

De acordo com Schmunis (1994), pelo panorama epidemiológico podem distinguir-se 4 tipos de países endêmicos, a saber:

- ⇒ **Grupo I:** Países onde tem sido detectada com freqüência a infecção natural do homem, com certas áreas de alta prevalência e graus variáveis de infestação domiciliar: Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Equador, Honduras, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela. As formas clínicas da DCH encontram-se aí presentes, em particular a cardiopatia crônica, sendo que as formas digestivas estão ausentes, ou são raramente detectadas nos países ao norte da linha equatorial (Dias, 1993). É notória a redução da endemicidade naqueles países e/ou regiões onde os programas de controle vetorial foram instalados e bem conduzidos, em especial na Argentina, no Brasil, no Uruguai e na Venezuela. O controle dos bancos de sangue está muito avançado em alguns dos países, com coberturas acima de 70% na Argentina, Brasil e Venezuela, e quase 100% no Uruguai, com graus intermédios no Chile e pouquíssima cobertura nos demais;
- ⇒ **Grupo II:** Os países deste grupo são Colômbia, Costa Rica e México, todos apresentando evidências de transmissão intra-domiciliar e presença de graus variáveis de cardiopatia crônica entre os indivíduos infectados. Não há programa organizado de controle vetorial ou transfusional. Na Costa Rica, mudanças sociais e econômicas, como melhoria de habitação e diminuição significativa de fogões a lenha (o triatomíneo local é veiculado pela

lenha), resultaram em substancial decréscimo nos índices de prevalência e de infestação domiciliar;

- ⇒ **Grupo III:** São países com evidência de transmissão vetorial intra-domiciliar e prevalência significativa de doadores de sangue infectados, mas sem maiores informações epidemiológicas, especialmente ao nível clínico: El Salvador, Guatemala, Nicarágua e Panamá;
- ⇒ **Grupo IV:** são países onde basicamente os registros dão conta de triatomíneos e alguns reservatórios silvestres infectados pelo *T. cruzi*, ou seja, presença esparsa da enzootia silvestre. Compreendem Antígua, Aruba, Bahamas, Belize, Cuba, Curaçao, Estados Unidos, Granada, Guadalupe, Guianas, Haiti, Ilhas Virgens, Jamaica, Martinica, São Vicente, Suriname e Trinidad-Tobago. Em alguns deles (Belize, EUA, Guiana e Trinidad-Tobago) foram reportados casos isolados de infecção humana autóctone, sendo que nos EUA existe grande contingente de chagásicos imigrados de zonas endêmicas.

No Brasil, a distribuição da DCH abrange uma área de 3 milhões de quilômetros quadrados, desde o Maranhão até o Rio Grande do Sul, uma espécie de corredor que diz respeito basicamente à Floresta Amazônica e a Mata Atlântica, e o Estado de Santa Catarina. No entanto, a enzootia silvestre está presente em praticamente todo o território nacional, encontrando-se reservatórios e vetores infectados nos mais diferentes ecótipos naturais, como florestas, cerrado, cavernas etc. São mais de 2.450 municípios, envolvendo uma população de mais de 20 milhões de pessoas expostas ao risco de contaminação.

As áreas de maior concentração da DCH são aquelas onde se instalou o *Triatoma infestans*, principalmente no século passado e primeira metade do atual, mercê de movimentos sociais (migrações) e de uma situação político-social que disseminou vivendas rurais de extrema precariedade, altamente favoráveis à domiciliação do triatomíneo. Como se sabe, esta espécie não é originária do Brasil e aqui se dispersa fundamentalmente através de migrações humanas, num primeiro estágio, e, a seguir, ativamente de casa-a-casa. Assim, os Estados mais afetados foram até agora o Rio Grande do Sul, Minas Gerais, São Paulo, norte do Paraná, Goiás e Bahia, regiões em que o *T. infestans* se instalou de forma mais intensa e onde tem sido combatido de forma prioritária (da mesma forma, este triatomíneo produziu e tem produzido grande volume de DCH nos outros países onde ocorre, merecendo recentemente prioridade de controle por parte dos países do Cone Sul). Em outras regiões da área endêmica brasileira, os vetores são outros, geralmente espécies nativas e ubiqüitárias, com menor densidade intra-domiciliar (portanto produzindo menos infecção humana), mas apresentando maior dificuldade em seu controle.

A dispersão e o destino da DCH têm obedecido a fatores bio-ecológicos presentes no Continente e, sobretudo, a fatores político-sociais e à ação antrópica. De um lado, áreas de colonização recente mediante abertura de fronteiras agro-pastoris têm sido alvo de expansão da DCH, seja através da migração de chagásicos oriundos de zonas endêmicas, seja por desequilíbrio ecológico do meio natural, proporcionando a invasão e eventual domiciliação de vetores nativos nas vivendas recém construídas.

Desde anos recentes estão sendo detectados focos de transmissão natural da DCH na região amazônica (particularmente no Pará, no Amapá e no Alto Rio Negro) em circunstâncias epidemiológicas especiais como aquelas ligadas ao desmatamento, à introdução de eletricidade, à exploração de culturas nativas como a piaçaba (onde se criam algumas espécies do gênero *Rhodnius*) etc. (Barretto, 1979; Coura, 1990; Dias, 1990).

Paradoxalmente, de outro lado nota-se a redução da DCH em áreas de colonização mais antiga e de “modernização”, onde a intensa ação antrópica resulta no verdadeiro esgotamento da fauna triatomínica natural de extensas regiões do continente, em especial através de amplo desmatamento e na extensiva exploração do solo. No dizer de ecólogos como Aragão, o destino da DCH em vastas regiões do Brasil é simplesmente sua extinção a longo prazo, desafortunadamente à custa de mecanismos político-ecológicos aleatórios como o desmatamento, a urbanização desenfreada e a falência de uma política de meio ambiente (Dias, 1990).

6. Incidência e Prevalência

Em termos gerais, ambos os indicadores são de alto valor no estudo da DCH, sendo muito mais fácil a medida da prevalência. A incidência – número de casos novos da infecção num determinado período (comumente de 1 ano) – é índice de difícil obtenção na doença de Chagas, desde que a detecção de casos agudos é pouco repetida nas áreas endêmicas, a maioria dos casos passando desapercibidos ou sendo assintomáticos (Dias, 1990). Outro problema é a falta de notificação de casos agudos da esquizotripanose, que no Brasil é compulsória. Ao contrário, o instrumental de determinação da prevalência – número ou estoque de casos em uma região ou população – está hoje largamente disponível, notadamente através de inquéritos sorológicos.

Metodologicamente é possível determinar-se a **incidência** pela observação direta de uma população em dado período, detectando os casos agudos pela clínica ou avaliando periodicamente a soro-conversão dos indivíduos negativos. Também se pode estimar a incidência através dos estudos de prevalência acoplados com as taxas de crescimento vegetativo da região (Schofield, 1994; Schmunis, 1994). O que se verifica é que, sob forte pressão de transmissão vetorial, a incidência pode ser muito alta, maior que 10% ao ano, de tal forma que crianças de 5 anos de idade em certas regiões já apresentam prevalência superior a 40%.

Desta forma, a incidência no Brasil, nos meados dos anos 70, era estimada em cerca de 100 mil casos novos/ano, em grande maioria devido à transmissão vetorial, enquanto hoje, na Bolívia, estima-se mais de 85 mil casos novos/ano (Dias, 1993; Schofield, 1994). Outras estimativas atuais de incidência anual admitem 39 mil casos para a Colômbia, 30 mil para a Guatemala, 9,8 mil para Honduras, mais de 140 mil para o México, 15 mil para o Paraguai e 24 mil para o Peru (Schmunis, 1994; Schofield, 1994).

Nas áreas rurais endêmicas, a freqüência de casos agudos é maior sempre nas épocas de mais intensa atividade biológica dos triatomíneos (meses mais quentes do ano), e também entre os indivíduos de mais baixa idade, especialmente entre os menores de 5 anos (Dias, 1979). No entanto, quando são instalados programas eficazes de controle, a incidência reduz-se rapidamente, como observado em várias regi-

ões do Brasil, da Argentina, do Uruguai e da Venezuela, desaparecendo imediatamente os casos agudos e caindo a prevalência em baixas idades.

É observação corrente que a simples redução da densidade triatomínica domiciliar (através da aplicação de inseticidas e/ou melhoria habitacional) leva a uma significativa redução no risco de transmissão da DCH. Verifica-se também que o controle dos triatomíneos, a curto/médio prazo resulta no decréscimo de risco nas outras formas principais de transmissão da DCH (transfusional e congênita), pela conseqüente redução de doadores de sangue e gestantes infectados.

Um indicador importante relacionado à incidência é o risco de aquisição da doença em diferentes circunstâncias por indivíduos suscetíveis. No caso da DCH transfusional, este risco tem sido estimado entre 12 e 25% para o indivíduo suscetível que recebe 500 ml de sangue proveniente de chagásico crônico (Dias, 1979; Schmunis, 1994). Já para a DCH congênita, como acima assinalado, o risco de uma gestante infectada transmitir ao feto a infecção varia em torno de 0,5 a 9%, conforme a região e o momento epidemiológico.

Quanto à **prevalência**, as estimativas da OMS para 1991 acenavam com cifras em torno de 16 a 18 milhões de infectados no Continente Americano, apresentando o Brasil cerca de 5 milhões de chagásicos. Outros países latino-americanos mostravam taxas de prevalência entre 0,3 e 22,2% do total da população, com 2,33 milhões de chagásicos na Argentina, 1.140.000 na Bolívia, 1.239.000 no Chile, 900.000 na Colômbia, 730.000 na Guatemala, 322.000 em El Salvador, 397 mil no Paraguai, 37 mil no Uruguai e 1.200.000 na Venezuela (Schmunis, 1994; WHO, 1991).

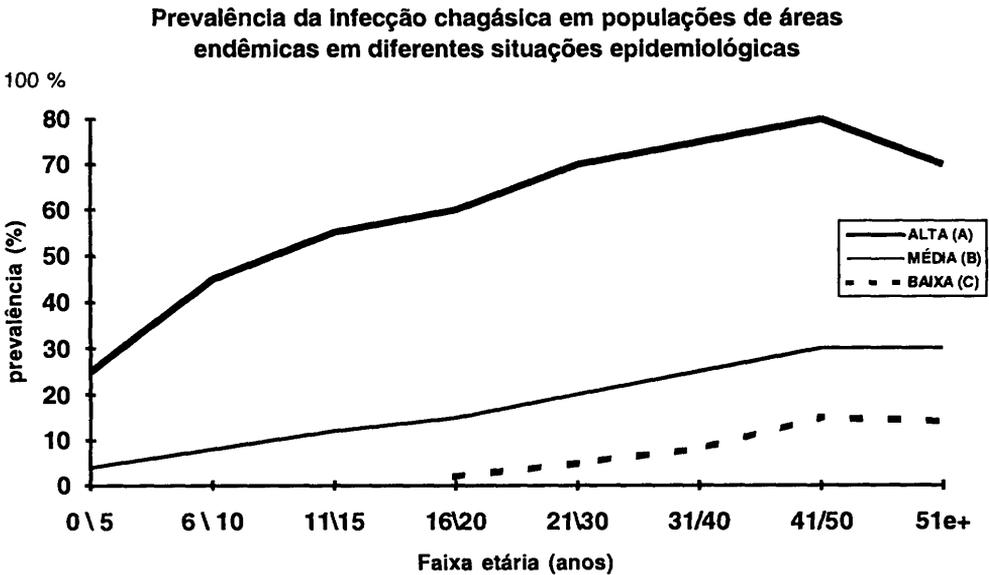
Voltando ao Brasil, muitos trabalhos demonstraram que as taxas de prevalência foram maiores em Minas Gerais, Rio Grande do Sul, São Paulo, Bahia, Goiás e São Paulo, dados de um amplo inquérito soro-epidemiológico nacional, realizado nos idos de 1978-79. Este inquérito revelou a existência de verdadeiros "bolsões de transmissão", sempre caracterizados pelo binômio maior densidade domiciliar de triatomíneos e vivendas de má qualidade, em especial nas áreas de dispersão de *Triatoma infestans*. Isto tem-se repetido em outros países, por exemplo, nas províncias de Santiago del Estero e Chaco, na Argentina, e de Cochabamba, Tarija e Sucre, na Bolívia, que são hiperendêmicas (Dias, 1993).

As curvas de prevalência por grupos etários podem dar uma idéia adicional sobre a situação da transmissão da DCH em uma área. Assim, curvas com alta prevalência já nos primeiros 5 anos de vida significam alta pressão de transmissão por triatomíneos. São áreas onde a ocorrência de casos agudos da enfermidade deve ser buscada exaustivamente, pois a morbi-mortalidade destes casos em baixas idades é geralmente importante. Nestas áreas, a curva de prevalência apresenta-se usualmente como levemente ascendente dos 10 aos 20 anos de idade, mostrando que os casos novos também podem surgir em grupos etários mais elevados, mas menos incidentemente que nos primeiros anos [Figura 6, linha (A)].

Em outras palavras, sob alta pressão triatomínica, as chances estatísticas de transmissão ocorrem em idade precoce. Acresce ainda que outros fatores favoráveis à infecção das crianças entram em jogo, como sono mais profundo, maior tempo de sono, pele mais fina, menos secreções na pele, imaturidade imunológica etc. (Dias, 1979). Nas circunstâncias descritas, esta "curva de alta transmissão"

Figura 6

Tipos de curvas de prevalência da doença de Chagas humana em áreas endêmicas, sob diferentes pressões de transmissão.



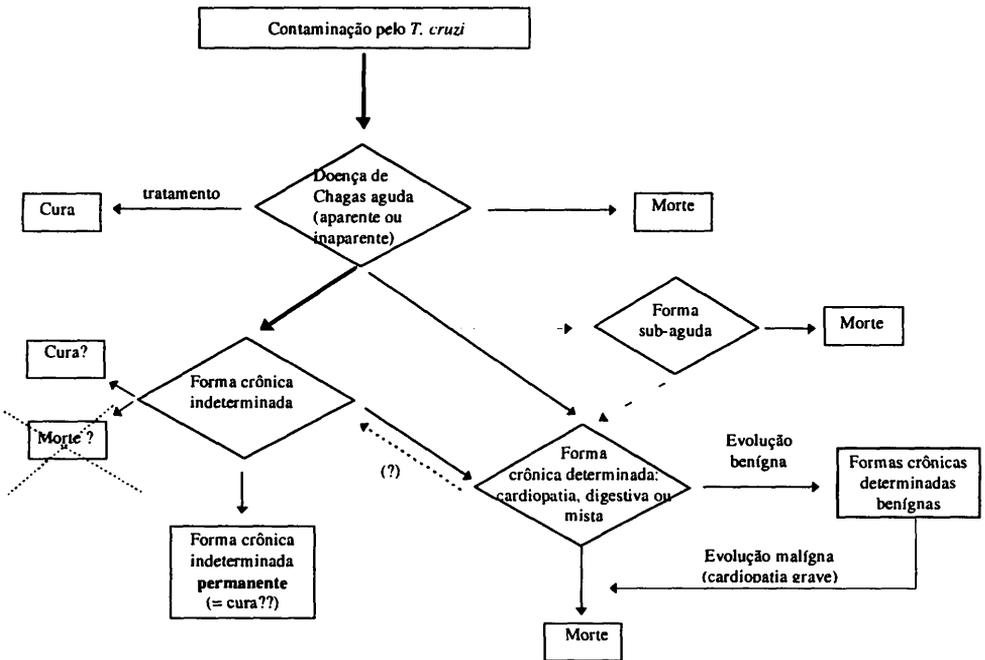
costuma apresentar um platô de estabilidade entre os 30 e os 50 anos, daí em diante tendendo ao descenso por causa da mortalidade prematura dos portadores de DCH.

Ao contrário, nas áreas com baixa transmissão da DCH, a curva é baixa e de ascensão lenta, mostrando que pequeno grau de transmissão ocorre em praticamente todas as idades [curva (B) da Figura 6]. Já nas áreas onde houve intensa transmissão e, em certo momento empreendeu-se o controle dos triatomíneos, a curva revela prevalência próxima a zero nos grupos etários mais baixos, elevando-se bruscamente e atingindo o platô nas idades mais elevadas, correspondendo àqueles indivíduos que já estavam infectados antes do trabalho profilático [curva (C) da Figura 6]. Esta mesma curva também aparece em regiões sem transmissão da DCH para onde acorreram migrações de indivíduos procedentes de zonas endêmicas à busca de trabalho, como nas regiões metropolitanas brasileiras.

Uma curva interessante e menos freqüente é aquela com alta prevalência nas crianças e baixa ou nula nos adultos, que surge em áreas "novas" com transmissão apenas recente, como se verificou em regiões do Norte de Minas Gerais (Montalvânia) há alguns anos, época em que o *T. infestans* estava começando a dispersar-se entre populações há pouco tempo instaladas na zona rural (Dias, JCP, observação pessoal).

Figura 7

Esquema Geral da História Natural da doença de Chagas Humana (Dias, JCP, 1990)



Com relação às populações expostas, a prevalência da DCH é, em geral, a mesma para os dois sexos. Em grupos etários muito elevados, costuma ser mais alta a prevalência entre as mulheres, pois a letalidade da doença de Chagas é maior no sexo masculino. Também a prevalência é semelhante nos diferentes grupos raciais expostos à infecção. Por outro lado, indubitavelmente a prevalência é sempre mais alta entre as populações mais pobres, de origem rural, com índices elevados de analfabetismo, que tenham vivido em casebres de taipa ou adobe, e que conheçam ou tenham visto o triatomíneo em suas casas (Andrade e cols, 1994, Coura, 1966, Dias, 1990, Martins, 1968).

7. História Natural, Morbidade e Mortalidade da DCH

A interação parasito-hospedeiro é bastante dinâmica na DCH, resultado de múltiplos fatores ligados ao *T. cruzi* (cepa, virulência, tamanho do inóculo), ao homem (idade, sexo, intercorrências, provavelmente raça) e ao ambiente. Genericamente, distinguem-se as doenças **aguda** – inicial, rápida, com elevada parasitemia – e a **crônica** – tardia, de lenta evolução e com baixa parasitemia. Neste capítulo, serão mencionados

de forma sucinta os principais eventos da história natural da doença humana, como elemento de compreensão da sua evolução e prognóstico. O aprofundamento destas informações deve ser buscado nos capítulos referentes à Clínica e à Patologia.

Na Figura 7 esboça-se a história natural da DCH, com as principais possibilidades evolutivas encontradas em nosso meio.

A **contaminação** pelo parasito irá depender de vários e diferentes fatores epidemiológicos já mencionados. O período de incubação é de 8 a 10 dias na transmissão vetorial, havendo a possibilidade de ser muito maior (até 100 dias) na transmissão transfusional (Dias, 1979).

A doença de Chagas **aguda** pode ser aparente (casos clássicos, principalmente detectados entre crianças de baixa idade) ou inaparente (estes ocorrem em todas as idades, sendo em geral pauci-sintomáticos, freqüentemente apresentando somente um quadro febril passageiro e inespecífico). Os casos "aparentes" de transmissão vetorial são encontrados em crianças, sem distinção quanto ao sexo, e com maior morbi-mortalidade entre as crianças menores de 2 anos, em especial da raça negra (Dias, 1990).

No que diz respeito aos casos de transmissão transfusional, a maioria tem sido detectada entre indivíduos do sexo masculino, em idades entre 20 e 40 anos. A cura espontânea da infecção aguda pode ser observada no modelo experimental, particularmente entre grandes mamíferos como bovinos e eqüinos, não podendo ser excluída em seres humanos (apesar de nunca ter sido reportada). O tratamento específico com Nifurtimox ou Benznidazol consegue curar a DCH aguda entre 30 e 80% dos casos relatados, incluindo aqui os congênicos. É portanto indicado em todos os casos agudos e congênicos, sendo tanto mais efetivo quanto mais precocemente for instalado (Dias, 1990; WHO, 1991).

A morbidade da doença aguda é sempre maior em crianças de baixa idade, com sinais e sintomas de cardiopatia aguda, meningoencefalite, hêpato-esplenomegalia etc. Também a mortalidade é maior nestas baixas idades, variando entre os distintos relatos e circunstâncias entre 1,3 e 45%. Na experiência do Centro Emmanuel Dias, da FIOCRUZ, em Bambuí, MG, a taxa de letalidade entre 313 casos agudos não tratados alcançou 19,8% no grupo etário 0-2 anos, 6,7% no grupo 3-5 anos, 3,5% entre 6 e 10 anos, e 0,0% acima de 11 anos, numa média geral de 8,3%.

Neste estudo, a letalidade foi significativamente mais elevada na raça negra frente a indivíduos mulatos e maior destes frente aos de raça branca (Dias, 1992). A duração da fase aguda varia entre 4 e 12 semanas, ao fim das quais o quadro febril e a parasitemia (detectada por métodos diretos) tendem a desaparecer. Em paralelo, decrescem também os níveis de imunoglobulinas da classe M e sobem os níveis de IgG. Estes elementos definem praticamente a transição para a doença de Chagas crônica.

A maioria dos casos agudos não tratados evolui para a chamada **forma crônica indeterminada**, designação que remonta ao próprio Dr. Carlos Chagas. Consiste na presença da infecção (revelada por sorologia e/ou métodos parasitológicos indiretos), associada à ausência de sintomatologia e aos exames clínico, eletrocardiográfico e radiológicos (área cardíaca, esôfago e cólon) normais. Trata-se de uma definição operacional e muito prática, homologada por vários comitês de especialistas (WHO, 1991).

A forma indeterminada é a mais freqüente forma clínica da DCH detectada em populações das áreas endêmicas e entre doadores de sangue infectados, possuindo excelente prognóstico a médio/longo prazo, podendo persistir por toda a vida em 40

ou 50% dos casos, de modo permanente (Dias, 1990; Laranja e cols., 1956). A cura espontânea de indivíduos na forma indeterminada foi relatada recentemente na Costa Rica, mas deve ser considerada extremamente excepcional; a cura definitiva após tratamento específico (com negatização permanente das provas sorológicas e parasitológicas) tem sido obtida em percentual bastante reduzido de pacientes adultos, havendo maiores esperanças quando este tratamento é realizado em jovens de baixa idade, em particular abaixo dos 15 anos (Dias, 1992). Por outro lado, a morte devida à DCH na forma crônica indeterminada não deve ocorrer, exatamente por falta do mínimo substrato clínico e anátomo-patológico, especialmente na esfera cárdio-circulatória (Dias, 1990; Laranja e cols., 1956).

A evolução da forma crônica indeterminada para as chamadas formas crônicas "determinadas" é uma possibilidade que ocorre em geral de maneira insidiosa nas áreas endêmicas, numa proporção por volta dos 2 a 3% dos casos ao ano, em especial entre 10 e 20 anos após a fase aguda (Dias, 1992; Macedo; 1980; Milei & Storino, 1994).

Em certas circunstâncias, notadamente quando o quadro cardíaco é muito intenso na fase aguda, ocorre evolução direta desta fase para uma forma crônica determinada. Em tal evolução pode surgir um quadro raro chamado forma **sub-aguda** em que, em adultos jovens, emerge inesperadamente uma gravíssima cardiopatia, com ICC refratária, sobrevivendo a morte na maioria dos pacientes. O quadro anátomo-patológico é o de miocardite intensa e extensa, com muitos parasitos. Nestes casos indica-se o tratamento específico, acoplado a medidas suportivas quanto à ICC e, como medida heróica, corticoesteroidoterapia (Dias, 1990).

Formas crônicas determinadas da DCH. Do ponto de vista epidemiológico, são aquelas que causam os maiores impactos médico-sociais da esquizotripanose, particularmente a cardiopatia crônica, ceifadora de vidas e responsável por grandes problemas individuais e sociais, como perda de produtividade, absenteísmo, impedimento ao trabalho, custos médico-previdenciários elevados etc. (Laranja e cols., 1956; Schmunis, 1994). Em seguida vêm as formas **digestivas**, destacadamente a esofagopatia e a colopatia, também causadoras de desconforto e mesmo morte (principalmente a colopatia), além de exigirem comumente cirurgias complicadas, caras e penosas. Muitos outros órgãos e sistemas podem ser comprometidos em menor intensidade na DCH crônica, sendo descritas a gastropatia, a duodenopatia, uretero e vésico patias, encefalopatias, parotidopatias, disperistalsis da vesícula e de canais biliares etc. Uma série de transtornos do sistema nervoso autônomo é descrita comumente com um desbalanceamento vago-simpático em que predomina este último, conferindo ao chagásico crônico um estado quase permanente de "stress" (Dias, 1990).

Em geral, não há resposta das formas crônicas determinadas ao tratamento específico, seja em termos de cura, seja em termos de regressão ou impedimento de evolução a curto/médio prazo. Muitos dos casos de formas crônicas determinadas, talvez a maioria, apresentam evolução benigna e bastante lenta, compatível com muitos anos de vida. No entanto, um percentual significativo, fundamentalmente de cardiopatas, evolui mal, sobrevivendo a morte por insuficiência cardíaca, por arritmias severas e também por trombo-embolismos. Das formas digestivas, a pior evolução é para os graus mais severos do megacólon, onde a formação de vôlvulos da sigmóide sói conduzir ao óbito se não houver pronta intervenção.

A **cardiopatia crônica chagásica** (CCC) é a principal manifestação mórbida da DCH, incidindo em chagásicos de praticamente todas as zonas endêmicas, em proporções que variam de 10 a 40% dos chagásicos crônicos. De forma genérica tende a evoluir pior nos homens que nas mulheres, especialmente a partir dos 30 anos de idade, sendo aparentemente mais grave nos indivíduos de raça negra. Num estudo longitudinal em Bambuí, Brasil, observamos que a evolução da CCC, em quase 30 anos de seguimento, ocorreu em 60,9% dos chagásicos que tinham apresentado cardiopatia severa na fase aguda, contra 30,9% entre aqueles chagásicos que não apresentaram cardiopatia na fase aguda, diferença esta estatisticamente significativa (Dias, 1992).

Via de regra, a CCC instalada evolui lentamente para a insuficiência cardíaca, mas em freqüência maior ocorrem importantes arritmias que muitas vezes levam à morte mesmo antes do desencadeamento da ICC. Assim, ao clínico compete o bom manejo médico e previdenciário, objetivando a prevenção da ICC e o controle das arritmias, procedimentos que, quando bem conduzidos, resultam em concreto ganho na qualidade e na quantidade de vida do chagásico (Dias, 1990). De modo geral, este manejo pode e deve ser realizado nos níveis primários da atenção médica, através do exame médico periódico (anual ou semestral) de indivíduos com sorologia positiva, reservando-se a atenção hospitalar apenas àqueles casos descompensados ou que apresentem arritmias severas.

Do ponto de vista epidemiológico, a grande maioria dos casos de CCC encontra-se nos estágios evolutivos iniciais, sendo que somente entre 10 e 15% deles requerem atenção hospitalar. Deve-se ainda mencionar que certa proporção de chagásicos crônicos apresenta formas mistas (CCC + esôfago e/ou colopatia), sabendo-se que, em nosso meio, 50% dos chagásicos com formas digestivas crônicas têm uma CCC associada. Também importa referir que a CCC pode associar-se com cardiopatias de outras etiologias, mormente com a hipertensão arterial sistêmica, e, em indivíduos mais idosos, também com a cardioangioesclerose e mesmo com as coronariopatias (Laranja e cols., 1956, Dias, 1992, Milei & Storino, 1994)

As **formas crônicas digestivas** estão presentes notadamente nas regiões abaixo da linha equatorial, ocorrendo a esofagopatia em aproximadamente 7 a 10% dos casos e a colopatia em 3 a 7%. No campo da evolução, a esofagopatia é bastante precoce, freqüentemente antecedendo a emersão da CCC, enquanto que a colopatia é a mais tardia das formas crônicas da DCH, aparecendo quase sempre depois dos 30 anos de idade (Dias, 1992). Também como na CCC, a maioria dos chagásicos com formas digestivas evolui lentamente. Nas áreas endêmicas observa-se que mais de 70% dos pacientes com esôfago ou colopatia estão nos estágios iniciais (anectásicos ou com megaviscera inicial) da evolução, não se sabendo se o tratamento específico pode sustar ou retardar a mesma. No já citado seguimento de Bambuí, observou-se terem evoluído para uma forma digestiva essencialmente aqueles indivíduos que apresentaram quadros clínicos mais exuberantes na fase aguda, especialmente quando esta ocorreu antes dos 2 anos de idade (Dias, 1992).

Já se referiu acima às chamadas **diferenças regionais** da DCH, estudadas por vários autores. Elas se expressam principalmente através do grau de morbi-mortalidade, assim como na predominância, em diferentes regiões, de um ou de outro padrão clínico da doença. Sabe-se, por exemplo, que as formas digestivas são raramente

detectadas ao norte do equador e que a CCC se apresenta mais severa em regiões como no Sudeste e Centro do Brasil, com relação ao Sul do País e a Países da América Central. Recentemente, Borges Pereira e Coura (1993) verificaram que o grau de morbidade da DCH em regiões mais setentrionais do Brasil era menor que em Minas Gerais, fato este provavelmente associado com a cepa do parasito e outros fatores epidemiológicos. Já na Bolívia, a incidência de CCC é mais ou menos uniforme, mas a esofagopatia predomina nas regiões mais baixas do País, ao contrário da colopatia, que predomina no Altiplano (Dias, 1993).

Também há diferenças aparentes na incidência da transmissão congênita, maior em áreas da Bolívia do que em Minas Gerais ou São Paulo, por exemplo (Dias, 1993). Entre outros, fatores epidemiológicos como a cepa do parasito, a espécie dominante do vetor, a densidade vetorial, fatores étnicos, ambientais e nutricionais têm sido lembrados para explicar tais diversidades, assim como possíveis fatores genéticos (Prata, 1975).

A **mortalidade** na DCH apresenta dificuldades técnicas em seu estudo devido a problemas de diagnóstico e de sub-registro, mormente nas áreas endêmicas que são pobres e não dispõem de boa cobertura médico-assistencial. Além das considerações já feitas para a DCH aguda, lembre-se que a forma congênita está significativamente associada com nati-mortalidade, não havendo registros quanto a esta ocorrência. Na fase aguda, a maioria dos casos que vão a óbito sucedem devido a uma cardiopatia aguda com ICC, predominando as mortes naqueles casos com área cardíaca muito aumentada em idades baixas, associada a certos padrões eletrocardiográficos, como baixa voltagem de QRS, bloqueios de ramo e arritmias. Outros casos falecem na vigência de meningoencefalite, mas quase sempre com severa cardiopatia associada, sendo difícil estabelecer qual delas foi a causa principal do óbito (Laranja e cols., 1956). Já na fase crônica é consenso de que a grande maioria dos óbitos por DCH é devida a CCC, especialmente em seus estágios finais, em indivíduos do sexo masculino, a partir dos 30 ou 40 anos de idade.

Dados obtidos por Puffer & Griffith, considerados de boa qualidade, registram para a região de Ribeirão Preto, SP, Brasil, uma taxa geral de mortalidade de 129,2/100.000 habitantes para DCH, chegando a 200/100.000 na faixa etária de 35 a 64 anos, particularmente no sexo masculino (in Dias, 1990). Recentemente, analisando a tendência da mortalidade por DCH no Brasil, Silveira e Rezende (1994) observaram que a mesma tende a declinar, em especial na última década, baixando o coeficiente geral no País de 5,2/100.00 em 1980 para 4,7/100.000 em 1985 e para 4,1/100.000 em 1990. Neste trabalho, a imensa maioria dos óbitos registrados encontravam-se entre os 30 e os 79 anos, principalmente entre os 50 e 79 anos. De outra parte, estes autores chamavam a atenção para o fato de que a DCH era a terceira mais importante causa de morte entre as doenças infecciosas e parasitárias, 13,6%, e que o número absoluto de óbitos registrados (cerca de 6.000/ano) era ainda muito relevante (Silveira e Rezende, 1994).

8. Fatores Prognósticos na DCH

O grau de evolução da DCH crônica não guarda relação com os níveis de parasitemia ou de anticorpos IgG circulantes. Recentemente verificou-se que a presença de anticorpos

específicos anti endotélio vascular ou interstício não eram marcadores de prognóstico. Fatores de evolução inerentes ao parasito e ao hospedeiro já foram mencionados, devendo-se recordar que a gravidade da DCH aguda depende muito da densidade vetorial e da pressão de transmissão, causando quadros severos ao nível de crianças de baixa idade. Outro fato de natureza similar considera o possível papel desempenhado pelas reinfeções sobre indivíduos chagásicos, com possível acentuação do quadro patogênico a partir da entrada de novos parasitos e estímulos antigênicos no primoinfectado. Estas idéias devem reforçar a prioridade do controle triatomínico, com vistas à diminuição da morbi-mortalidade (Dias, 1958; Dias, 1992). Já ao nível do paciente, os fatores de pior prognóstico envolvem o sexo masculino, a raça negra, as idades acima de 30 anos e a presença de CCC, especialmente com ICC (bem avaliada no ecocardiograma por frações de ejeção inferiores a 40%), cardiomegalia, tromboembolismos e algumas alterações eletrocardiográficas como extrassistolia multifocal e freqüente, bloqueios trifasciculares, áreas inativas extensas, bloqueios AV de II e III graus, doença do nó sinusal e fibrilação atrial (Dias, 1990; Laranja e cols, 1956).

Deve-se ainda assinalar que as formas crônicas digestivas podem complicar-se, como o megaloesôfago com pneumonia aspirativa, desnutrição, esofagite de refluxo, ruptura do órgão e superposição de CA. Já o megacólon, além do supra mencionado vôlvulo, leva a graus importantes de compressão abdominal (com fecalomas enormes) e pode acentuar o quadro de ICC, quando presente.

Sob outra perspectiva, porém, o controle das duas mais importantes formas de transmissão, principalmente a vetorial, está resultando num decréscimo visível não apenas da incidência, mas aparentemente também da morbi-mortalidade da DCH. Por seu turno, a atenção médica e previdenciária adequada é fator incontestado de prolongamento da vida do chagásico. Ambos esses fatos devem servir para que as autoridades sanitárias, com vistas à DCH, não apenas mantenham a prioridade conferida aos programas de controle, como também aumentem os graus de cobertura e qualidade na atenção aos indivíduos já infectados, hoje 5 milhões em nosso país e cerca de 18 milhões na América Latina.

Referências Bibliográficas

- ANDRADE, A.L.S.S., ZICKER, F., SILVA, I.G., SOUZA, J.M.P. & MARTELLI, C.M.T., 1994 – Risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection among children in Central Brazil: a case-control study in vector control settings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 183-187.
- BARRETTO, M.P., 1979. Epidemiologia. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Z. Brener & Z.A. Andrade (Orgs.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ed.
- BORGES PEREIRA, J. & COURA, J.R., 1993. Diferenças regionais na doença de Chagas. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de duas áreas endêmicas do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26 (Supl. 2): 70-71.
- COURA, J.R., 1966. Contribuição ao estudo da doença de Chagas no Estado da Guanabara. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 18: 9-98.
- COURA, J.R., 1990 – Doença de Chagas como endemia na Amazônia Brasileira: risco ou hipótese? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23: 67-70.
- COURA, JR., 1996. *Epidemiologia da doença de Chagas na Amazônia*. Mesa-redonda no XXXII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Goiânia, Brasil, março de 1996.
- DIAS, E., 1958. Epidemiologia e profilaxia da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 4: 303-317.
- DIAS, J.C.P., 1979. Mecanismos de transmissão. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Z. Brener & Z.A. Andrade (Orgs.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- DIAS, J.C.P., 1987. Control of Chagas disease in Brazil. *Parasitology Today*, 3: 336-341.
- DIAS, J.C.P., 1990. *Doença de Chagas: clínica e terapêutica*. Brasília, Ministério da Saúde (SUCAM), 94 p.
- DIAS, J.C.P., 1992. Epidemiology of Chagas disease. In: Chagas Disease (American Trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical Medicine*. S. Wendel, Z. Brener, M.E. Camargo & A. Rassi, (Orgs.). São Paulo, ISBT Brazil' 92.
- DIAS, J.C.P., 1993. Situación actual de la enfermedad de Chagas en las Américas. In: *Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas*. R.J. Madoery, C. Madoery & M.L. Cámara (Orgs.). Buenos Aires, Congreso Nacional de Medicina.
- FORATTINI, O.P, 1980. Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 14: 265-299.
- LARANJA, F.S., DIAS, E., NÓBREGA, G.C. & MIRANDA, A., 1956. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035-1060.
- MACEDO, V.O., 1980. Forma indeterminada da doença de Chagas. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 38: 34-40.
- MARTINS, AV, 1968. Epidemiologia. In: *Doença de Chagas*. J.R. CANÇADO (Org.). Belo Horizonte, Imprensa Oficial.
- MILEI, J. & STORINO, R. 1994. *Cardiopatía chagásica*. Buenos Aires/Barcelona. Masson Ed.
- PRATA, A.R. (Org.), 1975. *Reunião sobre diferenças regionais na doença de Chagas*. Brasília, Universidade de Brasília.

- SCHMUNIS, G., 1994. American trypanosomiasis as a public health problem. In: Chagas' disease and the nervous system. Washington. *PAHO Scientific Publication*, Nº 547, p. 3-29'.
- SILVEIRA, A.C. & REZENDE, D.F., 1994. Epidemiologia e controle da transmissão vetorial da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27 (Suplemento III): 5-16.
- SOUZA, A.G.; WANDERLEY, D.M.V.; BURALLI, G.M. & ANDRADE, J.C.R., 1984. Consolidation of the control of Chagas' disease in the state of São Paulo. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Suppl.): 125-132.
- WANDERLEY, D.M.V., 1994. *Perspectivas de controle da doença de Chagas no Estado de São Paulo*. Tese de Doutorado. São Paulo, Universidade de São Paulo.
- WHO, 1991. *Control of Chagas' disease*. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series. Nº 811, Geneva, 95 p.
- ZELEDÓN, R., 1974. Epidemiology, modes of transmission and reservoir hosts of Chagas' disease. *Ciba Foundation Symposium*, 20: 51-77.

ANATOMIA PATOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA

Edilson Reis Lopes
Edmundo Chapadeiro

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Ciclo Evolutivo do *T.cruzi* Processos Patológicos Fundamentais. 2.1.Forma adquirida 2.1.1.Fase aguda. 2.1.1.1.Alterações cardíacas. 2.1.1.2.Tubo digestivo. 2.1.1.3.Sistema nervoso. 2.1.1.4. Outros órgãos. 2.1.2.Fase Crônica. 2.2.2.1.Forma indeterminada. 2.1.2.2.Forma cardíaca. 2.1.2.2.1.Correlação anatomoclínica na cardiopatia chagásica crônica. 2.1.2.3.Forma digestiva. 2.1.2.3.1.Megas. 2.1.2.4.Forma mista. 2.1.2.5.Forma nervosa. 2.1.2.6.Forma com exacerbações agudas. 2.2.Forma Congênita.

1. Introdução

Em qualquer fase e forma (ver Tabela 1) da doença de Chagas (PRATA, 1990), o *Trypanosoma cruzi*, por mecanismos diretos ou indiretos e na dependência de vários fatores, produz alterações moleculares e/ou morfológicas em diferentes tecidos e órgãos, isto é, lesões das quais decorrem os quadros anatomoclínicos que caracterizam a enfermidade.

Tabela 1

Fases e formas anatomoclínicas da Doença de Chagas

1. Adquirida
1.1 Fase aguda
1.2 Fase crônica
1.1 Forma indeterminada
1.2.2 Forma cardíaca
1.2.3 Forma digestiva
1.2.4 Forma mista
1.2.5 Forma nervosa
1.2.6 Forma com exacerbações agudas
2. Congênita

Entre os fatores que atuam na patogênese da DC (TAFURI, 1987), há alguns inerentes ao parasita, como, por exemplo, seu polimorfismo, tropismo, constituintes antigênicos, carga parasitária etc.; outros, porém, estão relacionados ao hospedeiro,

como: constituição genética, o sexo, resistência natural etc. Vê-se portanto que, a exemplo do que sucede nas doenças infecciosas em geral, múltiplos e em grande parte desconhecidos são os fatores envolvidos na tripanossomíase.

O *T.cruzi* induz três processos patológicos fundamentais no tecido dos vertebrados: a *resposta inflamatória*, as *lesões celulares* e a *fibrose*. Estes processos, que são seqüenciais e, o que é mais habitual, simultâneos e inter-relacionados, podem localizar-se em qualquer tecido ou órgão. Entretanto, o *coração*, o *tubo digestivo* e o *sistema nervoso* constituem suas sedes mais freqüentes e importantes.

2. Ciclo Evolutivo do *T.cruzi* e Processos Patológicos Fundamentais

Após sua inoculação no organismo humano pela pele, mucosas ou outras vias, a forma infectante do *T.cruzi* penetra no interior de células (especialmente macrófagos e fibroblastos), onde logo se transforma em formas amastigotas e se reproduz. Forma-se assim o foco primário da infecção.

Ao final de 3 a 5 dias instalados nos ninhos, os amastigotas transformam-se em tripomastigotas, passando por um estágio intermediário de epimastigota.

Ainda neste foco primário pode ocorrer: 1) a degeneração da célula hospedeira e/ou do parasita antes de se completar o ciclo replicativo ou 2) haver a complementação do ciclo parasitário, com a ruptura da célula e liberação no interstício do *T.cruzi* (nas formas tripo, epi e amastigota) e de componentes celulares (mitocondrios, restos de miofibrilas etc.), os quais podem constituir-se em imunogenos e/ou mediadores químicos, desencadeando no foco primário da infecção uma inflamação aguda focal.

Alguns dos parasitas liberados sob forma tripo e epimastigota escapam dos mecanismos de defesa do organismo, invadem linfa e sangue periférico (formas circulantes) e vão alcançar e parasitar células de outros órgãos (Figura 1). Após sua penetração nestas células, os parasitas reproduzem-se e constituem os ninhos secundários de formas amastigotas que originam epi e tripomastigotas, as quais passam à circulação sistêmica, fechando-se o ciclo que irá se repetir inúmeras vezes. Embora qualquer célula possa ser parasitada, o *T.cruzi* mais freqüentemente parasita macrófagos profissionais, células acessórias dos órgãos linfóides e fibroblastos, microglia, células de Schwann e células musculares estriadas e lisas; parasitismo neuronal parece raro.

Como no foco primário da infecção, os ninhos de amastigotas formados em decorrência da disseminação do *T.cruzi* podem romper-se, liberando parasitas mortos ou degenerados e componentes celulares que desencadeiam no local uma resposta inflamatória.

Vê-se, portanto, que, na DC, inicialmente o processo inflamatório é sempre focal e relacionado com o parasita, fato demonstrado já em 1911 por Vianna e confirmado em estudos a microscopia eletrônica por Tafuri em 1974. Formam-se tantos microfocos inflamatórios quantos os ninhos e células que se romperam. Com a evolução da infecção os microfocos podem confluir, conferindo à inflamação aspecto difuso. É por esta razão que nos casos fatais agudos de DC há uma miocardite aguda difusa.

Na fase aguda da DC predominam, durante o processo inflamatório, os fenômenos vasculares, exsudativos e degenerativo-necróticos, aos quais se associa parasi-

tismo tecidual, em geral intenso (CHAPADEIRO et al., 1985). Em condições experimentais, já nos primeiros dias de infecção tem-se descrito o início de neoformação conjuntiva (fibrose) (ANDRADE et al., 1989). O exsudato celular é constituído, predominantemente, por macrófagos, linfócitos e seus derivados (blastos e plasmóticos) e quantidade variável de mastócitos e granulócitos, inclusive eosinófilos. Por vezes, o número de granulócitos equivale ao de mononucleares, podendo ultrapassá-lo. O fenómeno alterativo é representado pelas lesões degenerativo-necróticas celulares, sendo as mais destacadas, por suas conseqüências, as das células musculares (cardíacas e lisas) e as dos neurônios.

Neste período agudo da doença, a resposta inflamatória e as lesões celulares que acometem o miocárdio e o sistema nervoso, pela freqüência e repercussão, são as mais importantes. A intensidade destes processos patológicos é extremamente variável de caso para caso e, dentro de um mesmo caso, de órgão para órgão. Ainda que não haja dados conclusivos, tomando-se por base os atuais conhecimentos sobre a patologia da DC aguda humana e dados experimentais, pode-se admitir que a inflamação e as lesões celulares em alguns pacientes na fase aguda da tripanossomíase, particularmente nos assintomáticos, são de pequena intensidade. De modo oposto, nos poucos casos em que a DC aguda é fatal, a flogose e as alterações celulares, em especial as do miocárdio e do sistema nervoso, são intensas e graves.

A freqüência e a intensidade do parasitismo tecidual na fase aguda, assim como sua relação topográfica com a reação inflamatória e as alterações celulares, justificam a importância da ação direta do *T. cruzi* no desencadear destas duas lesões fundamentais da tripanossomíase. Entretanto, as características do exsudato inflamatório, a formação, já na fase aguda, de granulomas no miocárdio e outros dados levam à suspeita de que a inflamação e as lesões celulares, desde esta fase da enfermidade, possam, pelo menos em parte, relacionar-se também a mecanismos imunológicos.

Ao que parece, a resposta imunitária celular ao parasita desenvolve-se rapidamente, fato comprovado nos pacientes com fase aguda sintomática, nos quais, já no chagoma de inoculação, pode desenvolver-se reação granulomatosa; a miocardite é, em geral, grave. Pelo contrário, nos casos de fase aguda assintomática ou oligossintomática, a resposta imunitária ao *T. cruzi* é baixa e os dados clínicos e eletrocardiográficos sugerem que a miocardite é pouco intensa.

Sabe-se que nos chagásicos que sobrevivem à fase aguda da doença, (o que ocorre em mais de 90% dos casos sintomáticos) à medida que os parasitas escasseiam no sangue periférico, a sintomatologia se atenua. Em pacientes não tratados especificamente para a doença, após um tempo médio de 2 a 4 meses, esta entra em período de latência e torna-se crônica (forma indeterminada).

Na passagem da fase aguda para a crônica parece haver importantes fenómenos de imunomodulação: a resposta imunitária celular ao parasita e os possíveis antígenos do hospedeiro decresce, havendo redução do processo inflamatório miocárdico.

Do ponto de vista anatomopatológico, a julgar-se pelo que se conhece dos poucos dados obtidos em necropsia (LOPES et al., 1981) e biópsias miocárdicas (PEREIRA BARRETO et al., 1990) em casos humanos e nos escassos estudos experimentais (LOPES et al. 1987), nesta forma indeterminada há focos inflamatórios no miocár-

dio e/ou na parede das vísceras ocas do tubo digestivo na quase totalidade dos casos, como adiante será descrito.

Na fase crônica da DC, as lesões básicas, a exemplo do que sucede na fase aguda, também tendem a ser multifocais, podendo, por confluência destes focos, tomar aspecto zonal ou difuso (RASO et al., 1985).

O processo inflamatório na fase crônica da DC mostra sempre sinais de atividade. De grande importância, pelas informações que podem ser trazidas para o esclarecimento da história natural, da terapêutica, do prognóstico e dos mecanismos da doença, é o conhecimento da natureza das células do exsudato inflamatório. Este é constituído predominantemente por linfócitos e macrófagos, tendo ao lado menor número de eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e mastócitos. Em alguns casos há significativo número de eosinófilos.

Recentes estudos imuno-histoquímicos (REIS et al., 1993; TOSTES, 1993) têm mostrado que as células predominantes no exsudato inflamatório de miocardites de cardiopatas chagásicos crônicos são os linfócitos T (LT), havendo poucos linfócitos B (LB) e macrófagos. Dos LT predominam os CD8+ (células citotóxicas/supressoras) duas a três vezes mais freqüentes que os CD4+ (células auxiliares).

A importância destes achados reside em que a resposta imune depende primariamente de três tipos celulares: macrófagos, linfócitos derivados do timo (LT) e de linfócitos derivados da medula óssea (LB), células estas que interagem entre si. Os LT CD4+ são os principais coordenadores da resposta imune, uma vez que são fundamentais para a ativação das principais células que efetuam a resposta, os LT CD8+, cuja função principal é destruir células que expressam antígenos estranhos e os LB produtores de anticorpos. Portanto, os achados imuno-histoquímicos referidos acima, associados a outros dados da literatura, apontam para a participação dos linfócitos T CD4 e CD8 positivos na gênese de lesões de células nobres na DC.

Outro dado importante mostrado pela resposta inflamatória na DC é o de que, por vezes, ela adquire o tipo granulomatoso, fato indicativo de que a inflamação na DC é, pelo menos em parte, uma imuno-inflamação causada por agente com poder imunogênico capaz de induzir resposta do tipo imunitário.

Lesões celulares são representadas por degeneração hialina, edema, hipertrofia e necrose; a exemplo do que sucede no período agudo, também na fase crônica as mais significativas são aquelas das células musculares e as dos neurônios.

O parasitismo tecidual no período crônico é sem dúvida incomparavelmente menor do que o observado na fase aguda, chegando-se mesmo a admitir que o encontro de formas amastigotas do T.cruzi em tecidos de chagásicos crônicos fosse excepcional. Entretanto, estudos mais recentes executados com técnicas imuno-histoquímicas (HIGUCHI et al., 1993) têm mostrado associação entre infiltrado inflamatório e a presença de T.cruzi no miocárdio de chagásicos crônicos, em até 87% dos casos. Da mesma forma, através do emprego da reação da polimerase em cadeia (PCR) em fragmentos miocárdicos de chagásicos crônicos, demonstrou-se (JONES et al., 1993) que o DNA do T.cruzi, ou parte dele, estava presente nos focos inflamatórios dos sete cardiopatas chagásicos crônicos analisados. Acresça-se a estes dados, outros (JORG & BAÉZ, 1993; LUZ et al., 1993) que revelam, através de técnicas de hemocultura, a presença do parasita no sangue circulante da quase totalidade dos chagásicos crônicos.

Em relação à gênese das lesões inflamatórias e celulares na fase crônica da DC, vários parecem ser os mecanismos envolvidos. Sem dúvida, os fenômenos imunitários (em especial, a resposta imunitária celular através de mecanismos de hipersensibilidade tardia e auto-imunidade) devem ser importantes. No entanto discute-se e há controvérsias na literatura sobre seu real papel, não estando bem esclarecido, por exemplo, quando se inicia, se é o principal fator responsável pelas graves miocardites vistas em alguns chagásicos, se a imunidade humoral também desempenha função na gênese das lesões etc (Taturi, 1987; Lopes et al., 1987; Tostes Jr., 1993; Kierszembraun, 1985). Quanto ao papel do parasita, estudos recentes já referidos evidenciam sua ação na gênese da inflamação e das alterações celulares do chagásico crônico.

Sem dúvida, um dos aspectos mais chamativos na fase crônica da DC é a fibrose, que se inicia lenta e progressivamente, sendo considerada por alguns (RASO *et al.*, 1985; LUZ *et al.*, 1993) como o principal fator responsável pela progressiva perda da atividade contrátil do miocárdio nos chagásicos crônicos. Morfologicamente (Figura 2) existem áreas de neoformação colágena irregulares pela forma, distribuição e extensão. Em sua maior parte apresenta-se como neoformação conjuntiva que substitui células desaparecidas (tipo cicatricial), mas observa-se fibrose endomisial difusa na vizinhança de áreas de fibrose cicatricial.

Na patogênese da fibrose atuam os fatores de crescimento gerados no processo inflamatório, cuja produção é, certamente, ampliada pelos mecanismos imunitários celulares desencadeados pelo parasita. É possível que, da mesma forma, lesões vasculares participem da gênese da fibrose.

Do exposto pode-se concluir que a resposta inflamatória induzida pelo *T. cruzi*, com grande participação de mecanismos imunitários frente ao parasita e a antígenos teciduais, é a maior responsável pelas lesões básicas na DC. A participação dos mecanismos imunitários a antígenos do hospedeiro (auto-imunidade) é tida por alguns como o mecanismo patogênico mais importante das lesões inflamatórias que poderiam ser perpetuadas mesmo na ausência do parasita (teoria imunitária da DC). No entanto, há evidências de que o principal mecanismo da inflamação se associa a resposta imunitária aos antígenos do *T. cruzi*, cuja eliminação poder-se-ia acompanhar de regressão da inflamação (teoria inflamatória da DC.)

2.1. Forma Adquirida

2.1.1. Fase Aguda

2.1.1.1. Alterações cardíacas

Inicia-se com a penetração do protozoário no homem. Após um período de incubação de 5 a 7 dias, os tripanossomos invadem a corrente sangüínea e linfática, indo localizar-se em praticamente todos órgãos e tecidos do corpo. Na maioria dos pacientes, esta fase é assintomática; só em uma minoria de casos é aparente –sintomática. Nesta última, são importantes os sinais de porta de entrada que surgem quando a contaminação se faz pelo barbeiro. Manifestam-se 4 a 10 dias após a picada do

inseto. Na ocasião em que o *T. cruzi* penetra pela conjuntiva, surge o sinal de Romaña; quando a contaminação se dá na pele, formam-se os chagomas de inoculação (ver capítulo Doença de Chagas Aguda).

No coração se desenvolvem as lesões básicas já referidas, originando epicardite, miocardite e endocardite parietal. Constitui-se, portanto, uma verdadeira pancardite, à qual se associam lesões do sistema nervoso autônomo intracardiaco (SNAIC).

Em casos fatais de DC aguda humana observa-se, no coração, miocardite em focos disseminados, a qual freqüentemente adquire aspecto difuso (TAFURI, 1987; CHAPADEIRO *et al.*, 1985). O processo tem as características já descritas, devendo-se enfatizar:

- 1) o intenso parasitismo e as freqüentes lesões das fibrocélulas musculares;
- 2) os elementos do exsudato inflamatório que no miocárdio penetram no endomísio enfileiram-se ao longo dele ou formam acúmulos, mascarando as fibrocélulas, dissociando-as e separando-as dos capilares; estendem-se, ainda, ao perimísio e deste à adventícia dos vasos;
- 3) as lesões acometem tanto o miocárdio contrátil como o sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco. A epicardite aguda se estende por vezes aos gânglios e fibras do sistema nervoso autônomo intracardiaco, os quais, entretanto, podem também inflamar-se primariamente. Em conseqüência, ocorrem ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite agudas, acompanhadas ou não de lesões degenerativas de seus componentes, podendo dar lugar à destruição e redução numérica dos neurônios. Estas lesões do SNAIC, entretanto, apresentam freqüência e intensidade muito variáveis. Em certos casos são marcantes; em outros, bastante discretas.

Macroscopicamente, o achado mais chamativo nos casos de cardite chagásica aguda é o aspecto flácido e congesto do coração, que em geral se apresenta aumentado de volume devido à dilatação das cavidades. Tais características resultam basicamente da inflamação que acomete simultaneamente os três folhetos cardíacos, especialmente o miocárdio. O saco pericárdico, em geral, é distendido, congesto e contém maior quantidade de líquido claro e transparente (hidropericárdio).

As manifestações clínicas da cardite aguda parecem resultar basicamente, das lesões miocárdicas descritas. Estas, bem como a dilatação e a insuficiência dos óstios átrio-ventriculares que delas decorrem, são as principais responsáveis pela cardiomegalia, pelos distúrbios valvulares funcionais e pela insuficiência cardíaca congestiva observada em alguns casos. As lesões do tecido excito-condutor mostram boa correlação com os dados eletrocardiográficos (os quais indicam predomínio das arritmias sinusais) e podem sugerir que as alterações da fase aguda seriam capazes de deixar seqüelas cicatriciais nos indivíduos que passam para a forma indeterminada da doença.

2.1.1.2. Tubo digestivo

No sistema digestivo, os processos patológicos fundamentais, cujas características básicas já foram descritas, são encontrados predominantemente nas camadas musculares e nos plexos nervosos intramurais das vísceras ocas. Há miosite focal com lesões das células musculares e dos componentes do interstício. Nos plexos intramurais, as lesões inflamatórias distribuem-se de forma irregular e imprevisível, encontrando-se gânglios aparentemente normais ao lado de outros alterados ou até completamente destruídos. O parasitismo tecidual é freqüente.

2.1.1.3. Sistema Nervoso

Além das lesões já referidas no sistema nervoso autônomo dos pacientes com manifestações neurológicas graves, há meningoencefalite multifocal, caracterizada pelo arranjo nodular do exsudato inflamatório constituído por células mononucleadas. Amastigotas do *T. cruzi*, com freqüência, são encontrados na intimidade dos focos inflamatórios ou em células gliais, no tecido adjacente. A meningoencefalite chagásica associa-se invariavelmente com a miocardite chagásica aguda usualmente intensa, sendo esta associação responsável pela gravidade do quadro e pela mortalidade nesses pacientes.

Ao lado destes casos de envolvimento grave do SNC, existem outros com lesões inflamatórias mais esparsamente distribuídas, com ou sem parasitas, aparentemente sem repercussões clínicas.

2.1.1.4. Outros órgãos

Lesões morfológicas ocorrem também nos músculos esqueléticos, fígado, baço etc., porém são discretas e desprovidas de importância prática.

2.1.2. Fase Crônica

2.1.2.1. Forma indeterminada

Do ponto de vista morfológico, as lesões cardíacas, na sua qualidade, são semelhantes às observadas na forma cardíaca da doença (ver adiante); entretanto, quantitativamente, apresentam-se bem menos acentuadas. Há cardite focal discreta em 80% dos casos e de grau moderado ou intenso em 20%. O comportamento morfológico do sistema de condução, estudado em poucos casos, revela discretas lesões inflamatórias e/ou fibróticas ou ausência de alterações. Não há estudos morfológicos sistematizados abordando o SNAIC na forma indeterminada.

Por ser focal e, em geral, discreta, a cardite não produz alterações funcionais, o que explica a ausência de sinais e sintomas e a normalidade do eletrocardiograma convencional. Não há, tampouco, aumento da área cardíaca, como se comprova ao

Rx de tórax. Por outro lado, as lesões explicam os achados nos exames não invasivos de maior sensibilidade (ver capítulo: Forma Crônica Indeterminada).

2.1.2.2. Forma Cardíaca

A cardiopatia chagásica crônica, que tem como substrato morfológico fundamental uma miocardite crônica progressiva e fibrosante (Figura 2), pode ser assintomática ou manifestar-se como síndrome congestiva e/ou com alterações do ritmo cardíaco e da condução do estímulo elétrico. Outras vezes, sua primeira manifestação é a morte súbita.

Do ponto de vista morfológico, os corações dos chagásicos incluídos nesta forma da doença mostram epicardite, miocardite e endocardite parietal. O processo inflamatório com as características básicas detalhadas anteriormente tem intensidade variável. No miocárdio, o processo se mantém em atividade pela eclosão de repetidos focos flogósticos que tendem a confluir com o tempo, conferindo à lesão, nas suas fases mais avançadas, o aspecto zonal ou difuso. O infiltrado inflamatório, cujas características já foram descritas, enfileira-se ao longo do endomísio, dissociando os feixe de fibras, afastando-os entre si e dos capilares sangüíneos.

Desde as fases iniciais do processo há alterações degenerativo necróticas das fibrocélulas já expostas anteriormente.

À medida que o processo evolui, a fibrose substitui as fibras cardíacas destruídas e afasta e circunda as demais fibrocélulas (Figura 2), que se atrofiam e podem desaparecer. Em conseqüência, o conjuntivo interrompe, parcial ou totalmente, miocardiócitos e fascículos musculares inteiros. A maioria das fibras não atingidas pelos processos degenerativo-necróticos se hipertrofiam, e a intensidade desta interrupção parece diretamente ligada a fibrose (CHAPADEIRO, 1965).

No sistema excito-condutor, além das mesmas lesões do miocárdio funcional, há dilatação e tortuosidade de vasos, infiltração por tecido adiposo e fibrose da íntima e média das arteríolas, com espessamentos da íntima. As alterações morfológicas combinam-se em proporções variáveis de caso para caso e, por vezes, apresentam caprichosa topografia (ROCHA, 1986; ANDRADE, 1974).

A epicardite crônica é constante nestes chagásicos, sendo ora focal ora difusa, com predomínio do fenômeno exsudativo ou do produtivo. É ela que explica as lesões macroscópicas do epicárdio (placas, espessamentos moniliformes etc.).

Lesões do SNAIC (Figura 3) (representadas por ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite crônicas) são quase que constantes, sendo decorrentes ou não da propagação da epicardite. Como já acentuado, as lesões iniciam-se na fase aguda e contribuem para a destruição neuronal que continua na fase crônica da infecção. A qualidade e a intensidade das lesões neuronais, bem como a redução destas células, são variáveis de caso para caso (LOPES *et al.*, 1987).

A endocardite é, em geral, discreta e exclusivamente parietal, podendo estar associada a trombose.

As lesões miocárdicas são as principais responsáveis por alguns dos achados macroscópicos da cardiopatia chagásica crônica. Os aumentos de peso e volume do coração (Figura 4) observados em graus variáveis na quase totalidade dos portadores da forma cardíaca sintomática da DC, devem-se especialmente à hipertrofia do miocárdio, embora outros fatores possam concorrer para sua instalação. A dilatação das cavidades cardíacas (em geral mais marcante à direita) e dos óstios átrio-ventriculares também concorrem para a cardiomegalia e para a insuficiência funcional da mitral e da tricúspide.

Cerca de 55% a 60% dos corações dos portadores da forma cardíaca da doença, apresentam um peculiar adelgaçamento do vórtice cardíaco (Figura 5), que se conhece como lesão vorticilar (lesão de ponta, aneurisma de ponta, lesão atrófica do vórtice etc.). Há várias hipóteses sobre sua patogênese (LOPES *et al.*, 1987).

Em cerca de 75% dos chagásicos falecidos subitamente e em 40% daqueles com insuficiência cardíaca observa-se aumento de volume (infartamento) dos linfonodos intrapericárdicos situados entre aorta e pulmonar. Nos primeiros, o quadro histológico é de um estado reacional e nos segundos, de depleção linfocítica.

Com relativa freqüência observa-se nos chagásicos crônicos, especialmente naqueles com insuficiência cardíaca, trombos que têm como sede preferencial o átrio direito e o ventrículo esquerdo (Figura 5), a partir do qual podem desprender-se embolos, principalmente para os pulmões, encéfalo, rins e baço, nos quais provoca conseqüências. É este o substrato da síndrome do tromboembolismo do cardiopata chagásico crônico.

2.1.2.2.1. Correlação Anatomo-clínica na Cardiopatia Chagásica Crônica

Certo número de chagásicos assintomáticos desenvolve após vários anos sintomatologia evidente. Esta pode ser caracterizada pelo predomínio das arritmias e/ou das manifestações de insuficiência cardíaca. Por vezes, a primeira manifestação da doença nos cardiopatas é a morte súbita inesperada.

Na gênese das arritmias parece exercer papel de importância a inflamação do miocárdio, podendo produzir focos geradores de mecanismos de reentrância ou aumento da automatização ventricular. A lesão do vortex tem sido correlacionada com arritmias e, em algumas ocasiões, estas podem ser abolidas pela ressecção cirúrgica da lesão. O acometimento do sistema excito-condutor do coração pelas lesões já descritas poderia explicar os diferentes tipos de bloqueios.

No entender de alguns (BOGLIOLO, 1976), a diminuição da massa muscular miocárdica em conseqüência da inflamação e das lesões das fibrocélulas cardíacas (processos contínuos e progressivos) associada a interrupção de fibras e de fascículos miocárdios são os principais fatos anatômicos responsáveis pela insuficiência cardíaca congestiva nos cardiopatas chagásicos crônicos.

A interrupção de fibras e de fascículos deve-se ao exsudato inflamatório da miocardite e à fibrose, a qual leva à fixação das fibras e fascículos entre si e aos septos conjuntivos interfasciculares. Há, portanto, grande remodelação do estroma cardíaco no cardiopata chagásico crônico. Esta remodelação produz desarranjo do sincício eletrofisiológico, impede os movimentos de determinado número de fibras durante os batimentos cardíacos, reduz o tamanho das miocélulas cardíacas, diminuindo sua eficiência, retirando os pontos de apoio e formando outros desordenadamente. Além disto, obriga a fibra a tracionar, durante a contração, massa de conjuntivo adicional inelástico. Também, a interposição do edema das células do exsudato e da fibrose entre as fibrocélulas e os capilares dificulta as trocas de nutrientes e catabólicos entre a célula e o sangue. Dentro deste pensamento, portanto, são as lesões miocárdicas as maiores responsáveis pela insuficiência cardíaca do chagásico crônico.

Para outros (KÖBERLE, 1968), entretanto, as manifestações do chagásico crônico e toda a patogenia da cardiopatia chagásica crônica seriam decorrentes, fundamentalmente, da destruição dos neurônios do SNAIC (teoria parassimpaticopriva). A miocardite, neste pensamento, ficaria num plano secundário em face à destruição dos neurônios parassimpáticos. Discutível entretanto é o papel fisiopatológico das lesões do sistema nervoso autônomo no desencadeamento da cardiopatia, situação que, como veremos, contrasta com a verificada no tubo digestivo, no qual se admite a obrigatoriedade da desnervação no instalar-se dos megas (MENEGHELLI, 1985; ADAD *et al.*, 1991).

Os dados conhecidos permitem estabelecer, ao que nos parece, que a desnervação cardíaca e conseqüente disautonomia neurovegetativa na DC atuariam retirando do coração um de seus principais mecanismos adaptativos-reguladores, o que pode explicar algumas das manifestações cardíacas do chagásico, mas não teria papel fundamental na instalação da insuficiência cardíaca e das arritmias do cardiopata tripanossomótico (JUNQUEIRA, 1991).

Outra manifestação importante a considerar quanto ao cardiopata chagásico crônico é a morte súbita (MS), que pode ser de dois tipos: esperada e inesperada (PRATA *et al.*, 1986). Uma das características mais marcantes em qualquer dos tipos é a de que o óbito ocorre sempre de modo instantâneo, momentos após o início dos sintomas. Pelas observações conhecidas, sabe-se que a MS na DC é precedida, quase sempre, por fibrilação ventricular, a qual constitui a arritmia terminal (PRATA *et al.*, 1985).

2.1.2.3. Forma Digestiva

É representada por alterações da secreção, motilidade, absorção e, nos casos mais graves, pelos megas do tubo digestivo.

No Brasil, Bolívia, Argentina, Chile e Peru, parcela variável de chagásicos crônicos manifesta distúrbios funcionais, especialmente do esôfago (esofagopatia chagásica) e do cólon (colopatia chagásica), aos quais podem seguir-se, ou não, dilatação dessas vísceras (megas). Em outras áreas geográficas, como na Venezuela e Panamá, onde ocorre cardiopatia chagásica crônica, não se observam manifestações digestivas da DC, o que sugere a existência de diferenças regionais.

A Tabela 2 indica a prevalência dos megas em necropsias, segundo vários anatomopatologistas brasileiros.

Tabela 2

Prevalência de megas em necropsias, segundo vários anatomopatologistas brasileiros

						Porcentagem de megas									
						Chagásicos			Megacolo		Megaesôfago		Megacolo + Megaesôfago		Outros
Autor	Ano	Local	N° necr.	N°	%	Chagásicos	Necrópsias	Chagásico	Necrópsias	Chagásicos	Necrópsias	Chagásicos	Necrópsias	Chagásicos	Necrópsias
Kóberle	1962	Rib. Preto	-	250	-	27,6	-	24,8	-	-	-	10,8	-	63,2	-
Chapadeiro e cols.	1964	Uberaba	318	133	41,8	7,5	3,1	7,5	3,1	1,5	0,6	0,8	0,3	17,3	7,3
Kóberle	1968	Rib. Preto	-	500	-	11,8	-	8,4	-	8,4	-	10,8	-	39,4	-
Barbosa e cols.	1966	Belo Hte.	15.000	875	5,8	9,8	0,57	2,8	0,16	3,9	0,23	-	-	16,6	0,9
Andrade e cols.	1967	Salvador	1.600	-	-	-	0,9	-	0,43	-	0,9	-	0,06	-	2,4
Lopes e cols.	1968	Uberaba	2.967	1.179	39,7	7,9	3,1	3,3	1,3	2,54	1,01	0,66	0,24	14,4	5,7

2.1.2.3.1. Megas

Megas são dilatações permanentes e difusas de vísceras ocas ou de canais; acompanhadas ou não de alongamento (dolico) da parede, não provocadas por obstrução mecânica e cujo substrato anatomofuncional é uma lesão do sistema nervoso autônomo intramural (SNAIM).

Embora megas possam ocorrer em qualquer víscera oca, incomparavelmente são muito mais freqüentes no esôfago e cólon.

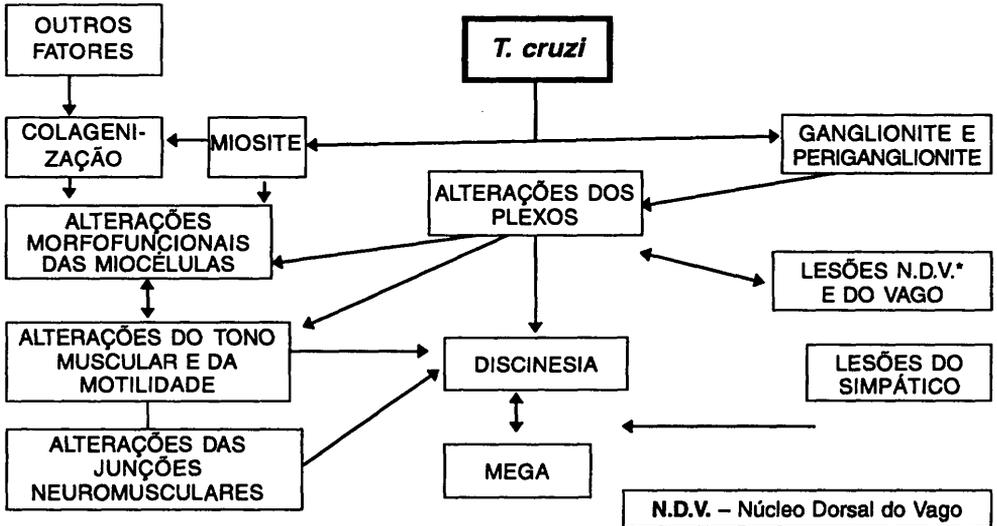
As vísceras com megas mostram-se permanentemente dilatadas, mas sem obstáculo mecânico. O aumento da espessura das musculares e as alterações da mucosa (leucoplasias, úlceras etc.) secundárias à estase pelo bolo alimentar estagnado ou por fecaloma, confirmam o caráter permanente da dilatação. Contudo, em certos casos, a parede apresenta espessura normal ou menor em razão da dilatação da luz. A porção terminal do órgão pode ter diâmetro normal ou reduzido (ADAD *et al.*, 1991).

Do ponto de vista microscópico, as lesões mais características e importantes são a da camada muscular e do SNAIM, decorrentes dos mesmos processos patológicos gerais descritos anteriormente. As do SNAIM são evidentes sobretudo nos plexos de Auerbach e semelhantes às já descritas no SNAIC. Há inflamação dos gânglios e dos nervos com intensos fenômenos degenerativos dos neurônios, chegando a sua destruição completa. Por essa razão ocorre despopulação neuronal de grau variado. Na camada muscular, há focos de miosite, de intensidade variável, com degeneração e necrose de fibrocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa relacionada, direta ou indiretamente, com os focos de miosite (ADAD *et al.*, 1991).

Para que os megas se instalem, parece obrigatória a existência de lesões, inclusive destruição neuronal, no SNAIM (MENEGHELLI, 1985; ADAD *et al.*, 1991). Entretanto, em sua patogênese e fisiopatologia é possível que, além destas lesões do SNAIM, outras sejam necessárias.

A fisiopatologia dos megas está exposta no esquema abaixo.

Fisiopatogenia dos Megas Chagásicos



2.2.6. Forma Nervosa

Muito discutida é a presença de alterações morfológicas sistematizadas no tecido nervoso central que possam constituir o substrato anatômico de uma verdadeira forma crônica nervosa da doença. São necessários mais estudos para esclarecimento da questão.

2.2.7. Forma com Exacerbações Agudas

Descrita inicialmente por Chagas em 1911. O cientista julgou desnecessário manter a individualidade desta forma (PRATA, 1990) em 1916. Nas últimas décadas, no entanto, o uso de imunodepressores, os transplantes de órgãos e o surgimento da AIDS criaram condições para a agudização da infecção pelo *T. cruzi* com graves repercussões orgânicas, especialmente encefálicas e cardíacas (ROCHA *et al.*, 1994). Em virtude disso, esta forma tornou-se relativamente freqüente e deve ser considerada à parte, como inicialmente foi sugerido por Chagas.

2.2.8. Forma Congênita

O primeiro caso humano de doença de Chagas congênita (DCC) foi comprovado por Dao, em 1948, na Venezuela. Sua prevalência varia de país para país e, dentro destes, de região para região. No Brasil há áreas, como na Bahia, em que apresenta significativa prevalência (10.5%) e outras, como no Triângulo Mineiro e São Paulo, em que a *frequência* é muito baixa.

A passagem do *T.cruzi* da mãe ao filho se dá por via placentária, produzindo-se uma placentite aguda, em alguns casos com lesões numerosas e disseminadas e em outros escassas e focais. Na maioria das ocorrências, o parasitismo é acentuado.

Nos casos de natimortalidade há, no produto da concepção, parasitismo e lesões inflamatórias mais frequentes no sistema nervoso central, coração fígado, trato esofagogastrointestinal e pele. O óbito na DC congênita deve-se, em geral, a cardite, a meningoencefalite ou a infecções intercorrentes.

Referências Bibliográficas

- ANDRADE, Z.A., 1974. Patologia do sistema excito-condutor do coração na miocardiopatia chagásica. *Revista de Patologia Tropical*, 3: 367-428.
- ANDRADE, S.G., GRIMAUD, J.A. & STOCKER-GUERRET, S., 1989. Sequential changes in the connective tissue components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 40: 252-260.
- BOGLIOLO, L., 1976. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. Parte II. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 29: 479.
- BOGLIOLO, L. & LIMA PEREIRA, F., 1987. Inflamações. In E.R. Lopes, E. Chapadeiro, P. Raso & W.L. Tafari *Bogliolo Patologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- CHAPADEIRO, E., 1965. Hipertrofia do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 7: 27-30.
- CHAPADEIRO, E., TAFURI, W.L. & LOPES, E.R., 1985. Anatomia patológica da cardiopatia aguda. In J.R. Cançado, M. Chuster, *Cardiopatia chagásica*. Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte.
- ADAD, S.J., ANDRADE, D.C.S., LOPES, E.R. & CHAPADEIRO, E., 1991. Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 33: 445-50.
- HIGUCHI, M.L., BRITO, T., REIS, M.M., BARBOSA, A., BELLOTTI, G., PEREIRA-BARRETO, A. & PILEGGI, F., 1993. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc. Pathol.*, 2: 101-106.
- LOPES, E.R., CHAPADEIRO, E., ANDRADE, Z.A. & ALMEIDA, H., ROCHA, A., 1981. Anatomia patológica dos corações de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Memória do Instituto Oswaldo Cruz*, 76: 189-197.

- JONES, E.M., COOLEY, D.C., TOSTES Jr, S., VNENCAK-JONES, C.L. & McCURLEY, T.L., 1993. PCR detection of *T.cruzi* DNA in human hearts. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 48: 348-357.
- JORG, M.E. & BAÉZ, V.J., 1993. Parasitemia en infectados crônicos por *Trypanosoma cruzi*, indeterminados y sintomaticos, evidenciada por hemocultivo. *CM Publ. Med.*, 6: 71-79.
- JUNQUEIRA Jr, L.F., 1991. Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada a doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 56: 420-434.
- KIERSZEMBAUN, F., 1985. Auto-imunidade na doença de Chagas: Fato ou fantasia? Causa ou consequência? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 18: 129-32.
- LOPES, E.R., CHAPADEIRO, E., TAFURI, W.L. & PRATA, A., 1987. Patologia das principais doenças tropicais no Brasil. In E.R. Lopes, E. Chapadeiro, P. Raso & W.L. Tafuri. *Bogliolo. Patologia*, 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- LUZ, Z.M.P., COUTINHO, M.G., CANÇADO, J.R. & KRETTI, A., 1993. Alta positividade de hemoculturas repetidas em pacientes chagásicos crônicos não tratados. In: Anais da IX Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26 (supl I):66.
- KÖBERLE, F., 1968. Chagas' disease and Chagas' syndromes. The pathology of american trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.*, 6: 63-95.
- MENEGHELLI, U.G., 1985. Chagas disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 18: 255-264.
- PEREIRA BARRETO, A.C., AZUL, L.G.S., MADY, C. *et al.*, 1990. Forma indeterminada da doença de Chagas. Uma doença polimórfica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 55: 347-353.
- PRATA, A., LOPES, E.R. & CHAPADEIRO, E., 1985. Morte súbita. In J.R. Cançado, M. Chuster. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas.
- PRATA, A., LOPES, E.R. & CHAPADEIRO, E., 1986. Características da morte súbita tida como não esperada no doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 19: 9-12.
- PRATA, A., 1990. Classificação da infecção chagásica no homem. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23: 109-113.
- RASO, P., CHAPADEIRO E., TAFURI, W.L., LOPES, E.R. & ROCHA, A., 1985. Anatomia patológica da cardiopatia crônica. In J.R. Cançado, M. Chuster. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas.
- REIS, D.D., JONES, E.M., TOSTES Jr, S., LOPES, E.R., GAZZINELLI, G., COLLEY, D.G. & McCURLEY, T.L., 1993. Characterization of inflammatory infiltrate in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor cells and dominance of granzyme A, CD8+ lymphocytes. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 48: 637-644.
- ROCHA, A., 1986. *Alterações do sistema excito-condutor do coração em chagásicos falecidos subitamente*. Tese. Univ. Fed. Minas Gerais, Belo Horizonte, 232p.
- ROCHA, A., MENESES, A.C.O., SILVA, A.M., FERREIRA, M.S., NASHIOKA, S.A., BURGARELLI, M.K.N., ALMEIDA, E., TURCATO Jr, G., METZE, K. & LOPES, E.R., 1994. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 50: 261-268.

TAFURI, W.L., 1974. *Alterações ultra-estruturais dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestino na doença de Chagas experimental e humana*. Tese, Fac. Med. Univ. Fed. Minas Gerais, Belo Horizonte. 169p.

TAFURI, W.L., 1987. Patogenia da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 29: 194-199.

TOSTES Jr, S., 1993. *Miocardite chagásica crônica humana: estudo quantitativo dos linfócitos CD4 e dos CD8 positivos no exsudato inflamatório*. Tese. Fac. Med. Triângulo Mineiro, Uberaba, 122p.

VIANNA, G., 1911. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da “Moléstia de Carlos Chagas” (esquistosomose humana ou tireoidite parasitária). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 3: 276-294.

Figura 1

Miocárdio de chagásico falecido na fase aguda da doença. Notar ninhos com formas amastigotas do T.cruzi com reação inflamatória em torno. HE 1000x

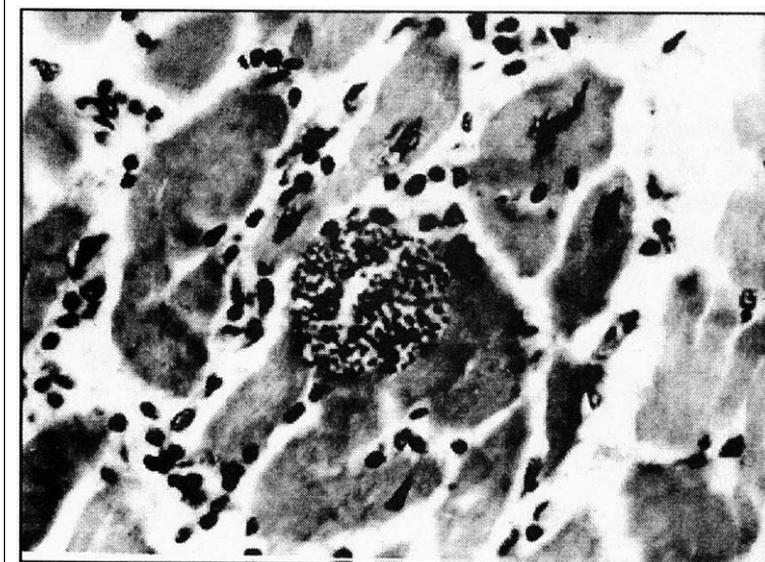


Figura 2

Coração com miocardite chagásica fibrosante.

Notar o foco de exsudato celular, à esquerda, e a intensa neoformação conjuntiva (fibrose) envolvendo fibrocélulas, em grupos ou isoladas. HE 400x.

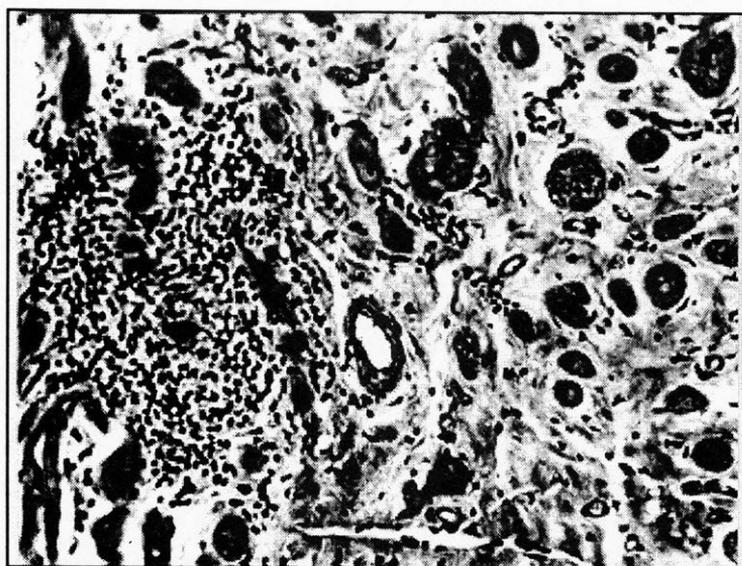


Figura 3

Corte de âtrio direito mostrando ganglionite e periganglionite agudas. Notar o processo inflamatório com processos regressivos em alguns neurônios. HE 200x.

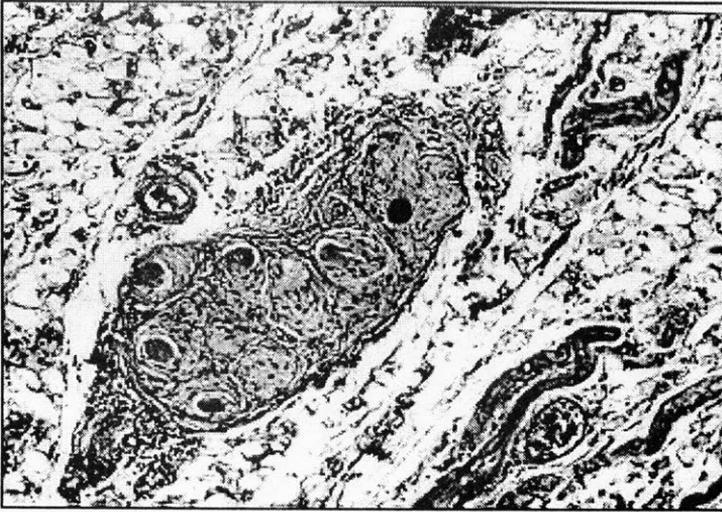


Figura 4

Forma e volume de corações de chagásicos crônicos (MS e ICC) comparados com coração controle. Hipertrofia mais evidente no coração (centro) de chagásico com morte súbita (MS) do que no portador de insuficiência cardíaca (IC, coração à direita). Neste último, a dilatação mascara a hipertrofia.

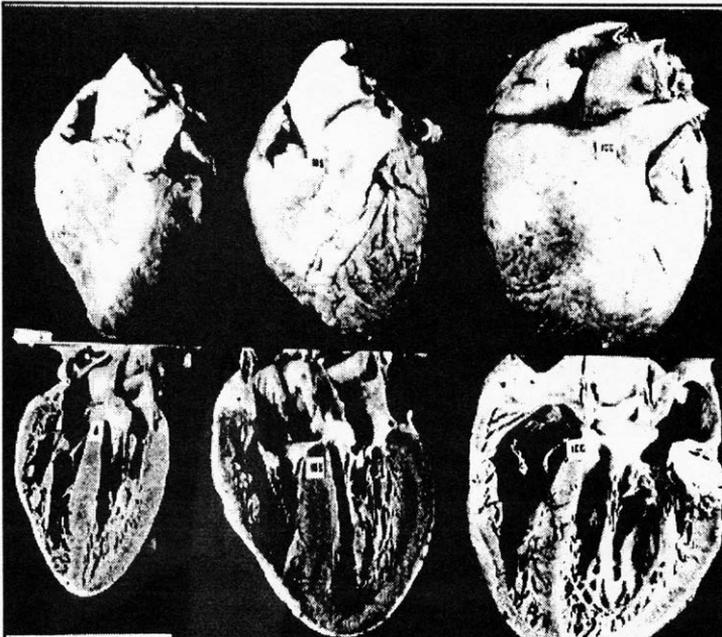
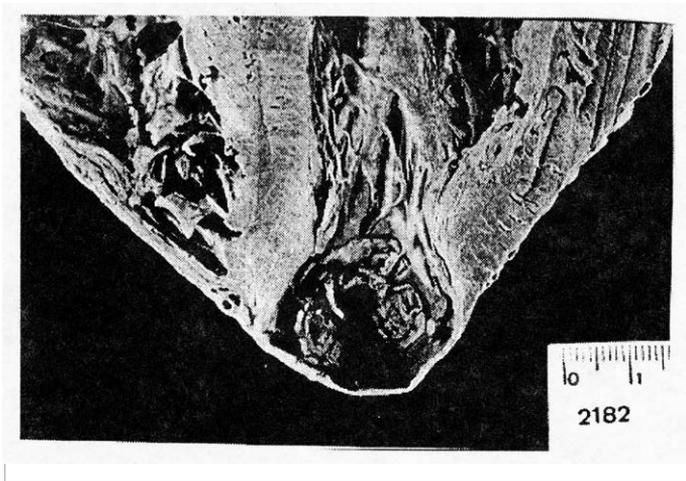


Figura 5

*Corte frontal de coração de chagásico crônico.
Lesão vorticular à esquerda em correspondência com a qual há trombose.*



Egler Chiari

Lúcia Maria da Cunha Galvão

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Diagnóstico Parasitológico na Fase Aguda. 3.Diagnóstico Parasitológico na fase Crônica. 4.Xenodiagnóstico. 5.Xenodiagnóstico Artificial. 6.Xenocultura. 7.Hemocultura. 8.Inoculação em Animais. 9.Cultura Celular *In Vitro*. 10. Comentários. 11.Técnicas.

1. Introdução

O diagnóstico parasitológico na fase aguda da doença de Chagas é realizado pela demonstração de formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* em amostras de sangue diretamente ao exame microscópico. Nessa etapa, o número de parasitos na corrente sanguínea é geralmente bastante elevado.

A fase crônica, que se segue ao estágio agudo da infecção, caracteriza-se por níveis baixos de parasitos circulantes e títulos altos de anticorpos específicos contra antígenos do *T.cruzi*. Portanto, em indivíduos infectados, o diagnóstico da fase crônica se baseia principalmente na presença de anticorpos anti-*T.cruzi* no soro, detectados pelos testes usados na sorologia convencional, como imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação (HA), reação imunoenzimática (ELISA), reação de Guerreiro-Machado ou fixação do complemento (RFC) (atualmente em desuso) e, mais recentemente, radioimunoensaio. Esses testes são bastante sensíveis, mas resultados falso-positivos e falso negativos têm sido demonstrados nos diferentes procedimentos de diagnóstico presuntivo (Camargo & Takeda, 1979).

Na fase crônica da infecção chagásica, os parasitos podem ser localizados por métodos indiretos, tais como o xenodiagnóstico e a hemocultura, os quais são altamente específicos, mas requerem procedimentos laboriosos. Geralmente esses métodos confirmam a presença do parasito em 50% dos indivíduos infectados realizando-se um único teste (Chiari *et al.*, 1989; Galvão, 1990). Resultados recentes mostram que, com a realização de uma única hemocultura, a positividade alcançou 79% em um grupo de indivíduos chagásicos na fase crônica da infecção e com três hemoculturas a positividade alcançou 94% (Luz *et al.*, 1994). No entanto, esses dados são de tão alta relevância que necessitam posterior confirmação por diferentes pesquisadores em locais distintos: outros grupos de pacientes e maior amostragem são desejáveis dentro de uma postura consensual.

Neste capítulo descreveremos os diferentes métodos diretos e indiretos utilizados para a detecção do *T.cruzi*. Discutiremos, também, vários aspectos da parasitemia dos indivíduos na fase crônica da infecção e a aplicabilidade desses métodos de diagnóstico antes e após a quimioterapia específica.

2. Diagnóstico Parasitológico na Fase Aguda

O *T. cruzi* é encontrado comumente na circulação periférica durante seis a oito semanas após a infecção. A pesquisa dos parasitos deve ser efetuada diretamente no sangue colocado entre lâmina e lamínula ao microscópio e, se negativa, deve ser repetida diariamente, examinando-se várias preparações. Muitos autores têm sugerido a pesquisa dos parasitos em cinco a seis preparações diárias, em um total aproximado de 20 amostras por paciente (Pifano, 1954). Paralelamente ao procedimento mencionado acima, esfregaços sangüíneos do tipo hematológico e gota espessa têm sido utilizados com alguma freqüência. As preparações coradas são importantes para a comprovação e caracterização morfológica dos parasitos, especialmente em áreas geográficas onde a infecção por *Trypanosoma rangeli* está presente. É importante salientar também que o exame das preparações a fresco permite detectar facilmente os parasitos pela sua motilidade (WHO, 1991).

Os métodos de concentração dos parasitos aumentam a probabilidade de detecção da parasitemia. O mais fácil entre esses métodos é a centrifugação do sangue com anticoagulante e a procura dos parasitos no creme leucocitário formado na interface do sedimento dos eritrócitos e o plasma (WHO, 1991). Os eritrócitos podem ser separados por centrifugação em baixa rotação, e o plasma com o anel da interface pode ser removido centrifugando-se em rotação mais alta. Outro método de concentração usado consiste na coagulação do sangue, seguida de centrifugação em baixa velocidade para remover os eritrócitos do sobrenadante. Retira-se o sobrenadante e centrifuga-se a 600 x g para concentrar os prováveis parasitos.

Os métodos preconizados por Rohwedder (1968) envolvem a adição de silicone líquido, com densidade de 1.075, ao sangue heparinizado. Após a centrifugação, os flagelados permanecem na camada superior à das células sangüíneas e o silicone na camada mais inferior. Alguns autores empregam a mistura Ficoll-hypaque com densidade de 1.077, o que permite a recuperação de 95-100% dos tripomastigotas presentes no sangue. Existem dúvidas com relação a esta técnica, devido a não ser conhecido se foi realizada somente com sangue de animal experimentalmente infectado ou se foi efetuada também com sangue humano.

Cedillos *et al.* (1970), efetuando a pesquisa direta do sangue segundo o método de Strout – um método de concentração de flagelados descrito por Strout (1962) – e o xenodiagnóstico em 50 pacientes na fase aguda da infecção chagásica, obtiveram positividade de 34%, 70% e 96%, respectivamente. Cerisola *et al.* (1974), utilizando o exame direto no sangue, encontraram 52% de pacientes positivos, 47% com gota espessa e 71% com ambos os métodos. Os melhores resultados foram atingidos por meio do método de Strout (92,5%) e com o xenodiagnóstico (100%).

Um eficiente método de diagnóstico na fase aguda consiste na coleta de sangue em tubo capilar, seguido de centrifugação em baixa velocidade e exame da interface entre a camada de eritrócitos e o soro. Os tubos podem também ser cortados na altura da interface, examinando-se uma gota do material entre lâmina e lamínula (WHO, 1991). Essas técnicas podem ser usadas para a detecção de parasitos inclusive no liquor.

O xenodiagnóstico, a hemocultura e a inoculação em animais experimentais são empregados também para o diagnóstico parasitológico na fase crônica, quando os

parasitos circulantes estão escassos (Miles, 1979). Howard (1976) demonstrou que as formas tripomastigotas eram detectadas facilmente pelo exame direto no sangue de crianças durante 10 a 20 dias após o nascimento. Segundo este autor, tal método seria de escolha para diagnosticar as infecções congênitas, coletando-se o sangue do pezinho da criança. Outros autores têm encontrado formas tripomastigotas na fase aguda em medula óssea (Azevedo, 1945; Floch & Tosque, 1940), sendo que Sawaya (1976) mostrou formas amastigotas em músculo na fase crônica da doença de Chagas.

3. Diagnóstico Parasitológico na Fase Crônica

Os métodos indiretos, como o xenodiagnóstico e a hemocultura, são os mais utilizados para o diagnóstico da fase crônica da doença de Chagas. O xenodiagnóstico foi introduzido por Brumpt (1914) cerca de oitenta anos atrás e tem sido o método mais usado para a demonstração do *T. cruzi*. Coloca-se triatomíneos, criados em Laboratório e alimentados com sangue de aves, no antebraço de indivíduos suspeitos para sugar sangue durante 30 minutos. Posteriormente, examina-se as fezes e/ou urina desses insetos para verificar a presença de formas epimastigotas e tripomastigotas metacíclicas do *T. cruzi*.

No exame microscópico das fezes para a pesquisa de flagelados é muito importante distinguir entre o *T. cruzi* e o *Trypanosoma rangeli*. Este último, um tripanossomatídeo não patogênico até demonstração contrária, é encontrado no sangue de humanos em áreas como, por exemplo, Venezuela, Colômbia, Peru, Equador, Panamá e Costa Rica, nas quais as espécies do gênero *Rhodnius* e o *Triatoma dimidiata* são os vetores domiciliados (Sousa & Johnson, 1973).

Em países onde o *T. rangeli* é prevalente na população humana, torna-se necessário que os triatomíneos usados no xenodiagnóstico sejam examinados, principalmente as glândulas salivares e a hemolinfa. O material proveniente do exame de xenodiagnóstico e/ou hemocultura deve ser corado para que se faça a distinção morfológica e a caracterização dos dois flagelados.

Reações alérgicas advindas da aplicação do xenodiagnóstico podem ocorrer eventualmente no local da picada quando da realização do repasto sangüíneo no indivíduo suspeito. Essas reações são possíveis de serem evitadas quando os triatomíneos alimentam-se, através de uma tênue membrana, em sangue venoso do indivíduo suspeito, coletado previamente com anticoagulante, obtendo-se bons resultados na positividade do teste (Cedillos *et al.*, 1982). As espécies do gênero *Rhodnius* devem ser evitadas e, ao utilizar outras espécies, é preciso não permitir que os insetos se encontrem em jejum muito prolongado.

Estabelecer uma grande colônia de triatomíneos visando seu emprego em xenodiagnóstico é bastante laboriosa e requer alto ônus financeiro. Além disso, é fundamental o exame regular da colônia para a verificação da presença de *Blastocrithidia triatoma*. Exemplos da contaminação de colônias de *Triatoma infestans* têm ocorrido no Brasil e na Argentina (Rocha e Silva & Amaral, 1971). Assim sendo, as colônias de triatomíneos devem ser mantidas sob boas condições, principalmente quando novos exemplares trazidos do campo são introduzidos na antiga colônia, sem avaliação prévia da presença desse flagelado, para diminuir a endogenia.

Em relação a fatores ligados a técnica, é necessário que sejam observadas as condições adequadas para colonização; seleção adequada das fases evolutivas; acondicionamento e transporte, especialmente quando se realiza trabalho de campo; manutenção de exemplares até o exame e condições mínimas para o exame dos triatomíneos, como, por exemplo, treinamento de pessoal e segurança para a execução do trabalho. Devem ser lembradas as variáveis relacionadas aos indivíduos, tais como naturalidade, fases da doença (aguda ou crônica), formas clínicas da doença (indeterminada, cardíaca ou digestiva), idade e sexo, tempo de evolução da doença e outras doenças associadas (Chiari, 1992). O pessoal técnico precisa ser adequadamente treinado para evitar erros por ação de contaminantes de soluções diluentes que podem fornecer resultados falso-positivos nos testes de xenodiagnóstico.

Os exames parasitológicos devem ser repetidos com certa frequência para aumentar as chances de comprovação dos parasitos no sangue na fase crônica de indivíduos chagásicos, os quais muitas vezes apresentam parasitemias extremamente baixas, mas permanecendo detectáveis 50-60 anos após a infecção inicial (Lana & Chiari, 1986; Miles, 1979; Salgado *et al.*, 1962).

Em condições ideais, a hemocultura pode ser tão sensível quanto o xenodiagnóstico, mas sua aplicação em condições de campo não é viável, em função da necessidade de procedimentos assépticos. No entanto, é possível realizar o teste de hemocultura utilizando equipamentos existentes em pequenos hospitais, centros e postos de saúde em áreas rurais; no interior do Brasil, vários pesquisadores têm tirado proveito dessas facilidades locais.

4. Xenodiagnóstico

O xenodiagnóstico é um método parasitológico indireto usado na doença de Chagas, sobretudo na fase crônica, quando os parasitos circulantes são escassos no sangue de indivíduos sorologicamente positivos. Na triagem de pacientes chagásicos, também pode ser empregado com fins terapêuticos, no controle do tratamento específico e no isolamento de cepas do *T. cruzi*. Embora seja praticamente impossível a padronização total desse método, a parcial ou mínima mostra-se viável, no sentido de avaliar os conhecimentos obtidos e permitir a preconização de novos modelos, comparando-se os resultados obtidos em estudos clínicos e experimentais da doença de Chagas. Esse método, por ser de procedimento biológico complexo, sofre influência de vários fatores, apresentando uma série de variações conforme o objetivo que se pretende.

Com base na nossa experiência e dados da literatura pertinente, os resultados obtidos nesses últimos anos sugerem o emprego de mais de uma espécie de triatomíneo, em número de 40 ninfas de determinado estágio. Em geral são usadas ninfas de 3^o estágio quando as espécies são *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus* e ninfas de 1^o estágio para *Dipetalogaster maximus*. Essas ninfas são distribuídas em 10 exemplares por caixa, sendo que quatro caixas por espécie são aplicadas no braço e antebraço do indivíduo para que os insetos realizem o seu repasto sangüíneo. A utilização da segunda espécie estaria condicionada ao operacional, ten-

do-se como preferência, em primeiro lugar, o triatomíneo mais prevalente na região, que na maior parte do território brasileiro é o *T. infestans* e na Colômbia e Venezuela, por exemplo, é o *Rhodnius prolixus*, o qual deve ser evitado por causa das reações adversas.

Tradicionalmente, o exame do xenodiagnóstico é realizado 30 e 60 dias após o repasto sangüíneo. As fezes e urina e/ou os intestinos dos triatomíneos, obtidos por compressão ou dissecação, são colocados em solução fisiológica e examinados ao microscópio em médio aumento para a pesquisa de formas epimastigotas e tripomastigotas metacíclicas do *T. cruzi*. Schenone *et al.* (1968, 1974) obtiveram positividade de 49,3% entre os pacientes chagásicos na fase crônica da infecção, utilizando quatro a oito caixas que continham cinco a dez triatomíneos e examinando-os 30-60 dias depois do repasto sangüíneo.

Esse procedimento foi modificado posteriormente, reduzindo-se o tempo de exame para 25-30 dias após o repasto sangüíneo, semeando-se o material em meio LIT "Liver Infusion Tryptose" (Camargo, 1964), denominado de xenocultura (Bronfen *et al.*, 1989). O principal objetivo desta técnica é permitir o fácil isolamento de cepas de *T. cruzi*, bem como servir de controle de qualidade do exame do xenodiagnóstico realizado no Laboratório em questão. Resumidamente, consiste em esterilizar previamente os triatomíneos alimentados em solução de WHITE (HCl 0,25g, NaCl 6,50g, HCl concentrado 1,25ml, etanol 250ml e água destilada 750ml) por uma hora e trinta minutos. Um grupo de dez insetos de cada espécie é dissecado e feito um "pool" do conteúdo e paredes intestinais em solução salina tamponada. Este material é homogeneizado e triturado por fricção antes do exame ao microscópio para a verificação da presença de parasitos. A seguir semeia-se 250l da suspensão em meio LIT com 6,6mg/ml de ampicilina sódica. As xenoculturas são incubadas a 26-28°C e examinadas após 20 dias (Bronfen *et al.*, 1989).

5. Xenodiagnóstico Artificial

O xenodiagnóstico artificial é aceitável e pode ser utilizado em particularidades operacionais com a finalidade a que se destina, como, por exemplo, em hospitais nos quais não se admite a entrada de triatomíneos, no caso em que indivíduos hiperalérgicos apresentem reações adversas e/ou recusa por parte dos mesmos à aplicação do xenodiagnóstico.

6. Xenocultura

Essa técnica facilita o isolamento de cepas de *T. cruzi* e controla a qualidade dos xenodiagnósticos realizados pela equipe. Ela também pode ser empregada para sistematizar os xenodiagnósticos negativos, mas não representa em geral acréscimo significativo na positividade dos exames. Na rotina em Laboratório sugere-se que não seja usada, todavia pode sê-lo em avaliações eventuais do xenodiagnóstico.

7. Hemocultura

O *T. cruzi* é um protozoário facilmente cultivado em inúmeros meios acelulares contendo componentes como sais, proteínas e derivados da hemina. Durante muitos anos, a hemocultura não era utilizada para o diagnóstico parasitológico da doença de Chagas na fase crônica, porque autores como Pedreira de Freitas (1952) e Pifano (1954) obtiveram distintamente resultados negativos ou positividade muito baixa. Por esta razão, o xenodiagnóstico era empregado como método de escolha para a comprovação parasitológica de indivíduos portadores da infecção chagásica, principalmente na fase crônica. Apesar disso, Chiari & Brener (1966) obtiveram 31,8% de positividade da hemocultura usando o meio LIT. A partir dessa época, a técnica de hemocultura começou a ganhar credibilidade entre os pesquisadores da área, abrindo novas possibilidades de tornar-se a fazer uso do sangue para cultura com a finalidade de diagnóstico da doença de Chagas mediante a utilização do meio líquido com semeadura direta.

Importante trabalho nesse campo foi desenvolvido por Mourão & Mello (1975), que introduziram o procedimento de remover o plasma e lavar as células para remoção de anticorpos e outros fatores que poderiam aparentemente inibir o crescimento do *T. cruzi*.

Mourão & Chiari (1975) realizaram hemoculturas seriadas em 15 pacientes na fase crônica da doença de Chagas semeando 0,2ml de sangue em meio LIT e encontraram 86,6% de positividade. Nesse mesmo ano, Chiari & Dias (1975) reproduziram independentemente a técnica citada acima, iniciando um projeto de trabalho no qual o volume de sangue coletado era aumentado de 10ml para 30ml, a fim de melhorar a sensibilidade do método. Além do meio de cultura LIT, os autores empregaram também o meio de Warren (1960) e, além da praticidade, obtiveram eficiência semelhante. Outras abordagens experimentais com o meio de Warren mostraram resultados positivos usando de 10 a 20 tripomastigotas (Neal & Miles, 1977a e b).

Recentemente, em trabalho realizado na Argentina, Jorg & Baez (1993) demonstraram 86,6% de positividade com hemoculturas seriadas em um grupo de 90 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Simultaneamente, no Brasil, Luz *et al.* (1994) também encontraram 94% de positividade em pacientes chagásicos quando efetuaram hemoculturas seriadas. Mourão & Chiari (1975) comprovaram 86,6% de pacientes com a hemocultura seriada e já naquela época recomendavam esta técnica para ser aplicada na triagem de pacientes em ensaios clínicos ou outros tipos de pesquisa que indiquem a necessidade de um prévio diagnóstico parasitológico.

A técnica de hemocultura utilizada repetidamente em pacientes chagásicos submetidos a quimioterapia específica permitiu concluir que se encontravam curados (Galvão *et al.*, 1993). Esses dados sugeriram o uso da hemocultura ou o desse teste associado ao xenodiagnóstico no diagnóstico parasitológico e controle de cura da doença de Chagas humana crônica. A importância desse método é a de também permitir a comprovação de fato dos pacientes candidatos a ensaios clínicos e estabelecer a eficácia das drogas candidatas a quimioterapia específica.

Nesta linha de raciocínio, é importante assinalar que o xenodiagnóstico apre-

senta também uma série de limitações práticas, tais como: reações alérgicas à picada do inseto; eventualmente, baixa positividade na doença crônica; problemas técnicos e administrativos resultantes da manutenção de um grande insetário que possa atender a demanda de xenodiagnósticos seriados em número satisfatório para realizar ensaios clínicos bem conduzidos com grupos controle e tratado.

Galvão (1990) demonstrou que hemoculturas examinadas mensalmente alguns testes eram encontrados positivos somente aos 120 dias. Minter-Goedbloed *et al.* (1978) comprovaram em trabalhos anteriores que o tempo é fator importante para aumentar a positividade da hemocultura, examinando-se o material até 150 dias. Segundo Mourão & Melo (1975), Chiari & Dias (1975) e Chiari *et al.* (1989), as percentagens mais altas de hemoculturas positivas eram obtidas após 45 dias. Aparentemente, a positividade desse teste depende do grupo de pacientes, idade, tempo de infecção e condições de crescimento, que requerem poucos parasitos no sangue coletado. Além disso, vários outros fatores contribuem para a baixa positividade da hemocultura, como o número reduzido de parasitos circulantes na fase crônica da infecção chagásica (que talvez seja o mais importante deles) proteínas e componentes celulares do sangue inoculado e, ainda, condições desfavoráveis do meio de cultura (Minter-Goedbloed, 1978).

Com a finalidade de padronizar a técnica de hemocultura, na tentativa de aumentar a positividade para o diagnóstico na fase crônica da doença de Chagas, foram realizadas modificações como a coleta de maior volume de sangue e lavagem da papa de hemácias. Coleta-se de cada indivíduo trinta mililitros de sangue heparinizado, seguindo-se uma centrifugação 400 x g durante 10 minutos em temperatura ambiente. Remove-se o plasma e o sedimento de glóbulos vermelhos é lavado com meio de cultura LIT ou solução salina tamponada a 4°C, 1000 x g por 30 minutos. O sedimento, então, é distribuído em seis tubos que contêm 6ml de meio de cultura LIT. Esses tubos são incubados a 26-28°C, homogeneizados manualmente a cada três dias e examinados mensalmente durante até 120 dias. Para esse exame, cerca de 10µl das suspensões são colocados entre lâmina e lamínula (22x22mm) e toda a área é examinada em microscópio óptico com aumento de 150 vezes. Modificações na técnica, como remover o plasma e centrifugar a 1000 x g por 30 minutos a 4°C e re-suspender o sedimento em 6ml de LIT, permitiu aumentar o número de tubos positivos (Galvão, 1990).

Galvão *et al.* (1989), utilizando individualmente a heparina e o EDTA (etilenodiamino tetra acético) como anticoagulantes para o isolamento primário do *T. cruzi* no sangue de pacientes na fase crônica da infecção chagásica, obtiveram 54% de hemoculturas positivas com o uso simultâneo de ambos os anticoagulantes.

Quando o sangue coletado não puder ser processado imediatamente, deve ser mantido a 4°C após a remoção do plasma por centrifugação, da maneira descrita acima, desde que seja adicionado igual volume do meio de cultura LIT. O material deve também ser mantido a 4°C ou em banho de gelo até seu processamento.

Nossos resultados, obtidos mediante o uso da hemocultura e do xenodiagnóstico em um grupo de 40 pacientes, mostraram índices de positividade de 50 e 30%, respectivamente. A percentagem de tubos positivos nas hemoculturas

processadas com remoção do plasma foi de 18%, enquanto naquelas onde o plasma não foi removido proporcionou 7,2% de positividade. Além disso, as células que foram lavadas com o meio de cultura LIT após a remoção do plasma por centrifugação e incubadas a 28°C, revelaram maior positividade quando comparadas àquelas que não foram lavadas, ou seja, semeadas com o plasma.

Tais resultados devem-se provavelmente à ação lítica de imunoglobulinas e outros fatores desconhecidos presentes no plasma de pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Quando o sangue de 20 pacientes era coletado com heparina e mantido 24 horas na temperatura ambiente, a percentagem de tubos positivos era reduzida cerca de 50%. A metodologia usada foi a mesma descrita acima (Chiari *et al.*, 1979).

Os dados obtidos nos nossos estudos de hemocultura estão de acordo com outros, relatados por Mourão & Mello (1975). Após a primeira confirmação dos resultados por Chiari & Dias (1975), algumas modificações técnicas foram introduzidas, como, por exemplo, a coleta de 30ml de sangue em lugar de 10ml (com a finalidade de aumentar a sensibilidade da técnica) e a lavagem das células com meio de cultura LIT, o que anteriormente era feito em solução salina tamponada com fosfato. A adição de LIT após a remoção do plasma ajuda na adaptação dos flagelados à nova via metabólica no meio LIT. Esta modificação não aumenta a positividade das hemoculturas, apenas acresce o número de tubos positivos por paciente, dessa maneira facilitando a detecção de flagelados.

A repetição desse método em diferentes ocasiões ou, ao menos, duas vezes por paciente tem sido recomendada (Cançado & Brener, 1979). A hemocultura, portanto, além de ser aplicada para o diagnóstico parasitológico da doença de Chagas humana, é ferramenta importante para o isolamento de cepas do *T. cruzi* isolado de seres humanos, animais silvestres e domésticos, com a finalidade de caracterizá-las por meio de técnicas bioquímicas ou de biologia molecular como, por exemplo, isoenzimas e endonucleases de restrição, impressões digitais do DNA, reação em cadeia da polimerase (PCR) com iniciadores específicos, amplificação do DNA empregando iniciadores aleatórios (RAPD).

8. Inoculação em Animais

O diagnóstico da doença de Chagas pela inoculação em animal tem sido relatado por diversos autores, utilizando-se principalmente camundongos, (Martinez-Silva *et al.*, 1969) e cobaias (Dias, 1934). Embora até o momento tal método não esteja sendo usado extensivamente para fins de diagnóstico, já tem sido realizado o isolamento de cepas de *T. cruzi* do sangue de pacientes na fase aguda da doença através da inoculação em animais.

9. Cultura Celular *In Vitro*

As técnicas de cultura celular *in vitro* têm sido relatadas com sucesso para o isolamento e passagens sucessivas do *T. cruzi* em laboratório. Martinez-Silva *et al.* (1969) mostraram que essa técnica foi mais efetiva do que a hemocultura e inoculação intracranial de camundongos no isolamento de tripomastigotas do sangue de animais infectados. Todavia, a cultura celular *in vitro* não é aplicada como técnica de rotina para o isolamento do *T. cruzi* de humanos.

10. Comentários

Os resultados obtidos mediante o uso dos testes parasitológicos efetuados em diferentes períodos mostram que há grande diversidade nos padrões de parasitemia dos pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Quando se repete o xenodiagnóstico ou a hemocultura no mesmo paciente duas, três ou mais vezes, são obtidos freqüentemente muitos resultados negativos. No entanto, pequeno número de pacientes apresentam positividade constante no xenodiagnóstico (Cañado & Brener, 1979) e hemocultura (Chiari *et al.*, 1989, Galvão, 1990).

A idade do paciente e a duração da fase crônica da infecção chagásica podem aparentemente afetar a positividade das hemoculturas. É possível relacionar-se a parasitemia detectada na fase aguda aos resultados obtidos com o teste de hemocultura na fase crônica da infecção desses pacientes. Quando o parasito é localizado por métodos diretos na fase aguda da doença, a taxa de positividade das hemoculturas apresenta-se aparentemente maior na fase crônica. Existem várias condições, como o volume de sangue usado, remoção do plasma, meio de cultura adotado, quantidade de insetos utilizados para o xenodiagnóstico, o número de espécies de triatomíneos, sendo que a susceptibilidade desses insetos ao *T. cruzi* mostra-se variável de acordo com a espécie escolhida (Bronfen *et al.*, 1989; Cerisola *et al.*, 1974; Chiari *et al.*, 1989).

Após muitos anos de pesquisas realizadas nesse campo por diferentes autores e métodos, tornou-se possível demonstrar que o limite de positividade dos testes parasitológicos detectam aproximadamente 50% de pacientes na fase crônica da doença de Chagas (Chiari & Brener, 1966 – 42,8%; Schenone *et al.*, 1974 – 49,3%; Mourão & Melo, 1975 – 45%; Chiari & Dias 1975 – 43,7%; Albesa & Eraso, 1983 – 48%; Galvão *et al.*, 1993 – 47%; Bronfen *et al.*, 1989 – 49,2%). Mais recentemente, Jorg & Baez (1993), realizando hemoculturas seriadas, detectaram o parasito em 86% dos pacientes chagásicos crônicos; Luz *et al.* (1994), introduzindo modificações na técnica e também efetuando hemoculturas seriadas, obtiveram 94% de positividade em pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

A confirmação do parasito em 100% dos indivíduos na fase crônica da infecção chagásica pode vir a ser atingida pela introdução de técnicas mais sensíveis. Acreditamos que a biologia molecular suprirá a deficiência dessa tecnologia pelo emprego de sondas de DNA ou kDNA sensíveis e específicas capazes tanto de detectar o DNA de tripomastigotas de *T. cruzi*, quanto a reação em cadeia da polimerase (PCR), assim podendo solucionar muito em breve o problema do diagnóstico parasitológico específico.

O uso simultâneo dos testes de hemocultura e xenodiagnóstico para a doença de Chagas, sugerido por Chiari & Brener (1966), deve ser empregado principalmente quando o sangue for coletado em trabalhos de campo e em áreas onde os pacientes apresentam baixos níveis de parasitos circulantes. Para o xenodiagnóstico é aconselhável adotar mais que uma espécie de triatomíneo, por exemplo, *T. infestans* e *P. megistus* ou *D. maximus*. Em triagens clínicas ou ensaios de drogas, a hemocultura e o xenodiagnóstico devem ser repetidos em diferentes ocasiões no mesmo paciente duas vezes ou mais.

11. Técnicas

a) Meio LIT

O meio de cultura LIT foi inicialmente formulado na década de 60 pelo Dr. R. Yeager e logo adaptado em muitos laboratórios. Desde a publicação, em 1964, do primeiro trabalho do crescimento do *T. cruzi* em LIT por Camargo, este meio axênico tem sido usado com sucesso. Em alguns laboratórios, culturas de *T. cruzi* são mantidas por passagens sucessivas em meio LIT durante quase 20 anos.

b) Composição do meio LIT

Cloreto de sódio (ClNa)	4,0g
Cloreto de potássio (ClK)	0,4g
Fosfato disódico (PO ₄ Na ₂)	8,0g
Glicose	1,0g
Triptose (DIFCO)	5,0g
“Liver infusion broth” (DIFCO)	10,0g
Hemina (Sigma)*	25,0g
Soro**	100,0ml
Água bi-distilada q.s.p.	1000,0ml

* Hemina pode ser dissolvida em trietanolamina ou hidróxido de sódio. Em substituição à hemina é possível usar o lisado de hemoglobina.

** Soro bovino fetal ou bovino pode ser empregado, embora se recomende um pré-teste porque às vezes surgem problemas com algumas partidas de soro.

Preparação do LIT

Todos os componentes do meio devem ser dissolvidos em água e o pH ajustado para 7,2 com ácido clorídrico concentrado (HCl). O meio é filtrado através de membranas EKS-Seitz, sobre pressão negativa, ou através de filtro Millipore, sobre pressão positiva. Antes da filtração, o meio deve ser aquecido por 1 hora na temperatura de 68°C para a inativação do soro. Preferimos não adicionar antibióticos ao meio LIT, mas tanto ampicilina (10mg/ml) quanto penicilina mais estreptomomicina podem ser usados (100.000 Unidades e 100 microgramas, respectivamente, por litro de meio). Após a filtração e a inativação, é possível estocar o meio LIT a 20°C por vários meses.

Solução de WHITE

Bicloreto de mercúrio (Cl ₂ Hg)	0,25g
Cloreto de sódio (ClNa)	6,50g
Ácido clorídrico conc.(HCl)	1,25ml
Etanol (95%)	250,0ml
Água destilada	750,0ml

Referências Bibliográficas

- ALBESA, I. & ERASO, A.J., 1983. Primary isolation of *Trypanosoma cruzi* by hemoculture: influence of glucose concentration. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 32: 963-967.
- AZEVEDO, L.G.R., 1945. *Patogenia da moléstia de Chagas*. 2 Congresso Médico Paulista (São Paulo). Anais pp. 377-384.
- BRONFEN, E.; ROCHA, F.S.A.; MACHADO, G.B.N.; PERILLO, M.M.; ROMANHA, A.J. & CHIARI, E., 1989. Isolamento de amostras do *Trypanosoma cruzi* por xenodiagnóstico e hemocultura de pacientes na fase crônica da doença de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 84: 237-240.
- BRUMPT, E., 1914. O xenodiagnóstico. Aplicação ao diagnóstico de algumas infecções parasitárias e, em particular, à tripanossomose de Chagas. *Anais Paulista de Medicina e Cirurgia*, 3: 97-102.
- CAMARGO, E.P., 1964. Growth and differentiation in *Trypanosoma cruzi*. I. Origin of metacyclic trypanosomes in liquid media. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 6: 93-100.
- CAMARGO, M.E. & TAKEDA, G.K.F., 1979. Diagnóstico de Laboratório. In: *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas* (Z. Brener & Z. Andrade), pp. 175-198, Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan.
- CANÇADO, J.R. & BRENER, Z., 1979. Terapêutica. In: *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas* (Z. Brener & Z. Andrade), pp. 362-422, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.
- CEDILLOS, R.A.; DIMAS, D. & HERNANDEZ, A.Y., 1970. Blood concentration method in the diagnosis of Chagas disease. *Revista Latino Americana de Microbiologia*, 12: 200-203.
- CEDILLOS, R.A.; TORREALBA, J.W.; TONN, R.J.; MOSCA, W. & ORTEGON, A., 1982. El xenodiagnóstico artificial en la enfermedad de Chagas. *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana*, 93: 240-248.
- CERISOLA, J.A.; ROHWEDDER, R.; SEGURA, E.L.; DEL PRADO, C.E.; ALVAREZ, M. & DE MARTINI, G.J.W., 1974. *El xenodiagnóstico*. Instituto Nacional de Diagnóstico e Investigación de la Enfermedad de Chagas "Dr. Mário Fatala Chaben", Buenos Aires.
- CHIARI, E., 1992. Diagnostic tests for Chagas disease. In: *Chagas Disease (American Trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine* (S. Wendel, Z. Brener, M.E. Camargo, A. Rassi), pp. 153-164, São Paulo: Ed ISBT BRAZIL'92.
- CHIARI, E. & BRENER, Z., 1966. Contribuição ao diagnóstico parasitológico da doença de Chagas na sua fase crônica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 134-138.
- CHIARI, E. & DIAS, J.C.P., 1975. Nota sobre uma nova técnica de hemocultura para diagnóstico parasitológico na doença de Chagas na sua fase crônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9: 133-136.
- CHIARI, E.; DIAS, J.C.P.; LANA, M.; CHIARI, C.A., 1989. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22: 19-23.
- Control of Chagas' disease., 1991. Report of a WHO Expert Committee WHO Technical Report Series 811, Geneva.

- DIAS, E., 1934. Estudos sobre *Schizotrypanum cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 28: 1-110.
- FLOCH, H. & TOSQUE, P., 1940. *Un cas de maladie de Chagas en Guyane Française*. Cayenne. Institut Pasteur de la Guyane Française et l'Inini, publ. N 2, 4 p.
- GALVÃO, L.M.C., 1990. *Contribuição ao critério de cura da doença de Chagas humana, após tratamento específico, através de testes sorológicos e parasitológicos*. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.
- GALVÃO, L.M.C.; CANÇADO, J.R.; REZENDE, D.F. & KRETTLI, A.U., 1989. Hemocultures from chronic chagasic patients using EDTA or Heparin as anticoagulants. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 22: 841-843.
- GALVÃO, L.M.C.; NUNES, R.M.B.; CANÇADO, J.R.; BRENER, Z. & KRETTLI, A.U., 1993. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 220-223.
- HOWARD, J.E., 1976. *Clinical aspects of congenital Chagas' disease*. In: (New Approaches in American Trypanosomiasis Research), pp. 212-215, Washington: PAHO Scientific Publication n 318.
- JORG, M.E. & BAEZ, V.J., 1993. Parasitemia en infectados crónicos por *Trypanosoma cruzi*, indeterminados y sintomáticos, evidenciada por hemocultivo. *CM Publicación Médica*, 6: 71-79.
- LANA, M. & CHIARI, C.A., 1986. Caracterização biológica comparativa das cepas Berenice-62 e berenice-78 de *Trypanosoma cruzi* isoladas da mesma paciente em diferentes períodos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 81: 247-253.
- LUZ, Z.M.P.; COUTINHO, M.G.; CANÇADO, J.R. & KRETTLI, A.U., 1994. 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*, 27: 143-148.
- MARTINEZ-SILVA, R.; LOPEZ, U.A.; CÓLON, J.I. & CHIRIBOGA, J., 1969. Isolation of *Trypanosoma cruzi* from blood of acutely and chronically infected mice in tissue culture. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 18: 878-884.
- MILES, M.A., 1979. *Transmission cycles and the heterogeneity of Trypanosoma cruzi*. In: *Biology of Kinetoplastida* (W.H.R. Lumsden & D.A. Evans, Eds.), Academic Press, 2: pp.117-184.
- MINTER-GOEDBLOED, E.; MINTER, D.M. & MARSHALL, J.F. DE C., 1978. Quantitative comparison between xenodiagnosis and hemoculture in detection of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in experimental and natural chronic infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 72: 217-225.
- MOURÃO, O.G. & CHIARI, E., 1975. Comprovação parasitológica na fase crônica da doença de Chagas por hemoculturas seriadas em meio "LIT". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9: 215-219.
- MOURÃO, O.G. & MELLO, O.C., 1975. Hemocultura para o diagnóstico parasitológico na fase crônica da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9: 183-188.
- NEAL, R.A. & MILES, R.A., 1977a. The number of trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* required to infect *Rhodnius prolixus*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 19: 177-181.

- NEAL, R.A. & MILES, R.A., 1977b. The sensitivity of culture methods to detect experimental infections of *Trypanosoma cruzi* and comparison with xenodiagnosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 19: 170-176.
- PEDREIRA DE FREITAS, J.L., 1952. O diagnóstico de Laboratório da moléstia de Chagas. *Revista Clínica de São Paulo*, 28: 1-20.
- PIFANO, F.C., 1954. El diagnóstico parasitológico de la enfermedad de Chagas en fase crónica. Estudio comparativo entre la gota gruesa, el xenodiagnóstico, el hemocultivo y las inoculaciones experimentales en animales sensibles. *Archivos Venezolano de Patología Tropical*, 2: 89-120.
- ROCHA E SILVA, E.O. & AMARAL, D.F., 1971. Sobre o encontro de um parasita do gênero *Blastocrithidia* em exemplares de *T. infestans* criados em colônias de Laboratório. Nota prévia. *Revista Paulista de Medicina*, 78: 92.
- ROHWEDDER, R., 1968. Nuevo método de concentración de hemoparasitas extra-eritrocitários. Método de los silicónes. *Boletín Chileno de Parasitología*, 23: 42-45.
- SALGADO, J.A.; GAREZ, P.N.; OLIVEIRA, C.A. DE & GALIZZI, J., 1962. Revisão clínica atual do primeiro caso humano descrito da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 4: 330-337.
- SAWAYA, M., 1976. *Atlas de citodiagnóstico diferencial hematológico*. São Paulo: Editora Manole Ltda.
- SCHENONE, H.; ALFARO, E.; REYES, H. & TAUCHER, E., 1968. Valor del diagnóstico en la infección chagásica crónica. *Boletín Chileno de Parasitología*, 23: 149-154.
- SCHENONE, H.; ALFARO, E. & ROJAS, A., 1974. Bases y rendimiento del xenodiagnóstico en la infección chagásica humana. *Boletín Chileno de Parasitología*, 29: 24-26.
- SOUSA, O.E. & JOHNSON, C.M., 1973. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* in the Republic of Panamá. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22: 18-23.
- STROUT, R. G., 1962. A method for concentrating hemoflagellates. *Journal Parasitology*, 48: 100.
- WARREN, L.G., 1960. Metabolism of *Schizotrypanum cruzi* Chagas. I. Effect of culture age and substrate concentration on respiratory rate. *Journal Parasitology*, 46: 529-539.
- YAEGER, R.G., 1960. A method of isolating trypanosomes from blood. *Journal Parasitology*, 46: 288.

Alejandro Luquetti Ostermayer
Ana Maria de Castro

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. Diagnóstico Sorológico na fase crônica da doença de Chagas. 2.1. Indicações. 2.2. Técnicas disponíveis. 2.2.1. Testes sorológicos mais utilizados. 2.2.2. Tabela de valores normais e alterados. 2.3. Preparo do paciente. 2.4. Resultados e interpretação. 3. Diagnóstico sorológico na fase aguda da doença. 3.1. Indicações. 3.2. Exames Sorológicos solicitados na fase aguda. 3.3. Resultados da sorologia em fase aguda. 4. Diagnóstico sorológico em diferentes contextos ou situações. 4.1. No consultório – ambulatório. 4.2. Na fase aguda da doença de Chagas. 4.2.1. Transmissão vetorial. 4.2.2. Transmissão transfusional. 4.2.3. Acidente de Laboratório. 4.2.4. Transmissão pela via oral. 4.3. No Banco de Sangue. 4.4. Doador excluído. 4.5. Gestante chagásica. 4.6. Recém-nascido de mãe chagásica e o chagásico congênito. 4.7. Inquéritos soro-epidemiológicos. 4.8. Sorologia como seguimento após tratamento específico. 5. Outras técnicas em fase experimental – Pesquisa. 5.1. Lise mediada por complemento (anticorpos líticos). 5.2. Emprego de antígenos purificados, recombinantes e peptídios sintéticos. 5.3. Utilização de Western Blot. 6. kits disponíveis no Brasil para Diagnóstico Sorológico. 7. Possibilidade de realizar um teste sorológico no consultório. 8. Resumo e conclusões. 9. Laboratórios de referência para sorodiagnóstico no Brasil. 10. Serviços de atendimento ao doador chagásico no Brasil.

1. Introdução

O diagnóstico da doença de Chagas suspeita-se pela epidemiologia e/ou pela clínica e confirma-se pela presença de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*, ou seja, pela sorologia realizada no Laboratório clínico.

O médico experiente, diante de um paciente procedente de região endêmica para tripanossomíase americana e que apresenta cardiopatia e/ou megaeosôfago-megacólon, apenas confirma a etiologia chagásica solicitando os exames sorológicos.

Em outras circunstâncias, o médico recebe um indivíduo que não expõe queixas específicas, porém exhibe o resultado de exame sorológico positivo exigido para admissão em emprego ou por ocasião de doação de sangue.

Os exames laboratoriais indicados para o diagnóstico de doença de Chagas vão depender da fase da doença em que o paciente se encontra: fase aguda ou crônica. Quando suspeitamos de fase aguda, os exames são prioritariamente parasitológicos, pois a parasitemia é, de regra, elevada. Esta fase aguda é, na prática, excepcional, por várias razões: na história natural da doença, a fase aguda é habitualmente oligossintomática ou mesmo assintomática, passando despercebida pelo paciente e pelo médico. Após as eficientes campanhas de combate ao vetor, a incidência de fase aguda no Brasil é muito baixa; o mecanismo de transmissão transfusional, freqüente no passado, tem diminuído nas grandes capitais mediante controle adequado nos Bancos de sangue.

Portanto, hoje em dia, no Brasil, a grande maioria dos pacientes se encontra na fase crônica. Devido à baixa parasitemia desta fase, o diagnóstico laboratorial se restringe aos métodos sorológicos, salvo em situações especiais que serão abordadas posteriormente.

O diagnóstico laboratorial por métodos sorológicos é ainda o mais eficiente, rápido e econômico na prática diária; todavia, existem outros métodos para estabelecer o diagnóstico de etiologia chagásica indicados na fase aguda, na transmissão transfusional ou na congênita. Nestas circunstâncias, o exame parasitológico é mais importante.

Desde que o diagnóstico imunológico se apóia em evidências indiretas da presença do parasito, deduzindo-se que o mesmo existe por detectarmos anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*, o mesmo não está isento de erros ou de problemas de interpretação (falsos positivos e falsos negativos).

O diagnóstico sorológico ou imunológico da doença de Chagas deve ser bem conhecido pelo clínico geral, assim como pelo tropicalista ou infectologista, e foi com o objetivo de auxiliar na interpretação do mesmo que alguns conceitos sobre esta forma de diagnóstico serão ressaltados.

2. Diagnóstico Sorológico na fase crônica da doença

2.1. Indicações da sorologia (quando solicitar?)

O diagnóstico laboratorial por meio de testes sorológicos é solicitado em diferentes circunstâncias:

- a) toda vez que seja necessário estabelecer ou afastar a etiologia chagásica em paciente portador de cardiopatia de etiologia não definida;
- b) em casos de megaesôfago ou de megacólon, que freqüentemente são de etiologia chagásica;
- c) em Bancos de Sangue para evitar a transmissão transfusional;
- d) no exame de gestantes, para controlar a transmissão congênita;
- e) em inquéritos soro-epidemiológicos;
- f) como seguimento de chagásicos tratados.

• Observações:

- a) A presença de anticorpos anti-*T.cruzi* apenas certifica a condição de chagásico. A sorologia, se positiva, não permite afirmar que as alterações clínicas encontradas sejam necessariamente devidas ao parasito. Cabe ao clínico discernir se existe nexos entre a clínica e o resultado laboratorial;
- b) Não há correlação entre anticorpos e nível parasitêmico.

2.2. Técnicas disponíveis (que exames solicitar?)

O clínico deve solicitar ao laboratório testes sorológicos para tripanossomíase americana, os quais devem ser realizados pelo menos por duas técnicas sorológicas diferentes.

2.2.1. Testes Sorológicos mais utilizados

Existem quatro testes básicos recomendados pela Organização Mundial da Saúde, de ampla difusão na América Latina, suficientemente testados em todos os Centros de pesquisa e disponíveis no mercado, que são:

- 1) hemaglutinação indireta (HAI);
- 2) imunofluorescência indireta (IFI);
- 3) teste imunoenzimático (ELISA, por Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay);
- 4) aglutinação direta com 2 mercapto-etanol (AD2ME).

Qualquer combinação destas quatro técnicas fundamentais é aceitável, dependendo dos recursos do Laboratório que vai executá-las, desde que utilize pelo menos duas.

Quanto à Reação de Fixação de Complemento ou Teste de Guerreiro e Machado, trata-se de técnica complexa, confiável apenas quando realizada por laboratório de pesquisa, porém não recomendável no âmbito dos laboratórios de rotina.

Os testes de látex disponíveis no mercado não têm demonstrado até o presente a especificidade e sensibilidade requeridas para o diagnóstico sorológico.

Outras técnicas, como radioimunoensaio, lise dependente de complemento (anticorpos líticos), western blot etc., encontram-se em fase experimental, disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa, assim como o emprego de antígenos purificados, recombinantes e peptídios sintéticos.

As quatro técnicas acima enumeradas podem ser realizadas por qualquer laboratório de rotina, desde que disponha de equipamento adequado. A existência de "kits" comerciais de excelente padrão permite, hoje em dia, a realização de duas técnicas sorológicas (HAI e AD2ME) com um mínimo de equipamento. Para a IFI é necessário dispor de microscópio de imunofluorescência e para a ELISA é necessário um espectrofotômetro. Estas mesmas técnicas têm sido extensivamente testadas em diversos laboratórios e em diferentes países, demonstrando elevado poder de detecção de anticorpos, com sensibilidade e especificidade adequadas, desde que sejam empregadas simultaneamente pelo menos duas delas, seguindo as normas técnicas de praxe (Cura & Wendel, 1994).

2.2.2. Tabela de valores normais e alterados

Cada laboratório deve estabelecer os títulos de anticorpos considerados como não reagentes para a população sadia, assim como o título a partir do qual o teste é considerado positivo, ou seja, pertencente à população infectada. Idealmente deveria

incluir ainda o título considerado duvidoso (limítrofe ou “borderline”). Esse valor pode diferir de um laboratório para outro, dependendo da técnica utilizada, lote de reagente, sistema de leitura etc.

A seguir serão referidos os valores considerados como próprios da população normal (negativos), os duvidosos e aqueles característicos da população infectada (positivos) para cada técnica. Esse é o critério adotado no Laboratório de Pesquisa da doença de Chagas, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. Tais valores foram obtidos a partir de curvas de resultados de soros de indivíduos normais e de chagásicos com exame parasitológico positivo.

Menos de 5% da população normal pode apresentar, por uma das técnicas, títulos duvidosos. Em geral, esses soros mostram-se com títulos negativos por uma segunda ou terceira técnica efetuada com o mesmo soro. No mesmo sentido, alguns indivíduos infectados (chagásicos) podem exibir título duvidoso em uma das técnicas. Ao realizar uma segunda técnica, esses mesmos soros revelam títulos considerados positivos.

Hemaglutinação Indireta e Aglutinação Direta com 2ME:

- população normal: $< 1/2 - 1/2 - 1/4$
- títulos duvidosos: $1/8 - 1/16$
- títulos pertencentes à maioria (>95%) da população chagásica: $1/32 - 1/64$ e maiores.

Imunofluorescência Indireta:

- população não afetada: $< 1/10 - 1/10$
- títulos duvidosos: $1/20 - 1/40$
- títulos na população chagásica: $1/80 - 1/160$ ou maiores.

Elisa (Teste Imunoenzimático)

Em cada teste são colocados vários soros negativos e positivos, em ordem crescente. A partir dos resultados obtidos é construída uma curva (em densidade óptica) e alcançado um valor limiar. O resultado (densidade óptica) de cada soro é dividido pelo valor limiar de reatividade. Se menor, o resultado será inferior a 1,0 e considerado negativo.

- normais: 0,1 até 0,8
- duvidosos: 0,9 a 1,1
- positivos: 1,2 ou superiores. Em geral são atingidos valores entre 1,8 e 2,5 (densidade óptica acima do valor limiar obtido).

2.3. Preparo do paciente

Por vezes, o paciente pede ao médico informações em relação ao exame solicitado. O exame deve ser realizado em jejum de pelo menos 6-8 horas, para evitar a presença de lipídios no soro (soro turvo) que, por vezes, dificulta a leitura dos testes. Em geral colhem-se 5,0 ml de sangue em tubo ou frasco, de preferência estéril, sem anticoagulante. Após retração do coágulo e centrifugação (ou decantação) o soro estará em condições de ser utilizado. Nas técnicas mencionadas são necessários apenas 10 a 20 μ l de soro (0,02 ml) por teste.

2.4. Resultados dos Exames Sorológicos e interpretação

O Laboratório deve fornecer uma tabela com os valores normais para cada técnica adotada, como já descrito, permitindo ao médico analisar melhor os resultados obtidos.

Os resultados devem ser expressos em título para cada reação. O título é a maior diluição do soro que permite evidenciar uma reação positiva. Assim, quando o soro é diluído 1/2 (uma parte de soro e uma parte de diluente), a maioria dos soros normais pode ser positiva, sem demonstrar que existem, de fato, anticorpos específicos contra o *T. cruzi*.

Na medida que continuamos diluindo o soro, apenas os portadores de doença apresentam positividade. Se o soro analisado é positivo em diluições 1/20 ou maiores, de acordo com a técnica utilizada, as chances desse soro pertencer à população não infectada são cada vez menores; assim, pode-se deduzir que o diagnóstico sorológico é sempre de probabilidade e não de certeza, como nos exames parasitológicos.

Porém, quando o soro analisado se mostra positivo em diluições muito elevadas (títulos de 1/100 ou maiores), as chances de tratar-se de soro sem anticorpos anti-*T. cruzi* são cada vez menores. Se este título elevado é comprovado por meio de duas técnicas diferentes, as chances de equívoco são praticamente inexistentes. Por esta razão, a OMS recomenda a realização de pelo menos duas técnicas diferentes com cada soro.

Os resultados obtidos por duas técnicas podem ser congruentes ou incongruentes. Na maioria dos casos, ambos os testes fornecem resultados congruentes, sejam ambos negativos ou ambos positivos. Quando são incongruentes, devemos executar uma terceira técnica ou repetir as reações ou, ainda, solicitar do Laboratório a coleta de nova amostra de sangue do paciente.

Como exemplos de resultado:

positivo: HAI 1/128 – IFI 1/640

negativo: HAI 1/2 – IFI <20

incongruente: HAI 1/4 – IFI 1/160

Em regiões onde existe leishmaniose (tegumentar ou visceral) e doença de Chagas, podemos encontrar pacientes com soros com títulos relativamente baixos de

anticorpos anti-*T.cruzi*, fenômeno chamado de reação cruzada. Por vezes torna-se difícil a distinção entre um chagásico ou um portador de leishmaniose. Nesses casos pode ser indicada a realização de técnicas especiais, mencionadas a seguir, em laboratórios de referência.

3. Diagnóstico Sorológico na fase aguda da doença de Chagas

Como já esclarecido, na suspeita de fase aguda da doença deve-se dar preferência aos exames parasitológicos (vide Capítulo correspondente) com os quais é possível estabelecer o diagnóstico na maioria dos casos.

Quando existe suspeita clínica de fase aguda, e estes exames, por diversas razões, resultam negativos, podemos solicitar exames sorológicos cuja negatividade não permite afastar o diagnóstico, porém, em caso positivo, possibilita que se insista na realização de exames parasitológicos.

O achado de exames sorológicos negativos durante a fase aguda é comum a outras doenças. Por um lado, a resposta imune tem um tempo de latência para o seu início, após a entrada do agente causal. Assim, a presença de anticorpos nos primeiros dias de doença não está assegurada. Por outro lado, os pacientes infectados podem ter alterações imunológicas que não permitem uma resposta de anticorpos, por exemplo, em imunodeficientes submetidos a uma transfusão de hemoderivados contendo o parasito. Além disso, os anticorpos gerados durante a fase aguda são da classe IgM, e os da classe IgG têm pouca afinidade no início, razão pela qual os resultados se apresentam negativos ou duvidosos nas primeiras semanas de doença.

3.1. Indicações para solicitar Testes Sorológicos na fase aguda

Em caso de negatividade dos exames parasitológicos devemos solicitar exames sorológicos nas seguintes situações:

- a) Paciente de região endêmica, com clínica compatível, por exemplo, edema bipalpebral de mais de cinco dias de evolução (sinal de Romana) e febre;
- b) Paciente submetido a transfusão de sangue ou de hemoderivados, que persiste com febre não justificável pela doença que originou a indicação da transfusão;
- c) Recém-nascido ou lactente de mãe chagásica;
- d) Suspeita de acidente de Laboratório em indivíduo que trabalha com parasitos, animais infectados ou triatomíneos infectados com o *T.cruzi*.

3.2. Exames Sorológicos solicitados na fase aguda

Existem duas técnicas que podem ser solicitadas:

- a) IFI (imunofluorescência indireta) com pesquisa de anticorpos da classe IgM anti-*T.cruzi*. O Laboratório deverá ter o reagente (anti-imunoglobulina M humana conjugada a isotiocianato de fluoresceína), além do microscópio para leitura de fluorescência, sem o qual é impossível realizar esta técnica;

b) AD+AD2ME (aglutinação direta sem e com 2 mercapto-etanol).

O estudo do soro neste sistema (com 12 diluições do soro sem 2ME e mais 12 diluições com 2ME) permite observar uma redução drástica na titulação do soro quando o 2ME é utilizado, se existirem de fato anticorpos da classe IgM.

3.3. Resultados da Sorologia em fase aguda

Ressaltamos mais uma vez que a sorologia na fase aguda é apenas um complemento dos exames parasitológicos, cuja negatividade não permite excluir que o paciente se encontre na fase aguda. Havendo suspeita ou dúvida, aconselha-se a repetição do exame sorológico entre 30 e 60 dias, quando a “viragem” do resultado é esperada em caso de infecção chagásica.

Para IFI IgM, considera-se resultado positivo todo título de 1/5 ou maior. Esta reação pode ser positiva em presença de fator reumatóide no soro. Neste caso, o laboratório deverá absorver o soro com reagentes adequados (RF Absorbant R) para evitar uma falsa reação positiva;

Para AD/AD2ME, considera-se positivo o teste quando o título do soro tratado com 2ME cai pelo menos 4 diluições da obtida pela AD. Exemplo:

agudo : AD 1/256 AD2ME 1/8

normal: AD 1/8 AD2ME 1/4

crônico: AD 1/512 AD2ME 1/512

4. O Diagnóstico Sorológico em diferentes contextos

Diferentes técnicos na área da Saúde podem estar envolvidos com o diagnóstico sorológico da doença de Chagas. Na prática existem situações diferenciadas que podem requerer condutas adequadas. Em Banco de Sangue, por exemplo, a preocupação é com a qualidade do sangue a ser transfundido, sendo secundário se o doador é realmente chagásico ou não. Este doador será encaminhado a outro Serviço para maior esclarecimento. Caberá ao médico esta confirmação, assim como a condução do caso.

Falsas reações positivas criam receio, com a possibilidade de instalar-se a “neurose chagásica” em doador que pode na verdade não ser chagásico. Cabe ao clínico não só resolver a situação criada, como tranquilizar o paciente.

Analisaremos brevemente algumas das situações mais frequentes e a conduta recomendada.

4.1. A Sorologia no consultório – Ambulatório

Esta situação é a mais freqüente. O paciente consulta por queixas diversas e o médico solicita sorologia para tripanossomíase americana com base nos antecedentes epidemiológicos e/ou nos achados clínicos e paraclínicos. Existem alterações eletrocardiográficas sugestivas de cardiopatia chagásica, tais como bloqueio completo

de ramo direito ou hemibloqueio anterior esquerdo. O médico faz o pedido de sorologia para confirmar ou excluir a etiologia chagásica. Em geral, duas técnicas são suficientes no caso de resultado congruente positivo ou negativo para ambas. Títulos iguais ou maiores de 1/64 na HAI e de 1/640 na IFI, indicam etiologia chagásica com certeza. No caso de resultado incongruente – uma técnica positiva e uma negativa –, o médico deverá entrar em contato com o laboratório para discutir a necessidade de repetir ambas as técnicas ou de efetuar uma terceira. Pode também solicitar a coleta de novo material do paciente.

Caso as dúvidas persistam, pode-se recorrer a outro laboratório ou procurar um de referência (vide lista no final do capítulo). É importante ter a certeza do diagnóstico para então comunicar ao paciente. Seria erro grave rotular um paciente como chagásico com base apenas em resultados sorológicos pouco confiáveis.

Se o médico, usando bom senso, chega à conclusão de que o paciente é chagásico, deve ainda saber informar este fato ao interessado. Existem casos em que a comunicação de um diagnóstico desta natureza pode criar no paciente uma “neurose chagásica”, a qual pode ser mais prejudicial que a evolução benigna observada na forma indeterminada. Às vezes, esclarecendo que a infecção carece de gravidade no caso em questão, é possível chegar a um consenso sem provocar apreensão no doente.

Em outra abordagem, na ausência de manifestações clínicas, o médico pode solicitar um eletrocardiograma, sem comunicar ainda o resultado da sorologia. Em caso de normalidade deste exame, face ao excelente prognóstico do chagásico nestas circunstâncias, o resultado da sorologia pode ser omitido, solicitando-se apenas controle anual. Cabe ao médico assistente decidir a melhor conduta para cada caso em particular.

4.2. A sorologia na fase aguda da doença

4.2.1. Por transmissão vetorial

Se existe suspeita clínica (febre em região de elevada endemicidade, porta de entrada) devem ser solicitados os exames parasitológicos. Em caso de negatividade dos mesmos, pode ser feito o pedido da pesquisa de anticorpos da classe IgM anti-*T.cruzi*. Se for positiva (títulos acima de 1/5), deve-se insistir no exame direto. O interesse do diagnóstico radica-se no tratamento precoce com drogas tripanocidas, quando as chances de cura parasitológica e negatificação sorológica da doença são acima de 60%.

4.2.2. Na suspeita de transmissão transfusional

Deve-se suspeitar de todo caso de transfusão de hemoderivados em que o paciente apresente febre de origem não definida semanas após a transfusão. O antecedente transfusional pode ter ocorrido vários meses antes. Além das manifestações decorrentes da doença de Chagas, poderemos ter as da doença que motivou a transfusão.

Assim como na fase aguda por transmissão vetorial, a pesquisa do parasito deve ter prioridade. Em caso negativo, pode ser solicitada a pesquisa de anticorpos IgM anti-*T.cruzi*.

4.2.3. Na suspeita de acidente de Laboratório

Em geral, o acidente ocorre em laboratórios especializados que trabalham ora com cultivos de *T.cruzi*, ora com triatomíneos ou animais contaminados. Se o material era infectante e houve entrada do mesmo no organismo, existe consenso de que o paciente deve ser tratado imediatamente com drogas tripanocidas (Benznidazol), sem aguardar exames parasitológicos nem sorológicos.

4.2.4. Na transmissão por via oral

Embora pouco freqüente e não bem documentado, este mecanismo de transmissão tem sido encontrado em alguns surtos, em regiões não endêmicas, como ocorreu no Brasil em uma Escola em Teotônia, RS, e após um churrasco em Catolé do Rocha, PB. Em ambos os episódios houve elevado número de pessoas infectadas com a fase aguda da doença e óbitos decorrentes da demora no diagnóstico. Como em todo caso de fase aguda, o parasito deve ser procurado. Os exames sorológicos estariam limitados à pesquisa de IgM pela reação de IFI.

4.3. A Sorologia no Banco de Sangue

O interesse principal do hemoterapeuta é o de oferecer sangue de boa qualidade. Em relação à doença de Chagas, o sangue deverá estar isento de *T.cruzi*. Para atingir seu objetivo, todo doador é submetido a uma bateria de testes sorológicos, entre os quais se encontra a sorologia para *T.americana*. Para maior segurança nos Bancos de Sangue (BS), o título considerado ponto de corte entre a população normal e a infectada é menor, de tal forma que há uma série de doadores com resultados limítrofes. Em caso de dúvida, o sangue é rejeitado por medida de segurança, não significando com isso que o doador seja efetivamente chagásico. O doador é, em geral, encaminhado para o Serviço Único de Saúde (SUS), para aprofundamento dos exames e, por fim, saber se é realmente chagásico ou não.

4.4. O doador excluído

Uma vez que o doador foi rejeitado por reações sorológicas positivas ou duvidosas, o Banco de Sangue deve comunicar o resultado ao interessado e encaminhá-lo ao médico. Compete a este verificar se realmente o indivíduo é chagásico ou não. Para isto, após adequado exame clínico, devem ser solicitados novos testes sorológicos, por duas ou, de preferência, três técnicas sorológicas. Em caso de confirmação, o clínico procederá à avaliação cardiológica pelo eletrocardiograma. No caso mais freqüente, de normalidade do ECG, o paciente deve ser tranquilizado quanto ao seu prognóstico favorável, bem como alertado para a importância do seguimento em

intervalos anuais. Dependendo do Banco de Sangue, cerca de 20% dos doadores rejeitados por sorologia duvidosa ou supostamente positiva não são realmente chagásicos.

Nas principais cidades do Brasil, já existem Centros de Atenção ao Doador Chagásico, constituídos por equipes multidisciplinares – médico, enfermeira, assistente social e psicólogo – que verificam a condição de chagásico ou não, e encaminham eventualmente o paciente para serviços especializados (Ver lista no final do capítulo).

4.5. Gestante Chagásica

Em regiões endêmicas ou em gestantes procedentes das mesmas cabe ao obstetra solicitar exames sorológicos para Tripanossomíase Americana no pré-natal. Em caso de sorologia positiva, o médico deve afastar a transmissão congênita no recém-nascido. Para isto, solicitará a pesquisa de *T.cruzi* no sangue do cordão umbilical. A transmissão congênita não é freqüente (5 a 10% das gestantes chagásicas), porém, uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento tripanocida imediato do recém-nascido permite os mais elevados índices de cura tanto parasitológica como sorológica.

4.6. Recém-nascido de mãe chagásica e doença de Chagas congênita

Para proceder à investigação da transmissão congênita, devemos partir de exames sorológicos de confirmação da condição chagásica da mãe, ou seja, pelo menos a existência de duas reações positivas. Com freqüência deparamo-nos com solicitações de exames de recém-nascidos com suspeita de transmissão congênita não confirmada pelo laboratório. Ao realizar os testes sorológicos na mãe, percebemos que os mesmos são negativos.

O pediatra deverá solicitar os exames parasitológicos no sangue do recém-nascido de mãe comprovadamente chagásica já nos primeiros dias de vida. Em múltiparas, a inexistência de transmissão congênita em filhos maiores não é garantia de ausência de transmissão posterior. Embora possa haver elementos clínicos de suspeita de transmissão congênita (baixo peso, hepatomegalia etc.), existem evidências claras de transmissão congênita silenciosa. Em caso de exame parasitológico negativo, a pesquisa de anticorpos da classe IgM anti-*T.cruzi* no soro da criança permitirá confirmar a suspeita clínica e realizar a nova pesquisa do parasito.

Mesmo com exames parasitológicos negativos e ausência de IgM, recomenda-se solicitar a sorologia convencional (IgG) em todo lactente de mãe comprovadamente chagásica aos seis meses de idade, quando não mais existem anticorpos transferidos pela mãe. Em caso de sorologia positiva em títulos diagnósticos, aos 6 meses de idade cabe o tratamento específico do lactente.

A responsabilidade do médico aumenta nos casos de transmissão congênita não diagnosticada, face à excelente resposta terapêutica dos lactentes:

4.7. Inquéritos soro-epidemiológicos

Para estabelecer a prevalência da doença de Chagas em determinada região ou população (escolas, áreas urbanas etc.) o epidemiologista usa a sorologia

geralmente pela coleta de uma gota de sangue do dedo, estocando-a em papel de filtro.

Esta metodologia permite realizar inquéritos de grandes proporções, em curto intervalo de tempo. As quatro técnicas mencionadas podem ser utilizadas com o eluato do papel de filtro. Para estabelecer a eficácia da borrifação, esta metodologia está sendo adotada também em escolares e crianças nascidas após a aplicação do inseticida.

4.8. Sorologia como seguimento de pacientes submetidos a tratamento específico

Os testes sorológicos são empregados na avaliação de cura terapêutica em pacientes tratados com drogas tripanocidas (Benznidazol R*, vide capítulo de Tratamento Específico). Para fins comparativos, o médico deve conservar amostras de soro do paciente antes do início do tratamento. Devido à baixa parasitemia, habitual na fase crônica da doença, os testes parasitológicos não apresentam a necessária sensibilidade que é observada com os testes sorológicos, pelo que estes são necessários na avaliação de cura.

Quando o tratamento é eficaz, além da negatividade do xenodiagnóstico e/ou hemocultura seriados, observa-se queda progressiva no título de anticorpos anti-*T.cruzi*.

Devemos destacar que esta diminuição nos títulos processa-se em razão inversa ao tempo de doença: nos recém-nascidos ocorre após vários meses; nos pacientes tratados durante a fase aguda observa-se em geral após 1 a 5 anos; nas crianças em idade escolar, após 3 a 10 anos; e nos adultos tratados na fase crônica, os títulos descem após décadas de seguimento. Além das técnicas convencionais, existem outras reações como a lise mediada por complemento, a pesquisa de anticorpos contra antígenos recombinantes e a amplificação de partículas parasitárias (segmentos de K-DNA) através de PCR (Polymerase Chain Reaction).

O tratamento e seguimento de pacientes tratados durante a fase crônica é realizado em geral por médicos especializados em vista das reações colaterais das drogas em adultos, assim como pelo longo seguimento necessário.

Já o tratamento precoce da doença de Chagas adquirida por transmissão congênita no lactente ou na fase aguda, tanto por mecanismo vetorial, como por transfusão de sangue ou por outros mecanismos (oral, acidental), pode ser realizado por médico não especialista, em face da boa tolerância à medicação em tais casos, assim como da eficácia terapêutica comprovada do benznidazol nestas circunstâncias.

5. Outras Técnicas em fase experimental – Pesquisa

5.1. Lise Mediada por complemento (Anticorpos Líticos)

Esta técnica tem sido preconizada como teste para verificação de cura em pacientes tratados durante a fase crônica. A viragem sorológica seria mais precoce do que com os testes utilizados na sorologia convencional. Consiste basicamente na detecção de anticorpos líticos, evidentes apenas nos chagásicos que apresentam parasitos vivos. O soro do paciente é incubado com parasitos vivos na presença de com-

plemento e observa-se a capacidade do soro de destruir os tripanossomos. Trata-se de técnica de difícil execução em laboratórios de rotina por usar parasitos vivos. Após o isolamento do antígeno responsável, poderemos contar com esta técnica em placas para ELISA, facilitando assim o seu emprego no futuro.

5.2. Emprego de antígenos purificados, recombinantes e peptídios sintéticos

Existem diferentes antígenos purificados, de diversos pesos moleculares, com elevada sensibilidade e especificidade, porém ainda não disponíveis no mercado. Também foram ensaiados em variados estudos mais de 20 antígenos recombinantes (obtidos por engenharia genética), alguns dos quais com bom desempenho.

Os peptídios sintetizados até o presente têm demonstrado desempenho menor, porém é possível que em futuro próximo tenhamos alguns satisfatórios. Observa-se que, na medida que purificamos os antígenos e trabalhamos com moléculas de menor tamanho, a especificidade diminui, ou seja, que nem todos os chagásicos apresentam anticorpos contra todos os antígenos presentes. Uma alternativa já em andamento consiste em testar as respostas para mais de um recombinante, com o qual são acrescentadas as possibilidades de acerto. Outro problema se refere aos custos, que no geral aumentam em relação às novas tecnologias, nem sempre aplicáveis nos países latino-americanos. Recentemente, o emprego de quimioluminescência como método de leitura de placas sensibilizadas com antígeno purificado tem aportado resultados promissores.

5.3. Utilização de Western Blot

Consiste em síntese na eletroforese do parasito, que é colocado em contato com o soro do paciente. A existência de determinadas bandas de reação (antígeno/anticorpo) permite identificar os pacientes chagásicos. A técnica é laboriosa e de custo elevado, no momento indicada apenas em laboratórios de pesquisa.

6. Kits disponíveis no Brasil para Diagnóstico Sorológico

Existem hoje em dia vários kits e reagentes confiáveis, elaborados por diferentes laboratórios, com custos distintos.

Diversas empresas produzem kits para hemaglutinação indireta, que é a técnica de mais fácil execução. Também podem ser adquiridos reagentes para IFI: lâminas com parasitos fixados e conjugados de boa qualidade, assim como os tampões necessários.

Outras empresas produzem kits para a técnica de ELISA, embora com custos bem mais elevados, só se justificando seu emprego em grandes laboratórios e bancos de sangue que processam centenas de amostras por dia; em geral o aparelho leitor é obtido por empréstimo em regime de comodato.

Em outros países estão sendo comercializados kits para Western Blot e para antígenos recombinantes.

7. Possibilidade de realizar Teste Sorológico no Consultório

Seria possível para o médico prático ou técnico em saúde, no interior, fazer reações sorológicas fora do laboratório? A resposta é sim, pelo menos com a técnica de HAI, exequível mesmo sem laboratório formalmente equipado.

Para isto é suficiente adquirir um kit – existem minikits, com uma placa apenas, de custo reduzido. Em uma caixa estão contidos todos os reagentes exigidos, que são basicamente uma placa com 96 orifícios, um frasco com diluente e gotejadores para colocar o soro do paciente nos orifícios. É suficiente seguir as instruções do manual. Para coleta do sangue e extração do soro, não é necessário possuir centrífuga. Após a coagulação do sangue, o soro pode ser transferido para tubo de ensaio limpo, deixando-se sedimentar as hemácias, o que ocorre após uma hora. A leitura é feita após 1-2 horas, olhando-se a placa pelo fundo, contra a luz. É possível, ainda, testar apenas um soro por dia. Seria desejável o treinamento do técnico em laboratório de rotina, o que pode ser feito em uma manhã.

8. Resumo e conclusões

A sorologia na doença de Chagas permite confirmar a etiologia chagásica de forma eficiente, rápida e econômica durante a fase crônica. A mesma é utilizada em diferentes circunstâncias, entre as quais as mais freqüentes são a confirmação de pacientes e a exclusão de doadores de sangue. Existem quatro técnicas sorológicas que permitem firmar o diagnóstico na maioria dos casos, desde que sejam empregadas pelo menos duas simultaneamente. Títulos elevados em dois testes sorológicos indicam sorologia reagente, porém o clínico deve empregar o bom senso para a interpretação dos resultados. O diagnóstico clínico da doença de Chagas deve ser apoiado em dados epidemiológicos e clínicos, bem como nos exames complementares. A sorologia apenas confirma ou exclui a etiologia. Perante suspeita de fase aguda – seja por mecanismo vetorial, transfusional ou outros – deve ser priorizada a pesquisa do parasito e só secundariamente a procura de anticorpos da classe IgM. É preciso que o diagnóstico de fase aguda ou de transmissão congênita seja seguido do tratamento etiológico. Nas principais capitais do Brasil há serviços de atendimento ao doador chagásico e laboratórios de referência que podem ser consultados em caso de dúvida relacionada a resultados sorológicos.

Endereços de duas Empresas cujos reagentes foram já extensivamente testados em vários Laboratórios de referência, no Brasil.

- Kit para hemaglutinação “Biochagas” (R), e Kit para IFI [antígeno Imuno Cruzi (R), Fluoline G(R) e Biolâminas(R)], Biolab Diagnóstica S.A., Estrada do Mapuá, 491, CEP 22710.261, Jacarepaguá, RJ, fax (021) 445.5454;
- Kit para hemaglutinação “Chagas HAI” (R), Empresa Imunoserum Ltda., Rua Lacedemonia, 85, Campo Belo, SP, CEP 04634-020, fax (011) 533.8251.

9. Laboratórios de referência para sorodiagnóstico no Brasil

- SÃO PAULO: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Laboratório de Soroepidemiologia, Dr. Antônio Walter Ferreira;
- BELO HORIZONTE: Fundação Ezequiel Dias, Dra. Eliana Furtado Moreira;
- GOIÂNIA: Lab. Chagas, Hospital das Clínicas, Praça Universitária s/n, Goiânia.

10. Serviços de atendimento ao doador chagásico no Brasil

- BELO HORIZONTE, Hospital das Clínicas, UFMG, Dra. Eliane Dias Gontijo;
- UBERABA, MG, Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Prof. Aloisio R. Prata;
- CAMPINAS, Hospital das Clínicas, GEDOCH, Universidade de Campinas, Dra. Maria Helena Guariento;
- GOIÂNIA, Hospital das Clínicas, Serviço de Atendimento ao Doador Chagásico, Laboratório de Chagas, Dr. Alejandro Luquetti;
- RECIFE, Ambulatório de Doença de Chagas, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Dr. Wilson de Oliveira Júnior;
- SÃO PAULO, Serviço de Atenção ao Chagásico, Hospital das Clínicas, Dra. Maria Aparecida Shikanai Yasuda e Vicente Amato Neto;
- RIBEIRÃO PRETO, SP, Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Bairro Monte Alegre;
- SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP, Instituto do Coração, Dr. Adalberto Lorga;
- PORTO ALEGRE, Instituto de Cardiologia, Dr. Izeu Gus;
- RIO DE JANEIRO, Instituto Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, Manguinhos, Departamento de Medicina Tropical ou Hospital Evandro Chagas, Drs. José Rodrigues Coura e José Borges Pereira.
- LONDRINA-PR, Contato através do Dr. José Silveira Baldy. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Londrina;
- CAMPO GRANDE-MS; Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da UFMS. Prof. Dr. José Ivan Albuquerque de Aguiar, Campo Grande-MS.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Emérito Dr. Joffre Marcondes de Rezende pela revisão do texto. Também agradecem aos Drs. Anís Rassi, Hélio Moreira e Ênio Chaves de Oliveira pelo constante apoio e encaminhamento de pacientes.

Referências Bibliográficas

- CAMARGO M.E. & TAKEDA G.K.F., 1979. *Diagnóstico de Laboratório*. In: *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, Ed. Brener Z. & Anderade Z. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- CURA E. & WENDEL S., 1994. *Manual de Procedimientos de control de calidad para los laboratorios de serología de los Bancos de Sangre*. Ed. Organización Panamericana de la Salud, Washington. Documento PAHO/HPC/HCT/94.21.
- GONTIJO E.C.D., 1989 *Doença de Chagas transfusional na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínico-epidemiológicos e a questão institucional*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (179 p.).
- FERREIRA A.W., 1992. *Tests for Chagas disease serodiagnosis: A review*. In: *Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine*. Ed. Wendel S., Brener Z, Camargo M.E. & Rassi A., ISBT, São Paulo.
- LUQUETTI A.O., 1990. Use of *Trypanosoma cruzi* defined proteins for diagnosis. Multicentre trial. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85: 497.
- SEGURA E.L., 1982. *Diagnóstico de Laboratório de la Enfermedad de Chagas*. Instituto Nacional de Diagnóstico e Investigación de la Enfermedad de Chagas, "Dr. Mario Fatała Chaben", Ministério de Salud Pública y Medio Ambiente.
- WHO, 1991. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series Nr.811, World Health Organization, Geneva.

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Confirmação do Diagnóstico Etiológico. 3.Definição da Forma Clínica. 4.Extensão das lesões e correlação com a Sintomatologia. 5.Prognóstico. 6.Tratamento Específico. 7.Tratamento Sintomático e Cuidados Gerais.

1. Introdução

Para atender bem o paciente infectado pelo *Trypanosoma cruzi*, o médico necessita conhecer a doença e saber também suas limitações. A maioria dos doentes deve ser cuidada pelos clínicos gerais, aos quais compete, como acentuou Dias (1994), confirmar o diagnóstico, definir a forma clínica, conhecer o grau do dano, considerar o prognóstico e decidir sobre o tratamento específico e sintomático e a respeito do tipo de atividade do paciente. Ao clínico geral compete saber em que momento necessita do auxílio dos diferentes especialistas. Tanto aquele como estes, no atendimento dos doentes, precisam discernir frente aos diferentes procedimentos a serem adotados, quais os que ainda significam somente pesquisa e quais os que podem ser incorporados como benefícios para os pacientes. Ambas situações são válidas, mas os modos de implementá-las diferem.

2. Confirmação do Diagnóstico Etiológico

O primeiro problema do clínico ao atender um paciente chagásico é confirmar o diagnóstico. As implicações de um diagnóstico podem ser de tal ordem que justifiquem toda prudência. Para isto são importantes as informações epidemiológicas, os antecedentes pessoais, o quadro clínico e os exames complementares, principalmente os que darão o diagnóstico de certeza. Na fase aguda, quase sempre é imprescindível o encontro do parasito, comumente pelo exame direto do sangue periférico. Na fase crônica, isto é possível em cerca de 60% dos indivíduos, quando são usados procedimentos admitidos geralmente em pesquisas. Assim sendo, a tentativa de isolar o *T.cruzi* nos pacientes crônicos não necessita ser procedimento de rotina. Ademais, xenodiagnósticos ou hemoculturas são feitos em poucos locais.

Na grande maioria das vezes, o elemento mais útil para a confirmação do diagnóstico etiológico é o exame sorológico. Uma pequena percentagem de indivíduos com doença de Chagas comprovada têm sorologia negativa, variável conforme o laboratório que executa o exame. Outros soros mostram falsas reações positivas. A discrepância dos resultados torna-se mais evidente quanto maior for a variedade de reações sorológicas executadas e de laboratórios envolvidos. Na prática é conveniente realizar pelo menos duas reações sorológicas entre as quatro técnicas mais reco-

mentadas (imunofluorescência, hemaglutinação indireta, fixação de complemento ou Elisa) e, se necessário, repeti-las em diferente laboratório.

3. Definição da Forma Clínica

Após a confirmação do diagnóstico, o médico tem de conhecer a situação clínica do seu paciente, lembrando-se que o *Trypanosoma cruzi* acomete habitualmente o coração, o aparelho digestivo e o sistema nervoso. Do ponto de vista prático é necessário saber em que fase está a doença e qual sua forma clínica.

Com os êxitos dos programas de controle dos triatomíneos nos domicílios e a melhoria da qualidade dos sangues transfundidos cada vez torna-se mais raro, no Brasil, o encontro de doentes na fase aguda. Mas, um ou outro caso continuará aparecendo, havendo inclusive a possibilidade de pequenas epidemias, como já ocorreu no Rio Grande do Sul, Paraíba e Bahia. Casos agudos ocasionais podem surgir em áreas não sujeitas aos expurgos domiciliares, como na Amazônia (Coura *et al.*, 1995), ou devido a transmissão congênita, ou a transplante de órgãos. Conforme as circunstâncias, pacientes com febre sem explicação, taquicardia, micropoliadenia, esplenomegalia e acentuada linfocitose devem ser suspeitos. Nesta fase, mais de 90% dos pacientes desenvolvem sintomatologia discreta ou são inaparentes (Teixeira, 1977).

O problema maior são os cerca de dois a três milhões de pacientes crônicos ainda existentes. O perfil epidemiológico destes doentes mostra que a maioria tem idade superior a 15 anos (em média, 38 anos), é de origem rural, vive na periferia das cidades, tem baixo nível cultural, sendo que 70% dedicam-se a atividades braçais (Gontijo *et al.*, 1996). Cerca da metade ainda é portadora da forma indeterminada, 20-30% apresentam cardiopatia leve e 15-20% formas digestivas, e cerca de 5%, cardiopatia grave ou mega acentuado. Esta população irá envelhecendo e não deverá ser substituída por outros chagásicos. Certa percentagem necessitará de cuidados médicos em alguma época da sua vida; cerca de 95% do atendimento deverá ser feito por um clínico geral.

A doença de Chagas será diagnosticada quando o paciente procurar cuidados médicos por alguma razão, não necessariamente devido à sintomatologia da doença de Chagas, ou ao realizar exame sorológico, eletrocardiográfico ou radiológico por qualquer circunstância. Habitualmente, o médico é consultado pelos seguintes motivos: sorologia positiva, eletrocardiograma anormal, dispnéia ou outros sintomas de insuficiência cardíaca, perda de consciência ou outras manifestações de redução do débito cardíaco, disfagia ou obstipação prolongada.

Nesta oportunidade, depois de feito o diagnóstico etiológico, competirá ao clínico estabelecer a forma clínica da doença. Isto será feito habitualmente através do exame clínico, completado pelo eletrocardiograma convencional, teleradiografia do tórax, exame radiológico do esôfago e do intestino grosso. Se estes exames estiverem normais, o indivíduo será considerado portador da forma indeterminada. É muito importante o diagnóstico desta forma clínica, pelo seu bom prognóstico (II Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, 1986). O eletrocardiograma e a radiografia do coração são imprescindíveis, como rotina, nos indivíduos infectados

pelo *T.cruzi*. O exame radiológico do esôfago é conveniente e, se possível, também o exame radiológico do cólon, após clister opaco ou, ao menos, a radiografia simples do abdômen.

A não ser com finalidade de pesquisa ou somente em circunstâncias especiais, não é necessário submeter os doentes na forma indeterminada a exames mais sofisticados, como prova de esforço, eletrocardiografia dinâmica e muito menos a métodos invasivos. Nem todos os autores, principalmente cardiologistas, pensam da mesma maneira. Storino (1994) sugere que qualquer paciente com sorologia positiva deveria realizar amplo estudo, usando-se métodos não invasivos, ficando os métodos invasivos para situações especiais.

A alteração do eletrocardiograma indicará que o paciente é um cardiopata. Poderá ser assintomático ou sintomático. Às vezes pode ser difícil saber se a cardiopatia é chagásica. Certas alterações, como bloqueio AV de 1º grau, extra-sístoles ventriculares isoladas e alterações difusas da repolarização ventricular, são freqüentes em outras doenças cardíacas. Em algumas oportunidades, como, por exemplo, em doentes acima de 50 anos, o diagnóstico diferencial com a miocardioesclerose pode ser extremamente difícil. Um grupo de peritos da OMS indicou, como sugestiva de doença de Chagas, a presença das seguintes alterações eletrocardiográficas: bloqueio do ramo direito do feixe de His, hemi-bloqueio anterior esquerdo (atualmente designado bloqueio da divisão antero-superior do ramo esquerdo), bloqueio atrioventricular, bradicardia sinusal e batimentos ventriculares prematuros superiores a três por minuto e quando acompanhados de bradicardia.

A cardiopatia sintomática pode ser exteriorizada com predomínio de fenômenos arrítmicos ou de falência miocárdica. É possível que as arritmias estejam relacionadas com palpitações, tonturas, perdas da consciência e outras manifestações de baixo fluxo cerebral, com ou sem sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas da insuficiência cardíaca congestiva surgem geralmente em indivíduos com idade entre 20 e 50 anos; a insuficiência é biventricular, com predomínio de fenômenos congestivos sistêmicos, sendo raros os episódios de dispnéia paroxística noturna e de edema agudo pulmonar. Os doentes raramente assumem uma atitude ortopnéica; são freqüentes as alterações do ritmo cardíaco e podem ser encontradas manifestações tromboembólicas pulmonares ou sistêmicas.

O exame radiológico do esôfago mostrará se há retenção do contraste, alterações da motilidade ou do volume do órgão. A esofagopatia poderá vir ou não acompanhada de ectasia. O exame radiológico definirá se existe ou não alongamento ou dilatação do cólon, já que não sabemos como diagnosticar a colopatia sem estas alterações anatômicas. A radiografia simples do abdômen pode revelar o megacólon. Caso seja necessário, fazer o clister opaco sem limpeza completa do cólon.

Os megas em outros segmentos do aparelho digestivo, como estômago, duodeno, jejuno, vesícula biliar, ou de outros aparelhos, como a bexiga, os ureteres, os brônquios, são mais raros e não se justifica sua exploração como rotina.

O comprometimento do sistema nervoso central é mostrado, em maior ou menor grau, em grande número de pacientes, pelas alterações dos reflexos osteotendinosos e da sensibilidade superficial. Os distúrbios do sistema neurovegetativo são mais evidentes e responsáveis por inúmeras alterações funcionais e metabólicas,

bem estudadas principalmente em Ribeirão Preto, e demonstradas por uma série de testes. Tais perturbações do sistema nervoso não individualizam formas clínicas. Sua constatação não ajuda a melhorar o nível do atendimento médico dos pacientes e até agora não se sabe em que poderia beneficiá-los.

As reativações da doença ocorrem por ocasião de transplantes, em associação com certas infecções, principalmente pelo HIV ou neoplasias, estando relacionadas à imunodepressão adquirida ou resultante do uso de medicação imunodepressora. A particularidade diagnóstica que apresentam resulta da peculiaridade das exteriorizações clínicas. No caso dos transplantes, ao mostrar sintomatologia de fase aguda sem o achado do parasito no exame direto do sangue periférico. Na síndrome de imunodeficiência adquirida causada pelo HIV, com meningoencefalite bem evidenciada pela tomografia computadorizada.

Na definição da forma clínica, o médico não deve esquecer que nem todas as manifestações encontradas em um paciente com sorologia positiva são devido à doença de Chagas. E também que muitas alterações desta podem simular as verificadas em outras doenças. Dentre as mais importantes convém lembrar os sopros semelhantes aos de cardiopatias orovalvulares, as alterações eletrocardiográficas frequentes também em populações soro-negativas e o quadro clínico semelhante ao de outras cardiomiopatias – endomiocardiofibrose, alcoólica, peri-parto, idiopática.

4. Extensão das lesões e correlação com a sintomatologia

Esclarecida a forma clínica, o médico deve procurar estabelecer o grau do dano causado pela infecção pelo *T.cruzi*. O mais importante é a cardiopatia, depois a esofagopatia e, em seguida, a colopatia.

Na cardiopatia, a ausência de sintomatologia é em geral bom indicador. Se o paciente é assintomático presume-se que o coração está menos comprometido. Com o auxílio do eletrocardiograma e de uma teleradiografia do tórax, o médico poderá avaliar o estágio evolutivo da cardiomiopatia (WHO, 1971):

- ⇒ 1º período: infecção pelo *T.cruzi*, sem evidência clínica, radiológica ou eletrocardiográfica de comprometimento cardíaco;
- ⇒ 2º período: sintomatologia ausente ou discreta, área cardíaca normal ou levemente aumentada no exame radiológico; alterações eletrocardiográficas – bloqueio completo do ramo direito, distúrbios da repolarização ventricular, extra-sístoles ventriculares;
- ⇒ 3º período: sintomatologia evidente, cardiomegalia moderada e alterações eletrocardiográficas – bloqueio completo do ramo direito com desvio do eixo elétrico para a esquerda, zonas eletricamente inativas;
- ⇒ 4º período: sintomatologia acentuada com insuficiência cardíaca, cardiomegalia nítida ao exame radiológico, além de severas e numerosas alterações eletrocardiográficas – arritmias complexas e graves, extensas zonas eletricamente inativas.

A solicitação de outros exames dependerá das circunstâncias e disponibilidades de recursos.

As providências até então mencionadas são da alçada do clínico geral e estão muito bem especificadas por Dias em um opúsculo publicado pela antiga SUCAM (1990). Os casos mais avançados, quando possível, devem ser encaminhados aos cardiologistas para aconselhamento ou orientação direta da conduta terapêutica. Isto ocorrerá principalmente nas arritmias severas e insuficiência cardíaca de difícil manejo.

Para melhor atendimento do paciente são requeridos exames mais sofisticados. Assim, poderão ser feitos exames não invasivos, principalmente os seguintes: teste ergométrico, ecocardiograma e eletrocardiografia dinâmica. A ergometria será útil: na evidência precoce do comprometimento cardíaco, na avaliação da função ventricular, na aferição das arritmias, no acompanhamento terapêutico e na apreciação do prognóstico. A ecocardiografia informará sobre: avaliação do volume ventricular, análise da sístole e da diástole, contralidade global e segmentar e detecção de lesão apical e trombos. A eletrocardiografia dinâmica auxiliará na avaliação dos sintomas, principalmente os transitórios ou paroxísmicos (palpitações, síncope, tonturas, confusão mental, escurecimento da vista, palidez transitória etc.), ajudando a identificação de arritmias de "alto risco", a predição da morte súbita, a avaliação das drogas antiarrítmicas e funcionamento do marcapasso.

Em certas circunstâncias, outros exames, inclusive invasivos, podem ser necessários, como, por exemplo, os estudos eletrofisiológicos, que darão informações sobre o funcionamento do nó sinusoidal, os distúrbios da condução atrial e atrioventricular e o mecanismo das arritmias.

Nos pacientes com esofagopatia, a intensidade da sintomatologia nem sempre é proporcional à extensão das lesões. A disfagia pode molestar mais o paciente na fase em que o esôfago está pouco dilatado, diminuído de intensidade com a hipotonia e o aumento da capacidade do órgão. O grau de dilatação pode ser avaliado pelo volume das regurgitações.

Pelo exame radiológico, a esofagopatia pode ser classificada em grupos I, II, III e IV (Rezende *et al.*, 1960). No grupo I não há dilatação. No grupo II, a dilatação é de até 5cm e está compensada; no III, a dilatação é maior do que 5cm e está descompensada, isto é, as paredes estão hipotônicas e a atividade motora encontra-se reduzida; e no IV, o esôfago está alongado e dobrado sobre si mesmo no terço inferior (dolicomegaesôfago). A esofagoscopia pode ser útil no diagnóstico diferencial para revelar lesões associadas e o estado da mucosa. Cerca da metade dos pacientes com megaesôfago tem alteração eletrocardiográfica. Por volta da metade dos casos de megacólon apresenta megaesôfago concomitante.

A dor precordial é mencionada por cerca de 10-20% dos chagásicos (Lopes, 1995) sendo possível que apareça como sintoma inicial em 5% (Prata, 1959), freqüentemente em pontadas, não relacionada aos esforços nem às emoções e não aliviada com vasodilatadores (Bestetti & Oliveira, 1992). Pode ter origem diversa. Para fazer o diagnóstico diferencial com as coronariopatias, em especial quando o padrão eletrocardiográfico é indistinguível do da isquemia, algumas vezes torna-se necessária a cineangiografia (Garzon, 1985).

5. Prognóstico

Conhecendo a forma clínica e a extensão das lesões apresentadas pelo paciente, o médico, com base nos conhecimentos acumulados sobre a evolução da doença, pode estabelecer o prognóstico *quoad vitam, quoad valitudinem e quoad sanationem* e aconselhar o emprego das medidas que o tornariam mais favorável. Nesta circunstância será útil ter-se em conta os fatos a seguir mencionados.

A doença não cura espontaneamente, mas é possível que permaneça assintomática indefinidamente.

A fase aguda tem prognóstico favorável em mais de 90% dos casos, mesmo sem tratamento, evoluindo para a fase crônica, geralmente para sua forma indeterminada. Em menos de 10% dos casos ocorrem óbitos devido à meningoencefalite ou cardiopatia grave. A meningoencefalite é mais freqüente quanto mais baixa for a idade do paciente. Na miocardite, o óbito ocorre por choque ou morte súbita (Dias, 1982). O tratamento pode modificar o prognóstico nesta fase, reduzindo a mortalidade.

Na forma indeterminada, o parasito e o hospedeiro estão em equilíbrio. O paciente ignora sua doença e não sofre nenhuma limitação em suas atividades. Não corre o risco de falecer subitamente, pelo menos nos próximos 5-10 anos, podendo permanecer indefinidamente nesta situação. Quanto à possibilidade de cura parasitológica pelo tratamento específico, pode ocorrer principalmente quando os doentes são tratados na fase inicial da forma indeterminada. Daí a insistência em tratar os pacientes jovens, pressupondo-se que neles a doença tem pouca duração.

Há dúvidas se o tratamento na fase indeterminada tardia é capaz de interferir favoravelmente na evolução da doença. Com o passar dos anos, muitos pacientes se transformam em cardiopatas e outros desenvolvem comprometimento do esôfago ou do cólon. Observando uma população de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas, verificamos que esta transformação se processa, anualmente, na percentagem de 2% para a cardiopatia (Macedo, 1973) e de 1% para o megaesôfago (Castro *et al.*, 1994).

As alterações eletrocardiográficas iniciais na cardiopatia chagásica são alterações primárias de ST-T, bloqueio completo do ramo direito, bloqueio A-V do 1º grau, ritmo nodal, batimentos ventriculares prematuros, desvio do eixo elétrico e QRS de baixa voltagem. Os exames periódicos nos cardiopatas que vivem em área endêmica mostram que cerca de 94% são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, e que somente 6% têm manifestações que traduzem o comprometimento moderado ou severo do coração (Macedo, 1973).

Na cardiopatia assintomática, o indivíduo desenvolve normalmente todas as suas atividades e não procura o médico, sendo possível que permaneça nesta situação a vida toda. O aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca piora o prognóstico. A determinação da área cardíaca e o eletrocardiograma são exames muito úteis no prognóstico. A gravidade da insuficiência cardíaca acompanha o aumento de volume do coração. Como acentuou Porto (1963), os bloqueios de ramo associados a outras alterações (as ectopias múltiplas e polifocais, os BAV totais, as áreas inativas e a fibrilação atrial) retratam as lesões fibróticas avançadas da cardiopatia chagásica.

Em 218 cardiopatas chagásicos que evoluíram para insuficiência cardíaca congestiva, o início da sintomatologia foi anunciado por apresentar uma ou mais

das seguintes queixas (Prata, 1959): dispnéia, quase sempre aos esforços (46,3%); edemas dos membros inferiores (21,9%); palpitações (13,3%); dores no hipocôndrio direito (9,6%); dores epigástricas (6,9%); dores precordiais (5,0%); perda dos sentidos (2,3%); astenia (1,8%); e dores torácicas associadas a escarros hemópticos (0,9%).

A insuficiência cardíaca congestiva ou a parada cardíaca surgem habitualmente na idade entre 20 e 60 anos, sendo que, no Brasil, em média aos 38 anos (Prata, 1959) e aos 45 na Argentina (Rosembaum e Alvarez, 1965). A parada cardíaca pode ocorrer em pacientes com ou sem sintomatologia. Contudo, alguns achados – síncope, vertigens frequentes – indicariam iminência de morte súbita e o médico deve conhecê-los para não protelar o diagnóstico e o uso de recursos (drogas antiarrítmicas, implantação de marcapasso etc.) que poderão prolongar a vida do paciente.

A insuficiência cardíaca tem evolução variável. Habitualmente evolui lentamente, durante anos, por surtos de descompensação, cuja reversão vai se tornando paulatinamente mais difícil. Quando instalada em indivíduos com idade inferior a 30 anos, pode ter evolução rápida (Laranja *et al.*, 1956).

Em Bambuí, a mortalidade por doença de Chagas foi de 12,8/1000; em São Felipe, de 10,3/1000; e em Pains, de 9,6/1000. Em São Felipe ocorreram 58% dos óbitos em pacientes com insuficiência cardíaca, 37,5% subitamente e 4,5% por outras causas. A morte súbita é instantânea em 43,8% das ocorrências e com sinais premonitórios em 56,2%, sendo estes em 77,8% com duração de segundos e em 22,2% de minutos.

Em doentes com insuficiência cardíaca descompensada internados em hospital, o óbito ocorre subitamente em 38% (morte súbita esperada) e com síndrome do baixo débito cardíaco em 53%. Esta síndrome é semelhante ao choque cardiogênico e está relacionada a perfusão tecidual diminuída, vasoconstrição periférica e pressão venosa elevada (*et al.*, 1980); caracteriza-se por sudorese, pele fria, hipotensão arterial e obnubilação.

Cerca de 25% dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* desenvolvem esofagopatia e menor número, colopatia. Uma manifestação frequente na doença de Chagas e que aparece em 44% (Oliveira, 1985) ou mais dos casos necropsiados são os fenômenos trombo-embólicos, associados ou não a tromboes cardíacas. Os óbitos por megas são muito menos numerosos.

6. Tratamento Específico

Embora a nitrofurazona, a furaltadona, a levofuraltadona e o nifurtimox tenham certa eficácia no tratamento da doença de Chagas, somente está disponível para uso clínico o benznidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetato). Se este fosse bastante ativo contra o *T. cruzi* e melhor tolerado pelos pacientes, o tratamento estaria indicado de modo generalizado, e teríamos de discutir somente possíveis contra-indicações. Na verdade ocorre o contrário.

O tratamento está indicado em pacientes na fase aguda e na forma indeterminada em jovens, na dose de 5mg/kg de peso corporal – em crianças, 5-10mg –, dividida em

duas tomadas, durante 30 dias. Nestes grupos pode haver negatificação parasitológica e sorológica, em mais de 60% dos tratados segundo alguns estudos. Pode haver inclusive cura de pacientes com meningo-encefalite, que sem tratamento é sempre fatal. O tratamento melhora as manifestações clínicas dos pacientes com reativação por imunodepressão.

Como profilático, na dose de 10mg/kg de peso corporal, durante dez dias, evita a contaminação acidental pelo *T.cruzi*. Há informações contraditórias sobre possíveis benefícios do tratamento na evolução da doença de alguns pacientes com a forma indeterminada. Não há evidência alguma de melhora das lesões da fase crônica da doença de Chagas. Há necessidade de mais informação sobre a conveniência de tratar os portadores de forma indeterminada e os doentes da forma cardíaca e digestiva com lesões incipientes. A resposta ao tratamento depende das cepas do *T.cruzi*, tendo algumas mostrado resistência ao benznidazol no laboratório.

Temos verificado diferenças geográficas na negatificação do xenodiagnóstico em pacientes tratados pelo benznidazol e pelo nifurtimox (Prata, 1978). No caso de pacientes em que seja discutível a indicação do tratamento específico, poderá ser lembrado, para a tomada de decisão, que o tratamento por se poderá aliviar a tensão do paciente e evitar que recorra a leigos para tratar sua doença incurável. O tratamento pode ser feito no ambulatório, mas sob supervisão médica.

O benznidazol não deve ser usado em larga escala, em programas de Saúde Pública. O medicamento produz reações de toxicidade e efeitos colaterais – tais como náuseas, cefaléia, anorexia, dor abdominal, perda de peso, tontura, astenia, vômitos e erupção cutânea – que não impedem seu uso. Mas três reações exigem a interrupção do tratamento: reação de hipersensibilidade grave, depressão da medula óssea e polineuropatia (Cançado, 1985). A hipersensibilidade aparece habitualmente nos dez primeiros dias do tratamento, e, se a dermatite é acompanhada de febre, adenomegalia, dores articulares e musculares, pode ser que o uso do benznidazol tenha de ser interrompido, tratando-se o paciente com corticosteróides. A depressão da medula óssea produz principalmente agranulocitose e se manifesta por febre e dor de garganta. A polineuropatia é dose dependente e aparece no final do tratamento.

Somente quando se realiza uma investigação clínica torna-se possível solicitar repetidos exames para o controle de cura, como xenodiagnósticos, hemoculturas, pesquisa de anticorpos líticos etc. Ademais, tais exames não estão disponíveis para o uso na prática médica.

Para o tratamento é necessário obter a adesão do paciente, que deverá ser avisado da duração do mesmo, das reações ao medicamento, da imprevisibilidade dos resultados e das dificuldades em avaliá-los. Doente e médico precisam ter presente que alguns xenodiagnósticos ou hemoculturas negativos não significam cura. Do mesmo modo, reações sorológicas convencionais positivas durante alguns anos não indicam insucesso terapêutico. A ausência do anticorpo lítico pela prova da lise medida por complemento e o PCR são exames de difícil execução, realizados somente em alguns laboratórios de pesquisa e cujos bons resultados não tem sido possível reproduzir.

7. Tratamento Sintomático e Cuidados Gerais

Uma das precauções que o médico geral poderá ter de adotar nos primeiros contatos com o paciente é situá-lo em relação a sua doença. É bom informá-lo que a doença de Chagas não é contagiosa. Em pacientes do sexo feminino há sempre a preocupação da transmissão congênita, o que é excepcional.

Alguns doentes, conforme sua personalidade, se aterrorizam ao saber do diagnóstico pelas informações que dispõem ou por analogia com o sucedido com parentes ou conhecidos. Para encorajar o paciente, o médico, sem negar os riscos, deve acentuar que as conseqüências das quais tem pavor são remotas e que o mais provável será o doente viver em equilíbrio com sua doença.

Além da personalidade, o médico precisa conhecer a situação familiar e econômica do chagásico, sua profissão, hábitos de vida e doenças associadas. Tais informações serão úteis para remover fatores desencadeantes, no sentido de evitar ou retardar a instalação da insuficiência cardíaca. É importante a redução da atividade física e a readaptação das atividades profissionais. Na insuficiência cardíaca congestiva grave pode haver necessidade de repouso no leito, com retomada gradual das atividades após alívio da sintomatologia. Na insuficiência cardíaca congestiva, o paciente deve ser aposentado.

As regras gerais para o tratamento da insuficiência cardíaca na doença de Chagas são as mesmas dos outros tipos de cardiopatia, embora alguma coisa seja peculiar. Há uma série de medidas que poderão ser tomadas conforme cada caso. Além do repouso é importante a dieta hipossódica, a digital, os diuréticos, os vasodilatadores, correção da hipoxemia, manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, uso de antiarrítmicos e implantação de marcapasso.

A dieta hipossódica deve ser usada nas formas graves da insuficiência cardíaca congestiva. A digital é muito importante, mas deve-se lembrar que a dose terapêutica é muito próxima da tóxica, sendo o risco de intoxicação digitalica maior nos pacientes com cardiomiopatia chagásica e que há possibilidade de agravamento de distúrbios já existentes e de ativação de focos arritmogênicos pelo aumento do automatismo e da excitabilidade miocárdica.

Os diuréticos podem controlar a retenção excessiva de água e sódio, aliviando o edema e reduzindo a pré-carga ventricular e a regurgitação atrioventricular. Permitem também abrandar a dieta hipossódica e diminuir a dose de digital. Contudo, o seu uso inadequado pode causar hipocaliemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, que desencadeiam arritmias cardíacas graves, principalmente em doentes que usam digitálicos ou reduzem demasiadamente a pré-carga, assim dificultando o enchimento do ventrículo e agravando a insuficiência circulatória.

Os vasodilatadores, principalmente os inibidores de enzima conversora da angiotensina, têm sido preconizados no tratamento da insuficiência cardíaca avançada. O enalapril e o captopril podem melhorar a função ventricular e, indiretamente, diminuir a frequência cardíaca e as arritmias ventriculares. Falta provar na cardiopatia chagásica se o uso destes medicamentos poderia prevenir o aparecimento e reduzir a progressão da insuficiência cardíaca em alguns pacientes, conforme já demonstrado na doença causada por outras etiologias.

Nas fases avançadas da insuficiência cardíaca congestiva é possível que predomine a síndrome do baixo débito cardíaco. Ao lado da insuficiência cardíaca refratária ao tratamento, os fatores agravantes passíveis de tratamento são a acidose metabólica, a hipoxemia, a vasoconstrição periférica e as arritmias cardíacas. Pode ser necessário suplementar o oxigênio no ar inspirado e administrar bicarbonato de sódio.

Nas arritmias, o mais importante é identificar aquelas que representam alto risco para o paciente. As extra-sístoles isoladas e monomorfas, confirmadas pela eletrocardiografia dinâmica, raramente produzem morte súbita em paciente assintomático ou com palpitações e não exigem medidas especiais de tratamento. Os pacientes devem abolir fatores arritmogênicos, tais como café, álcool, fumo, ansiedade e noites mal dormidas. Outros, como a taquicardia ventricular sustentada (duração de um minuto ou mais), o bloqueio atrioventricular completo, as extra-sístoles ventriculares multiformes, são graves e merecem atenção especial.

As drogas antiarrítmicas, principalmente a amiodarona, são importantes no tratamento das extra-sístoles ventriculares polimorfas e da taquicardia ventricular. A fibrilação ventricular, prenúncio da parada cardíaca, exige que se faça imediatamente a cardioversão elétrica com choque de 200 a 400 wats por segundo.

O implante do marcapasso é indiscutível nas seguintes circunstâncias (Tostes, 1994): disfunção do nó sinusal sintomática, BAV de 2º grau, BAV total sintomático, BAV total assintomático com frequência ventricular inferior a 40bpm ou períodos de assitolia superiores a três segundos, BAV total com ritmos ectópicos que necessitam de antiarrítmico depressor do ritmo de escape, flutter, fibrilação atrial ou taquicardia supraventricular com BAV avançado e sintomas de baixo débito, bloqueio de ramo alternante com períodos de BAV total sintomático, bloqueio bi ou trifascicular com períodos de BAV total sintomático. Em outras circunstâncias, o implante também está freqüentemente indicado. O controle dos pacientes com marcapasso deve ser feito pelo cardiologista, ou melhor, por especialista em estimulação cardíaca artificial.

Em certos tipos de taquicardia ventricular recorrente tem sido preconizado o mapeamento do foco de reentrância e sua extirpação cirúrgica (Pileggi e Iosa, 1985) ou ablação por radiofrequência.

A prevenção dos fenômenos trombo-embólicos pelo uso da heparina, estreptoquinase e uroquinase e a aneurismectomia ainda não tem aplicação prática indiscutível na doença de Chagas.

O transplante cardíaco tem sido feito em chagásicos, porém quase sempre há reativação da doença. O benznidazol beneficia o paciente, mas não evita a reativação.

A forma digestiva comumente é melhor tolerada pelos pacientes. Ao portador de megaesôfago recomenda-se fazer as refeições com tranqüilidade, evitar alimentos muito quentes, ou muito frios, ou irritantes e as bebidas alcoólicas. Muitos pacientes têm regurgitação noturna, com passagem do conteúdo esofageano para o aparelho respiratório; por isso não devem jantar. Às vezes convém tomar bebidas gasosas ou alcalinas para limpar o esôfago.

Cerca da metade dos pacientes com megaesôfago sentem dor retroesternal ou ao nível do apêndice xifóide, diferente da odinofagia, que melhora imediatamente com a ingestão de um líquido. No megaesôfago, por experiência própria, o paciente é que diz ao médico qual a temperatura dos alimentos que lhe convém, como e quando esvaziar o esôfago etc. O dinitrato de isossorbitol administrado na dose de

5mg, sublingual, antes das refeições, reduz a pressão do esfíncter inferior do esôfago facilitando o esvaziamento; mas pode produzir cefaléia.

Se o doente não puder conviver com sua doença, é possível que seja indicada a dilatação do cárdia. Na metade dos pacientes há recidiva da sintomatologia e nova dilatação tem de ser feita, e assim por diante, com resultados progressivamente piores. A dilatação não está indicada no dolicoomegaesôfago, cujo tratamento é cirúrgico. Na cirurgia do esôfago é preferível técnicas mais conservadoras, pois em muitas ocasiões a esofagite que se instala é menos tolerada do que a sintomatologia anterior à operação.

No megacólon aconselha-se dieta rica em celulose, mas sem fibras. Líquidos em abundância. Laxativos que estimulem o movimento intestinal. Lavagem intestinal com soro fisiológico. A cirurgia deve ser indicada neste caso. O médico deve estar atento para as complicações do megacólon, que às vezes são suas manifestações iniciais: fecaloma e vôlvulo (Rezende, 1979). O fecaloma deve ser desfeito e o vôlvulo pode ser resolvido pela entubação descompressiva se não houver alteração vascular ou pela cirurgia.

Referências Bibliográficas

- BESTETTI, R.B. & OLIVEIRA, 1992. Chagas heart disease. *New England Journal of Medicine*, 326: 492.
- BRASIL, A., 1965. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 18: 365-380.
- CANÇADO, J.R., 1985. Tratamento específico. In: *Cardiopatia Chagásica* (J. Romeu Cançado & M. Chuster, orgs.), pp. 327-355, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- CASTRO, C.; MACÊDO V.; REZENDE J.M. & PRATA, A., 1994. Estudo radiológico longitudinal do esôfago em área endêmica de doença de Chagas, em um período de 13 anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27: 227-233.
- COURA, J.R. ARBOLEDA, M.N. & WILCOX, H.P.F., 1995. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. II A serological survey. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 37: 103-107.
- DIAS, J.C.P., 1982. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. *Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982*. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- DIAS, J.C.P., 1994. Manejo clínico do paciente chagásico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27(Suplemento II): 41-43.
- GARZON, S.A.C., 1995. Doença de Chagas associada a outras cardiopatias. In: *Cardiopatia chagásica* (J. Romeu Cançado & M. Chuster, orgs.), pp. 255-265.
- GONTIJO, E.E.; ROCHA, M.O.C. & OLIVEIRA U.T., 1996. Perfil clínico-epidemiológico de chagásicos atendidos em ambulatório de referência e proposição de modelo de atenção ao chagásico na perspectiva do SUS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 29: 101-108.
- II Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, 1986. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19: 101-103.
- LARANJA, F.S.; DIAS, E.; NÓBREGA, G. & MIRANDA, A., 1956. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035-1060.

- LOPES, E.R., 1995. Origem esofágica de dor precordial em chagásicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 64: 153-154.
- LÓPEZ, M.; SILVA, O.A.; AMARAL, C.F.S.; LOPES, J.A.; SILVEIRA, J.C.B.; FONSECA, J.G.M.; OLIVEIRA, J.S. & CARDINI, J.F., 1980. Tratamento da síndrome de baixo débito na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 34: 185-189.
- MACEDO, V.O., 1973. *Influência da exposição à reinfeção na evolução da doença de Chagas*. Tese de Livre Docência, Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- OLIVEIRA, J.S.M., 1985. Tromboses cardíacas e tromboembolismo. In: *Cardiopatia chagásica* (J.R. Cançado & Moises Chuster, orgs.), pp. 54-60, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- PILEGGI, F. & IOSA, E.A., 1985. Indicações do tratamento cirúrgico para as arritmias. In: *Cardiopatia chagásica* (J.R. Cançado & Moises Chuster, orgs.), pp. 298-301, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- PORTO, C.C., 1963. *Contribuição do eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas*. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- PRATA, A., 1959. Prognóstico e complicações da doença de Chagas. *Revista Goiânia de Medicina*, 5: 87-96.
- PRATA, A., 1978. Possibilidade de tratamento na doença de Chagas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 24:140-142.
- PRATA, A.; LOPES, E.R. & CHAPADEIRO, E., 1986. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19: 9-12.
- RASSI, A.; LORGA, A.M. & RASSI, S.G., 1985. Diagnóstico e tratamento das arritmias. In: *Cardiopatia chagásica* (J.R. Cançado & Moises Chuster, orgs.), pp. 274-288, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- REZENDE, J.M., 1979. Clínica das manifestações digestivas. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas* (Zigman Brener & Zilton Andrade, orgs.), pp. 312-361,
- REZENDE, J.M.; LAUAR, K.M. & OLIVEIRA, A.R., 1960. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, 12: 247-262.
- ROSENBAUM, M.; ALVAREZ, A., 1955. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *American Heart Journal*, 50: 492-527.
- STORINO, R., 1994. Estudos cardiológicos no invasivos. In: *Enfermedad de Chagas* (Rubens Storino & José Milei, orgs.), pp. 359-454.
- Superintendência da Campanhas de Saúde Pública – SUCAM, 1990. *Doença de Chagas. Clínica e terapêutica* (Ministério da Saúde, org.).
- TEIXEIRA, M.G.L.C., 1977. Doença de Chagas. *Estudo da forma aguda inaparente*. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- TOSTES, V.T.V., 1994. Bradiarritmias na cardiopatia chagásica crônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27 (Suplemento II): 49-50.
- World Health Organization, 1971. *Clinical aspects of Chagas disease*. Report of a WHO/PAHO meeting of investigators. Caracas, Venezuela.

Vicente Amato Neto

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

Valdir Sabbaga Amato

Considerando os conhecimentos atuais, deve-se admitir que ninguém é naturalmente refratário à infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Em outras palavras, acredita-se que todas as pessoas são suscetíveis à protozoose, podendo a contaminação advir da participação de triatomíneos que veiculam o parasito através das fezes, penetrando eles em mucosas ou na pele com solução de continuidade e havendo possibilidade de influência do orifício motivado pela picada.

Os insetos citados constituem, sem dúvida, os mais importantes veiculadores da infecção. Todavia, outros mecanismos de transmissão já foram desvendados, estando representados por transfusão de sangue, amamentação, vias congênita ou oral, acidente laboratorial e transplante de órgão. Estas modalidades foram qualificadas como excepcionais, mas preferimos dar-lhes o rótulo de alternativas, pois, pelo menos a transfusional e a congênita, não são raras. Portanto, nos labores assistenciais é imperioso não esquecer essas circunstâncias, independentes de “barbeiros”.

Apesar de comporem este estágio da doença as manifestações clínicas e os elementos laboratoriais de várias ordens, até hoje a fase aguda é definida como aquela na qual ocorre demonstração da presença do *T. cruzi* no sangue periférico por meio de processos diretos, tais como exames com ou sem concentração, após coloração ou não (Figura 1). A parasitemia assim revelada persiste, em geral, durante quatro a oito semanas, extinguindo-se espontaneamente.

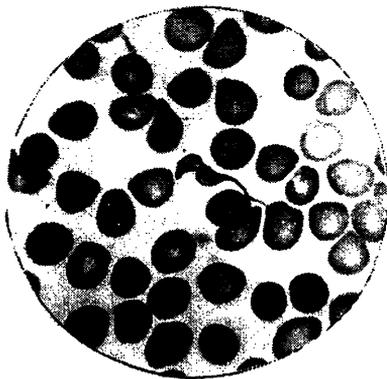


Figura 1

Trypanosoma cruzi no sangue circulante de paciente humano com doença de Chagas aguda, por exame direto (original do Dr. Emmanuel Dias).

É patente a enorme desproporção entre o número de acometimento agudos casualmente reconhecidos e o de casos crônicos, que no Brasil estão presentes conforme a cifra de cerca de cinco milhões e meio de habitantes, estipulada em inquérito sorológico nacional. Desproporcionalmente, a quantidade de agudicidades bem confirmadas é, arriscamos dizer, mil vezes menor. Todavia, a protozoose teve indubitavelmente seu começo não notado costumeiramente pelos prováveis motivos que antes citamos.

As informações consignadas a seguir não focalizarão com muitas particularidades o diagnóstico parasitológico, a afecção congênita e o que advém em imunocomprometidos, pois essas questões fazem parte, mais detalhadamente, de outros capítulos deste livro.

A etapa aguda passa despercebida em muitas ocasiões e, valorizando o que sucede nas áreas onde a parasitose é endêmica, diz-se que a proporção corresponde a um caso para 100 crônicos. É provável que esse fato esteja relacionado com o número de flagelados inoculados no organismo ao ter lugar a infecção; quando pequeno, desenvolver-se-ia quadro clínico frusto, não reconhecido pelo indivíduo atacado ou não caracterizado etiologicamente por médico, existindo outrossim a impressão de que a enfermidade afigura-se crônica desde o início.

Raciocinando a partir do que se conhece dos doentes com forma aguda concretamente estipulada, é lícito afirmar que a infecção primária dá-se sobretudo na primeira década da vida.

Os distúrbios começam comumente oito a dez dias depois da penetração do *T. cruzi*, sendo necessário levar em conta os sinais da porta de entrada, os sintomas e as anormalidades sistêmicas. A intensidade e a frequência variam dentro de limites relativamente amplos.

A porta de entrada pode ser aparente, designada como chagoma, ou não. O sinal de Romaña, que é um exemplo, consiste fundamentalmente em edema elástico e indolor de ambas as pálpebras de um dos olhos, coloração róseo-violácea das mesmas, congestão conjuntival e reação de linfonodos satélites; o edema, em geral, propaga-se para a hemiface correspondente e observa-se, às vezes, dacrioadenite, além de escassa secreção da conjuntiva.

Embora típico, o sinal de Romaña pode confundir-se com outras patologias da face como ilustrado na Figura 2.

Figura 2

*Diagnóstico diferencial do sinal de Romaña:
A) Sinal de Romaña; B) Abscesso na região frontal;
C) Conjuntivite aguda; D) Celulite orbitária; E)
Traumatismo. (Original do Prof. Anis Rassi)*



Por seu turno, chagoma de inoculação de outro tipo é pequena formação maculonodular, eritematosa, consistente, pouco dolorosa, circundada por halo de edema elástico e acompanhada de enfartamento de linfonodos próximos, assemelhando-se a furúnculo que ainda não exhibe supuração, evoluindo para lenta regressão, com descamação final. Na maioria das vezes forma-se reação ganglionar à jusante. Pode aparecer em qualquer parte do corpo; todavia, é visto mormente em área que costuma ficar descoberta, existindo ulceração em certas oportunidades.

Nunca aparecerá, logicamente, porta de entrada evidente se certos tipos de transmissão forem os influentes. Propagações pelas vias congênita, oral ou transfusional, como ainda pelo leite e por transplante de órgão, não geram esse sinal, ausente outrossim nos acidentes laboratoriais sem inoculação por agulha.

Chagomas rotulados como hematogênicos e metastáticos, sendo um deles o lipochagoma geniano, compõem ocasionalmente a configuração clínica. Raramente manifestaram-se onde exercemos nossas atividades médicas.

Dentre os sintomas sobressai a febre, quase sempre acompanhada de sensação de mal-estar, astenia, anorexia e cefaléia; manifesta-se praticamente em todos os enfermos sendo, de ordinário, mais intensa nas crianças. De tipo contínuo, remitente ou intermitente, caracteriza-se pelo maior porte no período vespertino, desaparecendo por lise.

No que tange aos aspectos sistêmicos são destacáveis: o aumento de volume dos linfonodos, a hepatomegalia, a esplenomegalia, o edema e perturbações cardíacas ou, eventualmente, neurológicas.

A linfadenomegalia é habitual. Os linfonodos mostram-se leve ou moderadamente hipertrofiados, não aderentes aos planos contíguos, isolados, de consistência aumentada, indolores e sem fistulização.

A hepatomegalia e esplenomegalia também são comuns. Os aumentos dos tamanhos do fígado e do baço têm pequena ou mediana intensidade. A consistência desses órgãos não se altera e as respectivas superfícies conservam-se lisas.

O edema, generalizado ou restrito à face e aos membros inferiores, deriva de patogênese ainda não suficientemente esclarecida. É elástico – sobretudo em crianças de tenra idade –, ou mole, não se vinculando a inflamação vigente na porta de entrada nem a insuficiência cardíaca, quando presente.

Pouco habitual, componente exantemático traduz-se por erupção máculo-papular urticariforme, morbiliforme ou eritematosa polimorfa.

A meningoencefalite, raramente manifestada, é o componente que reflete o comprometimento do sistema nervoso central.

No que diz respeito ao coração, miocardite representa o problema esperável, com pericardite associada contingentemente. Se comparadas com os achados histológicos, as irregularidades clínicas eletrocardiográficas e radiológicas nem sempre são expressivas, tornando-se mais evidentes e freqüentes com a repetição dos exames. Casualmente chama a atenção a acentuação da taquicardia sinusal, em contraste com o declínio dos indícios de fase aguda, entre os quais figura a febre. As arritmias, corriqueiras na etapa crônica, pouco aparecem na aguda, excetuando-se o bloqueio atrioventricular de primeiro grau. São irregularidades mais registradas eletrocardiograficamente: taquicardia sinusal, baixa voltagem do QRS, alteração primária de repolarização ventricular, prolongamento da sístole elétrica e bloqueio atrioven-

tricular do primeiro grau. À análise radiológica, cardiomegalia de intensidade variável não é incomum.

A forma aguda, como já ficou evidenciado, nem sempre surge exibindo claros sintomas e sinais, sendo então considerada inaparente. Nessas eventualidades, o diagnóstico decorre do encontro do *T.cruzi* ao exame do sangue por processos diretos ou de soroconversão, e, em tais situações, ocasionalmente nota-se febre pouco intensa, presença de terceira bulha ou abafamento de bulhas à ausculta do coração e ausência de esplenomegalia, com bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau, alterações da repolarização ventricular, bloqueios divisionais do feixe de HIS e aumento do espaço PR, algumas vezes, quando efetuado o eletrocardiograma.

Reação de hipersensibilidade tardia a antígeno microssomal do *T.cruzi* propiciou respostas mais freqüentes e intensas quando os doentes tinham forma aguda aparente, na comparação com casos inaparentes; o mesmo se viu quando estudada a migração de leucócitos em presença de antígeno do parasito. Daí a sugestão de que a configuração da forma aguda inaparente possivelmente tenha nexos com depressão da resposta imune celular a antígeno parasitário. Esse aspecto imunopatogênico requer investigações suplementares.

Linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, febre, linfocitose e encontro de linfócitos atípicos compõem conjunto parecido com o que vemos na mononucleose infecciosa. Por isso, a fase aguda da doença de Chagas fica na plêiade de enfermidades mononucleose símiles. Sobretudo o hemograma destaca essa similitude, fazendo lembrar, por exemplo, de citomegalovirose, toxoplasmose ganglionar, hepatite por vírus, herpes "simplex", reação a hidantoinatos e, agora, agregando um dos tipos de começo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A configuração clínica da doença de Chagas aguda é autolimitada, ou seja, processa-se espontaneamente involução dos sintomas ou sinais na maioria dos casos. Miocardite intensa e meningoencefalite coadunam-se com gravidade, justificando as excepcionais evoluções fatais, valendo frisar que lactentes são muito mais atingidas pelos danos causadores de maiores preocupações.

A evolução e o prognóstico usualmente são benignos. Vai-se processando remissão gradativa das anormalidades percebidas clinicamente, que se completa entre 30 e 90 dias após a instalação do quadro. A presença do parasito desencadeia pronta e intensa reação inflamatória, e a formação de anticorpos específicos, a partir da primeira semana do período de estado, influi no declínio da parasitemia. Os decursos mais graves acontecem mormente em crianças com idades inferiores a três anos, relacionando-se com parasitemias elevadas, inflamação marcante e danos graves no coração ou sistema nervoso central. Essa miocardite e meningoencefalite podem justificar óbitos, que compõem taxa de letalidade de 2 a 7%, de acordo com opiniões não corroboradas por nós, porque não são compatíveis com o que registramos a respeito das infecções pós-natais.

Com o passar das semanas, aumentam os teores de anticorpos e a demonstração do *T.cruzi* deixa de ser possível pelos métodos diretos, entrando então o doente na fase crônica. Já foi verificado que em alguns pacientes persistem alterações eletrocardiográficas e, sobretudo, aumento do espaço PR, talvez significando a existência de miocardite ativa.

Quando na fase aguda, os elementos de ordem clínica são evidentes e a suspeita diagnóstica geralmente não esbarra em dificuldades. Porém, em trabalhos assistenciais já foram lembradas moléstias que suscitaram diferenciação, e, a título de ilustração, lembramos as infecciosas tradicionais da infância, as exantemáticas, a glomerulonefrite difusa aguda, a toxoplasmose, a mononucleose, a forma toxêmica da esquistossomose mansônica, a malária, a febre tifóide, a bacteremia prolongada devido a enterobactérias em infectados pelo *Schistosoma mansoni*, os linfomas e as leucemias. Modalidades de tuberculose e leishmaniose visceral são circunstancialmente confundíveis, sobretudo se os doentes têm baixa idade. A meningoencefalite pode requerer abordagem de processo dessa natureza, dependente de outra causa, e a cardiopatia aguda possivelmente leva a confusão com miocardite, endocardite e pericardite de etiologia diversa.

Na vigência de imunodepressão, o *T. cruzi* por vezes é encontrado no sangue através dos processos laboratoriais rotulados como diretos, imitando o que caracteriza a fase aguda. Em geral dá-se a isso a designação de reativação, que, não obstante, chega a estimular confronto com as nomeações de reagudização, recrudescimento e emergência ou eflorescência parasitária. É lógico que a denominação não passa de um detalhe, indubitavelmente não desprezível e suscitador de acerto para uniformização e respeito ao rigor científico.

Em indivíduos imunocomprometidos pela participação de moléstias associadas, uso de fármacos e execução de transplantes de órgãos, a agudicidade da tripanossomíase transparece de maneira diversa da descrita e isso exige cuidadosa atenção, vigorando sistematicamente a obrigatoriedade de os médicos-assistentes permanecerem precavidos. Saber que a doença de Chagas está em foco, suspeitar da existência dela e reconhecer a existência de fatos epidemiológicos orientados são circunstâncias nunca olvidáveis, porque, a despeito da não ocorrência da configuração clínica habitual, sendo providenciados exames esclarecedores, estes revelarão a reativação parasitária.

Paciente com doença de Chagas crônica tratado por intermédio de transplante de coração, não tem sido notado o quadro clínico clássico do acometimento agudo motivado pela reativação por imunodepressão. Febre, lesões eritematosas na pele e distúrbio semelhante ao visto na celulite chamam a atenção. No coração implantado é viável miocardite, havendo histologicamente semelhança com as alterações decorrentes de rejeição.

Se para receptor que não sofre da doença de Chagas transplanta-se rim de doador que tem a parasitose, processa-se veiculação do *T. cruzi* e naquele nota-se: presença de febre como manifestação proeminente; valor elucidativo da pesquisa do parasito no "creme" leucocitário em etapa de realização de diagnóstico diferencial, quando escassos os elementos orientadores; utilidade da evidenciação por imunofluorescência, de anticorpos antitripanossomos no soro; falta de participação de enfartamento de linfonodos superficiais ao exame clínico e de linfocitose, com linfócito atípicos, ao hemograma; decurso não grave, sendo que, para tanto, pode contribuir a administração de benznidazol; possibilidade de manutenção do uso de medicamentos imunossupressores; ausência de prejuízo quanto ao transplante. Sem dúvida, esses fatos indicam implicações com o desenvolvimento das tarefas de ordem assistencial.

Comumente recorremos à procura do flagelado no “creme” leucocitário, camada que fica entre o plasma e os elementos figurados depois da centrifugação; usamos o tubo que serve para determinação do hematócrito, o procedimento que tem sido satisfatório. Agora, também beneficiamo-nos do sistema QBC (“Quantitative Buffy Coat Malaria Diagnosis System – Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, N.J.”), proposto para reconhecer plasmódios e, como estamos comprovando e recomendando, valioso para a evidênciação de tripanossomos no sangue periférico. Essa técnica passou a ter aplicação em doença de Chagas por iniciativa do Laboratório de Investigação Médica-Parasitológica do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No soro surgem elevadas quantidades de anticorpos heterófilos; porém, a complementação à reação de Paul-Brunnell-Davidsohn, com antígenos de rim de coabaia e de hemácias de boi, indicará absorções totais ou quase, processando-se então diferenciação com o que se passa na mononucleose infecciosa.

Sobre as provas laboratoriais inespecíficas lembramos que: leucocitose discreta ou moderada é usual, mas leucocitometria normal ou leucopenia também comparecem; linfocitose constitui achado significativo, com a visualização de linfócitos atípicos, que ajuda a incluir a forma aguda no contexto da síndrome da mononucleose infecciosa; a velocidade de hemossedimentação aparece aumentada, de maneira não muito marcante; a pesquisa da proteína C reativa, via de regra indica positividade; geralmente há hipoproteinemia total, com diminuição de albumina no soro, a par de valores superiores aos normais de globulina alfa-3 e gama; as provas de labilidade protéica indicam resultados positivos.

Não pretendemos invadir substancialmente o campo de outro capítulo e apenas julgamos bom registrar, sem profundidade alguns possíveis avanços:

aplicação da prova de polimerase em cadeia (“polymerase chain reaction” – PCR) para diagnosticar a doença de Chagas em estágio agudo ou crônica, mediante uso de sangue, se bem que melhores investigações sobre a especificidade são ainda aconselháveis;

duas modalidades de procura de anticorpos talvez ajudem a detectar mais precocemente a fase aguda: o uso da lipopeptidofosfoglucana em métodos imunoenzimático e a utilização do processo “Western-blot” para revelação dos anticorpos aos antígenos de tripomastigotas de alto peso molecular.

Aguardemos a evolução das pesquisas pertinentes, a fim de sabermos se essas especulações consistem de fato em avanços aplicáveis nos âmbitos assistencial, científico e epidemiológico.

É aconselhável procurar reconhecer a fase aguda, por ser marcador da potencialidade da parasitose em vigor numa determinada região. Porém, essa recomendação tem especial justificativa na possibilidade de emprego de terapêutica específica que, embora limitada, é capaz de propiciar cura segundo consta de alguns relatos, conduzindo à crença, defendida por determinadas opiniões, de que o sucesso – avaliando-se clínica, parasitológica e sorologicamente, como se faz hoje – evitaria evolução para estágios subseqüentes da enfermidade.

Referências Bibliográficas

- AMATO NETO, V., 1956. *Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas*. Tese de Livre-docência, São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- BITTENCOURT, A.L., 1992. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 34: 403-408.
- CAMARGO, M.E.; SILVA, G.R.; CASTILHO, E.A. & SILVEIRA, A.C., 1984. Inquérito sorológico da prevalência da infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 26: 192-204.
- CHOCAIR, P.R.; SABBAGA, E.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M.; GÓES, G.M., 1981. Transplante de rim: nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 23: 280-282.
- DIAS, J.C.P., 1987. Control of Chagas disease in Brazil. *Parasitology Today*, 3: 336-341.
- PRATA, A., 1990. Classificação da infecção chagásica no homem. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23: 109-113.
- SHIKANAI-YASUDA, M.A.; LOPES, M.H.; TOLEZANO, J.E.; UMEZAWA, E.; AMATO NETO, V.; PEREIRA BARRETO, A.C.; HIGAKI, Y.; MOREIRA, A.A.B.; FUNAYAMA, G.; BARONE, A.A.; DUARTE, A.; ODONE, V.; CERRI, G.G.; SATO, M.; POSSI, D. & SHIROMA, M., 1990. Doença de Chagas aguda: vias de transmissão, aspectos clínicos e resposta terapêutica específica em casos diagnosticados em um centro urbano. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 32: 16-27.
- SILVA, N.N.; CLAUSELL, D.T.; NÓLIBOS, H.; MELLO, A.L.; OSSANAI, J.; RAPONE, T. E SNELL, T., 1968. Surto epidêmico de doença de Chagas com provável contaminação oral. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 10: 265-276.

SUMÁRIO: 1. Histórico. 2. Importância Sócio-Econômica. 3. Conceito. 4. Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo. 5. Avaliação da Capacidade Laboral. 6. Avaliação Cardiológica. 7. Estudos Histológicos. 8. Estudos Longitudinais.

1. Introdução

Carlos Chagas (1911), ao descrever a doença que tem o seu nome, chamou a atenção para a forma aguda e a cardíaca. Posteriormente (Chagas, 1916), observou que indivíduos infectados pelo *T. cruzi* não apresentavam sintomatologia, denominando-os “cardíacos potenciais”.

Chagas (1916) considerou como se mostravam, na forma indeterminada, “os chagásicos com ausência de síndrome clínica predominante”. Acreditava ele ser esta uma etapa de passagem indeterminada sob o ponto de vista clínico. Villela (1923) também considerou provisória a forma indeterminada, a qual teria sua fase de latência, mas podendo evoluir para uma das formas clínicas da doença de Chagas.

A forma indeterminada, também chamada por Laranja (1953) de forma laboratorial, recebeu ainda as denominações de forma “pré-clássica”, forma “assintomática”, sendo que Brasil (1966) a nomeou de forma “subclínica”.

Durante muito tempo, a forma indeterminada foi pouco investigada e até mesmo desconhecida a sua prevalência. Tal situação se justificava, em parte, devido à forma cardíaca – inegavelmente a mais importante da doença de Chagas – ser considerada a de maior prevalência. Contribuiu para esta idéia o fato de a maioria dos estudos sobre a doença de Chagas ser realizada exclusivamente em hospitais. No entanto, os estudos clínico-epidemiológicos em populações de área endêmica vieram mostrar que a forma indeterminada é a forma clínica mais prevalente da Doença de Chagas. Depois da fase aguda, que pode ser aparente ou inaparente, há um longo período em que os indivíduos infectados não apresentam manifestações e são considerados como estando na forma indeterminada.

O estudo evolutivo a partir da fase aguda realizado por Dias (1982), em Bambuí, mostrou que, após 30 anos, 40% dos chagásicos ainda permanecem nesta forma de latência.

Não sabemos quanto tempo se conservariam na forma latente ou indeterminada aqueles indivíduos cuja infecção inicial pelo *T. cruzi* passou despercebida. Da mesma forma, são desconhecidos os fatores responsáveis pela evolução desses chagásicos. Provavelmente, alguns podem manter-se por toda a vida nesta forma clínica, enquanto outros vão apresentando manifestações clínicas no decorrer do tempo.

Macêdo (1973), no estudo longitudinal de São Felipe, mostrou que 2% dos chagásicos saem a cada ano da forma indeterminada para uma forma clínica, cardíaca

ou digestiva. Prata (1968) acredita que venha a diminuir o número de chagásicos na forma indeterminada à medida que o submetermos a métodos diagnósticos mais sensíveis para detectar as alterações iniciais da doença de Chagas.

2. Importância Sócio-Econômica

A forma indeterminada da doença de Chagas vem-se constituindo em preocupante problema médico-social, desde que muitos chagásicos nessa forma clínica estão sendo considerados incapacitados para o trabalho nos testes de seleção laboral.

Os inquéritos clínico-epidemiológicos em populações de áreas endêmicas, iniciados a partir de 1945 (Ramos e cols., 1949; Laranja e cols., 1951; Dias e cols., 1953; Laranja e cols., 1956), deram à forma indeterminada grande destaque pela verificação de que nela se incluía a maioria dos casos de infecção crônica e por sua importância epidemiológica.

Estudos realizados em áreas endêmicas mais recentemente (Puigbó, 1966; Macêdo, 1973; Prata, 1975; Faria, 1978; Castro, 1978; Coura, 1979; Pereira, 1983) reafirmaram os achados de Dias e Laranja, estimando em mais de 50% na forma indeterminada os indivíduos infectados pelo *T.cruzi*.

Tabela 1
Prevalência da Forma Indeterminada nos Estudos Longitudinais

Autores	Localidade	Percentual
Puigbó, J.J. (1966)	Eneal e Belém (Venezuela)	77,0
Macêdo, V.O. (1973)	São Felipe (Ba)	56,0
Dubois, L. e Coura, J.R. (1977)	Virgem da Lapa (MG)	59,8
Castro, C.N. (1978)	Mambaí (Go)	52,9
Faria, C.A. (1978)	Luz (MG)	45,6
Pereira, J.B. (1983)	Virgem da Lapa (MG)	52,5

Se considerarmos que o inquérito sorológico para doença de Chagas calculou em seis milhões a quantidade de chagásicos no Brasil, teríamos três milhões na forma indeterminada. Isto significaria que um expressivo número de indivíduos em plena fase produtiva está sendo considerado, neste país, incapaz para o trabalho devido a uma sorologia reagente.

Em áreas endêmicas, os chagásicos na forma indeterminada encontram-se principalmente nas três primeiras décadas de vida, sendo que cerca de 40% estão na faixa etária entre 20 e 40 anos (Macêdo, 1973; Castro, 1979; Dias, 1982).

Com as migrações dos habitantes de áreas rurais para os grandes centros à procura de melhores condições de trabalho, a forma indeterminada da doença de Chagas vem constituindo um relevante problema trabalhista e previdenciário, uma vez que muitos chagásicos nela enquadrados estão não somente sendo considerados incapacitados para o trabalho nos testes de seleção, mas também estão sendo aposentados apenas por apresentarem reação sorológica reagente para doença de Chagas.

Goldbaum (1978) estimou que 2 a 3% dos integrantes da força de trabalho de São Paulo corriam o risco de marginalização social por ter tido diagnóstico de doença de Chagas. A ausência de critérios para avaliação desses chagásicos na medicina do trabalho, além da imprevisibilidade evolutiva da doença de Chagas assinalada por Laranja (1979), colaborou para que esta conduta fosse adotada.

Mathews (1973), Faria (1978), Macêdo e cols. (1979), Rassi e cols. (1991) mostraram que chagásicos na forma indeterminada submetidos aos testes ergométricos apresentavam a mesma capacidade de trabalho que indivíduos normais.

Assim sendo, os chagásicos na forma indeterminada que apresentem eletrocardiograma convencional normal e teste ergométrico e eletrocardiografia dinâmica normais devem ser considerados aptos a realizar qualquer tipo de trabalho e não devem ser incapacitados nas perícias médicas por esse motivo.

Do ponto de vista trabalhista, esses chagásicos não deveriam ser excluídos do mercado de trabalho e a legislação precisaria ajustar-se a esse conceito.

3. Conceito

É sabido que, quando submetidos a exames mais sensíveis, chagásicos incluídos na forma indeterminada podem apresentar alterações, fato que, entretanto, não invalida o conceito definido nos estudos epidemiológicos.

As controvérsias sobre a classificação da forma indeterminada de doença de Chagas levou um grupo de pesquisadores – reunidos em Araxá, Minas Gerais, na I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas (1985) – a estabelecer o conceito da forma indeterminada.

Foram referendados os seguintes parâmetros para caracterizar a forma indeterminada da doença de Chagas:

- 1) Positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos;
- 2) Ausência de sintomas e/ou sinais de doença;
- 3) Eletrocardiograma convencional normal e;
- 4) Coração, esôfago e cólon radiologicamente normais.

Considerou-se nessa ocasião a validade do conceito de forma indeterminada para os estudos clínico-epidemiológicos, tendo em vista o bom prognóstico dos casos.

A forma indeterminada caracteriza-se por apresentar sorologia reagente e/ou xenodiagnóstico positivo na ausência de manifestações clínicas, cardíacas, digestivas ou nervosas, assim como inexistência de alterações eletrocardiográficas e radiológicas do coração e do tubo digestivo.

Tal conceituação afasta desta classificação os chagásicos que são arrolados na forma indeterminada apenas por serem assintomáticos. Nos estudos longitudinais realizados mais recentemente, Macêdo (1973), Prata (1975), Castro (1978), Coura e Pereira (1984), Dias (1982), Pereira (1983) consideraram esta situação para classificar os chagásicos na forma indeterminada.

Nestas pesquisas observou-se, ainda, tanto a padronização dos métodos diagnósticos para os estudos longitudinais da doença de Chagas – definidos pelo grupo

de pesquisadores reunido em Belo Horizonte - MG – quanto os critérios para classificação das formas clínicas (CNPq, 1973).

Para a padronização da classificação de Doença de Chagas foram levados em conta os seguintes critérios: avaliação clínica associada ao eletrocardiograma convencional, nas 12 derivações clássicas, com D₂ de 30 cm; abreugrafia (70 mm) do tórax (PA e perfil); estudo do esôfago imediatamente após a ingestão de 75 ml de bário e um minuto após; e radiografia do cólon.

Estes critérios permitiram classificar com precisão as formas clínicas da doença de Chagas nas áreas endêmicas. Considerando-os, a classificação da forma indeterminada nos estudos clínico-epidemiológicos nas áreas endêmicas certamente não sofrerá maior alteração quando os indivíduos forem submetidos a testes mais sensíveis.

4. Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo

Vários pesquisadores têm investigado chagásicos na forma indeterminada através de métodos especializados, buscando encontrar alterações que possam excluí-los deste grupo.

A maioria destes trabalhos foi realizada avaliando-se apenas as alterações cardíacas, o que poderia significar que alguns destes indivíduos talvez já tivessem alterações digestivas apenas detectáveis pela prova do esvaziamento esofágico, desta maneira não podendo ser considerados como na forma indeterminada.

Segundo Rezende (1956), as alterações do esôfago na Doença de Chagas são mais precoces do que as cardíacas.

Köberle (1957) demonstrou, em animais de experimentação, que a infecção pelo *T.cruzi* produz lesões irreversíveis das células nervosas do sistema neurovegetativo periférico. Tais lesões seriam produzidas, principalmente, no período inicial da infecção, embora possam prosseguir com maior intensidade na fase crônica.

O conceito de Claude Bernard, desenvolvido por Cannon (1939), de que todo órgão desnervado se torna hipersensível aos estímulos colinérgicos, levou pesquisadores a avaliarem as alterações esofágicas – consideradas por Rezende (1958) as mais precoces da doença – usando substâncias colinérgicas, como metacolina e betanecol. Na metade inferior do esôfago observaram contrações irregulares e potentes que podiam ser vistas durante o exame radiológico ou documentadas pela manometria. Durante a ação da droga havia queixa de dor ou constrição retroesternal, levando às vezes o paciente a regurgitar o conteúdo gástrico. A intensidade da resposta foi menor nos grupos I e II, sendo maior no III e IV. Por meio deste teste torna-se possível evidenciar o comprometimento do esôfago na fase precoce da esofagopatia, antes mesmo do aparecimento da disfagia (Rezende, 1958).

Como as lesões neuronais, segundo Köberle (1957), se instalam na fase aguda, é lógico supor que algumas manifestações da desnervação sejam mais precoces na doença de Chagas.

Com o objetivo de detectar prematuramente as manifestações da desnervação, Macêdo e cols. (1974) estudaram na área endêmica de São Felipe (BA) a resposta ao

estímulo colinérgico da pilocarpina na forma indeterminada da doença de Chagas. Avaliaram 25 chagásicos na forma indeterminada e 25 controles soronegativos. Três chagásicos (12%) tiveram resposta exagerada, com secreção salivar maior que 2ml/min. (3,3, 2,3 e 2,1ml/min, respectivamente). Somente dois chagásicos (8%) manifestaram sudorese maior que 3,1ml/min. (4,3 e 7,8ml/min, respectivamente). Dos três chagásicos que experimentaram sialorréia exagerada, um também apresentou sudorese excessiva. Três chagásicos (12%) sofreram bloqueio A-V do primeiro grau que persistiu durante os 90 minutos da prova. Dois deles tiveram resposta exagerada com sialorréia.

Demonstraram estes autores (Macêdo e cols., 1974) que 6 (24%) chagásicos apresentaram resposta anormal ao teste da pilocarpina, semelhante àquela que manifestaram chagásicos com megaesôfago e distúrbio da condução atrioventricular no eletrocardiograma, como já tinham evidenciado Godoy e cols. (1961) e Vieira (1959).

Estes mesmos indivíduos tinham mostrado prova de esforço submáximo normal (Macêdo e cols., 1972). Assim sendo, a pilocarpina foi de mais utilidade para demonstrar alterações precoces na forma indeterminada, provavelmente devido à desnervação. Macêdo e cols. (1974) tornaram evidente ainda que o teste de pilocarpina desenvolveu maior aumento do espaço P-R, ao eletrocardiograma, em 40% dos chagásicos em relação a 4% dos controles, alterações essas reversíveis após o teste, mas indicadoras de anormalidade da condução atrioventricular. Resultados similares foram obtidos por Sosa (1977) e Decourt e cols. (1981), ao estudarem a condução A-V na forma indeterminada através do eletrograma do feixe de His associado a provas farmacológicas com atropina e propanolol. Detectaram disfunção do nó sinusal, da condução intra-atrial e do nóculo A-V (Decourt e cols., 1985).

Junqueira e cols. (1979), utilizando o teste de atropina e a manobra de Vasalva, não conseguiram demonstrar alterações do sistema nervoso vegetativo em indivíduos na forma indeterminada e Junqueira Jr. (1979), avaliando o controle reflexo pressoreceptor do coração desses indivíduos e dos de controle, achou resposta semelhante nos dois grupos.

Em outra casuística, Junqueira e Veiga (1984) encontraram algumas alterações quando avaliaram a função cardíaca de indivíduos na forma indeterminada e Manço e cols. (1985) mostraram alterações funcionais do sistema nervoso autonômico nesta forma da Doença de Chagas.

Vários trabalhos foram realizados visando detectar alterações de desnervação na forma indeterminada da Doença de Chagas.

Castro e cols. (1977), e Faria (1977) demonstraram a abolição do reflexo aquileu na forma indeterminada da doença de Chagas.

De Faria e cols. (1979), estudando a desnervação motora em quatro indivíduos na forma indeterminada, encontraram redução da unidade motora em 61% deles.

No estudo de São Felipe, Fortes Rego e cols. (1979), examinando os reflexos profundos de 50 chagásicos na forma indeterminada e de 50 indivíduos controles, demonstraram a abolição ao reflexo aquileu em 14 dos chagásicos, para os quais propuseram a denominação forma "neurítica".

5. Avaliação da Capacidade Laboral

A capacidade laboral dos indivíduos na forma indeterminada foi avaliada na área endêmica por Macêdo e cols. (1973), que submeteram 25 chagásicos na forma indeterminada e 25 controles ao teste submáximo - Master, não encontrando alterações na capacidade funcional do coração entre os dois grupos. Em São Felipe (BA), Macêdo e cols. (1979) submeteram 59 chagásicos na forma indeterminada e 44 controles ao teste cicloergométrico e mostraram que os chagásicos suportaram cargas mais elevadas. Contudo, os chagásicos tiveram dificuldade em elevar a frequência de pulso com carga igual ou maior que 150 watts.

Na área endêmica de Luz, Minas Gerais, Faria (1978) e Faria e cols. (1979) não encontraram nos chagásicos submetidos ao teste cicloergométrico nenhuma diferença do grupo controle.

Faria (1978), Macêdo e cols. (1973) Macêdo e cols. (1979), Marins (1979), Siqueira e cols. (1976) não conseguiram detectar arritmias na prova de esforço na forma indeterminada. Contudo, Marins (1979), Macêdo e cols. (1979), Bellini (1979), Pereira e cols. (1987) evidenciaram que, apesar destes chagásicos terem boa capacidade de trabalho, alguns deles têm dificuldade de elevar a tensão sistólica e a frequência cardíaca, o que significa certo grau de comprometimento miocárdico.

Mathews (1973), na Argentina, não encontrou alterações na forma indeterminada, sugerindo que os chagásicos pela prova de esforço poderiam ser agrupados em relação à capacidade funcional cardíaca.

Belini e cols. (1979), no estudo ergométrico efetuado em 52 indivíduos com sorologia positiva e sem manifestações cardíacas, encontraram 10 (19%) com testes alterados. Verificaram que os chagásicos na forma subclínica mostraram, além de extrasístolia, dificuldade na ascensão da pressão arterial sistólica com o esforço.

6. Avaliação Cardiológica

Com o aparecimento de métodos especializados de investigação cardiológica, alguns estudos vêm sendo realizados nestes chagásicos em busca de alterações cardíacas. Certos métodos invasivos, como o eletrograma do feixe de His e a cineangiografia, estão demonstrando alterações da forma indeterminada de doença de Chagas.

Grupi e cols. (1976), Sosa (1977), Benchimol e cols. (1979), Saad (1978), Pilleggi e cols. (1978), analisando o eletrograma de feixe do His, evidenciaram que chagásicos na forma indeterminada apresentavam alterações do estímulo atrial, desenvolvendo por vezes bloqueios atrioventriculares.

Estudos hemodinâmicos – realizados por Saad (1978), Garzon e cols. (1979), Mady e cols. (1982), Kuschnir e cols. (1984), Barreto e cols. (1985), Sobral Sosa e cols. (1988), e Madoery e cols. (1992) – evidenciaram hipocontratibilidade no coração de chagásicos na forma indeterminada.

Na avaliação pela ecocardiografia, Ortiz e cols. (1976), Saad (1978), Friedman e cols. (1979), Garzon (1979), Alves e cols. (1981), Sobral Sosa e cols. (1988) encontraram alterações da dinâmica do coração em alguns indivíduos infectados pelo *T. cruzi*, enquanto outros – Acquatella e cols. (1979), Marins (1979), Rassi (1991) – obtiveram normalidade neste estudo.

As análises efetuadas mediante eletrocardiografia dinâmica por Almeida e cols. (1982), Marin-Neto (1982), Ortiz e cols. (1976) estão mostrando arritmias ventriculares em indivíduos na forma indeterminada. Enquanto outros – Macêdo e Prata (1980), Eluf-Neto (1984) e Rassi e cols. (1991) – demonstraram que as frequências das arritmias encontradas nos indivíduos na forma indeterminada não se diferenciam daquelas dos controles normais.

Rassi e cols. (1991) estudaram 103 chagásicos na forma indeterminada (clínica, eletrocardiográfica e radiologicamente – coração, esôfago e cólon normais) e 20 controles negativos através de métodos não invasivos. Realizaram ecocardiograma, eletrocardiografia dinâmica e teste ergométrico (esteira). Evidenciaram, neste trabalho, que os ecocardiogramas foram normais em todos os indivíduos, enquanto que a eletrocardiografia dinâmica detectou arritmias ventriculares em igual frequência (5%) nos dois grupos. O teste ergométrico foi alterado em 16% dos chagásicos e em 10% dos controles normais. Nesta avaliação, os autores mostraram que os chagásicos na forma indeterminada se comportam do mesmo modo que a população geral.

Vale ressaltar que os autores foram rígidos neste estudo quanto aos critérios de seleção da forma indeterminada. Provavelmente, os resultados discordantes com outros investigadores poderiam ser explicados pelos critérios adotados na seleção dos indivíduos.

Apesar dos vários trabalhos voltados ao estudo da capacidade de trabalho e da função miocárdica dos chagásicos na forma indeterminada, ainda não se sabe o significado evolutivo desta forma clínica. Rezende (1979), realizando eletromanometria do esôfago na forma indeterminada, detectou alterações em alguns deles.

7. Estudos Histológicos

A forma indeterminada foi também examinada em animais experimentais. Laranja e cols. (1949), estudando experimentalmente a doença de Chagas no cão, sacrificaram os animais com infecção crônica na forma indeterminada após 55 meses e encontraram, ao exame histopatológico, discreta miocardite focal linfoplasmocitária.

Andrade e Andrade (1968), utilizando camundongos aparentemente sadios e que haviam sido infectados pelo *T. cruzi* há mais de cem dias, encontraram em diversos órgãos lesões inflamatórias múltiplas em atividade, com aparecimento de arteriolite necrotizante em várias fases evolutivas.

Esses autores sugeriram que esta infecção prolongada, embora bem tolerada, constituía a doença progressiva e talvez representasse o modelo da “fase latente” ou “forma indeterminada” da infecção humana.

Lopes e cols. (1980) examinaram, sob o ponto de vista anatomopatológico, seis cães que permaneceram assintomáticos por vários meses após serem naturalmente infectados pelo *T. cruzi* em área endêmica de tripanossomíase. Três deles tiveram cortes do coração examinados pela microscopia eletrônica. Em cinco dentre os seis foram encontradas alterações semelhantes aos corações dos chagásicos assintomáticos: cardite focal com numerosos e pequenos focos de infiltrado celular predominantemente plasmocitário, acompanhados por menor número de linfócitos e de histiócitos, bem como por vários granulócitos neutrófilos.

Os estudos anatomopatológicos de indivíduos na forma indeterminada são poucos, considerando que os chagásicos não falecem durante esta forma da doença. Assim sendo, o conhecimento histopatológico da forma indeterminada é decorrente dos achados em indivíduos que faleceram acidentalmente. Nestes, escassos focos inflamatórios distribuídos ao acaso no coração foram mostrados por Lopes e cols. (1978), Chapadeiro (1979), Lopes e cols. (1980a), Lopes e cols. (1980b), Lopes e cols. (1985).

Mady (1982) foi o primeiro a analisar a histopatologia do coração humano na forma indeterminada da doença de Chagas através da biópsia do miocárdio. Avaliando vinte chagásicos nesta forma da doença por meio da biópsia do ventrículo direito, o autor encontrou biópsias normais em 8 (40%) chagásicos e alterações histopatológicas em 12 (60%). Esse pesquisador acredita que tais perturbações parecem conformar as fases iniciais de um processo inflamatório.

Os estudos imunológicos também mostraram alterações nos chagásicos da forma indeterminada.

Teixeira e cols. (1978) demonstraram que linfócitos T de indivíduos na forma indeterminada eram tão citotóxicos para as células cardíacas como os linfócitos de pacientes com cardiopatia chagásica, e Shikanai-Yasuda (1982) encontrou uma associação, estatisticamente significativa, de anticorpos anti-EVI da classe IgM com os chagásicos na forma indeterminada, sugerindo relação entre esses anticorpos com lesões cardíacas recentes detectados pela vetocardiografia.

8. Estudos Longitudinais

O prognóstico da forma indeterminada da Doença de Chagas é bom, a curto e médio prazos.

Em pacientes de baixa idade não se pode estimar um prognóstico a longo prazo, pois muitas vezes a doença tende a evoluir entre 15 e 20 anos da fase aguda. O caráter de "fase transitória" da forma indeterminada em indivíduos jovens foi precocemente assinalada por Chagas (1916), Villela (1923) e, posteriormente, por Dias e cols. (1945) e Laranja e cols. (1956). Prata (1968) estimou que a fase de latência duraria de 10 a 30 anos após a fase aguda e Dias (1982) confirmou posteriormente estes achados.

Os pacientes mais idosos classificados na forma indeterminada apresentam menor potencial evolutivo, sendo que muitos deles poderão permanecer por toda a vida nesta forma clínica, como acredita Prata (1990) e como demonstrado nos estudos longitudinais pela prevalência de indivíduos acima de 60 anos na forma indeterminada.

Os estudos longitudinais realizados nas áreas endêmicas de São Felipe (BA), Mambai (GO), Bambuí (MG) e Virgem da Lapa (MG) têm colaborado para avaliar o prognóstico dos indivíduos na forma indeterminada da Doença de Chagas. Dias (1982), estudando a evolução da forma indeterminada pelo seguimento de indivíduos desde a fase aguda conhecida da doença de Chagas em Bambuí, mostrou que a maioria dos indivíduos permaneceram na forma indeterminada nos primeiros 10 a 15 anos de evolução, mas podendo evoluir para uma forma clínica especialmente depois das 2ª e 3ª décadas. Acredita ele que este padrão evolutivo poderá modificar-se de acordo

com a idade do indivíduo na ocasião da fase aguda. No estudo evolutivo de 20 anos realizado em Bambuí, foi demonstrado que 50% dos indivíduos se encontravam na forma indeterminada e que após 30 anos da fase aguda, cerca de 38% ainda permaneciam nessa forma da doença.

Em São Felipe (BA), Macêdo (1980) mostrou que, em 10 anos de estudo longitudinal, 76% dos chagásicos diagnosticados na forma indeterminada permaneciam nesta etapa da doença e, em Mambai (GO), no estudo evolutivo de 13 anos, Castro (1993) tornou manifesto que 72% dos indivíduos classificados como na forma indeterminada no início do estudo, ainda permaneciam nesta forma clínica. Coura e Pereira (1984), em estudo evolutivo de 6 e 10 anos efetuado em duas áreas endêmicas de Minas Gerais – Virgem da Lapa e Iguatama-Pains – encontraram que 57,9% dos indivíduos permaneciam na forma indeterminada.

Os estudos longitudinais realizados nas áreas endêmicas por Macêdo (1973) em São Felipe (BA), Castro (1978) em Mambai (GO), Dias (1982) em Bambuí (MG) e Coura e Pereira (1984) em Virgem da Lapa (MG) mostraram que na 1ª década de vida encontravam-se na forma indeterminada 63%, 71%, 80% e 100%, respectivamente, dos indivíduos infectados pelo *T.cruzi*.

Estes percentuais caíram para 44%, 58,3%, 39,7% e 42,8%, na faixa etária de 20-29 anos e, para 45%, 48,2%, 32,3% e 40,9%, acima de 30 anos. Em média, 30% dos chagásicos acima dos 50 anos encontravam-se na forma indeterminada. Estes achados mostram que entre 20 e 35 anos da infecção, 40 a 50% dos chagásicos na forma indeterminada irão evoluir para uma forma clínica cardíaca ou digestiva.

O tempo médio que decorre entre a infecção pelo *T.cruzi* e o aparecimento da esofagopatia parece ser bastante variável. A existência de megaesôfago em crianças de baixa idade revela que em alguns casos aquela surge precocemente. Rezende e Rassi (1958) relataram dois adultos cuja disfagia iniciou, respectivamente, um e três anos após a fase aguda da doença. Em outros casos, entretanto, as manifestações esofágicas são tardias, surgindo anos depois de o paciente estar afastado da área endêmica.

Qualquer que seja o tempo de evolução necessário ao aparecimento do megaesôfago, parece evidente que a esofagopatia antecede a cardiopatia na história natural da doença de Chagas (Rezende, 1956; Rezende e Rassi, 1958).

No estudo radiológico longitudinal do esôfago de chagásicos, desenvolvido em Mambai (GO), Castro e cols. (1994) mostraram que, dentre 55 indivíduos que evoluíram no período médio de 13 anos, 31 (62,0%) estavam na forma indeterminada no estudo inicial realizado em 1975/1976. Todos esses 31 indivíduos evoluíram para a forma digestiva. Destes, 24 evoluíram para a forma digestiva classificada como Megaesôfago grupo G_I, 5 para o grupo G_{II} e 2 para o grupo G_{III}.

Este achado fala a favor da observação de Rezende (1958) a respeito de a esofagopatia chagásica preceder a forma cardíaca na sua exteriorização clínica.

No estudo longitudinal do Projeto São Felipe classificamos inicialmente nesta forma da doença 400 (56%) chagásicos. Estes foram encontrados em qualquer idade e, igualmente, em ambos os sexos. Foi descoberto que 50% dos chagásicos na forma indeterminada tinham menos de 20 anos e que apenas 10% tinham idade maior a 50 anos. Esta distribuição vem confirmar as suposições de Prata (1968), de que, com o

tempo, os chagásicos vão saindo desta forma clínica, embora alguns possam nela permanecer por toda a vida.

Em São Felipe, após dez anos do estudo inicial, avaliamos os 400 chagásicos diagnosticados na forma indeterminada. Neste período de seguimento, 96 (24%) deles evoluíram para outra forma clínica da doença. A evolução ocorreu em todas as faixas etárias, sendo maior abaixo de 20 anos (50%), 40% entre 20 e 40 anos e 10% acima de 50 anos. Neste período, oito (2%) chagásicos faleceram, sendo sete de causa não relacionada à doença de Chagas e um de miocardite aguda chagásica devido à reinfeção (Macêdo, 1980).

Para a análise do grau de evolução da forma indeterminada para outra forma clínica classificamos a forma cardíaca em 4 estádios (C_I , C_{II} , C_{III} e C_{IV}), conforme a gravidade da doença. Verificamos que 62 (62,4%) indivíduos evoluíram para o grau mais leve de cardiopatia (C_I), 22 (23%) para um grau além (C_{II}), 6 (6%) para outro grau (C_{III}) e 1 (1%) para o grau mais avançado (C_{IV}). Cinco (5,2%) pacientes desenvolveram megaesôfago. O paciente com cardiopatia grau IV tinha dupla lesão mitral reumatisal responsável pela descomposição cardíaca.

O estudo evolutivo de São Felipe mostrou que, após dez anos, 76% dos indivíduos permanecem na forma indeterminada.

Nenhum indivíduo na forma indeterminada teve morte súbita, o que nos leva a admitir que até dez anos do diagnóstico inicial a forma indeterminada da doença de Chagas tem bom prognóstico, principalmente se o indivíduo estiver em idade abaixo de 20 anos.

É sabido que técnicas mais sensíveis que as convencionais podem detectar algumas alterações nestes chagásicos, mas não se sabe qual o significado destes achados sob o ponto de vista evolutivo. Da mesma forma, não temos explicação para um pequeno número de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* que permanece toda a vida nesta forma clínica da doença de Chagas.

Quais os fatores que fariam chagásicos na forma indeterminada evoluírem para cardiopatia e/ou forma digestiva e outros nunca manifestarem a doença clínica?

Castro (1993) demonstrou que a parasitemia não influenciou na evolução dessa forma clínica. Nogueira (1978), Macêdo e Nogueira (1987), comparando a evolução de chagásicos na forma indeterminada tratados com tripanossomicidas e placebo por período de seguimento de cinco anos, não encontraram diferença na evolução dos dois grupos.

Não se sabe o papel que representariam outros fatores, tais como: intensidade da infecção inicial pelo *T. cruzi*, a cepa do *T. cruzi*, sua virulência ou o estado imunológico do hospedeiro na evolução da forma indeterminada da doença de Chagas.

Somente estudos longitudinais com o seguimento por muitos anos de indivíduos com infecção pelo *T. cruzi* poderiam dar estas respostas e estabelecer com segurança o prognóstico desta forma da doença de Chagas.

Referências Bibliográficas

- ACQUATELLA, H.; SCHILLER, N.B.; PUIGBO, J.J.; CASAL, H.; GIORDONO, H. SUAREZ, J.A.; VALECILLOS, R.; ARREAZA, N. y HIRSCHAUTT, E., 1979. Estudo ecocardiológico de la enfermedad de Chagas. Lesiones segmentarias apicales y de la pared posterior del ventrículo izquierdo - *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas, Rio de Janeiro, p. 151.*
- ACQUATELLA, H.; SCHILLER, N.B.; PUIGBÓ, J.J. GIORDONO, H.; SUAREZ, J.A.; CASAL, H.; ARREAZA, N.; VALECILLOS, R. Y HIRSCHAUTT, E., 1980. M-Mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas'heart disease. A Clinical and pathologic study. *Circulation, 62: 787-99.*
- ALMEIDA, J.W.R.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; AMATO-NETO, E.A. & BARRETO, A.C.P., 1982. Estudo da forma indeterminada da Doença de Chagas através da eletrocardiografia dinâmica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 24: 222-228.*
- ALVES, T.; BASTOS, H.; ABAOUNOCH, A.; CANÇADO, R.; CASSÃO, A.; PANTALEÃO, D. & BARBATO, A., 1987. Análise comparativa entre pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas e indivíduos normais. Estudo anatomo-funcional pela ecocardiografia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia, XLIX (Supl.): 47.*
- ANDRADE, S. G. ; ANDRADE, Z., 1968. Patologia da Doença de Chagas experimental de longa duração - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 10: 180-187.*
- BARRETO, A.C.P., 1982. *Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito na forma crônica da Doença de Chagas* - Tese de Doutorado - USP-SP.
- BARRETO, A.C.P., 1985. *Aspectos polimorfos da cardiopatia na forma indeterminada da doença de Chagas. Estudo através de métodos invasivos.* Tese de Livre Docência - Universidade de São Paulo, São Paulo.
- BELLINI, A.J.; NICOLAU, J.C.; BILAQUI, A.; MOREIRA, L.; JACOB, J.L.B.; GRECO, O.T.; RIBEIRO, R.A.; LORGA, A.M.; BRAILLE, D.M.; ANACLETO, J.C.; ARAÚJO, J.D. & GARZON SAC, 1979. Prova de esforço na forma subclínica da doença de Chagas - *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas. Rio de Janeiro. p. 124.*
- BENCHIMOL, C.B.; GINEFRA, P.; SCHLESINGER, P. and BENCHIMOL, A. B, 1979. The His-bundle electrogram in chronic Chagas'heart disease. *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas. Rio de Janeiro. p. 114.*
- BRASIL, A., 1965. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 18: 365-80.*
- BRASIL, A, 1968. Cardiopatia chagásica crônica. In Cançado, J. R. Doença de Chagas - *Imprensa Oficial - Belo Horizonte, p. 481-500.*
- CANNON, W.B., 1939. A Law of denervation. *American Journal Medicina Sciences, 198: 737-750.*
- CASTRO, C.N., 1978. *Influência da parasitemia no quadro clínico da doença de Chagas* - Tese Mestrado - Fac. Ciências Saúde - Universidade de Brasília. Brasília(DF). 95 p.
- CASTRO, C.N., 1993. *Estudo longitudinal da parasitemia na doença de Chagas e sua correlação com a evolução clínica* - Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina - UFMG. Belo Horizonte-MG. 134 p.

- CASTRO, C.N.; MACÊDO, V.O. & PRATA, A.R., 1977. *Alterações neurológicas em uma área endêmica de doença de Chagas* - XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia - Brasília. p. 25.
- CASTRO, C.N.; MACÊDO, V.O.; REZENDE, J.M. & PRATA, A.R., 1994. Estudo radiológico longitudinal do esôfago, em área endêmica de doença de Chagas, em um período de 13 anos - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27: 227-233.
- CHAGAS, C., 1911. Moléstia de Carlos Chagas ou thyreoidite parasitária. *Revista de Medicina de São Paulo*, 14: 337-356.
- CHAGAS, C., 1916. Processos patogênicos da tripanozomíase americana - *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 8: 5-36.
- CHAPADEIRO, E., 1979. Histopatologia cardíaca na forma indeterminada da Doença de Chagas - *Anais Congresso Internacional Doença de Chagas. Rio de Janeiro*. p. 9.
- Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) - Brasil, 1974. Epidemiologia da Doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais - *Relatório Técnico nº 1*.
- COURA, J.R., 1975. Evolutive pattern in Chagas' disease and the life span of *Trypanosoma cruzi* in human infection. *New Approches in American Trypanosomiasis Research. PAHO/WHO. Washington - USA*. 378-383.
- COURA, J.R.; ABREU, L.L.; DUBOIS, L.G.; CORREIA-LIMA, F.G.; WILLCOX, H.P.F. & FIGUEIREDO, P.Z., 1979. Estudo seccional sobre a doença de Chagas em três diferentes áreas endêmicas no Brasil. *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas. Rio de Janeiro-RJ*. p. 41.
- COURA, J.R. & PEREIRA, J.B., 1984. A Follow-up evaluation of Chagas' Disease in two endemic area in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: (Supl) 107-112.
- COURA, J.R.; ABREU, L.L.; PEREIRA, J.B. & WILLCOX, H.R., 1985. Morbidade da Doença de Chagas - VI Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama. Minas Gerais. Brasil - *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 78: 363-372.
- DE FARIA, C.R.; MELO-SOUZA, S.E. DE; LIMA, A.F. & RASSI, A., 1979. Desenervação motora em pacientes na fase crônica da doença de Chagas - *Anais do Congresso Internacional da Doença de Chagas. Rio de Janeiro*. p. 101.
- DECOURT, L.V.; SOSA, E.A. & PILLEGGI, F., 1981. Electrophysiologyc studies of the heart in indeterminate form of Chagas' disease - *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 36: 227.
- DECOURT, L.V.; SOSA, E.A. & MADY, C., 1985. *Forma indeterminada: Conceito e aspectos fsiopatológicos* - In *Cardiopatia Chagásica* - Cañado, R. e Chuster, M. - *Fundação Carlos Chagas. Belo Horizonte. Minas Gerais*. p. 121-127.
- DIAS, J.C.P., 1982. *Doença de Chagas em Bambuí - Minas Gerais. Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982*. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina UFMG. Belo Horizonte-MG. 376 p.
- DIAS, E.; LARANJA, F.S. & NOBREGA, G., 1945. Doença de Chagas - *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 43(3): 495-582.
- DIAS, E.; LARANJA, F.S. & PELLEGRINO, J., 1949. Inquérito clínico epidemiológico sobre doença de Chagas feito entre as estações de Iguatama e Campos Altos, Oeste de Minas Gerais - *Primeira Reunião Panamericana. Enf. Chagas. 1: 33-4, Tucuman*.

DIAS, E. ; LARANJA, F. S. ; NERY-GUIMARAES, F. & BRANT, P. C., 1953. Estudo preliminar de inquéritos eletrocardiográficos em populações não selecionados de zonas não endêmicas e de zonas endêmicas de doença de Chagas. *Revista Brasileira Imunologia de Doenças Tropicais*, 5: 205-209.

DUBOIS, L., 1977. *Morbidade da Doença de Chagas. Estudo seccional de uma área endêmica* - Tese de Mestrado Universidade Federal do Rio de Janeiro. 84 p.

ELUF-NETO, J.; GOLDBAUM, LITVOC, J.; CARVALHO, S.A. CASTILHO, E.A. & SILVA, G.R., 1984. Estudo da função cardíaca de trabalhadores urbanos - industriais portadores da infecção chagásica por intermédio da eletrocardiografia dinâmica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17(Supl.) : 9.

FARIA, C.A.F., 1978. *Condições de saúde e doença de trabalhadores rurais do município de Luz (MG). com especial atenção à prevalência e morbidade da Moléstia de Chagas* - Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina UFMG. Belo Horizonte-MG. 321 p.

FARIA, C.A.F.; DIAS, J.C.P.; CINTRA, M.L. and RODRIGUES, L.O., 1979. Chagas' disease and work - *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas*. p. J-2.

FORTES-REGO, J.; MACEDO, V.O. & PRATA, A.R., 1980 Alterações neurológicas na doença de Chagas crônica. *Arquivo Neuro-Psiquiatria*, 38(1): 45-52.

FRIEDMAN, A.A.; ARMELIN, G.; LENIE, L.E.G.; FAINTUCH, J.J.; GANSUL, R.C.; DIAMENT, J.A. & SERRO AZUL, L.G., 1981. Desempenho ventricular na doença de Chagas. Relações ecocardiográficas na miocardiopatia com distúrbio dormitropo e na fase pré-clínica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 36: 23-27.

GARZON, S.A.C.; LORGA, A.M.; JACOB, J.L.B.; GRECO, O.T.; NICOLAU, J.C.; BELLINI, A.J.; RIBEIRO, R.A.; MOREIRA, L.; BRAILLE, M.O. & BILAQUI, A., 1979. A cineangiografia de VE na doença de Chagas crônica - Parte II. Aspectos hemodinâmicos da forma sub-clínica ou indeterminada. *Abstract Congresso Internacional sobre Doença de Chagas. Rio de Janeiro*. p. 105.

GODOY, R.A. & VIEIRA, C.B., 1961. Effects of cholinergic drugs on the esophagus of patients with Chagas' disease. *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 11: 107.

GRUPI, C.; PILEGGI, F.; SOSA, E.A.; BELLOTTI, G.; CAMARGO, P.R.; GARCIA, D.P. & DECOURT, L.V., 1976. Eletrograma do feixe de His (EFH): estudo da condução atrioventricular (AV) com estimulação atrial em pacientes sem cardiopatia com Machado Guerreiro (MG) positivo. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 29(Sup I): 234.

JUNQUEIRA, Jr L.F., 1979. *Sobre o controle neuronal reflexo do coração na forma crônica da moléstia de Chagas* - Tese de Doutorado. Ribeirão Preto (SP). 166 p.

JUNQUEIRA, Jr. L.F.; GALLO, L.; MANÇO, J.C.; MARIN NETO, J.A.; TERRA FILHO, J. & AMORIM, D.S., 1979. Avaliação quantitativa do controle reflexo presso-receptor do coração na moléstia de Chagas - *Anais XXXV Congresso Brasileira de Cardiologia. Brasília*. p. 711.

JUNQUEIRA, Jr. L.F. & VEIGA, J.P.R., 1984. Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17(Supl.): 19.

JUNQUEIRA, Jr. L.F.; GALLO, L.; MANÇO, J.C.; MARIN-NETO, J.A. and AMORIN, D.S., 1985. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 18: 171 - 178.

- KÖBERLE, F., 1957. Patogenia da moléstia de Chagas - *Revista Goiana de Medicina*, 3: 155-180.
- KUSCHNIR, E.; SGAMMINI, H.; CASTRO, R.; LEDESMA, R. Y. TROILLO, B, 1984 Correlação hemodinâmica de una clasificación clínica en pacientes chagasicos - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17 (Supl.): 15.
- LARANJA, F.S., 1953. Aspectos clínicos da Moléstia de Chagas - *Revista Brasileira Medicina*, 10: 482-491.
- LARANJA, F.S, 1979. Perspectiva longitudinal dos conhecimentos clínicos sobre a Doença de Chagas - *Conferência XXXV Congresso Brasileiro de Cardiologia. Brasília* - p. 57.
- LARANJA, F.S., 1985. Observações Clínicas e Experimentais. In *Cardiopatía Chagásica* - Cançado R. e Chuster M. *Fundação Carlos Chagas. Belo Horizonte-MG.* p. 61-78.
- LARANJA, F.S.; DIAS, E.; DUARTE, G. & PELLEGRINO J., 1949. Experimental Chagas'disease - *American Heart Journal*, 4: 646.
- LARANJA, F.S.; DIAS, E.; DUARTE, G. & PELLEGRINO J., 1951. Observações clínicas e epidemiológicas sobre a moléstia de Chagas no Oeste de Minas Gerais - *O Hospital*, 40: 945-988.
- LARANJA, F.S.; DIAS, E.; NOBREGA, E. & MIRANDA, A., 1956 -Chagas' disease a clinical, epidemiological and pathologic study - *Circulation*, 14. 1035-60.
- LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E.; ALMEIDA, H.O. & ROCHA, A., 1978. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9: 269-282.
- LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. & ANDRADE, Z. & Cols., 1980. Anatomia patológica de corações chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento - *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 76: 189-198.
- LOPES, E.R.; TAFURI, W.L.; CHAPAPEIRO, E.; LAURIA-PIRES, E.; MACEDO, V.O.; PRATA, A.R. & TANUS, R., 1980. Doença de Chagas em cães - Estudo anatomopatológico de animais naturalmente infectados - *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22: 135-143.
- LOPES, E. R. ; CHAPADEIRO, E. & ROCHA, A., 1985. Anatomia Patológica do coração na forma indeterminada - In *Cardiopatía Chagásica*. Cançado R. e Chuster M. - *Fundação Carlos Chagas. Belo Horizonte. Minas Gerais.* p. 33-40.
- MACÊDO, V.O., 1973. *Influência da exposição à reinfeção na evolução da Doença de Chagas. (Estudo evolutivo de cinco anos)*. Tese Docência-Livre. Faculdade de Medicina UFRJ. Rio de Janeiro. 125 p.
- MACÊDO, V.O., 1980. Forma indeterminada da Doença Chagas - *J. Brasileiro Med.*, 38: 34-40.
- MACÊDO, V.O.; SANTOS, R.C. & PRATA, A.R., 1972. Prova de esforço na forma indeterminada da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, VII 313-317.
- MACÊDO, V.O.; PRATA, A.R. & SILVA, A., 1974. Teste da pilocarpina na forma indeterminada da doença de Chagas - *Revista Goiana de Medicina*, 20: 191-199.
- MACÊDO, V.O.; MARTINELLI, G.; ALVES, P.J.; CAMPOS, G. and ALBERNAZ, I., 1979. Cicloergometric effort test in the indeterminate form of Chagas' Disease - *Anais Congresso Internacional Doença de Chagas.* p. 123.

MACÊDO, V.O. & SILVEIRA, C.A., 1987. Perspectiva da terapêutica específica na doença de Chagas - Experiência na forma indeterminada - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 20(Supl.): 24-26, 1987.

MADOERY, R.J. & MADOERY, C., 1992. Periodo intermédio de la enfermedad de Chagas. In actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Madoery, R.J.; Madoery, C. & Camera, M.I. - *Organismo Oficial del Congreso Nacional Medicina - Cordoba*.

MADY, C., 1980. *Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito na forma indeterminada da doença de Chagas* - Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina USP-SP. 55 p.

MADY, C.; MORAES, A.V.; GALIANO, N. & DECOURT, L.V., 1982. Estudo hemodinâmico na forma indeterminada da doença de Chagas - *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 38: 271-275.

MADY, C.; BARRETO, A.C.P.; IANNI, B.M.; LOPES, E.R. & PILLEGGI, F., 1984. Right ventricular endomyocardial biopsy in the indeterminate form of chagas' disease - *Angiology*, 35: 755.

MADY, C.; BARRETO, A.C.P.; MOFFA, P.J.; IANNI, B.M.; ORTEGA-FERNANDEZ, E.; BELLOTTI, G. & PILLEGGI, F., 1985. O vetocardiograma na forma indeterminada da doença de Chagas - *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 44: 83-85.

MANÇO, J.C.; GALLO, L.J.; MARIN-NETO; TERRA, J.F.; MACIEL, B.C. & AMORIN, D.S., 1985. Alterações funcionais do sistema nervoso autonômico - In *Cardiopatia Chagásica* - Caçado, R. e Chuster, M. - (ed.) *Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte-MG*. p. 91-98.

MARINS, N., 1979. Estudo ergométrico na miocardiopatia chagásica - *Anais XXXV Congresso Brasileiro de Cardiologia. Brasília*. p. 58.

MARINS, N.; DOMENICO, M.; LOBO, C.; TORQUATO, C.; MOTTA, V.; JOSÉ, I.; MARTINS, M.; FILOMENO, A.; MARCO, A.; CASTRO, J.; PAITI, C. ; LUIS, C. & HORTA, P., 1976. Comportamento anômalo da pressão arterial sistólica (PAS) durante o teste ergométrico: Contribuição ao diagnóstico da miocardiopatia - *XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia*, p. 131.

MARINS, N.; FLORES, A.P.; SEIXAS, T.N. *et al.*, 1982. Eletrocardiografia dinâmica em chagásicos na forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 39: 303-307.

MARINS, N.; OSTERNE, E.C.; FLORES, A.P.; TOSCANO, A.B.; MIRANDA, L.F. & MARTINS, A.M., 1987. Ecocardiografia modo "M" e bidimensional na forma indeterminada da doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, XLIX - (Sup.I) p. 51.

MATHEWS, J.C., 1973. *Valor de la prueba de esfuerzo graduado (ergometria) para determinar la capacidad laboral del cardiopatia crônica chagásico* - Córdoba. F. Ciencias Med. Univ. Nac. Córdoba. Tese de Doutoramento.

ORTIZ, J.; SANAGUA, J.; DEL NERO, J.E.; TRANCHESI, J. & PILLEGI, F., 1976. Estudo ecográfico na miocardiopatia chagásica - *Resumo do XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia*. p. 90.

PEREIRA, J.B., 1983. *Morbidade da doença de Chagas. Estudos seccional e longitudinal em uma área endêmica* - Virgem da Lapa - MG. Tese - Faculdade Medicina da UFRJ. Rio de Janeiro. 132 p.

PEREIRA, J.B.; WILLCOX, H.P. & COURA, J.R., 1985 Morbidade da doença de Chagas III - Estudo longitudinal de seis anos em Virgem da Lapa. Minas Gerais. Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 80: 63-71.

- PEREIRA, M.H; LADEIRA, R. & PIMENTA, J. Testes ergométricos seriados na forma indeterminada da doença de Chagas - *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, *XXIX (Supl.)*: 47.
- PILLEGGI, F.; BELLOTTI, G.; SOSA, E.A. & DECOURT, L.V., 1978. Contribuição ao estudo da condução atrioventricular na forma indeterminada da doença de Chagas - *Ars. Curandi*, *1*: 35-48.
- PIMENTA, J.; MIRANDA, M & BRITO PEREIRA, C., 1983. Electrophysiologic findings in long term asymptomatic Chagasic individuals - *American Heart Journal*, *106*: 374.
- PRATA, A. R., 1968. Formas Clínicas da Doença de Chagas. In Doença de Chagas - Caçado. R , Imprensa Oficial- *Belo Horizonte*. 344-358.
- PRATA, A.R., 1975. Natural history of Chagasic cardiomyopathy. In *American Trypanosomiasis Research. Symp. PAHO/WHO - Scientific Publication - Washington, USA, Nº 318*. 191-193.
- PRATA, A.R., 1990. Classificação da infecção chagásica no homem - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *23*: 109-113.
- PUIGBÓ, J.J.; RHODE, J.R.N.; GARCIA-BARRIOS, H.; SUAREZ, J.A. Y YEPEZ S.C., 1966. Clinical and epidemiological study of Chagas chronic heart involvement. *Bulletin of the World Health Organization*, *34*: 655.
- RAMOS J.; PEDREIRA DE FREITAS, J.L. & BORGES, S., 1949. Moléstia de Chagas. Estudo clínico e epidemiológico. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, *2*: 111-62.
- RASSI, Jr. A.; RASSI, G.A.; RASSI, S.G.; RASSI, Jr. L.E. & RASSI, A., 1991. Frequência e grau de extrassístolia ventricular à eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter de 24 horas) na Doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, *5*:(Supl.) C-134.
- RASSI, A.; RASSI, Jr. A.; RASSI, A.G.; RASSI, Jr. L. & RASSI, S.G., 1991. Avaliação da forma indeterminada da doença de Chagas - *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, *57*:(Supl.) C-140.
- I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, 1985. Validade do conceito da forma indeterminada da doença de Chagas - *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *18*: 46.
- REZENDE, J.M., 1956. Forma digestiva da moléstia da Chagas - *Revista Goiana de Medicina*, *5*: 193-227.
- REZENDE, J.M., 1979. Exploração da motilidade do esôfago e do intestino na forma indeterminada da doença de Chagas - *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas. Rio de Janeiro*. p. 0-1.
- REZENDE, J.M. & RASSI, A., 1958. Comprometimento Esofágico na moléstia de Chagas. Megaesôfago e Cardiopatia - *O Hospital*, *53*: 1-15.
- SAAD, E.A., 1978. *Estudos sobre Doença de Chagas* - Tese UFRJ. 183 p.
- SAAD, E.A. & ABRAÃO, C., 1985. Estudo hemodinâmico e angiográfico In Cardiopatia Chagásica - Caçado. R; Chuster. M. - *Fundação Carlos Chagas. Belo Horizonte*.
- SHIKANAY-YASUDA, M.A., 1982. *Doença de Chagas. Forma indeterminada e cardíaca. Resposta imune-humoral estudada em linfócitos, miocárdio e tecido nervoso periférico*. Tese Doutorado - Faculdade de Medicina - USP. São Paulo.
- SIQUEIRA, J.E.; MIGUITA, L.C.; GOIS, L.E. & GÓIS, A.B., 1976. Teste ergométrico em indivíduos portadores de diferentes formas da doença de Chagas - *XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia*. p. 130.

SILVEIRA, C.A., 1980. *Influência da terapêutica específica na evolução da forma indeterminada da doença de Chagas* - Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina - UFRJ. 82 p.

SOBRAL SOSA, A.C.; MARIN-NETO, J.A.; MACIEL, B.C.; JÚNIOR, L.C.; AMORIN, D.S. & MARTINS, L.E.B., 1988. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 50: 293-299.

SOSA, E.A., 1977. *Contribuição ao estudo da condução átrio-ventricular na forma inaparente crônica indeterminada da doença de Chagas* - Dissertação Mestrado. Faculdade de Medicina USP, São Paulo.

TEIXEIRA, A.R.L.; TEIXEIRA, G.; MACÊDO, V.O. & PRATA, A.R., 1979. Autoimmunity in the indeterminate form of Chagas' Disease - *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas - Rio de Janeiro*. p. 207.

VIEIRA, C.B., 1959. A prova da pilocarpina no megaesôfago: efeitos sobre a secreção salivar e sudoral. *Nota preliminar. Comunicação ao Congresso Internacional da Doença de Chagas. Rio de Janeiro*. p. 05-11.

VILLELA, E., 1923. Moléstia de Chagas. *Folha Médica*, 4: 33-35.

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Megaesôfago. 2.1.Sintomatologia. 2.1.1.Disfagia. 2.1.2.Dor esofagiana. 2.1.3.Regurgitação. 2.1.4.Outros Sintomas. 2.2.Tratamento. 2.2.1.Tratamento clínico. 2.2.2.Tratamento por dilatação. 3.Megacolo. 3.1.Sintomatologia. 3.2.Diagnóstico. 3.3.Complicações. 3.4.Tratamento. 4.Estômago. 5.Duodeno. 6.Intestino Delgado. 7.Vias biliares extra-hepáticas. 8.Glândulas Salivares. 9.Figado. 10.Pâncreas.

1. Introdução

As alterações que ocorrem no tracto digestivo na doença de Chagas resultam principalmente do comprometimento do sistema nervoso entérico, em particular do plexo mientérico de Auerbach. As células nervosas desse plexo sofrem fenômenos degenerativos em meio ao processo inflamatório encontrado em suas vizinhanças, e seu número se reduz acentuadamente (Koeberle, 1961; Andrade & Andrade, 1966; Tafuri & Brener, 1967).

O mecanismo de destruição neuronal não é bem conhecido, porém admite-se que esteja ligado à imunidade celular (Teixeira *et al.*, 1980; Santos & Hudson, 1981). A desnervação ocorre de maneira irregular e em intensidade variável, em função de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro, ainda não completamente esclarecidos. Segundo Koeberle (1968), para que haja manifestações clínicas é necessário que a desnervação ultrapasse um nível crítico, específico para cada órgão.

Embora a desnervação ocorra ao longo de todo o tubo digestivo, o esôfago e o colo distal são os segmentos mais afetados, aparentemente em razão da fisiologia motora desses segmentos. Tanto o esôfago como o colo distal necessitam de perfeita coordenação motora para propelir o seu conteúdo semi-sólido e ambos possuem um esfíncter distal que deve abrir-se por mecanismo reflexo. Como resultado da desnervação intrínseca verifica-se, nesses segmentos, incoordenação motora, acalasia esfínteriana, retenção de alimentos no esôfago e de fezes no reto e colo sigmóide, hipertrofia muscular e, finalmente, dilatação, levando à formação do megaesôfago e do megacolo, que caracterizam a forma digestiva da Doença de Chagas (Rezende, 1959).

Outras alterações são encontradas nos demais segmentos e órgãos do aparelho digestivo, como veremos a seguir, sem, contudo, assumirem a importância clínica do megaesôfago e megacolo.

A prevalência da forma digestiva tem sido estimada com base em inquéritos radiológicos realizados para o diagnóstico da esofagopatia em populações chagásicas de zonas endêmicas. Em 6 inquéritos, abrangendo o total de 2.958 pessoas, a esofagopatia foi diagnosticada em 8,4% dos casos, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1
Prevalência da Esofagopatia em Populações Chagásicas no Brasil

Autor	Ano	Localidade	Nº de Casos	Esofagopatia					
				Anectásica		Ectásica		Total	
				Nº	%	Nº	%	Nº	%
MACEDO	1973	S.FELIPE, BA	840	47	5,6	26	3,1	73	8,7
DIAS <i>et al.</i>	1983	BAMBUÍ, MG	566	36	6,3	14	2,5	50	8,8
PEREIRA	1983	V.LAPA, MG	251	19	7,6	9	3,6	28	11,0
SOUZA <i>et al.</i>	1984	UBERABA, MG	94	6	6,4	4	4,3	10	10,6
CUNHA <i>et al.</i>	1987	STA. MARIA, RS	201	8	4,0	9	4,5	17	8,5
CASTRO <i>et al.</i>	1987	MAMBAÍ, GO	1.006	44	4,4	27	2,7	71	7,1
TOTAL			2.958	160	5,4	89	3,0	249	8,4

Em 115 pacientes acompanhados desde a fase aguda por um período de 25 anos, Dias encontrou percentual mais elevado, de 18,3% (Dias, 1982).

2. Megaesôfago

A desnervação intrínseca do esôfago que ocorre na Doença de Chagas ocasiona perda do peristaltismo no corpo do esôfago (aperistalse) e falta de relaxamento do esfíncter esofágico inferior às deglutições (acalasia). Tais alterações são as mesmas descritas na acalasia idiopática, de ocorrência universal. Do ponto de vista clínico, radiológico e manométrico, portanto, as duas afecções são indistinguíveis. Na acalasia idiopática encontra-se, igualmente, lesões degenerativas do plexo mientérico de Auerbach, de causa desconhecida.

O diagnóstico diferencial entre ambas as afecções nem sempre é possível de ser feito. A positividade das reações sorológicas e a presença concomitante de cardiopatia ou megacolo apontam para a etiologia chagásica. A negatividade das reações sorológicas, como dado isolado, no entanto, não permite excluir nas áreas endêmicas a etiologia chagásica, dada a possibilidade de sorologia negativa em pacientes comprovadamente chagásicos (Luquetti, 1987).

Tanto na acalasia idiopática como no megaesôfago chagásico, a desnervação intrínseca torna a musculatura da parede esofágica hiper-reativa aos estímulos físicos e farmacológicos. A retenção de alimentos na luz do órgão determina o aparecimento de contrações incoordenadas, não propulsivas, chamadas *ondas terciárias*. O estímulo farmacológico por uma substância colinérgica, como a metacolina ou betanecol, por sua vez, ocasiona intensas contrações na metade inferior do esôfago, que podem ser observadas à radioscopia ou registradas manometricamente.

Com sua progressiva dilatação, o esôfago torna-se hipotônico e reduz-se a atividade motora incoordenada.

O diagnóstico do megaesôfago é principalmente radiológico, sendo aconselhável, no entanto, a prática rotineira do exame endoscópico tanto do esôfago como do estômago e duodeno. A endoscopia permite afastar outros processos patológicos localizados na junção esofagogástrica, que podem simular a acalasia, especialmente as neoplasias da região cardiotuberositária. Além disso, possibilita a avaliação do estado da mucosa esofagiana e a detecção de outras afecções associadas, como câncer do esôfago, úlcera péptica etc. O câncer do esôfago tem sido encontrado sobretudo nos casos de megaesôfago de longa evolução, com prevalência que varia de 1 a 9,3%, em diferentes casuísticas (Rezende, 1993) (Figura 1).

Além do exame radiológico, a manometria tem sido utilizada em serviços especializados para distinguir a acalasia de outras alterações motoras, assim como para medir a pressão do esfíncter esofágico inferior.

A importância do exame radiológico no diagnóstico, bem como os diferentes aspectos morfológicos e funcionais com que se apresenta a esofagopatia, levou diversos autores a propor classificações tanto para a acalasia idiopática como para o megaesôfago chagásico com base neste exame.

As classificações propostas são utilizadas com o objetivo de situar os diferentes aspectos radiológicos dentro do espectro evolutivo da afecção, utilizando-se de termos como etapas, fases, estádios, graus ou grupos.

Na maioria das classificações são adotadas 3 ou 4 gradações. Como assinala Carlson (1970), é possível estabelecer um número arbitrário de gradações, porém, do ponto de vista prático, 4 são suficientes. A classificação com 4 gradações atende ao critério seletivo do tratamento a ser instituído em cada caso, permite melhor entendimento entre os autores e possibilita estudos comparativos de resultados terapêuticos obtidos em diferentes Serviços.

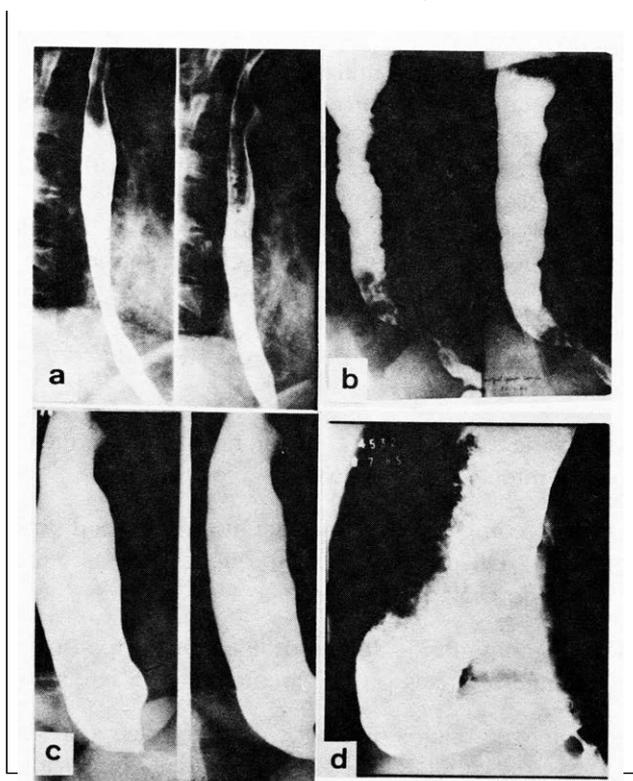
A classificação que adotamos é a descrita por Rezende *et al.* (1960) e compreende 4 grupos, assim caracterizados:

- ⇒ **Grupo 1** – Esôfagos de calibre aparentemente normal ao exame radiológico. Trânsito lento. Pequena retenção de contraste;
- ⇒ **Grupo 2** – Esôfagos com pequeno a moderado aumento de calibre. Apreciável retenção de contraste. Observam-se com frequência ondas terciárias, associadas ou não à hipertonia do esôfago inferior;
- ⇒ **Grupo 3** – Esôfagos com grande aumento de calibre. Hipotonia do esôfago inferior. Atividade contrátil reduzida ou inaparente. Grande retenção de contraste;
- ⇒ **Grupo 4** – Dolicomegaesôfagos. Esôfagos com grande capacidade de retenção, atônicos, alongados, dobrando-se sobre a cúpula diafragmática.

Para o diagnóstico dos casos do grupo I recomenda-se a técnica padronizada de exame, anteriormente descrita por Lauer *et al.* (1959), denominada *prova de retenção*. Consiste esta prova na tomada de duas radiografias; a primeira, durante a ingestão da suspensão baritada e a segunda, 1 minuto após. O esvaziamento incompleto do esôfago, com retenção de parte do contraste, associado à presença de ar que mantém aberto o esôfago, caracteriza a esofagopatia deste grupo.

- ⇒ **Grupo I** – Diâmetro normal; retenção do meio de contraste e presença de ar na parte superior do esôfago (a);
- ⇒ **Grupo II** – Moderado aumento de diâmetro; atividade motora incoordenada. Observa-se a presença de restos alimentares obstruindo parcialmente a transição esofagogástrica (b);
- ⇒ **Grupo III** – Grande aumento de diâmetro; esôfago hipotônico, com reduzida atividade motora (c);
- ⇒ **Grupo IV** – Além da dilatação, observa-se alongamento do esôfago, que se dobra sobre a cúpula diafragmática (dolico megaesôfago). As falhas de enchimento correspondem às presenças de restos alimentares e de um carcinoma associado, comprovado à endoscopia (d).

Figura 1
Estadiamento radiológico do megaesôfago.



No período de 1976 a 1992 foram atendidos 1.371 novos casos de megaesôfago no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Os dados relativos a esta casuística aqui referidos fazem parte de um relatório apresentado à Organização Mundial de Saúde (Rezende & Luquetti, 1992).

Tabela 2
Distribuição de 1.371 casos de Megaesôfago por sexo e idade

IDADE (Anos)	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
<10	2	0,3	7	1,2	9	0,8
11-20	40	5,1	29	4,9	69	5,0
21-30	98	12,6	69	11,6	167	12,2
31-40	149	19,2	108	18,2	257	18,7
41-50	163	21,0	141	23,7	304	22,1
51-60	179	23,0	118	19,9	297	21,6
61-70	105	13,5	85	14,3	190	13,8
>70	41	5,3	37	6,2	78	5,7
TOTAL	777	56,7	594	43,3	1.371	100,0

p>0,05

A Tabela 2 mostra a distribuição dos casos por sexo e idade. Comparando-se esta série com a anteriormente relatada por Rezende (1975) de 1.057 casos, observa-se na atual série um deslocamento da curva de frequência para faixas etárias mais avançadas; em outras palavras, registrou-se envelhecimento da população chagásica com a forma digestiva. Este fato foi igualmente verificado por Meneghelli *et al.* (1991) e reflete, sem dúvida, o resultado das campanhas de profilaxia pela desinsetização das habitações rurais, promovida nos últimos anos pelo Ministério da Saúde, reduzindo-se o número de casos novos de infecção na população infantil.

Do total de 1.371 casos, 1.117 não haviam sido tratados previamente por dilatação ou cirurgia. A distribuição destes casos por sexo e grupo radiológico revela maior prevalência da forma anectásica (grupo I) no sexo feminino e aumento progressivo das formas ectásicas (grupos II, III e IV) no sexo masculino, o que parece indicar uma evolução desfavorável da afecção nos homens (Tabela 3).

Tabela 3
Distribuição de 1.117 casos não tratados de Megaesôfago por sexo e Grupo Radiológico

GRUPO RADIO-LÓGICO	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
I	99	37,9	162	62,1	261	23,4
II	227	56,3	176	43,7	403	36,0
III	189	65,9	98	34,1	287	25,7
IV	113	68,1	53	31,9	166	14,9
TOTAL	628	56,2	489	43,8	1.117	100,0

p < 0.0001

Em 1.271 casos procedeu-se à investigação sorológica para Doença de Chagas, obtendo-se 91,3% de reações positivas. Deve ser assinalado que, em 362 pacientes com a associação megaesôfago-megacólon, somente dois casos foram soronegativos, elevando-se o índice de positividade para 99,4%. Este achado demonstra, conforme fora antes relatado por Luquetti (1986), que o megacolo é um marcador muito mais fidedigno da Doença de Chagas do que o megaesôfago, o que se compreende em face da existência da acalasia idiopática, clinicamente indistinguível da esofagopatia chagásica.

Por outro lado, ainda que raramente, casos seguramente chagásicos podem apresentar reações sorológicas negativas (Luquetti, 1987).

A associação megaesôfago-cardiopatia foi pesquisada pelo eletrocardiograma em 1.313 pacientes. Alterações compatíveis com cardiopatia chagásica crônica foram encontradas em 403 casos (30,8%). Destes, somente 14 pacientes apresentavam cardiopatia grave.

As alterações eletrocardiográficas mais *frequentes* foram o bloqueio completo do ramo direito do feixe de His, com ou sem bloqueio anterior esquerdo, e extrasístoles ventriculares.

2.1. Sintomatologia

Os sintomas mais importantes são a disfagia, regurgitação e dor esofágiana.

2.1.1. Disfagia

É, na grande maioria das vezes, o sintoma inicial e o mais constante na esofagopatia chagásica. Pode estar ausente em casos incipientes ou deixar de ser referido nos casos muito avançados, em que o esôfago se comporta como uma bolsa intratorácica de depósito dos alimentos.

Nas formas hipercinéticas do grupo II, é relativamente freqüente a obstrução do segmento justacárdico por alimento sólido, quase sempre bolo de carne (Figura 1).

Nesta situação é necessária a intervenção do médico. Em alguns casos, consegue-se a desobstrução pela ingestão de bebida efervescente, como sal de fruta. Em outros, a passagem de uma sonda de mercúrio promove a passagem do bolo alimentar para o estômago sem maior dificuldade. Se estas medidas são ineficazes, está indicada a retirada endoscópica do alimento impactado no esôfago.

Não é recomendável o uso de papaína, como tem sido preconizado na impactação de carne em casos de presbi-esôfago, anel de Schatzki ou estenose do esôfago. Trata-se de medida terapêutica que demanda algum tempo para produzir efeito, além de não ser isenta de risco pela ação da enzima sobre a mucosa esofágiana (Hosinger *et al.*, 1968).

2.1.2. Dor esofágiana

É freqüente na esofagopatia chagásica e pode manifestar-se sob duas modalidades: ou durante a ingestão de alimentos (odinofagia) ou independentemente das

refeições (dor espontânea). Neste último caso apresenta-se como dor retroesternal, de caráter urente, constritiva, dilacerante ou em cólica, de propagação ascendente para a base do pescoço, mandíbula, arcadas dentárias, região parotídea, irradiando-se para a região interescapulovertebral. É de aparecimento súbito e tem a característica de atenuar-se ou cessar com a ingestão de água ou outro líquido. Ocorre em aproximadamente 50% dos casos.

2.1.3. Regurgitação

De regra, a regurgitação surge mais tardiamente em relação à disfagia e à dor esofagiana. Manifesta-se de início ocasionalmente e o material regurgitado pode não conter alimentos, sendo constituído apenas de ar deglutido e saliva, de cor esbranquiçada, espumoso, comparado pelos pacientes à *clara de ovo batida*.

A regurgitação pode ser ativa, precoce, manifestando-se logo após a ingestão de alimentos; ou passiva, tardia, ocorrendo quando o paciente se deita, razão pela qual é também chamada de clinostática ou de decúbito. Este último tipo é encontrado nas formas ectásicas dos grupos III e IV; perturba o sono do paciente e produz tosse e surtos de broncopneumonia aspirativa.

2.1.4. Outros sintomas

Com menor frequência são ainda referidos como sintomas da esofagopatia chagásica a *pirose, soluço, hipersalivação, constipação intestinal e emagrecimento*.

Define-se a *pirose* como a sensação de ardor ou queimação na região epigástrica ou retroesternal. Pode confundir-se com a dor esofagiana de caráter urente. Em estudo clínico, radiológico e endoscópico de 500 casos de megaesôfago realizado por Vaz (1991) não houve correlação significativa da *pirose* com o estadiamento radiológico do megaesôfago ou com a presença ou ausência de esofagite à endoscopia.

O *soluço* é referido pelos pacientes. Ocorre quase sempre durante ou logo após as refeições.

A *hipersalivação* ou *sialose* constitui manifestação própria das esofagopatias obstrutivas. No caso do megaesôfago chagásico acompanha-se de hipertrofia das parótidas em cerca de 25% dos casos (Vaz, 1991).

A *obstipação intestinal* pode ser devida à parca alimentação e insuficiente formação do bolo fecal ou à presença concomitante de megacolo. Sempre que possível deve ser feito enema opaco em busca desta associação.

O *emagrecimento* é comum em pacientes que apresentam regurgitação, chegando à caquexia em casos extremos.

2.2. Tratamento

O tratamento do megaesôfago pode ser clínico, por dilatação ou cirúrgico.

2.2.1. Tratamento clínico

O tratamento clínico inclui medidas de ordem higienico-dietéticas e medicamentos.

O paciente deve habituar-se a comer devagar, mastigando bem os alimentos e auxiliando, se necessário, a descida dos alimentos pelo esôfago com goles de água. Deve dar preferência a refeições de consistência pastosa, evitando fragmentos de maior volume, especialmente carne. Os alimentos e bebidas geladas são desaconselháveis, pois agravam a disfagia em muitos pacientes. Aconselha-se a não ingerir à noite, ao deitar, qualquer alimento ou medicamento, os quais poderão ficar retidos no esôfago.

Todos estes cuidados devem ser observados também pelos pacientes tratados por dilatação ou cirurgia, visto que a ausência do peristaltismo persiste após o tratamento.

O tratamento medicamentoso baseia-se em substâncias capazes de relaxar o esfíncter acalásico. Dentre os medicamentos testados destacam-se, como mais eficazes, os derivados nítricos e os bloqueadores dos canais de cálcio.

A trinitrina (trinitrato de glicerila) e o nitrito de amilo foram os primeiros a ser utilizados (Libermann, 1947; Carvalho, 1950).

Mais recentemente, Gelfond *et al.* (1981) e Rozen *et al.* (1982) demonstraram que o dinitrato de isossorbitol reduz a pressão do esfíncter inferior do esôfago, melhorando a disfagia em pacientes com acalasia idiopática. O mesmo efeito foi verificado com a nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio (Gelfond *et al.*, 1981).

Rezende Filho *et al.* (1990) estudaram pela técnica cintilográfica a ação do dinitrato de isossorbitol sobre o esvaziamento do esôfago em 18 pacientes com megaesôfago chagásico. Verificaram que a administração de 5mg dessa substância por via sublingual 15min. antes da refeição acelera o esvaziamento do esôfago.

Dantas *et al.* (1986) verificaram que a nifedipina, na dose de 10mg por via sublingual, reduz significativamente a pressão do esfíncter inferior do esôfago na esofagopatia chagásica, ocorrendo o máximo efeito após 35 a 40 minutos.

O efeito benéfico de tais medicamentos restringe-se ao seu período de ação e comumente acompanha-se de efeitos colaterais, como vasodilatação e cefaléia. O seu emprego deve ser visto, por conseguinte, como tratamento sintomático, paliativo, e não como alternativa válida em substituição aos outros métodos terapêuticos.

2.2.2. Tratamento por dilatação

A dilatação do segmento distal do esôfago e da junção esofagogástrica com o fim de diminuir a resistência do esfíncter acalásico à passagem do bolo alimentar, constitui procedimento utilizado de longa data.

A dilatação pode ser feita por meio de sondas de borracha, ou de balões, ou instrumentos metálicos (dilatação forçada).

Dilatação por sondas – Empregam-se sondas de borracha, cheias de mercúrio, de grosso calibre, entre F-50 e F-60. Os dois modelos mais usados são as sondas de Hurst, de ponta romba, e as sondas de Maloney, de ponta afilada.

As dilatações são feitas com o paciente sentado em uma cadeira, prescindindo de controle radioscópico. Após anestesia tópica da faringe com xilocaína, introduz-se lentamente a sonda, que deve estar bem lubrificada. Percebe-se, por um ressalto, o momento em que a sonda vence o obstáculo e penetra no estômago. A manobra deve ser repetida por duas ou três vezes.

Este método proporciona melhora temporária da disfagia em muitos pacientes e novas sessões devem ser realizadas a intervalos variáveis de tempo, na dependência do agravamento dos sintomas. Constitui alternativa para o tratamento sintomático de enfermos idosos, cardiopatas descompensados e gestantes. Alguns casos de esofagopatia anectásica (grupo I) também se beneficiam com a dilatação por sonda, com o que se consegue adiar um tratamento mais agressivo.

O uso da sonda é também indicado como procedimento preliminar, destinado a facilitar a passagem do balão na dilatação forçada, ou como tratamento prévio, visando a obter melhora do estado nutricional do paciente antes do tratamento cirúrgico.

Dilatação forçada — A dilatação forçada é feita com a finalidade de distender e romper as fibras musculares circulares da região esfínteriana. Pode ser feita com instrumentos metálicos, hoje em desuso, e com balões. O balão pode ser pneumático ou hidrostático, conforme se utilize ar ou água para a sua distensão.

O protótipo do balão pneumático foi construído por Hurst (1898), e o balão hidrostático, provido de fio condutor, foi introduzido por Plummer (1908).

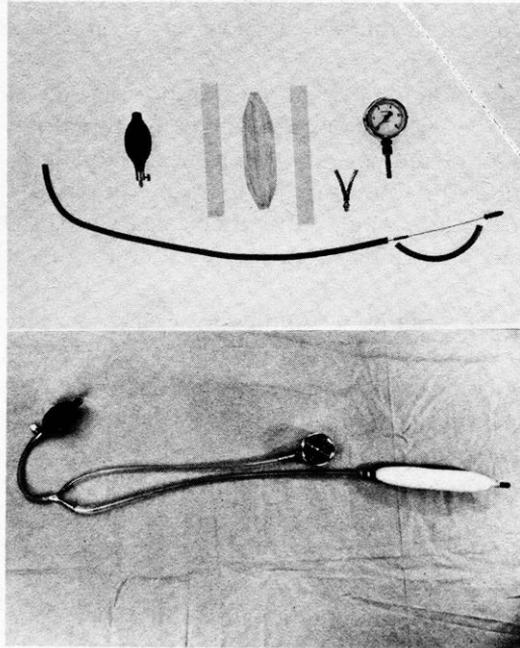
O tratamento do megaesôfago chagásico pela dilatação forçada foi introduzido no Brasil, em São Paulo, por Correa Neto (1934), que desenvolveu modelo próprio de balão hidrostático, e, na mesma época, por Magalhães, em Uberlândia, MG, utilizando o modelo de balão pneumático de Gottstein. Desde então, a dilatação forçada foi extensamente utilizada em todo o País, especialmente nas regiões endêmicas da doença de Chagas com elevada prevalência do megaesôfago, como o Triângulo Mineiro e Goiás.

Há grande número de modelos de balão, conhecidos pelos nomes de seus idealizadores ou de seus fabricantes. A maioria deles é constituída basicamente de tubo de plástico ou borracha, com ou sem haste metálica em seu interior, tendo pequenas perfurações no segmento distal, onde se encontra fixado o balão. Este se compõe de 3 capas: uma interna, de látex (dreno de Penrose); uma intermédia, de tecido (algodão, seda ou nylon); e uma externa, também de látex. Em alguns modelos, como o de Tucker e o de Brown-McHardy, o tubo de borracha é cheio de mercúrio.

O comprimento do balão (parte distensível) situa-se entre 15 e 20cm e o seu diâmetro em distensão máxima, nos modelos mais usados, varia de 2,8 a 4,0cm, que corresponde a uma circunferência de 8,8 a 12,5cm. É recomendável ter disponíveis balões com diferentes diâmetros. O risco de rotura, para uma mesma pressão, aumenta em proporção ao diâmetro do balão. Em crianças utilizam-se balões menores, com diâmetro entre 1,5 e 2,5cm.

Figura 2

- a) *Material necessário para construção artesanal de um balão pneumático.*
b) *Balão pronto para uso, insuflado.*



A distensão do balão é feita, no caso do balão pneumático, por meio de uma pêra insufladora colocada na extremidade proximal do tubo, e, no caso do balão hidrostático, pela instilação de água com uma seringa. Em qualquer caso, o tubo poderá estar conectado a um manômetro para medida da pressão alcançada no interior do sistema.

A dilatação forçada pode ser feita às cegas, com o paciente sentado em uma cadeira, ou sob controle radioscópico ou endoscópico. A dilatação às cegas exige experiência do médico e aumenta o risco de complicações.

O controle radioscópico oferece maior segurança, permitindo o correto posicionamento do balão. O paciente permanece de pé, atrás do écran, e pode-se acompanhar a distensão progressiva do balão durante a insuflação de ar, no caso do balão pneumático, ou introdução de água, no caso do balão hidrostático. O balão é distendido até alcançar pressão de 8 a 10psi (lb/pol²), o equivalente, aproximadamente, à pressão de 400 a 500mmHg, devendo permanecer distendido por tempo não inferior a 1 min.

Durante a dilatação, o paciente acusa forte dor na região epigástrica e retroesternal, que cessa logo após o esvaziamento e retirada do balão. É aconselhável a administração prévia ao paciente de 100mg de meperidina por via intramuscular ou 50mg por via endovenosa. A dilatação pode ser feita em uma única sessão ou em duas ou mais, se necessário.

Após o advento da fibroendoscopia e, posteriormente, da videoendoscopia, têm sido desenvolvidos balões e técnicas que possibilitam realizar a dilatação sob visão direta, com o paciente deitado, de maneira mais confortável e segura.

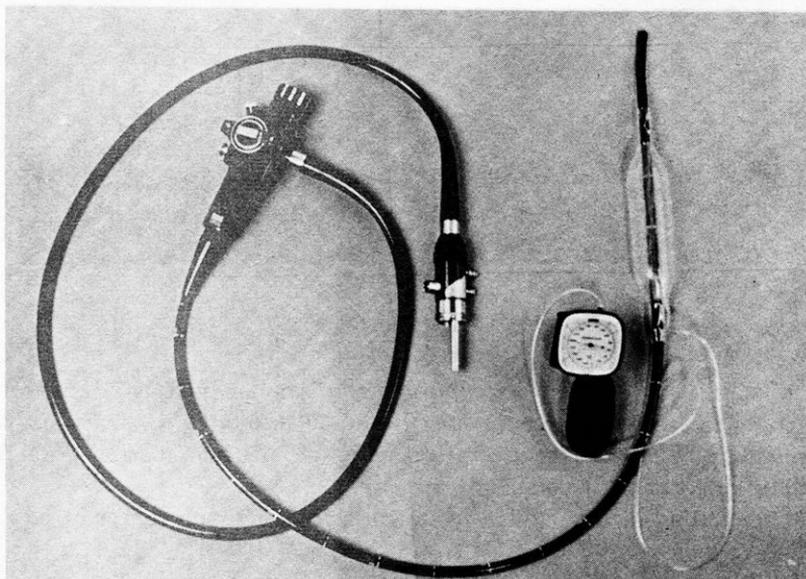
A adaptação de um balão dilatador ao fibroscópio foi inicialmente desenvolvida por Sakai *et al.* (1979), com a finalidade de assegurar a passagem do balão pelo orifício cárdico e a sua colocação em posição adequada.

No modelo criado por Witzel usa-se um balão de poliuretano, o qual deve ser ajustado ao endoscópio e removido após a dilatação (Figura 3). Sua desvantagem reside na maior dificuldade encontrada para introduzir o conjunto no esôfago.

Pereira (1994) comparou a eficiência do balão de Witzel, utilizado em 44 casos, com a do balão de Mosher, usado em 62 outros pacientes, não detectando diferença significativa quanto aos resultados obtidos.

Figura 3

Balão de Witzel acoplado ao endoscópio e insuflado



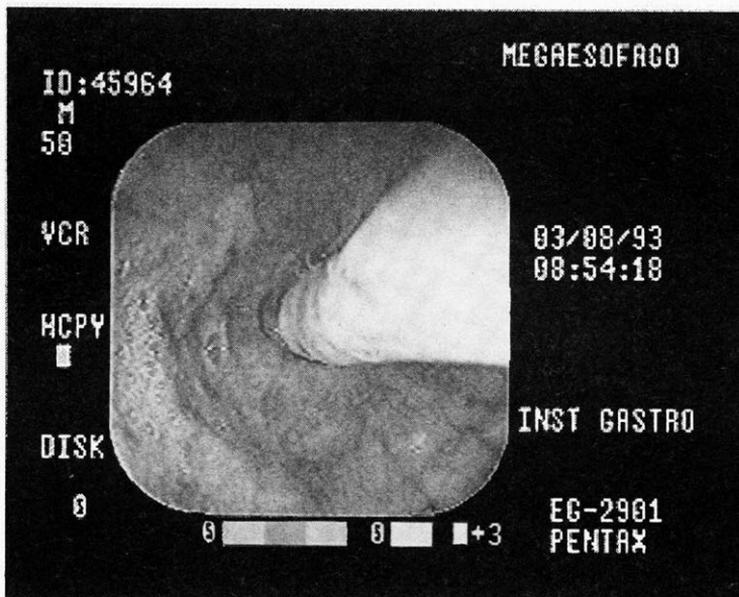
Um modelo que vem tendo boa aceitação ultimamente é o construído com polietileno, provido de fio condutor metálico de ponta espiralada, atraumática, conhecido por *Rigiflex* (Microvasive Rigiflex).

Moura e col. (1991) relataram sua experiência com este balão em 10 casos de megaesôfago chagásico, seis dos quais haviam sido operados anteriormente com insucesso, tendo obtido bons resultados em 9 casos, após um seguimento de 18 meses.

Temos utilizado um modelo de balão pneumático que pode ser introduzido no esôfago durante o exame endoscópico, permitindo o seu posicionamento na cárdia e acompanhamento da dilatação sob visão anterógrada (Figura 4).

Figura 4

*Dilatação sob visão direta endoscópica
(balão medindo 15 cm de extensão por 3,5 cm de diâmetro (mod. Montag).
Vê-se o balão posicionado na cárdia, antes da insuflação de ar.*



A dilatação sob controle endoscópico apresenta a vantagem de poder avaliar-se, imediatamente após o procedimento, o trauma resultante da dilatação. Habitualmente a distensão forçada produz fissurações radiais na mucosa, com pequeno sangramento que cessa espontaneamente.

O paciente submetido à dilatação forçada deve permanecer em observação por algumas horas pela possibilidade de complicações.

As principais complicações são a rotura e a hemorragia. Na experiência da maioria dos autores, a rotura ocorre em 2% a 5% dos casos, apesar de todos os cuidados. Em caso de rotura, a dor produzida pela dilatação persiste e se intensifica após a retirada do balão. Surge defesa abdominal na região epigástrica e há tendência à hipotensão arterial e ao choque. Vem, a seguir, febre e leucocitose.

Uma radiografia de tórax poderá eventualmente mostrar a presença de ar no mediastino, ou pneumoperitônio. Em caso de dúvida poderá ser feita radiografia do esôfago com meio de contraste hidrossolúvel em lugar do sulfato de bário.

Embora alguns autores recomendem tratamento conservador nos casos de rotura, por meio de sonda nasogástrica e antibióticos de largo espectro, a melhor conduta, a nosso ver, é a cirúrgica, com via de acesso abdominal.

A hemorragia é complicação mais rara e, na maioria das vezes, não há necessidade de reposição sangüínea.

A conduta terapêutica no megaesôfago chagásico não pode ser a mesma para todos os casos.

No grupo I, só excepcionalmente está indicada a dilatação forçada ou cirurgia. Nas formas ectásicas dos grupos II e III tanto pode ser empregada a dilatação como o tratamento cirúrgico pela cardiomiectomia com procedimento anti-refluxo. Antes, a dilatação era o tratamento de escolha inicial, sendo encaminhados à cirurgia apenas os casos que não se beneficiavam com a mesma ou que apresentavam complicações. Com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas empregadas e dos bons resultados pós-operatórios a longo prazo, o tratamento cirúrgico passou a ser considerado por muitos autores como a primeira opção, ficando a dilatação como alternativa.

No grupo IV (dolicomegaesôfago) a dilatação, além de tecnicamente mais difícil, oferece resultados pouco satisfatórios, razão pela qual não tem sido utilizada nesse grupo.

A tendência atual é de praticar nesse grupo operações mais radicais como a esofagectomia com esofagogastroplastia.

3. Megacolo

Ao contrário do megaesôfago, não se conhece a prevalência do megacolo nas áreas endêmicas, dado as dificuldades de investigação nesse sentido. Em levantamentos de necropsias, no entanto, o megacolo comparece com prevalência ligeiramente superior à do megaesôfago (Koeberle, 1968; Lopes *et al.*, 1989). O megacolo pode ser encontrado como visceromegalia isolada ou, o que é mais comum, em associação com o megaesôfago.

De modo geral, os pacientes buscam atendimento para o megacolo mais tardiamente do que para o megaesôfago em razão da maior tolerância à obstipação intestinal em relação à disfagia. Muitos pacientes só procuram tratamento quando surgem complicações como fecaloma e vôlvo.

Do ponto de vista fisiopatológico os primeiros estudos manométricos se devem a Habr-Gama (1967). São descritos no megacolo chagásico alterações da motilidade basal, incoordenação motora retossigmoidiana, acalasia do esfíncter interno do ânus, hiper-reatividade aos agentes colinérgicos como a metacolina, betanecol ou prostigmina, e hiporreatividade à pentagastrina, colecistocinina e outros peptídios duodenais (Revisão bibliográfica *in* Rezende & Moreira, 1991).

A sensibilidade da ampola retal encontra-se diminuída, sendo necessário maior estímulo mecânico para despertar o desejo de defecação (Santos Jr., 1977).

3.1. Sintomatologia

Os sintomas mais freqüentes no megacolo são a obstipação intestinal, meteorismo e disquezia. A obstipação é de instalação lenta e progressiva, levando o paciente a fazer uso de laxativos. Rezende e Moreira (1976) encontraram obstipação de mais de 10 dias em 70,8% e acima de 20 dias em 36,6% de 268 casos que procuraram atendimento médico em função do megacolo. Há relato, na literatura, de retenção de fezes por períodos prolongados, de até 6 meses. A obstipação prolongada leva à formação de fecaloma.

Quando se realiza enema opaco de rotina em chagásicos com megaesôfago ou cardiopatia verifica-se, entretanto, que cerca de 25% dos pacientes com diagnóstico radiológico de megacolo têm ritmo intestinal dentro dos limites normais.

Além da obstipação, os pacientes se queixam de meteorismo, com distensão abdominal, e de um tipo especial de disquezia, que consiste na dificuldade de expulsão do bolo fecal mesmo quando as fezes são de consistência normal, obrigando os pacientes a um maior esforço defecatório por meio da contração dos músculos abdominais.

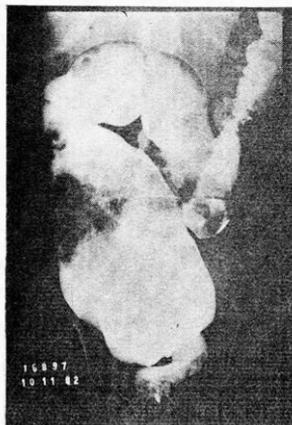
Ao exame físico, o abdome apresenta-se globoso, assimétrico, por vezes com relevo visível da alça sigmóide ectasiada, que se desloca de sua topografia normal, projetando-se para a direita e para cima, até a região epigástrica. À percussão constata-se timpanismo pela presença de gases na alça dilatada. É freqüente o achado de timpanismo no hipocôndrio esquerdo pela retenção de gases no ângulo esplênico do colo, simulando aumento do espaço de Traube. Tal fato se verifica principalmente nos pacientes com megaesôfago pela ausência de câmara de ar no estômago.

O fecaloma, quando presente, é percebido à palpação como um tumor inelástico, de consistência comparável à da argila, que cede à compressão sem retornar à sua forma primitiva. Descreve-se como patognomônico do fecaloma, o sinal de Gersuny, que consiste na seguinte manobra: comprime-se a massa profunda e demoradamente; a seguir reduz-se a pressão da mão palpadora. Neste instante percebe-se que a parede intestinal se despreza subitamente da massa, produzindo uma sensação peculiar, resultante da interposição de uma camada de ar entre a massa e a parede intestinal. O toque retal e a retoscopia completam o exame físico.

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico clínico fundamenta-se na anamnese e no exame físico, devendo ser confirmado pelo exame radiológico do colo com o enema opaco. Para o diagnóstico diferencial com outras colopatias é necessária completa limpeza do colo por meio de laxativos, solução de manitol a 10% por via oral e repetidas lavagens intestinais. Quando se procura avaliar apenas o grau e a extensão da dilatação, torna-se dispensável a limpeza do colo.

Figura 5
Megassigmóide em paciente chagásico.



Os casos com evidente dilatação não oferecem dificuldade diagnóstica. Todavia, nem sempre é fácil separar o normal do patológico. Além do fator subjetivo do observador na interpretação da radiografia, o colo é facilmente distensível e seu diâmetro pode modificar-se em função da pressão com que se introduz o meio de contraste no reto, assim como pela insuflação de ar para obtenção de duplo contraste.

Para contornar estas dificuldades, Ximenes *et al.* (1984) padronizaram a seguinte técnica de exame, exclusiva para o megacolo: O paciente é examinado sem nenhum preparo e sem duplo contraste. Introduce-se no reto, por gravidade, o volume de 1.200ml de uma suspensão aquosa de sulfato de bário, mantendo-se o irrigador um metro acima da mesa de exame. Obtêm-se duas radiografias panorâmicas 30x40 – respectivamente no decúbito dorsal e ventral – e uma terceira do reto em perfil. Com base em um grupo de normais, estabeleceu-se como limite de normalidade para o colo sigmóide o diâmetro de seis cm. na projeção radiográfica antero-posterior.

Com esta técnica foram examinados, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, 768 pacientes com esofagopatia chagásica, encontrando-se 356 com megacolo. Destes, 93 (26,1%) apresentavam ritmo intestinal considerado normal, com intervalo máximo entre as defecações de 48 horas (Tabela 4).

Tabela 4

Ritmo Intestinal em 765 Portadores de Megaesôfago, com e sem o diagnóstico de Megacolo ao Enema Opaco.

Máximo intervalo entre as evacuações (dias)	Com Megacolo		Sem Megacolo		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 2	93	26,1	249	60,9	342	44,7
3 a 5	70	19,7	87	21,3	157	20,5
6 a 10	81	22,8	44	10,7	125	16,3
11 a 20	94	26,4	26	6,4	120	15,7
> 20	18	5,0	3	0,7	21	2,8
TOTAL	356	100,0	409	100,0	765	100,0

p < 0.0001

Uma das características da colopatia chagásica é o alongamento do colo sigmóide, que pode preceder ou acompanhar a dilatação, constituindo o dolicomegacolo.

3.3. Complicações

As principais complicações do megacolo são o fecaloma, a impactação fecal e o volvo da sigmóide.

O fecaloma no megacolo chagásico localiza-se quase sempre no reto e sigmóide, sendo alcançável ao toque retal. Mais raramente se forma apenas na alça sigmóide ou se estende a porções mais proximais do colo.

Ocasionalmente pode haver eliminação de fezes pastosas que transitam entre o fecaloma e a parede intestinal (falsa diarreia), o que leva, muitas vezes, a diagnósticos equivocados em relação à massa palpável.

O fecaloma que permanece por longo tempo no colo, torna-se de consistência firme, podendo causar traumatismo da mucosa, com formação da chamada *úlcera estercorácea*. Em raros casos pode haver perfuração da úlcera em peritônio livre, causando peritonite fecal de extrema gravidade.

Um vez constatada a presença de fecaloma, o mesmo deve ser removido, procedendo-se ao seu esvaziamento, ou manualmente, ou por meio de gota-a-gota retal de soro fisiológico, que promove lentamente o seu amolecimento e eliminação em sucessivas evacuações.

A impactação fecal ocorre nos casos de grandes fecalomas que obstruem a luz intestinal, ocasionando um quadro oclusivo com distensão e dor abdominal. A obstrução raramente é total, havendo referência à eliminação de gases em pequena quantidade. O quadro clínico pode simular o volvo. O toque retal e a radiografia simples do abdome são úteis para o diagnóstico diferencial.

O volvo consiste na torção da alça sigmóide ectasiada, sendo mais comum nos pacientes sem fecaloma. A torção é quase sempre incompleta, raramente alcançando 360°. Em muitos casos trata-se de simples angulação da alça sobre o seu próprio meso.

O quadro clínico do volvo é o da oclusão intestinal baixa. Caracteriza-se pelo aparecimento de dor súbita no baixo ventre, distensão abdominal e parada de eliminação de fezes e gases.

Ao exame físico, o abdome apresenta-se distendido, timpânico, podendo observar-se o relevo da alça sigmóide. Quando há sofrimento da alça surgem os sinais de irritação peritonal.

O estado geral do paciente é relativamente bom nas primeiras horas, agravando-se posteriormente se houver comprometimento vascular e gangrena da alça.

O estudo radiológico é de grande valia para o diagnóstico. Devem ser feitas radiografias simples do abdome em três incidências: em posição ortostática, decúbito dorsal e decúbito lateral para visualização do reto em perfil. A alça sigmóide aparece grandemente dilatada, contrastando com o reto, que se acha vazio e sem gás. A eventual presença de pneumoperitônio indica perfuração intestinal por necrose da alça.

A evolução é muito variável, dependendo do grau de torção. Nos casos de torção incompleta, sem comprometimento vascular, o paciente suporta a oclusão por vários dias sem deterioração do estado geral.

O diagnóstico deve ser feito o mais rapidamente possível para um tratamento de urgência, que pode ser endoscópico ou cirúrgico. No primeiro caso introduz-se, sob visão endoscópica, uma sonda Nelaton n.º 17 ou 18, bem lubrificada, através da zona de torção, pressionando-a suavemente. Quando a mesma alcança a luz da sigmóide, a alça distendida se esvazia com ruído característico produzido pelo escoamento de gás e líquido, sob pressão, através da sonda. Esta deve ser mantida fixada ao períneo por um ou dois dias para evitar recidiva imediata.

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos com sinais de comprometimento vascular, ou quando não se consegue a destorção endoscópica, e também nos casos de recidiva do volvo.

3.4. Tratamento

Os casos de megacolo com ritmo intestinal normal (intervalo máximo entre as evacuações de 48 horas) não necessitam, obviamente, de tratamento.

O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico. O tratamento clínico tem sua indicação restrita aos pacientes oligossintomáticos, ou quando há contra-indicação temporária ou definitiva ao tratamento cirúrgico. Consiste em dieta, uso de laxativos, se necessário e, eventualmente, de lavagens intestinais.

Os casos com obstipação prolongada ou que venham a apresentar qualquer das complicações descritas, devem ser tratados cirurgicamente. A operação atualmente mais empregada, e que oferece melhores resultados pós-operatórios a longo prazo é a operação de Duhamel-Haddad (Moreira *et al.*, 1983).

Analisaremos a seguir, sucintamente, as conseqüências da desnervação intrínseca produzida pela doença de Chagas nos demais segmentos do trato digestivo.

4. Estômago

Em cerca de 20% dos pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas encontram-se alterações da motilidade e da secreção gástricas.

A gastropatia chagásica foi individualizada por Vieira (1968) e definida em estudos posteriores por outros pesquisadores. O assunto foi objeto de recente revisão por Oliveira e Troncon (1991). A musculatura gástrica torna-se hiper-reativa ao estímulo colinérgico; há diminuição do relaxamento receptivo e da capacidade de acomodação ao conteúdo alimentar; o esvaziamento gástrico acha-se alterado, estando acelerado para líquidos e retardado para sólidos. Há hipossecreção cloridro péptica nos diferentes testes funcionais, como da histamina máxima, histalog, insulina, infusão de cálcio e pentagastrina. A associação de uma substância colinérgica ao estímulo secretor faz aumentar a produção de ácido clorídrico e pepsina, o que indica comprometimento da inervação vagal pós-ganglionar. Encontra-se também hipergastrinemia de jejum e após estímulo.

Paralelamente a esses distúrbios funcionais encontra-se uma gastrite crônica, cuja etiopatogenia não se apresenta bem esclarecida, admitindo-se a participação de vários fatores, como hipocloridria, refluxo biliar duodeno-gástrico e infecção por *Helicobacter pylori*.

Numa fase mais avançada há hipertrofia do músculo pilórico e o esvaziamento gástrico acha-se comprometido. Estes casos correspondem ao que se convencionou chamar de *acalasia do piloro*, denominação imprópria em face dos conhecimentos atuais sobre a fisiologia do músculo pilórico. Em tais casos justifica-se a prática da piloroplastia como procedimento complementar ao tratamento cirúrgico do megaesôfago.

As grandes dilatações do estômago compatíveis com a denominação de megagastría são de ocorrência rara e têm sido referidas como achado de necropsia ou em animais experimentalmente infectados (Lopes *et al.*, 1988; Okumura & Correa Neto, 1961).

5. Duodeno

Fonseca & Toledo (1952) foram os primeiros a descrever alterações da motilidade duodenal em estudos radiológicos de pacientes com megaesôfago e megacolo. A desnervação intrínseca encontrada na duodenopatia chagásica pode ser demonstrada tanto ao exame histopatológico (Raia *et al.*, 1961; Costa & Alcântara, 1966), como pelo teste farmacológico em registro manométrico (Rezende, 1972).

Depois do esôfago e do colo, o duodeno é o segmento que mais vezes se apresenta dilatado na forma digestiva da doença de Chagas. A dilatação pode restringir-se ao bulbo duodenal (megabulbo), à segunda e terceira porções, ou estender-se a todo o arco duodenal (megaduodeno).

O megaduodeno produz sintomas mal definidos, como desconforto e plenitude pós-prandiais, confundindo-se com a dispepsia de origem gástrica. Muito raramente está indicado tratamento cirúrgico do megaduodeno.

6. Intestino delgado

A desnervação intrínseca do intestino delgado tem sido documentada tanto em casos humanos, como em animais experimentalmente infectado (Alcântara & Costa, 1966; Tafuri *et al.*, 1971).

Estudos radiológicos do intestino delgado em portadores de megaesôfago demonstraram alterações do tônus, do relevo mucoso e do trânsito intestinal. (Fonseca, 1952).

Foram também verificadas anormalidades no complexo motor migratório interdigestivo em estudo manométrico (Oliveira *et al.*, 1983). Tais complexos, embora mantenham a mesma frequência dos indivíduos normais, apresentam, nos chagásicos, menor extensão, propagação mais lenta e maior duração no jejuno.

A absorção de monossacarídeos como a glicose se faz com maior velocidade do que em normais (Meneghelli *et al.*, 1971), o que explicaria a hiperglicemia precoce, por vezes observada nas curvas glicêmicas realizadas em chagásicos (Reis, 1965).

A flora bacteriana, tanto aeróbia, como anaeróbia, está aumentada, independentemente do nível de secreção ácida do estômago (Machado *et al.*, 1989).

A dilatação do jejuno ou do íleo com a aparência de megajejuno e megaíleo raramente é observada. Koeberle (1968), em 800 necropsias de chagásicos, encontrou 185 casos de megacolo, 158 de megaesôfago, 20 de megaduodeno e apenas 4 de megajejuno. Rezende (1993) refere 4 casos de megajejuno e dois com dilatação jejunoileal, todos em associação com megaesôfago. Um caso de megaíleo isolado foi descrito por Santos *et al.* (1988).

7. Vias biliares extra-hepáticas

Conte (1981) demonstrou haver desnervação intrínseca pela doença de Chagas também na vesícula biliar.

Estudos funcionais da vesícula biliar em chagásicos crônicos com a forma digestiva têm sido realizados por diferentes métodos.

Conte (1981) utilizou a ceruleína como colecistocinético, registrando hiporreatividade em 12 de 29 pacientes chagásicos estudados.

Villanova *et al.* (1987) demonstraram radiologicamente hipersensibilidade ao octapeptídeo da colecistocinina e à instilação intraduodenal de uma emulsão lipídica. Em estudo posterior, Villanova (1988), utilizando-se da cintilografia, verificou que o enchimento da vesícula biliar ocorre de maneira mais lenta, o que se deve à passagem de maior quantidade de bile hepática diretamente para o duodeno.

Rosa *et al.* (1984), pelo método ultra-sonográfico, demonstraram esvaziamento acelerado da vesícula sob a ação da metacolina. Campra (1985), também pela ultrasonografia, verificou esvaziamento incompleto após uma refeição líquida.

Anormalidades foram também registradas no esfíncter de Oddi. Em estudo manométrico, Guelrud *et al.* (1983) verificaram hipertonia e aumento da atividade fásica desse esfíncter.

A colecistomegalia, embora rara, tem sido referida em chagásicos com a forma digestiva da doença de Chagas.

Uma questão ainda controversa é saber se a colecistopatia chagásica favorece a litogênese. Os dados da literatura são contraditórios. Rocha *et al.* (1985) encontraram maior prevalência da colelitíase em pacientes com megaesôfago em relação aos chagásicos com a forma indeterminada ou com a forma cardíaca.

8. Glândulas salivares

A hipersalivação e a conseqüente hipertrofia das glândulas salivares são manifestações comuns a todas as esofagopatias obstrutivas, sendo atribuídas ao reflexo esôfago salivar de Roger.

Todavia, Vieira & Camelo (1963) demonstraram haver, nos chagásicos com a forma digestiva, aumento da sensibilidade das glândulas salivares a todos os estímulos secretores, desde a mastigação até o estímulo farmacológico pela pilocarpina. Esta hipersensibilidade foi atribuída ao comprometimento da inervação dessas glândulas.

9. Fígado

Hepatomegalia e alterações funcionais hepáticas são encontradas na fase aguda da doença de Chagas, as quais regredem espontaneamente (Rezende, 1993). As investigações até agora realizadas demonstram que as anormalidades histológicas ou bioquímicas, ligadas ao metabolismo hepático e relatadas em pacientes chagásicos na fase crônica, são inespecíficas, e podem ocorrer devido a outros fatores, como a desnutrição em pacientes com megaesôfago e a insuficiência ventricular direita na cardiopatia chagásica crônica.

10. Pâncreas

Edema e infiltrado inflamatório pancreáticos têm sido descritos na fase aguda da doença de Chagas, tanto em casos humanos, como em animais experimentalmente infectados.

A função exócrina do pâncreas em chagásicos crônicos foi investigada por Mott (1985), que encontrou resposta secretora normal ao estímulo direto, demonstrando integridade do parênquima. Verificou, no entanto, deficiência secretora quando utilizou estímulo indireto através da liberação hormonal duodenojejunal. Este achado foi interpretado como decorrência da deservação intrínseca do delgado.

Referências Bibliográficas

- ALCÂNTARA, F.G. & COSTA, R. B., 1966. Jejunopatia chagásica. *Revista Brasileira de Medicina*, 23: 316-317.
- ANDRADE, S.G. & ANDRADE, Z.A., 1966. Doença de Chagas e alterações neuronais no plexo de Auerbach (estudo experimental em camundongos). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 219-224.
- CAMPRA, J.L., CAERO, T. & PITT, H.A., 1985. Dyskinesia and impaired gallbladder emptying in patients with Chagas disease. *Gastroenterology*, 88: 1653.
- CARLSON, H.C., 1970. Manifestaciones radiológicas. In: *Acalasia del esófago* (F.G. Ellis Jr. & A.M. Olsen), pp. 115-132, Barcelona: Ed. Científica-Médica.
- CARVALHO, M.M., 1950. *Mal disfágico cardio-esofágico. Contribuição para o seu estudo etiopatogênico e terapêutico*. Coimbra, Imprensa de Coimbra Ltda.
- CASTRO, C., REZENDE, J.M., CAMARGO, M. & MACEDO, V., 1987. Prevalência da esofagopatia chagásica no município de Mambuí, Goiás, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 20: 12-17.
- CONTE, V.P., 1981. Aspectos anátomo-funcionais da vesícula biliar em pacientes com megaesôfago chagásico. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 36: 69-77.
- CORREA NETO, A., 1934. Tratamento do megaesôfago pelo balão dilatador hidrostático. *Revista de Cirurgia de São Paulo*, 1: 207-232.
- COSTA, R.B. & ALCÂNTARA, F.G., 1966. Duodenopatia chagásica. *Revista Brasileira de Medicina*, 23: 158-160.
- CUNHA, T.C., SOUTO, P.E., BONINI, N., DALCIN, R.M.P., LONDERO, M.A.S. & BARBA, D.M.D.. 1987. Megaesôfago, megacólon e alterações eletrocardiográficas em candidatos a doadores de sangue com reações sorológicas positivas para Doença de Chagas no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Revista Goiana de Medicina*, 33: 17-24.
- DANTAS, R.O., GODOY, R.A., OLIVEIRA, R.B. VILLANOVA, M.G., MENEGHELLI, U.G., TRONCON, L.E.A., 1986. Effect of nifedipine on the lower esophageal sphincter pressure in chagasic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 19: 205-209.
- DIAS, J.C.P., 1982. *Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982*. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais.
- DIAS, J.C.P., CAMARGO, L.A.B., SILVA, J.C., MAGALHÃES, J.J. & KRIGER, N., 1983. Esofagopatia chagásica na área endêmica de Bambuí, MG, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 16: 46-54.

FONSECA, L.C., 1952. Alguns aspectos clínico-radiológicos do intestino delgado e do cólon na acalasia. *Arquivos dos Hospitais da Santa Casa de São Paulo*, 1: 179-207.

FONSECA, L.C. & TOLEDO, P.A., 1952. Radiologia do bulbo e do arco duodenal na acalasia. *Revista Brasileira de Medicina*, 9: 608-616.

GELFOND, M., ROZEN, P. & GILAT, T., 1982. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*, 83: 963-969.

GUELGRUD, M., BETTARELLO, A., CECONELLO, I., PINOTTI, H.W., MANTELMACHER, H. & VELASQUEZ, H., 1983. Sphincter of Oddi pressure in chagasic patients with megaesophagus. *Gastroenterology*, 85: 584-588.

HABR-GAMA, A., 1967. Motilidade do cólon sigmóide e do reto (Contribuição à fisiopatologia do megacólon chagásico). *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 22: 137-156.

HOSINGER, J.W., FUSON, R.L. & SEALY, W.C., 1968. Esophageal perforation following meat impaction and papain ingestion. *Journal of American Medical Association*, 204: 734-735.

KOEBERLE, F., 1961. Moléstia de Chagas. Enfermidade do sistema nervoso. *Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas* (1959), 2: 691-716.

KOEBERLE, F., 1968. Chagas' disease and Chagas syndromes. The pathology of American trypanosomiasis. *Advanced Parasitology*, 6: 63-113.

LAUAR, K.M., OLIVEIRA, A.R. & REZENDE, J.M., 1959. Valor do tempo de esvaziamento esofágico no diagnóstico da esofagopatia chagásica (prova de retenção). *Revista Goiana de Medicina*, 5: 97-102.

LIBERMAN, M., 1947. Sobre um caso de megaesôfago tratado pela trinitrina. *Boletim da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas*, 5: 5-11.

LOPES, E.R., ROCHA, A., MENESES, A.C.O., LOPES, M.A.A., FATURETO, M.C., LOPES, C.P., CHAPADEIRO, E., 1989. Prevalência de megas em necropsia realizadas no Triângulo Mineiro no período de 1954 a 1988. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22: 211-215.

LUQUETTI, A.O., 1986. *Contribuição ao estudo epidemiológico, sorológico e parasitológico do megaesôfago chagásico*. Dissertação de Mestrado, Goiânia: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

LUQUETTI, A. O., 1987. Megaesôfago e anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. *Revista Goiana de Medicina*, 33: 1-16.

MACHADO, W.M., MORAES FILHO, J.P.P., SANTOS, M.A. & BETTARELLO, A., 1989. Jejunal flora of patients with megaesophagus secondary to Chagas disease. *Transactions Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83: 199-201.

MACEDO, V.O., 1973. *Influência da exposição à reinfeção na evolução da Doença de Chagas*. Tese de Livre Docência, Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

MAGALHÃES, D., 1960. Comunicação pessoal.

MENEGHELLI, U.G., EJIMA, F.H., ROSA E SILVA, L., 1991. Evidências do declínio da ocorrência do megaesôfago e do megacólon chagásicos: estudo epidemiológico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. *Medicina* (Ribeirão Preto), 24: 218-224.

- MENEGHELLI, U.G., PADOVAN, W., LIMA FILHO, E.C.L. & GODOY, R.A., 1971. Intestinal absorption of glucose in chronic Chagas disease studied by the continuous perfusion technique. *Arquivos de Gastroenterologia*, 8: 109-118.
- MOREIRA, H., REZENDE, J.M., SEBBA, F., AZEVEDO, I.F., LEITE, A.C.A. & SOARES, E.P., 1983. Megacolo chagásico. *Revista Brasileira de Colo-Proctologia*, 3: 152-162.
- MOTT, C.B., 1985. *Avaliação funcional do pâncreas exócrino e da liberação de hormônios gastro-entopancreáticos em portadores de Doença de Chagas crônica*. Tese de Livre Docência, São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- MOURA, E.G.H., MALUF FILHO, F., SAKAI, P. & ISHIOKA, S., 1991. Dilatação pneumática da cárdia em portadores de megaesôfago chagásico. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, 10: 83-86.
- OKUMURA, M. & CORREA NETO, A., 1961. Produção experimental de "megas" em animais inoculados com *T. cruzi*. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 16: 338-341.
- OLIVEIRA, R.B. & TRONCON, L.E.A., 1991. Gastropatia chagásica. In: *Tópicos em Gastroenterologia-2* (L.P. Castro, P.R.S. Rocha & A.S. Cunha, orgs.), pp. 212-227, Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda.
- OLIVEIRA, R.B., MENEGHELLI, U.G., GODOY, R.A., DANTAS, R.O. & PADOVAN, W., 1983. Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 28: 294-299.
- PEREIRA, J.B., 1983. *Morbidade da Doença de Chagas. Estudo seccional e longitudinal em área endêmica – Virgem da Lapa, MG*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- PEREIRA, V.L.C., 1994. *Acalasia. Análise de 248 pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Aspectos clínicos e terapêuticos*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- PLUMMER, H.S., 1908. Cardiospasm with a report of forty cases. *Journal of American Medical Association*, 51: 549-554.
- RAIA, A., ACQUARONI, D., CORREA NETO, A., 1961. Contribuição ao estudo da etiopatogenia do megaduodeno. *Revista Goiana de Medicina*, 7: 1-61.
- REIS, L.C.F., 1965. Estudos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas. A prova oral de tolerância à glicose. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 11: 3-10.
- REZENDE, J.M., 1959. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 5: 193-227.
- REZENDE, J.M., 1972. Hiper-reatividade do duodeno à metacolina em pacientes chagásicos portadores de megaesôfago – estudo eletromanométrico. *Comunicação ao 23. Congresso Brasileiro de Gastroenterologia*. Brasília, 23-28 de julho.
- REZENDE, J.M., 1975. Chagasic megasyndromes and regional differences. In: *New Approachs in American Trypanosomiasis Research*, pp.318-205, Washington, PAHO, Sci. Publ. n. 318.
- REZENDE, J.M., 1993. Manifestações digestivas da Doença de Chagas. In: *Gastroenterologia Clínica*, 3.ed. (R. Dani & L.P. Castro, orgs.), pp. 1729-1755, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.

- REZENDE, J.M., LAUAR, K.L. & OLIVEIRA, A.R., 1960. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, 12: 247-262.
- REZENDE, J.M. & LUQUETTI, A.O. Megavísceras. WHO, Sci. Publ. (no prelo).
- REZENDE, J.M. & MOREIRA, H., 1976. Megacolo chagásico. In *Clínica das Doenças Intestinais* (J.A.F. Porto, org.), pp. 451-474, Rio de Janeiro, Livraria Atheneu.
- REZENDE, J.M. & MOREIRA, H., 1991. Colopatia chagásica. In: *Tópicos em Gastroenterologia – 2* (L.P. Castro, P.R.S. Rocha & A.S. Cunha, orgs.), pp. 245-262, Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda.
- REZENDE FILHO, J., OLIVEIRA, R.B., DANTAS, R.O. & IAZIGI, N., 1990. Efeito do isossorbitol sobre o esvaziamento esofágiano no megaesôfago chagásico. *Arquivos de Gastroenterologia*, 27: 115-119.
- ROCHA, A., ALMEIDA, H.O., TEIXEIRA, V.P.A. & SILVA, A.M., 1985. Prevalência da colelitíase em chagásicos crônicos necropsiados no Triângulo Mineiro: correlação com o megaesôfago, megacolo e a insuficiência cardíaca. *Arquivos de Gastroenterologia*, 22: 3-6.
- ROSA, H., NORMANHA, L.M. & REZENDE, J.M., 1984. Esvaziamento da vesícula biliar sob estímulo colinérgico em pacientes chagásicos com megaesôfago. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17 (supl.): 24.
- ROZEN, P., GELFOND, M., SALZMAN, S., BARON, J. & GILAT, T., 1982. Radionuclide confirmation of the therapeutic value of isosorbide dinitrate in relieving the dysphagia in achalasia. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 4: 17-22.
- RUSSEL, J.C., 1898. Diagnosis and treatment of spasmodic stricture of the esophagus. *British Medical Journal*, 1: 1450-1451.
- SAKAI, P., ISHIOKA, S., PINOTTI, H.W., ELLENBOGEN, G. & RAIA, A., 1979. Treatment of megaesophagus with forced dilation of cardia through hydrostatic balloon attached to fibroendoscope. *Endoscopy*, 2: 116-120.
- SANTOS, M.R., SOBRADO Jr., C.W., DAMIÃO, A.D.M.C., GAMA-RODRIGUES, J.J., IRYA, R.R., PINOTTI, H.W., BETTARELLO, A. & MORAES FILHO, J.P.P., 1988. Megaíleo chagásico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 30: 293-296.
- SANTOS Jr., J.C.M., 1977. *Estudo comparativo da sensibilidade retal e do reflexo reto-esfíncteriano entre pacientes chagásicos com megacólon e megarreto e pacientes normais*. Tese de Mestrado, Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- SANTOS, R.R. & HUDSON, L., 1981. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clinical and Experimental Immunology*, 44: 349-354.
- SOUZA, W.F., TORNATORE, K.G.F. & DAMAS, M.S., 1984. Estudo radiológico do esôfago e do coração em doadores de sangue chagásicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17 (supl.): 2.
- TAFURI, W.L. & BRENER, Z., 1967. Lesões dos plexos de Meissner e de Auerbach do intestino do camundongo albino na fase crônica da Tripanossomíase cruzi experimental. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 149-154.
- TAFURI, W.L., MARIA, T.A. & LOPES, E.R., 1971. Lesões do plexo mientérico do esôfago, do jejuno e do colo de chagásicos crônicos. Estudo ao microscópio eletrônico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 13: 76-91.

- TEIXEIRA, M.L., REZENDE FILHO, J., FIGUEIREDO, F., TEIXEIRA, A.R.L., 1980. Chagas disease: selective affinity and cytotoxicity of *Trypanosoma cruzi*-immune lymphocytes to parasymphathetic ganglion cells. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 75: 33-45.
- VAZ, M.G.M., 1991. *Contribuição ao estudo clínico, radiológico e endoscópico do megaesôfago chagásico*. Dissertação de Mestrado, Goiânia: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.
- VIEIRA, C.B., 1968 – *Moléstia de Chagas e secreção gástrica. Bases para a individualização clínica da gastropatia chagásica crônica*. Tese, Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- VIEIRA, C.B. & CAMELO, J.S., 1963. Variações do volume-minuto, da amilase e da proteína total da saliva mista de pacientes chagásicos com hipertrofia das glândulas salivares, em diferentes condições de estimulação. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, 15: 147-160.
- VILLANOVA, M.G., MENEGHELLI, U.G. & DANTAS, R.O., 1987. Gall bladder motor function in chagasic patients with megacolon and/or megaesophagus. *Digestion*, 36: 189-194.
- VILLANOVA, M.G., 1988. *Estudo cintilográfico do enchimento da vesícula biliar e de seu esvaziamento sob estímulo com doses crescentes de ceruleína na forma digestiva da Doença de Chagas*. Tese de doutorado, Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- XIMENES, C.A., REZENDE, J.M., MOREIRA, H., & VAZ, M.G.M., 1984. Técnica simplificada para o diagnóstico radiológico do megacolo chagásico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17(supl.): 23, 1984.

SUMÁRIO: 1. Conceito. 2. Nomenclatura. 3. Classificação. 4. Fisiopatologia. 5. Megaesôfago. 5.1. Histórico. 5.2. Classificação. 5.3. Quadro Clínico. 5.4. Operações. 5.4.1. Operações sobre o esôfago. 5.4.2. Operações sobre o obstáculo intrínseco. 5.4.3. Operações intra-luminares, via oral. 5.4.4. Operações sobre o obstáculo extrínseco. 5.4.5. Operações sobre os nervos do esôfago. 5.4.6. Operações sobre o esôfago e cárdia. 5.5. Operações de Escolha. 5.5.1. Esôfago-cárdio-miotomia. 5.5.2. Esôfago-cárdio-miotomia mais esôfago-gastrofunduplicatura látero-lateral. 5.5.3. Esôfago-cadiotomia longitudinal mais esôfago-gastro-funduplicatura. 5.5.4. Cardiectomia mais Interposição de Alça Jejunal. 6. Megaestômago. 7. Megaduodeno. 8. Megadelgado. 9. Megapêndice. 10. Megacolo. 10.1. Classificação. 10.2. Indicação Cirúrgica. 10.3. Operações. 10.4. Operações de Escolha. 11. Megassigmóide. 12. Megarreto. 13. Hipertrofia das Glândulas Salivares. 14. Megavesícula. 15. Megacolédoco. 16. Perspectivas.

1. Introdução

Para o cirurgião, as formas digestivas da doença de Chagas são as dilatações do tubo digestivo que dificultam ou impedem o trânsito normal.

2. Nomenclatura

As dilatações do tubo digestivo são denominadas: Megaesôfago, Megaestômago (Acalasia do piloro), Megaduodeno, Megacolo, Megassigmóide e Megarreto. Não se despreveram formas dilatadas de jejuno e íleo. Em um raciocínio filosófico, mesmo em se tratando de doença sistêmica, estes dois segmentos do tubo digestivo possuem resistência tão esmerada à infestação por serem vitais e indispensáveis à sobrevivência. Mistério a ser desvendado.

3. Classificação

As dilatações que ocorrem no organismo são classificadas (divididas) em função dos sistemas.

1	Biliar:	Megavesícula Megacolédoco
2	Cardiovascular:	Cardiomegalia
3	Urinário:	Megapelve, Megaureter, Megabexiga
4	Respiratório:	Bronquiectasia crônica Megabrônquio

5	Megafaringe (?) Megaesôfago Megaestômago Acalasia do piloro ou Estenose Hipertrófica do piloro Megaduodeno Megaintestino (megadelgado) Megapêndice Megacolo Megassigmóide Megarreto Hipertrofia das glândulas salivares (parótida)
---	--

4. Fisiopatologia

Assunto ainda aberto aos pesquisadores; apresenta divergências em razão de conceitos, metodologia ou formação de cada pesquisador.

As teorias da patogenia do megaesôfago são: má-formação congênita, lesão da musculatura, obstáculos extrínsecos no esôfago terminal, obstáculos intrínsecos no esôfago terminal, incoordenação neuro-muscular esôfago-cardíaca, distúrbios esofágicos psicogênicos.

A etiopatogenia do megaesôfago na infância não é definida. A doença ocorreria por agenesia dos plexos nervosos intramurais, tanto que estudos raros de biópsias revelam inexistência total ou somente do plexo mio-entérico.

De uma forma ou de outra há um denominador comum, cujo resumo extraído de Tafuri é o que segue (Lázaro e Tafuri, 1975; Tafuri, 1987).

O substrato anatômico é a lesão do sistema nervoso autônomo intramural com desnervação, às vezes extensa, do órgão.

Os fatores são:

- concernentes ao parasito: polimorfismo, tropismo, virulência, constituição genética e antigênica, número inoculado, cepa, raça;
- inerentes ao hospedeiro: constituição genética, sexo, idade, etnia, imunologia local ou geral, nutrição, temperatura.

O mecanismo é de adesão e invasão, dependendo dos receptores de membrana para que possa haver interação (parasito-hóspede) e modificações durante a infecção.

Os componentes envolvidos são:

- glicoproteína com a sigla T.C. 85, inibida pela acetil-glicosamina;
- neuroaminidase (NA) inibida pelo *T.cruzi*;
- proteína de plasma que inibe a NA;

- fibronectina na superfície do parasito através de receptores específicos na célula hospedeira;
- glicoproteína (tunicamicina-sensível) agindo por complemento;
- ácido siálico na membrana do *T. cruzi*.

As células parasitadas são macrófagos, cápsula dos gânglios de Auerbach e Meissner, fibroblastos, células de Schwann e células musculares lisas e estriadas. O parasitismo do neurônio é raro. As formas anátomo-clínicas surgem conforme a intensidade do parasitismo, tropismo e resposta inflamatória.

Após a endocitose, o tripanossomo se multiplica no citoplasma, podendo produzir até 500 formas, com rotura e penetração no interstício. São imunógenos ou verdadeiros mosaicos antigênicos indutores da resposta inflamatória. A cura espontânea parece impossível, porque o *T. cruzi* permanece para toda a vida. Na fase crônica persiste a atividade humoral com parasitemia baixa.

A história não está esclarecida, pois é imprevisível. Os fatores que rompem o equilíbrio são os das teorias inflamatória, tóxica, policarencial, neurogênica, imunitária. O denominador comum é o fator anatômico com a desnervação. Estima-se que é preciso que esta ocorra em 90% de redução neuronal para chegar-se ao mega.

A teoria da auto-imunidade está fundada no achado de anticorpos em pacientes infectados: EVI (forma crônica em 90% e indeterminada em 40%); a antinervos e antineurônios; Anti-IgM e IgG; a antimúsculo e antilaminina (Brener, 1994).**

Baseia-se a teoria tóxica no aumento numérico e volumétrico do componente vesicular neuro-secretor. São vesículas granulares e agranulares. Ocorre liberação de acetilcolina e catecolaminas. Parece existir a liberação da outra substância – um decapeptídeo, chamado “P”, que diminui no segmento estreitado. O polipeptídeo intestinal vasoativo, VIP, encontra-se nas vesículas e está diminuído no reto de chagásicos. Nos plexos neurais há nove tipos de neurônios com 11 substâncias ativas (Ach, A, NA, Dopa, 5HT, adenosina, bradicinina, ATP, substância P, Somatostatina e VIP).

Nas células de Schwann há processos regressivos com periganglionite, miosite, ganglionite e neurite e processos proliferativos e reparativos para ocuparem o espaço deixado pelos neurônios destruídos, formando o nódulo de Nageote.

As células musculares sofrem, também, fenômenos regressivos e proliferativos. Os regressivos decorrem da miosite com hipotrofia ou desaparecimento. Nos proliferativos encontram-se as hipertrofias lisa ou rugosa, dependendo de sua contração. Não parece haver hiperplasia e a hipertrofia não explica o aumento da espessura do tubo digestivo.

Outros fatores existem: aumento da substância fundamental intracelular, aumento da espessura e superfície de contato do sarcolema, proliferação de fibroblastos e infiltração de linfócitos, mastócitos, macrófagos e eosinófilos e fibrose focal e difusa. Estes seriam os mais importantes para explicar a discinesia.

5. Megaesôfago

Esta forma lidera a frequência das formas megálicas da doença de Chagas. Como no Megacolo, todas as tentativas terapêuticas sofrem restrições por insucessos, o que impede maior número de cirurgiões de adotar um só procedimento.

5.1. Histórico (Chaib, 1969; Ferreira Santos, 1965)

Sir Thomas Willis publica, em 1670, o primeiro caso de aperistalse.

Em 1707, Manoel Dias Pereira (“O que é o achaque do bicho”) faz alusão ao mal do engasgo, bem como, em 1735, Luiz Gomes Ferreira (“Erário Mineral”).

Spix e Martius encontraram esta queixa no sul da Bahia, em 1823. Em 1857, Kidder e Fletcher referem-se a um nova doença. Em 1872, Taunay menciona o engasgo no seu romance “Inocência”. Em 1873, Langaard descreve o caráter endêmico da doença. Em 1895, na Sociedade de Medicina e Cirurgia, em São Paulo, são feitas várias comunicações onde se propõe o termo “mal de engasgo”. Em seguida, Botelho propõe “Disfagia tropical” e Diogo de Faria observa a presença de fecaloma no paciente com engasgo. Artur Neiva e Belizário Penna, em 1912, observaram alterações cardíacas (“vexame”) e constipação (“canseira”) em doentes do interior de Goiás e Norte do Brasil. Prouseram o termo “disfagia espasmódica”.

Leocádio Chaves, usando o sal de bismuto, fez a primeira radiografia do esôfago e Vampré sistematizou o exame no engasgo. Em 1909, Chagas descreve a Tripanossomíase americana. Em 1913, Heller fez a miotomia. Chagas expõe a doença em 1916. Pereira Barreto admite que a etiologia relaciona-se à malária. Em 1922, Walter Seng faz a cardiomiectomia. Segue-se Parise e Camargo (1925 e 1933). Em 1932, Amorim e Corrêa Neto descrevem a desnervação no tubo digestivo. Corrêa Neto faz a dilatação em 1934 e Diógenes Magalhães, em Uberlândia, usa o balão pneumático Gottstein.

Freitas descreveu, em 1946, a fixação de complemento, obtendo 91,2% de positividade. Laranja repetiu a experiência. Köberle (1955) estabeleceu as bases histopatológicas da desnervação no esôfago e cólon, o que depois se estendeu aos outros segmentos do tubo e a outros órgãos.

Guimarães e Miranda (1955) conseguem o modelo experimental em macacos, assim como Okumura e Corrêa Neto estudam a forma crônica experimental em co-baia.

Rezende (1956) observa que metade dos pacientes apresentavam somente a forma digestiva, com preservação cardíaca. Rezende e Rassi, no estudo da história natural de doença, admitem que a esofagopatia precede o começo da alteração cardíaca. A teoria da presença de uma neurotoxina atingindo o neurônio foi abandonada em favor de mecanismo imunológico.

Brasil, em 1955, registra no quimiógrafo a ausência de peristaltismo e o transdutor com cateter aberto permite registros mais sensíveis. Godoy, após Pinotti, por estudo manométrico, demonstra diferentes graus de desnervação e a extrema sensibilidade à metacolina.

5.2. Classificação

A classificação quanto ao estágio (grau) é: I – dilatação até 3 cm; II – dilatação de 3 a 7 cm; III – dilatação mais que 7 cm e IV – mais que 7 cm com desvio do eixo esofágico (Rezende – vide Capítulo anterior, neste livro).

5.3. Quadro Clínico

A sintomatologia prevalente é: disfagia (100%), dor retro-esternal, vômito e perda de peso.

O diagnóstico é feito pelas queixas e por radiografia contrastada, manometria, teste de Mocolil, endoscopia, biópsia, RX de tórax (Figuras 1 e 2).

Os testes laboratoriais imunológicos confirmam a suspeita que os exames anteriores levantam.

5.4. Operações

As operações para o megaesôfago se dividem em várias abordagens (Ferreira Santos, 1965).

5.4.1. Operações sobre o esôfago

- Ressecção longitudinal de tiras parietais para diminuir sua luz;
- Esôfago-plicatura longitudinal;
- Telescopagem no esôfago cervical;
- Telescopagem na junção esôfago-gástrica;
- Gastrostomia e Esofagostomia torácica e conexão externa;
- Esofagectomia torácica seccional.

5.4.2. Operações sobre o obstáculo intrínseco

- Dilatação retrógrada por gastrostomia e vela;
- Dilatação retrógrada por gastrostomia e instrumentos;
- Dilatação retrógrada por gastrostomia digital;
- Dilatação retrógrada digital, por invaginação da parede do estômago sem abri-lo;
- Dilatação retrógrada por gastrostomia por via transtoracofrênica;
- Dilatação por fio condutor passando pela lesão e uma gastrostomia;
- Cardiomiectomia extra-mucosa;
- Cardiomiectomia extra-mucosa por via torácica;
- Idem por via transtoracofrênica;
- Esôfago-gastrostomia longitudinal anterior com exérese de uma fita muscular;
- Idem lateral esquerda;
- Idem lateral direita;
- Idem à esquerda recobrimdo com o fundo gástrico;
- Cardiectomia sub-mucosa circunferencial do esôfago abdominal;
- Cardiomiectomia e dilatação intra-operatória com balão;
- Cardiomiectomia e redondocardiopeixia;
- Miotomia em fita, em T, recobrimdo a mucosa com um retalho do diafragma;

- Miotomia e diafragmoplastia pediculada de cárdia;
- Esôfago-gastrostomia e esôfago-gastroplastia com o fundo gástrico recobrimdo a abertura;
- Cardioplastia tipo Heineck-Mickulicz;
- Idem com funduplicatura;
- Idem por via torácica;
- Cardioplastia, gastrectomia distal e anastomose gastro-jejunal;
- Cardiectomia e anastomose esôfago-gástrica;
- Idem por invaginação telescópica;
- Cárdio-fundectomia e esôfago-antrostomia e pilorotomia extra-mucosa;
- Esôfago-gastrostomia látero-lateral;
- Idem por via transtorácica extra-pleural;
- Esôfago-cárdio-miotomia e fundopexia ao esôfago;
- Esôfago-gastrostomia tipo Finney;
- Esôfago-gastrostomia por esmagamento com pinça colocada via gastrostomia.

5.4.3. Operações intra-luminares, via oral

- Dilatação pneumática por balão, empiricamente ou por controle radioscópico;
- Dilatação hidrostática por balão;
- Dilatação com sonda de mercúrio.

5.4.4. Operações sobre o obstáculo extrínseco

- Crurotomia do diafragma;
- Hiatotomia mais cardiotomia;
- Retificação e abdominopexia do esôfago;
- Freno-exérese.

5.4.5. Operações sobre os nervos do esôfago

- Vagotomia;
- Simpatectomia peri-arterial coronária;
- Simpatectomia catenária cervico-torácica;
- Esplancnicectomia e simpatectomia catenária torácica esquerda e miotomia.

5.4.6. Operações sobre o esôfago e cárdia

- Esofagectomia parcial e esôfago-gastrostomia sub-aórtica;
- Ressecção da junção esôfago-gástrica e interposição de alça jejunal;
- Esofagectomia subtotal e esôfago-gastroplastia cervical transmediastinal anterior;

- Idem transmediastinal posterior;
- Esôfago-jejunoanastomose e transposição do estômago para uma gastrostomia cervical. Neste nível, no segundo tempo, faz-se a anastomose esôfago-gástrica.

5.5. Operações de Escolha

5.5.1. Esôfago-cárdio-miotomia (Op. de Heller)

Laparotomia para-mediana para-retal interna, supra-umbilical. Mobilização parcial da junção esôfago-gástrica, pela esquerda, a fim de preservar-se os vagos e seus ramos principais. Exposição da face anterior e secção extra-mucosa das musculaturas longitudinal, oblíqua e transversal em, mais ou menos, 8 cm no esôfago, na cárdia e 3 cm no estômago.

Esta operação facilita a deglutição mas permite refluxo gastro-esofágico livre ou gera esofagite e estenose. Nas formas avançadas do mega, a drenagem alimentar fica prejudicada pelo acotovelamento do esôfago.

5.5.2. Esôfago-cárdio-miotomia mais esôfago-gastrofunduplicatura látero-lateral (Op. de Heller + Op. de Toupet-Lind)

Terminada a operação anterior, mobiliza-se o fórnix e parte cranial da curvatura maior do estômago. Este é suturado com pontos separados de fio inabsorvível em extensão de mais ou menos 10 cm nas paredes posterior, lateral esquerda e anterior do esôfago. Com isto, reangula-se agudamente a junção esôfago-gástrica (Figura 3).

Esta associação é mais eficaz, porque uma boa válvula anti-refluxo previne uma esofagite.

O insucesso fica por conta do esôfago acotovelado, no tipo sigmóide. A disfagia é rara, mas permite dilatação fácil no pós-operatório, mesmo que haja esofagite e encurtamento esofágico.

5.5.3. Esôfago-cadiotomia longitudinal mais esôfago-gastro-funduplicatura (Op. de Girard + Op. de Toupet-Lind)

Executa-se uma secção total longitudinal, de mais ou menos 8 cm, no esôfago terminal, cárdia e estômago. Efetua-se sutura total, no sentido transversal, alargando-se o diâmetro. Como isto permite um refluxo mais livre ainda, faz-se uma válvula anti-refluxo, segundo o descrito em 5.5.2. As restrições são as mesmas anteriores.

5.5.4. Cardiectomia mais Interposição de Alça Jejunal (Op. de Merendino) (Merendino e Dillard, 1955)

Mobiliza-se a junção esôfago-gástrica. Cortam-se os vagos. Resseca-se a cárdia com 3 cm de estômago. No esôfago, o nível varia conforme o seu alongamento. A secção será feita de maneira a deixá-lo retificado. Interpõe-se um segmento de jejuno (mais ou menos 20 cm) entre o coto esofágico e o estômago.

A partir do grau III, esta operação permite uma solução definitiva à disfagia e previne, com segurança, o refluxo. O seu insucesso restringe-se a três fatos: apresenta maior número de complicações pós-operatórias imediatas quando não se está familiarizado com o seu emprego; nas formas avançadas (raras) de mega do tipo sigmóide (acotovelado) há necessidade de cirurgião bem treinado em fazer interposição de alça delgada. O refluxo não aparece porque o segmento do jejuno (mais ou menos 20 cm) tem peristaltismo sempre distal e funciona como ótimo esfíncter (Lázaro, 1991; Lázaro *et al.*, 1987; Rezende, 1973) (Figuras 4, 5, 6 e 7).

6. Megaestômago

A dilatação gástrica isolada é rara. Ocorre mais comumente em associação com o esôfago e o bulbo duodenal, apesar de não ser também freqüente.

Há estase acentuada decorrente da gastrectasia e da incoordenação motora gastro-duodenal. Mostra-se o quadro clínico de estenose pilórica. O esvaziamento é propiciado por duas alternativas. A primeira, a gastro-jejunostomia, larga o faz, mas apresenta o inconveniente de facilitar úlcera de boca anastomótica ou recidiva da estase tardiamente (diminuição da boca pela redução da ectasia gástrica). A segunda alternativa é a ressecção distal do estômago e sua recomposição em forma de funil. A boca deste fica no nível da curvatura maior, facilitando a drenagem por gravidade para o duodeno, pela anastomose gastro-duodenal (Figura 8).

7. Megaduodeno

Esta forma pode aparecer isoladamente – mais rara ainda – ou associada a megaesôfago e megasestômago.

O duodeno é longo e largo e demonstra estase que tem sintomas evidentes. Conhece-se pouco sobre megaduodeno, porque não se sabe se há incoordenação motora ao longo do duodeno ou discinesia na junção duodenojejunal, a exemplo da acalasia da junção esôfago-gástrica (Lázaro, 1969).

Pensando ser a segunda forma, fizemos a ressecção da junção duodeno-jejunal e anastomose término-terminal e os resultados foram satisfatórios. É uma operação mais delicada que a simples duodenojejunostomia látero-lateral, porém possibilita estudar melhor este assunto com material para estudo histopatológico e de motilidade (Lázaro e Pereira, 1977) (Figuras 9 e 10).

8. Megadelgado

Se existe realmente, é forma raríssima. Caso um paciente a apresente isoladamente, a solução cirúrgica deverá ser impossível, pois o delgado é vital. Pensando fisiopatologicamente, uma enteroptiquia poderia ajudar, orientando a estase intestinal.

9. Megapêndice

É forma inexpressiva, pois, além de rara, soma-se à dilatação do colo. A ressecção é o procedimento, associado ou não ao do colo.

10. Megacolo

A forma megálica no colo aparece isolada ou em associação a outras no tubo digestivo, sendo mais comum com a do esôfago.

A estase é o sintoma evidente, levando a obstruções crônicas, através de fecaloma, e a agudas, devido a este ou torção no sigmóide.

A fisiopatologia é a mesma, com características individuais pela anátomo-fisiologia diferente que o colo apresenta em relação ao esôfago. A discinesia, no entanto, se observa a exemplo do que segue.

O sigmóide e reto no mega do chagásico apresentam atividade motora aumentada, haja ou não megaesôfago associado. A atividade motora é independente no indivíduo normal e sincrônica no chagásico (Habr, 1966).

O uso de pentagastrina no megacolo não exerceu qualquer estímulo, porque desaparece a ponte nervosa entre o hormônio e a célula muscular (Meneguelli, 1971).

O estímulo intra-luminal no esôfago determina contração retal via plexo mioentérico (Rezende *et al*, 1985).

Apesar de freqüente, o fecaloma não gera muitas vezes a obstrução aguda, porque o colo é bastante complacente e permite grande volume no seu interior (Lázaro da Silva, 1983).

A associação com o megaesôfago na fase adiantada da alteração megálica traz-nos dificuldades quanto a prioridades de atendimento nos casos graves. Caso se opere o megaesôfago, facilita-se a obstrução aguda quando há fecaloma pelo íleo pós-operatório e por facilitar a alimentação livre. Operando-se o megacolo, mantém-se a obstrução alta com a desnutrição. Preferimos esta última opção.

10.1. Classificação

Pode-se dividir o megacolo empiricamente em:

- Megacolo total;
- Megacolo parcial;
- Megassigmóide;
- Dolicossigmóide;
- Megadolicossigmóide.

10.2. Indicação Cirúrgica

Nos megas do colo há duas condições para operação: aguda e crônica.

Nas apresentações agudas operamos pelos seguintes motivos: obstrução aguda por fecaloma ou torção de sigmóide – necrose do sigmóide por torção ou isquemia vascular; perfuração secundária à distensão ou necrose e megacolo tóxico.

Na forma crônica, a indicação é pela estase fecal e suas conseqüências clínicas de desconforto.

A indicação cirúrgica no megacolo, clinicamente evidente, é absoluta, salvo nos pacientes de elevado risco cirúrgico. Não há que ficar fazendo tratamento clínico com moléstias sem solução. As medidas clínicas usadas são paliativas e se eternizam, sacrificando muito mais o paciente. Estase fecal chagásica trata-se com operação e não com lavagens e dieta (Figura 11).

10.3. Operações

A história da cirurgia do megacolo é longa e árdua. As tentativas foram desde curiosas até exuberantes.

Os métodos executados pelos vários autores são:

- Colostomia e extração do fecaloma. Raramente é praticada;
- Colostomia (atitude descompressiva). Com esta, o segmento distal, repousando por longo tempo, adquire a forma anatômica. Fechada a colostomia, há reaparecimento do mega;
- Coloplicatura após desfazer-se o vólculo;
- Colopexia, idem anterior;
- Colocolostomia ou derivação interna entre o colo e o reto abaixo do fecaloma;
- Colectomia parcial ou sigmoidectomia com colostomia parietal (Almeida, 1963);
- Colectomia total usada na agenesia dos plexos intramurais, em todo o colo;
- Colectomia subtotal mais anastomose ceco-retal (Vasconcelos, 1964);
- Hemicolectomia direita para “megas” (raros) situados à direita;
- Hemicolectomia esquerda;
- Tireoidectomia;
- Cirurgia do sistema nervoso simpático (Leriche) compreendendo:
 - a) Simpatectomia abdômino-lombar;
 - b) Das cadeias lombares (bilateral) e nervo pré-sacro;
 - c) Esplancnicectomia associada ou não à simpatectomia lombar;
 - d) Ressecção de plexo mesentérico e nervo pré-sacro;
 - e) Ressecção dos grandes e pequenos esplâncnicos.
- Raquianestesia;
- Esvaziamento manual do fecaloma;
- Dilatação pneumática dos esfíncteres do colo mais dilatação forçada do ânus;
- Reto-sigmoidoplastia;
- Ano-retomiectomia simples ou associada a sigmoidectomia (Celso);
- Esfincterectomia do esfíncter interno do ânus (Swenson, 1964);
- Esfincterotomia pelvi-retal (Corrêa Neto);
- Esfincterotomia posterior extramucosa, via anococcígea, ou operação de Weiss-Hollender (tipo Heller) (Colins, 1967);

- Sigmoidectomia (Dickson);
- Tec. de State: ressecção anterior do sigmóide dilatado (no Hirschsprung);
- Tec. de State-Rehbein: ressecção anterior, envolvendo o reto superior (sigmóide dilatado o reto estreito). A secção é feita 1 cm abaixo da reflexão peritoneal;
- Tec. de Swenson – Bill: ressecção do reto quase total e anastomose baixa;
- Reto-sigmoidectomia abdominal (RSA) e anastomose término-terminal (ATT);
- RSA + ATT, com manguito cólico-peritoneal protegendo a sutura mucosa do colo com a mucosa do reto, que fica em nível superior à sutura do manguito ao reto (Filizzola, 1960);
- RSA + ATT colo-anal retardada sem sutura, deixando-se um coto retal sem mucosa, através do qual se exteriorizam 6 cm de colo. No segundo tempo retira-se a colostomia perineal (Mandache, 1959 e Mendonça, 1960);
- Igual à anterior, exceto que se sutura o coto exuberante à pele para ser seccionado num segundo tempo (Soave, 1963);
- RSA + ATT colo-anal, colocando-se o colo descido num tubo do reto onde se retirou a mucosa. Sutura do colo com a mucosa anal (via abdominal) (Segond e Cardoso, 1963);
- RSA + ATT colo-anal através da eversão trans-anal do colo (sutura perineal – Hiatt, 1951);
- RSA + ATT, após eversão do segmento proximal e à custa de secções oblíquas dos dois cotos, em direções opostas (Richarme, 1967);
- RSA com telescopagem do colo no coto retal (Resende Alves, 1954);
- Reto-sigmoidectomia abdômino-perineal (RSAP) com anastomose colo-retal;
- Anastomose Imediata:
 - Com 1 cm de reto remanescente (Swenson e Bill, 1948 e Corrêa Neto)
 - Com 3 a 4 cm de reto (Cutait)
- Anastomose Tardia:
 - 1º estágio – ressecção do segmento e abaixamento endo-anal do coto proximal e colostomia perineal exteriorizada;
 - 2º estágio – ressecção do excesso (exteriorizado) e anastomose colo-retal com redução para a pelve do coto suturado.
- RSAP + Anastomose colo-retal retardada após secção da colostomia perineal (Cutait, 1965);
- RSAP + abaixamento abdômino-endo-anal do colo (telescopagem-Dimitriu-Stoja);
- RSAP com anastomose colo-retal, mas extirpando-se a mucosa do coto ano-retal (Simosen);
- RSAP + anastomose colo-retal retardada após secção da colostomia perineal (Toupet, 1950). Aqui, as eversões são como as de Cutait, que as faz sem seccionar os cotos;
- RSAP + anastomose da parede posterior do reto com a parede anterior do colo (Martin, 1968);
- Op. Duhamel ou abaixamento cólico retro-retal, transanal (endo-anal), intra-esfincteral;

- Um só tempo (op. de Duhamel) com uso de pinças esmagadoras do septo colo-retal;
- Um só tempo preservando-se o esfíncter externo e parte do interno (Op. de Duhamel-Grob) e esmagando-se o septo com pinça;
- Dois tempos:
Fazendo-se a colostomia perineal por exteriorização trans-anal do colo;
Ressecção do colo exteriorizado e secção do septo colo-retal, após o 15º dia (Op. de Duhamel-Haddad).
- Duhamel-Ikeda;
- Transformação de Swenson em Duhamel (Sieber e Kiesewetler, 1963).

10.4. Operação de Escolha

Técnica da Operação de Duhamel-Grob (Abaixamento retro-retal e transanal do colo):

- Laparotomia para-mediana, para-retal interna, infra-umbilical esquerda;
- Exposição do cólon descendente, sigmóide e porção cranial do reto, através da abertura dos mesos anterior e lateralmente;
- Ligaduras dos vasos sigmóides e retal superior, preservando-se a arcada vascular paralela do segmento isolado;
- Oclusão da luz do sigmóide, acima e abaixo, com cadaço;
- Descolamento retro-retal, digital ou com gaze montada, entre o reto e a fáscia pré-sacra, até atingir-se o nível do músculo elevador do ânus;
- Secção do reto no nível da reflexão peritoneal ou pouco abaixo, sem lesar o pedículo hemorroidário médio e sigmoidectomia, protegendo-se o coto proximal do colo com punho de luva;
- Sutura do coto retal em 2 ou 3 planos com sertix cromado 00, em pontos separados e invaginantes;
- Por via perineal, dilatação suave do esfíncter anal e exposição da linha pectínea. Secção mucosa transversal, em toda a metade posterior ou pouco acima dela;
- Dissecção submucosa até ultrapassarmos o nível do elevador do ânus;
- Abertura da parede posterior do reto, atingindo o espaço decolado previamente;
- Exteriorização, através dela, do coto proximal;
- Sutura do lábio posterior do colo nas bordas posteriores da pele com pontos separados de sertix, em toda hemicircunferência da ferida perineal;
- Colocação das pinças em “V” invertido, esmagando o septo, sem que ultrapassem o limite superior do coto retal. O septo é formado pelas paredes anterior do colo descido e posterior do reto;
- Troca de aventais e instrumental, se houver uma só equipe operando;
- Peritonização em torno do colo descido;
- Fechamento por planos da parede abdominal.

Há quatro maneiras de esmagar o esporão, formado pelas paredes do colo descido e do reto:

- a) Com duas pinças longas e curvas usadas em ginecologia (Lázaro, 1991);
- b) Duas pinças conjugadas em uma só cremalheira mediana, com o objetivo de não incomodar demais o paciente (Zachary-Lister);
- c) Pinça única, larga, cuja porção externa é retirada (Léger);
- d) Pinça única, larga, do tipo coração (Ikeda).

Para evitar o incômodo das pinças no paciente, Haddad propõe sua modificação, que consiste em:

- e) Proceder como o Duhamel até na fase da exteriorização do colo descido;
- f) O colo é descido, via retro-retal e transanal, exteriorizando-se 6 cm a 8 cm como colostomia perineal;
- g) Sutura da borda da mucosa retal à serosa do colo;
- h) A partir do 7º dia resseca-se o esporão, em "V" invertido, correspondente ao septo que seria esmagado na operação original. Sutura em pontos separados da ampola retal com o colo nas zonas cruentas após a ressecção (Lázaro, 1991; Lázaro e Tafuri, 1975).

11. Megassigmóide

A forma isolada do megassigmóide é rara. Aparece, mas no início da evolução da forma megálica. Associa-se mais à dilatação retal e depois do colo esquerdo.

Todos os procedimentos na fase aguda ou crônica são os expostos anteriormente.

12. Megarreto

O megarreto é raro. Aparece associado à dilatação de sigmóide.

Na hipótese de ocorrer isoladamente, o procedimento cirúrgico para controlar a estase fecal é o que desfuncionaliza o reto. Entre outros, relacionados atrás, está o abaixamento retro-retal e trans-anal do colo (Figura 12).

13. Hipertrofia das Glândulas Salivares

Nas formas digestivas da doença de Chagas, especialmente no megaesôfago, observa-se aumento das glândulas salivares maiores (parótida). Admitia-se ocorrer uma desnervação das mesmas com estase da dilatação ductal.

Este assunto ainda é discutido. Por exemplo, o estudo sialográfico que fizemos em portadores de megaesôfago chagásico mostrou que não há subversão da arborização ductal. Ocorre possivelmente uma hiperplasia ou hipertrofia compensadora, com maior produção de saliva para facilitar a deglutição (Lázaro *et al.*, 1977).

14. Megavesícula

A megavesícula isoladamente é inexistente sob o ponto de vista prático. Há dilatações de vias biliares somadas às do tubo digestivo.

Na hipótese de ocorrer uma estase vesicular por discinesia ou presença de cálculo que se superpõe a esta, a colecistectomia soluciona o problema.

Na megavesícula com meso longo pode ocorrer torção, necrose e abdome agudo. Este será mais ou menos grave, dependendo de ocorrer perfuração e peritonite biliar.

15. Megacolédoco

A forma isolada de dilatação das vias biliares, também, é raríssima. Aparece associada a outras dilatações.

A estase biliar por ectasia chagásica é condição grave pelo risco de colangite e suas funestas conseqüências.

Se houver quadro clínico de estase biliar (dor, icterícia, infecção) e se for constatada uma dilatação acometendo vias biliares intra e extra-hepáticas (não confundir com a dilatação congênita), a melhor solução consiste em se fazer a anastomose bílio-digestiva. Desta, a ideal é a anastomose hepático-jejunal com alça exclusiva em Y de Roux.

Nas formas iniciais faz-se a colecistectomia e uma papiloesfincteroplastia ampla.

16. Perspectivas

Nas formas digestivas da doença de Chagas, nas apresentações megálicas, em que a dilatação e a estase fazem o quadro clínico, não há nenhuma perspectiva promissora. O seu futuro será o mesmo constatado no passado.

A inteligência, o arrojo e a argúcia dos cirurgiões tentaram tudo que a mente humana permite dentro dos padrões éticos e humanos.

Toda a engenhosidade faliu após algum tempo de observação. O melhor método é o mais frágil perante o tempo. A estase controlada, se não persiste, retorna nos mesmos padrões quando o paciente sobrevive a longo prazo.

A perspectiva positiva, pois, é posse única e exclusiva da prevenção.

Referências Bibliográficas

- AMORIM, M.E. CORRÊA NETO, A., 1932. Histopatologia e patogênese do megaesôfago e megarreto. *Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 8: 101-127.
- Anais de 1979 e 1980 da Academia Mineira de Medicina, 1981. *Modernos Conhecimentos sobre a Doença de Chagas*, Belo Horizonte.
- ANDRADE, J.I.; LÁZARO DA SILVA, A. e ESCALANTE, J.R., 1984. Tratamento cirúrgico do megacólon Chagásico pela Retossigmoidectomia abdominal e Ano-retomiectomia posterior: avaliação clínica dos resultados. *Revista Goiana de Medicina*, 30: 121-137.
- ARRUDA, M. & OLIVEIRA, D.L., 1994. Tratamento Endoscópico do Megaesôfago Chagásico. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 60: 48-53.
- ARTIGAS, G.V., 1951. A Esôfago-gastrostomia transtorácica no tratamento do megaesôfago. *Revista Paulista de Medicina*, 39: 543-549.
- BARBOSA, H.; BARICHELLO, A.W.; VIANNA, A.L.; MENDELSSONH, P. & SOUZA, J.A.G., 1981. Megaesôfago chagásico. Tratamento pela cardioplastia à Thal. *Revista Colégio Brasileiro de Cirurgia*, 8: 16-29.
- BARBOSA, H.; OLIVEIRA, C.A.C.P.; PEREIRA, M.G.; RESENDE, J.M.; MARTINELLI, J.G. & GINANI, F.F.: Cardiectomia com interposição ileocecal no tratamento do megaesôfago Chagásico. *Arquivo Gastroent.*, 8: 171-182.
- BRASIL, A. Aperistalsis of the esophagus. *Revista Brasil. Gastroenterol.*, 7: 21-44, 1955.
- BRENER, S.: *Retocolecotomia Abdominoperineal com anastomose retardada no tratamento do megacólon do adulto*. Tese de Docência Livre, UFP, Curitiba, 1974.
- BRENER, Z.: The Pathogenesis of Chagas' disease: An Overview of Current Theories. *Revista Organização Panamericana de Saúde, in Press*, 1994.
- CAMARA LOPES, L.H.; FERREIRA SANTOS, R.: Indicação seletiva do processo de Heller, da ressecção parcial e da ressecção subtotal do esôfago no tratamento cirúrgico do megaesôfago. *Revista Paul. Med.*, 52: 269-275, 1958.
- CAPELHUCHNIK, P.: *Tratamento do Megacólon adquirido pela Hemicolecotomia esquerda*. Tese Livre Docência. Fac. Ciên. Méd. S. Casa São Paulo, 1975.
- CHAIB, S.A.: *Tratamento Cirúrgico do Megaesôfago*. Monografia, São Paulo, 1969.
- CIANCIARULO, R.: *Esofagoplastia retro-esternal por meio do estômago ou de um segmento cólico no câncer e na estenose cáustica*. Tese Docência Livre, Faculdade de Medicina da USP, 1961.
- CORRÊA NETO, A.: Tratamento Cirúrgico do megacolo pela ressecção dos chamados esfíncteres juncionais do intestino grosso. *Revista Cir. São Paulo*, 1: 249, 1934.
- COURA, J.R.: Determinantes epidemiológicos da doença de Chagas no Brasil. A infecção, a doença e sua morbi-mortalidade. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 83: 392-492, 1988.
- CUTAIT D.E. & CUTAIT, R.: Surgery of Chagasic Megacolon. *World Journal Surg.*, 15: 188-197, 1991.
- DANTAS, R.O., MODENA, J.L.P. e BELLUCCI, A.D.: Correlação entre resultados de endoscopia, manometria e radiologia do esôfago em pacientes com doença de Chagas, *GED*, 5: 71-76, 1986.

- DUHAMEL, B.: A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Child.*, 35: 38-39, 1960.
- ESPER, F.E.; MINEIRO, V.; SANTOS, E.P.; MORAES, D.M. & ANDRADE, N.B.: Dilatação da cárdia no tratamento da disfagia de pacientes com megaesôfago chagásico. *Arquivo Gastroenterol.*, 25: 69-74, 1988.
- FERREIRA, E.A.B.: *Esofagectomia subtotal e esofagogastroplastia transmediastinal posterior sem toracotomia no tratamento do megaesôfago*. Tese Docência, Univ. São Paulo, 1975.
- FERREIRA SANTOS, R.: *Tratamento Cirúrgico da aperistase esofágica (Megesôfago)*. Tese Prof. Titular, Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, SP 1965.
- GROB, M. Intestinal Obstruction in the Newborn Infant. *Arch. Dis. Child.*, 35: 40-50, 1960.
- HABR – GAMA, A.: *Motilidade do Cólon Sigmóide e de Reto*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina USP, São Paulo, 1966.
- HADDAD, J. e RAIÁ, A., Complicações da anastomose retocólica nas Técnicas de Swenson e de Duhamel para o tratamento do megacólon. *Revista Ass. Med. Brasil*, 15: 265-270, 1969.
- HATAFUKU, T.; MAKI, T. and THAL, A.P.: Fundic patch operation in treatment of advanced achalasia of the esophagus. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 134: 617-624, 1972.
- HELLER, E.: Extramukose cardia-plastik beim chronischen Cardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus. *Mitt. a.d. Grenzgeb. d. Med. U. Chir.*, 27: 141-149, 1913.
- JECKLER, J. and LHOTKA, J.: Modified Heller Procedure to prevent post operative reflux esophagitis in patients with achalasia. *American Journal Surg.*, 113: 251-254, 1967.
- KOBAYASI, S.; LOPES, A.A.; HENRY, M.A.C.A.; NARESSE, L.E. & MENDES, E.F.: Megaesôfago Chagásico: dilatação pneumática com o auxílio da endoscopia. *G.E.D.*, 7: 51-54, 1988.
- KÖBERLE, F.: Patogênese dos "megas". *Revista Goiana Med.*, 2: 101-110, 1956.
- LÁZARO DA SILVA, A.: Ângulo aórtico artério-mesentérico superior. *Revista Assoc. Medicina Minas Gerais*, 2: 21-24, 1969.
- LÁZARO DA SILVA, A., 1983. Modificação Prática das Pinças Esmagadoras usadas na Operação para Megacólon. *Revista Brasileira Colo-Proctologia*, 3 (4): 140-142.
- LÁZARO DA SILVA, A., 1991. Alça redundante como complicação pós-operatória no tratamento do megaesôfago por interposição de jejuno. *Revista Goiana Med.*, 37: 35-38, 1991.
- LÁZARO DA SILVA, A.: Megacolo. Fecaloma. Uma curiosidade em Coloproctologia. *Revista Brasileiro Coloproct.*, 12: 105, 1992.
- LÁZARO DA SILVA, A.; CONCEIÇÃO, S.A. e SILVA, M.M.A.: Interposição de alça jejunal no tratamento cirúrgico do megaesôfago Chagásico. Análise do pós-operatório imediato. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 33: 94-98, 1987.
- LÁZARO DA SILVA, A. e PEREIRA, M.M.: Megaduodeno. Caso tratado com êxito pela ressecção da junção duodeno-jejunal. *Revista Goiana de Medicina*, 23: 81-84, 1977.
- LÁZARO DA SILVA, A.; SALES, J.M.P.; ALMEIDA, H.M. e CASTRO, M.H.J.: Sialografia da glândula parótida em pacientes portadores de Megaesôfago Chagásico. *Arquivo Centro Est. Curso Odontol.*, 13: 139-147, 1977.
- LÁZARO DA SILVA, A. and TAFURI, W.L.: Megacolon Surgery. *Int. Surg.*, 60: 402-404, 1975.

- MALAFÁIA, O.; BRENNER, S.; SILVA, I.T.C.; GUELFÍ, S.B.; BACELAR, M.C.L.; BLANSKI, D. e ARTIGAS, G.V.: Tratamento Cirúrgico do Megaesôfago pela Técnica de Thal. *Revista Col. Brasileiro Cir.*, 8: 111-118, 1981.
- MARTINS, P.; MORAIS, B.B. e MELO, J.R.C.: Postoperative Complication, in the Treatment of Chagasic Megaesophagus. *Int. Surg.*, 78: 99-102, 1993.
- MELLO, J.B.M.; MOREIRA, A.A.; GARRIDO JR., A.; MATSUDA, M.; LOPASSO, F.; NAHAS, P.E. RAJAB, I.: Cardiomiectomia extramucosa associada à técnica anti-refluxo da redondocardiopeixia. *Revista Col. Bras. Cir.*, 7: 117-122, 1980.
- MENEGHELLI, U.: *Motilidade de Sigmóide e do Reto de Portadores de Moléstia de Chagas em Condições basais e sob a ação da Pentagastrina*. Tese Livre Docência, Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, S.P. 1971.
- MERENDINO, K.A. and DILLARD, D.H.: The concept of sphincter substitution by interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction. With special reference to reflux esophagitis, cardiopasm and esophageal varices. *Annals Surg.*, 142: 486-509, 1955.
- MORAES, R.V.; CARVALHO PINTO, V. e MEDEIROS, J.M.: Resultados do tratamento do megacólon congênito para operação de Duhamel. *Revista Assoc. Medicina Brasil*, 12: 125-128, 1966.
- MORAIS, B.B.; MARTINS, P.; MAIOLINI, D.; LAZARO DA SILVA, A. e MELO, J.R.C.: Concomitant lesions in Chagas' disease. *European Journal Gastroenterol & Hepatol.*, 3: 523-526, 1991.
- MOREIRA, H.: Estudo da atividade motora do coto retal e do colo descendente em pacientes Chagásicos submetidos às cirurgias de Hartmann e de Duhamel. *Revista Goiana Med.*, 20: 125-170, 1974.
- NIXON, H.H.: Hirschsprung's Disease: Progress in Management and Diagnostics. *World Journal Surg.*, 9: 189-202, 1985.
- OKUMURA, M.R. e CORRÊA NETO, A.: Produção experimental de "megas" em animais inoculados com *Trypanosoma cruzi*. *Revista Hosp. Clin. Faculdade de Medicina S. Paulo*, 16: 338, 1961.
- PIMENTA, L.G.: Operação de Heller seguida de gastropexia e epiplosplastia pediculada. *Folha Med.*, 69: 403-406, 1974.
- PINOTTI, H.W.: *Megaesôfago, motilidade do esôfago e teste de refluxo ácido, antes e após dilatação forçada da cárdia*. Tese Docência livre, Faculdade de Medicina USP, 1967.
- PINOTTI, H.W.: Esofagectomia subtotal por túnel transmediastinal, sem toracotomia. *Revista da Associação. Médica Brasileira*, 23: 395-398, 1977.
- RASSI, L.: Critério Seletivo na Indicação da Técnica Cirúrgica para o megaesôfago Chagásico. *Revista Goiana de Medicina*, 25: 85-104, 1979;
- REHBEIN, F. and VON ZIMMERMANN, H.: Results with abdominal Resection in Hirschsprung's Disease. *Arch. Dis. Child.*, 35: 29-37, 1960.
- REIS NETO, J.R.: *Contribuição ao tratamento cirúrgico do Megacólon Adquirido. Emprego do Abaixamento Retro-retal e Trans-anal do colo. Técnica de Dubamel*. Tese Doutorado, Faculdade de Medicina Univ. Campinas, 1968.
- RESENDE, J.S.: Tratamento Cirúrgico do megaesôfago. Operação de Merendino. *Revista Goiana de Med.*, 19-169-184, 1973.

- REZENDE, J.M.; LAUAR, K.M. e OLIVEIRA, A.R.: Aspectos Clínicos e radiológicos da aperistalse do esôfago. *Revista Brasileiro Gastroenterol*, 12: 247-262, 1960.
- REZENDE, J.M. e MOREIRA, H.: Chagasic megaesophagus and megacolon. Historical review and present concept. *Arquivo Gastroenterol*, 25: 32-43, 1988.
- REZENDE, J.M. ROSA, H. VAZ, M.G.M.; SÁ, N.A.: PORTO, J.D.; NEVES NETO, J. e XIMENES, J.A.A.: Endoscopia no Megesôfago. Estudo prospectivo de 600 casos. *Arquivo Gastroenterol*, 22: 53-62, 1985.
- SHAFIK, A.: Esophago-Rectal Reflex. Description and Clinical significance. *Int. Surg.*, 78: 83-85, 1993.
- SOUSA, A.G. e ESPER, F.E.: Tratamento Cirúrgico do Megacolo Adquirido. *Revista Col. Brasileiro Cir.*, 12: 13-17, 1985.
- STATE, D.: Physiological Operation for idiopathic congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Jama*, 24: 350-355, 1952.
- TAFURI, W.L.: Patogenia da doença de Chagas. *Revista Inst. Medicina Tropical São Paulo*, 29 (4): 194-9, 1987.
- THAL, A.P.; HATAFUKU, T. and KURTZMAN, R.: New Operation for distal esophageal stricture. *Arch. Surg.*, 90: 464-472, 1965.
- TOLOI Jr., N.; RAJAB, I. e MELLO, J.B.: Megaesôfago congênito. *An. Paul. Medicina Cir.*, 114: 37-42, 1987.
- VILHENA-MORAES, R.: Megacólon Congênito-Casuística e Operação de Duhamel. *Revista Paul. Med.*, 66: 299-310, 1965.

Figura 1

Fase inicial radiológica da desnervação esofágica senil (ondas terciárias), por intoxicação ou por Chagas (esôfago em rosário ou em saca-rolha).

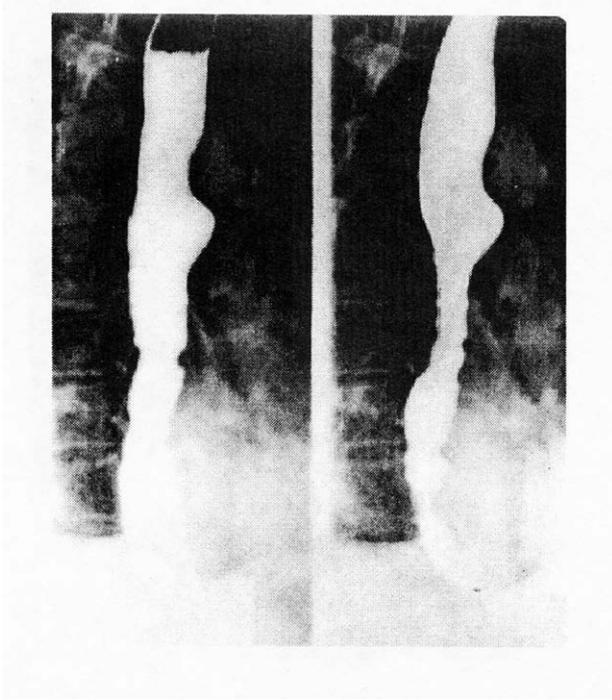


Figura 2

Megaesôfago grau IV, com início de acotovelamento no terço distal (tipo sigmóide).

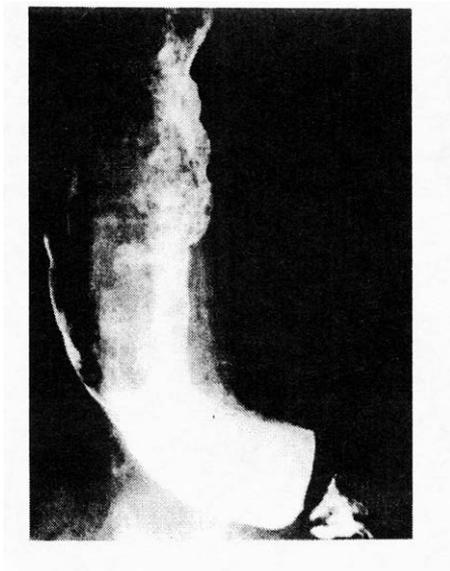


Figura 3

Após a esôfago-cárdio-miotomia (Op. de Heller) mais a esôfago-gastro-fundo-plicatura látero (Op. de Toupet-Lind). Observe que o esvaziamento é insuficiente, apesar de não haver refluxo.

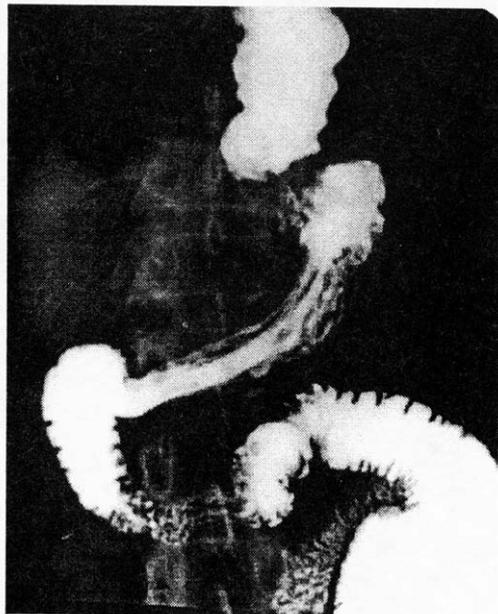


Figura 4

Esquema mostrando os tempos operatórios da interposição de jejuno (20 cm), após a ressecção da junção esôfago-gástrica (acalasia).

Para o cirurgião treinado em cirurgia de interposição, esta deve ser a operação de escolha.

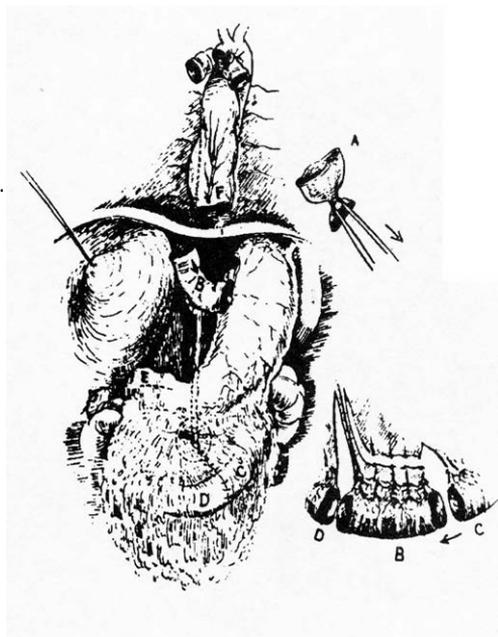


Figura 5

Exemplo radiológico tardio da operação anterior. A alça permite boa drenagem (veja estômago repleto de bário) e impede qualquer refluxo.

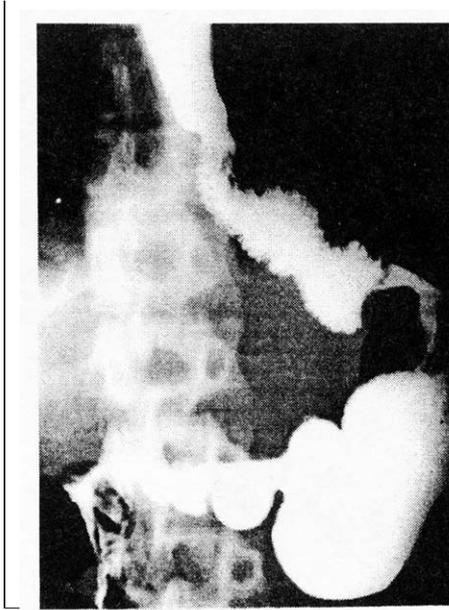


Figura 6

Exemplo de esôfago-gastroplastia. Operação de exceção no megaesôfago. Deixa muitos sintomas, próximos dos que existem no mega.

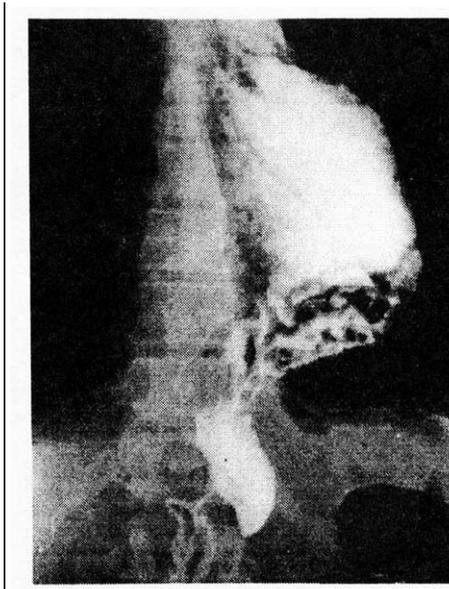


Figura 7

Exemplo de esôfago-coloplastia retro-esternal.

Operação de exceção no megaesôfago, porém melhor do que a gastroplastia. O estômago é órgão de secreção interna e externa e não deve ser transformado em um simples tubo.

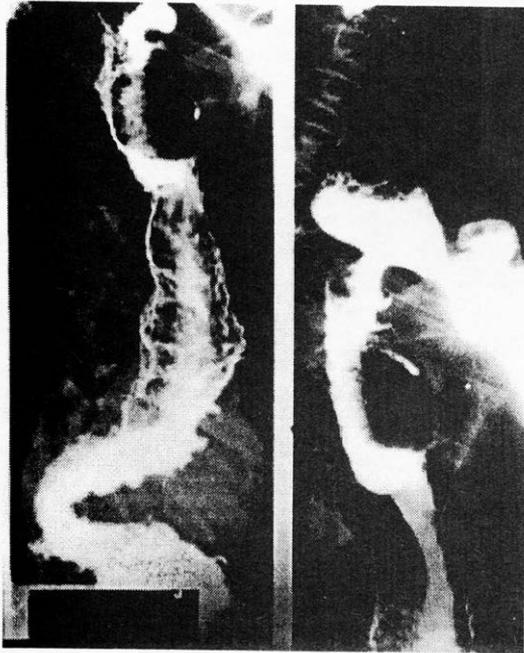


Figura 8

Exemplo de megaestômago e megabulbo duodenal.

Veja que há dilatação, estase, ausência de ondas peristálticas apesar do piloro normal.

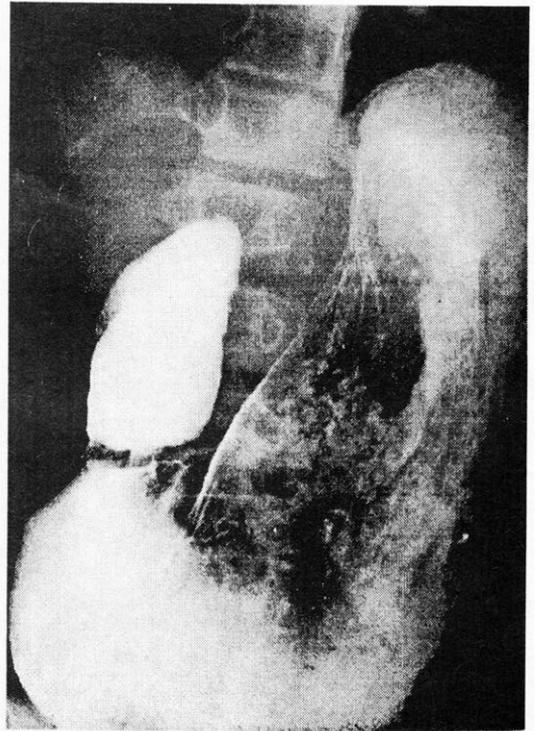


Figura 9

*Megaduodeno por parada da progressão na transição duodenojejunal.
Veja acima uma interposição de alça realizada há tempos e com boa drenagem.*

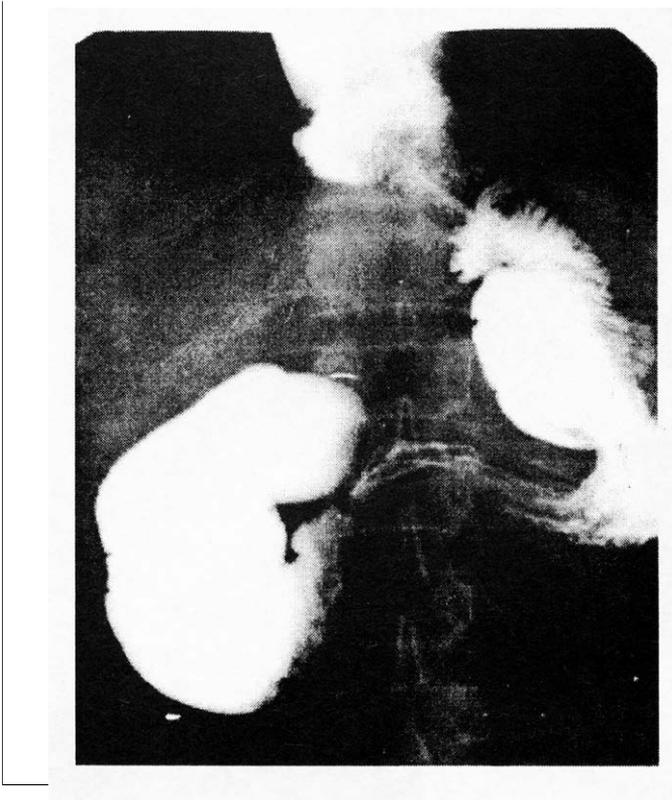
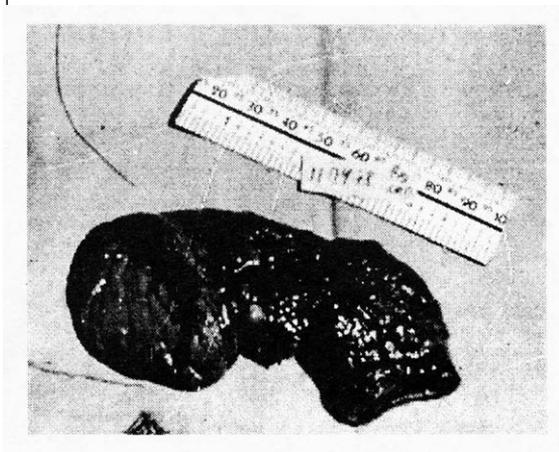


Figura 10

*Peça proveniente da transição duodeno-jejunal, no megaduodeno.
Segue-se a anastomose duodeno-jejunal término-terminal*



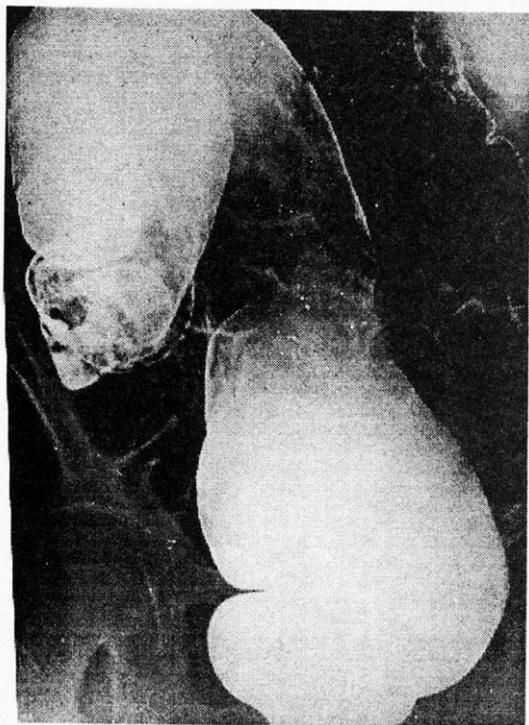
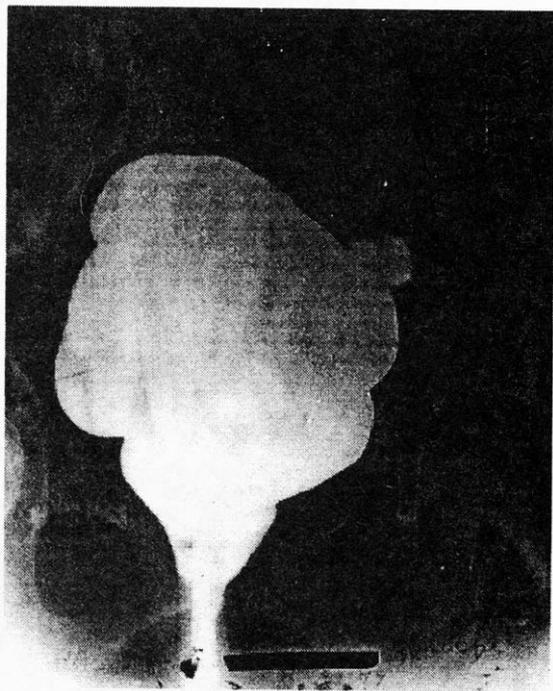


Figura 11
*Exemplo de megacolo sigmóide-retal,
além de um dólíco associado.*

Figura 12
*Possibilidade rara é a que a foto
ilustra, ou seja, o megarreto.*



*Anís Rassi**Anís Rassi Junior**Sérgio Gabriel Rassi**Alexandre Gabriel Rassi*

SUMÁRIO: 1.Considerações Gerais. 2.Taquiarritmias. 2.1.Extra-sístolia ventricular. 2.2.Taquicardia ventricular. 3.Bradiarritmias. 4.Considerações finais.

1. Considerações Gerais

Palpitações, pré-síncope, síncope e convulsão são sintomas próprios de algumas arritmias cardíacas – bastante comuns na cardiopatia chagásica crônica – causados tanto por bradi como por taquiarritmias.

Referem-se os pacientes, comumente, a “tontura”, “escurecimento das vistas”, “embotamento dos sentidos”, “sensação de cabeça vazia”, “sumir no mundo por um instante”, “desmaio”, “perda dos sentidos”, “acesso” etc., expressões tradutoras do baixo fluxo cerebral.

Manifestações de insuficiência coronariana (angina de peito), de insuficiência cardíaca e de insuficiência circulatória periférica também podem ser observadas, em graus variáveis de intensidade, conforme o tipo de arritmia, seu tempo de duração, a frequência ventricular, o estado funcional do miocárdio e o grau de permeabilidade arterial.

Desde já, duas observações devem ser feitas: uma, a da associação entre taqui e bradiarritmia no mesmo paciente, a motivar problemas diagnóstico, terapêutico e prognóstico (Figura 1), e a outra, a apreciável reiteração com que arritmias muitas vezes graves não se acompanham de sintomas (Rassi Jr. *et al.*, 1992). Vale assinalar também que comumente falta paralelismo entre magnitude da arritmia ventricular e sintoma; encontra-se pacientes com grande número de extra-sístoles ventriculares (isoladas ou repetitivas) que não se referem nem mesmo a palpitação, enquanto outros que, embora com pequeno número das mesmas, são sintomáticos, referindo-se a palpitação incômoda, percebendo uma a uma as extra-sístoles.

Embora existam algumas particularidades no tratamento das arritmias da cardiopatia chagásica crônica, os princípios que o regem são, basicamente, os mesmos estabelecidos para as arritmias de outras etiologias.

2. Taquiarritmias

Entre as taquiarritmias observadas na cardiopatia chagásica crônica, sobressaem, levando-se em conta a prevalência, a sintomatologia e/ou o potencial de grava-

de das mesmas, as extra-sístoles ventriculares, a taquicardia ventricular, a fibrilação ventricular e a fibrilação atrial.

2.1. Extra-sístolia ventricular

É a arritmia mais encontrada na cardiopatia chagásica crônica. Costuma ser pouco freqüente, monomórfica e inicialmente isolada, sendo, em etapas posteriores, mais assídua, polimórfica, aos pares e em salvas (Rassi Jr. *et al.*, 1991). O esforço físico pode agravá-la ou promover seu aparecimento.

Em paciente com queixa de palpitação ou apresentando extra-sístolia ao exame físico, além do eletrocardiograma convencional, realiza-se a eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter), com vistas à identificação, qualificação e quantificação da arritmia ventricular, principalmente quando o eletrocardiograma convencional não revelar arritmia complexa.

Na impossibilidade de realização do Holter, ou quando se deseja investigação mais ampla, pode-se empregar o teste ergométrico, cuja sensibilidade também é significativa. Com efeito, Rassi *et al.* (1987), em estudo comparativo entre a eletrocardiografia dinâmica e a cicloergometria na avaliação da arritmia ventricular da cardiopatia chagásica crônica, observaram que, em 40,0% dos pacientes, ambos os exames detectaram o mesmo grau máximo de arritmia ventricular; que em 45,5% a eletrocardiografia dinâmica mostrou-se superior à cicloergometria; e que em 14,4% esta se mostrou superior àquela.

A realização de ambos os exames é da rotina do nosso Serviço, registrando-se continuamente o teste ergométrico durante os últimos 30-40 minutos da gravação de Holter, o que possibilita análise exata dos eventos. A investigação deve incluir ainda o ecocardiograma para avaliação da função ventricular, dada a relação direta que, regra geral, existe entre comprometimento miocárdico e prognóstico/gravidade da arritmia e, também, porque os anti-arrítmicos geralmente apresentam, em maior ou menor grau, inotropismo negativo. A partir desta avaliação, três grupos distintos de pacientes são identificados (Figura 2):

- ⇒ **Grupo 1** – Pacientes sem formas repetitivas (pares e salvas) ao Holter e ao TE e com função ventricular normal ao ecocardiograma. Como o risco de morte súbita neste grupo é pequeno, julgamos desnecessário o tratamento com drogas anti-arrítmicas exceto pela presença de sintomas. Entretanto, estes pacientes devem ser acompanhados de perto e os exames repetidos periodicamente;
- ⇒ **Grupo 2** – Pacientes com apenas um dos parâmetros positivos, ou seja, ausência de formas repetitivas com função ventricular comprometida ou presença de formas repetitivas com função ventricular normal. Como nestes casos o risco de morte súbita não é bem conhecido, para melhor definição terapêutica julgamos aconselhável a realização de outros métodos complementares não-invasivos, como o eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) e a análise da variabilidade da freqüência cardíaca. A presença de potenciais tardios ao ECGAR e a diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca motivam o tratamento anti-arrítmico;

⇒ **Grupo 3** – Pacientes com os dois indicadores de risco presentes, ou seja, formas repetitivas e disfunção ventricular. Como o risco de morte súbita neste grupo é significativo (Santana, 1987), indicamos rotineiramente o tratamento com anti-arrítmicos.

Na escolha do medicamento, o médico levará em conta sua experiência com o manuseio do mesmo, a ausência de contra-indicação, a comodidade posológica, o nível de eficácia, o preço e os efeitos colaterais, correlacionando todos estes fatores com o grau de severidade da arritmia e, principalmente, com o potencial do anti-arrítmico em prevenir a morte súbita. Não deverá esquecer da sua interação com outras drogas.

A lembrança de contra-indicação para o uso desse ou daquele medicamento é muito importante; assim, por exemplo, pelo menos em princípio, a escolha inicial não deve recair sobre a amiodarona para quem também apresente disfunção tireoidiana ou pneumopatia crônica, nem sobre a propafenona quando o paciente estiver em insuficiência cardíaca e nem sobre a disopiramida para quem apresente aperistalsis do esôfago, hipertrofia prostática ou insuficiência cardíaca. O número de doses diárias influencia na aderência ao tratamento; ela é muito maior se for dose única. Da mesma forma, é preciso levar em conta o preço; temos visto pacientes de poucos recursos financeiros reduzirem a dose até poderem adquirir novamente o medicamento.

Os efeitos colaterais, divididos em não-cardíacos (digestivos, neurológicos, cutâneos etc.) e cardíacos, constituem outro parâmetro importante de análise e atenção, principalmente os cardíacos – pelo seu potencial de morbidade – como alargamento de QRS, prolongamento de QT, pró-arritmia (agravação da arritmia para a qual o medicamento foi prescrito ou aparecimento de outra) e deterioração da função ventricular.

Escolhido o medicamento, inicia-se o tratamento com a dose média recomendada na literatura. Ajustes posteriores, para mais ou para menos, devem ser tentados antes de concluir pela ineficácia do medicamento ou intolerância ao mesmo e providenciar sua substituição por outro.

Em princípio deve-se utilizar apenas uma droga anti-arrítmica. Às vezes, porém, resulta útil a associação de medicamentos. Neste caso deve-se evitar o emprego de drogas de um mesmo grupo e as que, por somação de efeitos ou outras causas, possam provocar o aparecimento de efeitos indesejáveis.

Amiodarona, propafenona, disopiramida, mexiletina e, mais recentemente, sotalol são os medicamentos usados no tratamento da extra-sístolia da cardiopatia chagásica crônica. A quinidina e a procainamida, bastante utilizadas no passado por serem as únicas drogas disponíveis no mercado, sempre pareceram a um de nós (A.R.), através de avaliação clínica e eletrocardiográfica, destituídas de eficácia significativa.

A *Amiodarona* é um derivado benzofurânico. Inicialmente usada como medicamento anti-anginoso dadas suas propriedades relaxantes da musculatura lisa e cronotrópica negativa, pouco tempo após teve sua atividade anti-arrítmica – atualmente a principal – reconhecida. Situa-se no Grupo III da Classificação de Vaughan Williams (prolonga a repolarização ventricular), mas também possui ações das Classes I (bloqueia os canais rápidos de sódio), II (bloqueia os receptores beta-adrenérgicos) e IV

(bloqueia os canais de cálcio). Apresenta-se, até o momento, como a mais eficaz das drogas no tratamento das arritmias ventriculares. É a única, além do bloqueador beta-adrenérgico, capaz de reduzir a mortalidade em pacientes com arritmias ventriculares complexas próprias de outras cardiopatias, segundo estudos recentes (Podrid, 1995). A amiodarona, por via oral, só excepcionalmente altera o inotropismo, podendo ser usada, portanto, mesmo em casos de severo comprometimento da função ventricular, inclusive durante o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada, que, na cardiopatia chagásica crônica, faz-se acompanhar de arritmia ventricular complexa na quase totalidade dos casos (Rassi Jr. *et al.*, 1993).

Por ser organodepositária, a amiodarona, por via oral, exige dose de impregnação e pode ser utilizada com período de interrupção. Oferece ainda a vantagem da administração em dose única diária; a dose de impregnação que utilizamos é a de 600 mg por dia, durante 10 dias, e a de manutenção, de 200 a 400 mg (excepcionalmente 600 mg) por dia, durante 5 dias consecutivos por semana. A absorção digestiva da amiodarona é lenta; por isso, quando a arritmia ventricular, por sua magnitude, exige resposta terapêutica rápida, valemo-nos da associação da via venosa com a oral: durante os 5 primeiros dias da fase de impregnação por via oral, o paciente recebe também amiodarona por via venosa (300 mg dissolvidos em 250 ml de solução glicosada isotônica por dia, a uma velocidade de infusão de 30 gotas por minuto). A vida média da amiodarona, em tratamento a longo prazo por via oral, é prolongada o que pode representar vantagem (o paciente não ficará descoberto da sua ação se deixar de usar algumas doses) ou desvantagem (demora para o desaparecimento de efeito colateral geral); a vida média oscila entre amplos limites (26 a 107 dias, com média de 52).

A amiodarona pode causar vários efeitos colaterais, cuja frequência e intensidade variam entre as diversas casuísticas. Em geral dependem da dose e do tempo de duração do tratamento. Na dependência da sua intensidade ou natureza, o efeito colateral leva à redução da dose e até mesmo à suspensão do medicamento.

Na experiência de um de nós (A.R.), iniciada em 1976 – antes mesmo da comercialização do medicamento no Brasil – e com base na observação de 1.264 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica tanto em ensaios de investigação, como no exercício da prática médica diária, os efeitos colaterais mais frequentes da amiodarona mostraram ser: microdepósitos corneanos da droga, hiperchromia da pele e coloração cinza-azulada da face. Efeitos colaterais menos comumente observados estão representados por alterações digestivas, disfunção tireoidiana, pneumonite, alterações nervosas e cardíacas.

Os microdepósitos estão presentes praticamente na totalidade dos pacientes; um ou outro, apenas, não os apresentam. Devem-se ao fato de a amiodarona ser excretada pela glândula lacrimal. São superficiais, limitando-se ao epitélio corneano; formam-se igualmente em ambos os olhos e aparecem já nas primeiras semanas de tratamento. Podem ser de leve, moderada ou grande intensidade, na dependência da dose e do tempo de uso; os de leve e moderada intensidade são subpupilares, enquanto que os de grande intensidade se espalham pelo resto do epitélio corneano; apenas os últimos podem gerar sintomas, assim mesmo, só raramente, caracterizados principalmente por embaçamento da visão ou percepção de halo colorido em torno de alguma fonte luminosa mirada pelo paciente, como o farol de um veículo, por exemplo. Os microdepósitos não são evitáveis; costumava-se usar colírio de

metilcelulose com o intuito de prevenir seu aparecimento; entretanto, observação feita por um de nós (A.R.) em um grupo de pacientes que recebeu o referido colírio em apenas um dos olhos, mostrou sua ineficácia, pois, o grau de depósito foi o mesmo em ambos os olhos. São reversíveis, decorridos vários meses após a interrupção do tratamento, e não deixam seqüelas.

A hiperchromia da pele dos antebraços e do terço ou terços inferiores das pernas (regiões expostas ao sol) aparece após muitos meses ou alguns anos de tratamento. Como profilaxia, recomenda-se o uso de vestes e cremes protetores.

A coloração cinza-azulada da face, que se inicia pela ponta do nariz, aparece decorridos alguns anos de tratamento e na dependência da dose. Assim como os microdepósitos corneanos, identifica o paciente sob uso de amiodarona. Regride muito lentamente e de maneira gradativa, desaparecendo ao cabo de um a dois anos após a suspensão do tratamento.

A tolerância digestiva da amiodarona é boa, mesmo durante o período de impregnação e usando-se dose única diária; raramente ocorrem náuseas, vômitos, epigastralgia e obstipação intestinal.

A disfunção tireoidiana (hiper ou hipotireoidismo, mais freqüente hiper) às vezes é observada. Para sua compreensão basta lembrar que 200 mg de amiodarona contém cerca de 75 mg de iodo orgânico. Pode aparecer já no primeiro ano de tratamento. Deve ser ressaltado, para evitar interpretação errônea, que os testes laboratoriais de avaliação da função tireoidiana comumente se alteram, mesmo nos pacientes clinicamente eutireoidianos. Iazigi & Rassi (1988), em estudo longitudinal com 13 meses de duração realizado em 10 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, observaram ascensão significativa, já no primeiro mês, dos valores de T₄, ITL e rT₃ e diminuição dos de T₃; os valores de TSH não revelaram alterações significativas. Ocorrendo a disfunção tireoidiana e a amiodarona, por representar opção terapêutica insubstituível, pode-se continuar o tratamento, associando-a a um tireostático ou à tiroxina, conforme o caso.

A pneumonite, felizmente rara, constitui a mais importante das complicações extracardíacas por ser fatal em alguns casos. Dispnéia e tosse (geralmente não produtiva) são os sintomas, e estertores os sinais. Radiologicamente, observa-se infiltrado intersticial e/ou alveolar difuso e bilateral, passível de confusão com insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento deve ser suspenso. Interrompido este, observa-se regressão gradativa do quadro, que pode ser acelerada com o uso de corticosteróides.

Entre os sintomas neurológicos observados, e que raramente ocorrem, ataxia e tremor das mãos são os mais comuns; também são reversíveis.

Entre os efeitos colaterais cardíacos, a bradicardia sinusal é o mais freqüente e, habitualmente, não é significativa e nem sintomática. Embora raramente, observa-se também bloqueio sinoatrial, parada sinusal e bloqueios da junção atrioventricular. Distúrbios da condução intraventricular (BRD associado a HBAE, por exemplo, muito comuns na cardiopatia chagásica crônica) não constituem contra-indicação para o uso de amiodarona, pois é rara a piora dos mesmos. A amiodarona, ao aumentar o intervalo QT, pode criar condições para o aparecimento de taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsade de pointes*.

As principais interações da amiodarona, de potencialização de ação, são com os cumarínicos, a digoxina, a quinidina, a procainamida, a disopiramida, a propafenona,

o mexiletine, os bloqueadores beta-adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de cálcio, motivo pelo qual as doses de qualquer um desses medicamentos devem ser diminuídas quando empregados em associação com a amiodarona.

A *Propafenona* se situa no Grupo IC, porém, além do bloqueio dos canais rápidos de sódio (ação tipo quinidínica), apresenta também alguma atividade bloqueadora dos receptores beta-adrenérgicos (atividade Classe II) e dos canais de cálcio (atividade Classe IV). A dose diária de propafenona é de 450 a 900 mg, dividida em 3 tomadas (de 8 em 8 horas). Os efeitos colaterais mais freqüentes que temos observado são representados por náuseas, vômitos, epigastralgia e vertigem, principalmente quando o paciente recebe 900 mg por dia. A propafenona apresenta efeitos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos; por esse motivo, em princípio, está contra-indicada em pacientes com doença do nódulo sinusal, com graus avançados de bloqueio atrioventricular ou com importante comprometimento miocárdico. Alargamento de QRS às vezes é observado, principalmente em pacientes com bloqueio de ramo. A propafenona pode apresentar interação medicamentosa com cumarínicos e com digoxina.

A *Disopirâmida* pertence ao Grupo IA e é utilizada na dose de 100 a 200 mg a cada 6 horas ou 250 mg (apresentação de liberação lenta) a cada 12 horas. Os efeitos colaterais gerais da disopirâmida são devido a sua atividade anticolinérgica (secura da boca, visão borrada, disúria, retenção urinária, obstipação intestinal e, nos casos de aperistalsis de esôfago, possível piora da disfagia). Para o lado do coração, as reações adversas incluem prolongamento do QT, alargamento do QRS, inotropismo, dromotropismo e cronotropismo negativos. Em virtude da sua atividade anticolinérgica, o uso da disopirâmida está contra-indicado em pacientes com glaucoma ou hipertrofia prostática.

O *Mexiletine* é agente da Classe IB, com estrutura e efeitos eletrofisiológicos semelhantes aos da lidocaína. É empregado na dose de 200 mg a cada 8 horas. Os efeitos colaterais mais comuns são representados por epigastralgia, náuseas, vômitos, vertigem, tremores das mãos, ataxia e confusão mental. Constitui boa opção quando a duração do QT estiver em consideração, pois não a aumenta e pode até mesmo diminuí-la.

O *Sotalol*, de comercialização recente em nosso meio, reúne ações das Classes II (bloqueadora beta-adrenérgica) e III (similar à da amiodarona). É utilizado na dose de 160 mg de 12 em 12 horas. Os efeitos colaterais incluem bradicardia sinusal, prolongamento de QT, fadiga muscular, náuseas e vômitos.

Para avaliação dos efeitos terapêuticos conta-se com eletrocardiografia dinâmica e teste ergométrico (Rassi Jr. *et al.*, 1991). A clínica e o eletrocardiograma convencional, por razões óbvias (possibilidade de extra-sístolia assintomática e período curto de ausculta ou de realização do traçado), só têm valor para demonstrar a ineficácia do medicamento. Ao guiarmos o tratamento anti-arrítmico pelos métodos não-invasivos, temos preconizado redução maior que 70% no número total de extra-sístoles ventriculares e de pelo menos 90% das formas repetitivas ao Holter e ao teste ergométrico, apesar de não conhecermos a magnitude exata de redução da arritmia ventricular necessária para tentar prevenir a morte súbita, tomando por base os estudos sobre a variabilidade espontânea da arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica (Grupi *et al.*, 1991 & Rassi Jr. *et al.*, 1993).

Estudos realizados ao longo de vários anos em nosso Serviço – avaliando os efeitos de diferentes drogas anti-arrítmicas sobre a supressão da arritmia ventricular – mostraram que a amiodarona constitui a droga com atividade anti-ectópica mais eficaz, seguida pela propafenona, com o mexiletine e o sotalol ocupando a terceira posição e, vindo por último, a disopiramida.

2.2. Taquicardia ventricular

Apresenta-se com QRS de morfologia semelhante à dos bloqueios completos de ramos, de modo sustentado (duração igual ou superior a 30 segundos ou inferior a este período quando interrompida elétrica ou farmacologicamente) ou não-sustentado (duração menor que 30 segundos), de maneira isolada ou repetitiva, monomórfica ou polimórfica.

Geralmente, o motivo da consulta é representado por palpitação e manifestações de baixo débito, de intensidade variável. A história é altamente sugestiva do diagnóstico; a crise se instala e cessa subitamente, dura segundos, minutos ou horas e traduz-se comumente por palpitação acompanhada, nos casos de maior duração, por “escurecimento” visual, palidez cutânea, sudorese (suor frio), náuseas, vômitos, adinamia e, às vezes, precordialgia.

Ocasões há, porém, nas quais apenas o sintoma palpitação está presente e, em outras, se bem que raramente, apenas manifestações de baixo débito (sem palpitação) são assinaladas. Acresce dizer ainda que, às vezes, episódios de taquicardia ventricular não-sustentada podem representar achado de exame, isto é, não se acompanharem de nenhum sintoma.

Para diagnóstico de taquicardia ventricular, além da eletrocardiografia convencional, da eletrocardiografia dinâmica e do teste de esforço, dispõe-se do estudo eletrofisiológico intracardíaco, onde, através da estimulação elétrica programada, freqüentemente se consegue reproduzir a arritmia clínica, devendo-se reservá-lo, porém, apenas para os casos cuja história comporte a hipótese diagnóstica e nos quais não se tenha conseguido seu registro pelos métodos não-invasivos.

O episódio de taquicardia ventricular sustentada é tratado ou medicamentosamente, ou através da cardioversão elétrica. Administra-se lentamente, por via endovenosa, procainamida ou amiodarona na dose média de 500 e 300 mg, respectivamente. Propafenona (70 mg), disopiramida (100 mg) e lidocaína (100 mg) representam outras opções, porém são menos eficazes. Por via endovenosa, a procainamida resulta altamente eficiente, ao contrário do que se observa quando é administrada por via oral no tratamento da extra-sístolia ventricular. Constitui a droga de escolha. Regra geral, o retorno a ritmo sinusal se dá em meio à injeção; não ocorrendo cessação da crise e já tendo sido administrados 400 mg; um de nós (A.R.) tem por hábito, baseado em experiência acumulada com o tratamento de centenas de episódios, injetar os 100 mg restantes mais rapidamente. O possível efeito hipotensor da procainamida não deve constituir óbice ao seu emprego quando se constata cifras tensionais baixas durante a crise; evidentemente, elas são reflexo do baixo débito cardíaco criado pela arritmia em questão; cessada a mesma, observa-se normalização da pressão arterial.

A cardioversão elétrica deve ser realizada nos casos não-responsivos aos medicamentos, ou quando a repercussão hemodinâmica é importante, face a sua eficácia, rapidez de resposta e boa tolerância.

Debelado o episódio de taquicardia ventricular, avalia-se o caso especificamente através de Holter e teste ergométrico, iniciando-se, em seguida, o tratamento medicamentoso (como o assinalado para a extra-sístolia ventricular), com vistas à profilaxia de novos episódios.

A taquicardia ventricular repetitiva (Figura 3) e a taquicardia ventricular polimórfica (Figura 4) devem ser tratadas através do gotejamento endovenoso contínuo de solução anti-arrítmica (por exemplo, 2.500 mg de procainamida – 5 ampolas – dissolvidos em 500 ml de solução glicosada isotônica, infundidos à velocidade de cerca de 15 gotas por minuto). Concomitantemente, administra-se, por via oral, o anti-arrítmico selecionado, mantendo-se o gotejamento até que satisfatória concentração plasmática deste seja atingida.

Tipo particular de taquicardia ventricular polimórfica é a taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes* (Figura 5). Autolimitada e repetitiva, cessa espontaneamente; às vezes, porém, segue-se de fibrilação ventricular. Sua gênese, para a maioria dos autores, está relacionada com o prolongamento do intervalo QT. O tratamento deve ser instituído de imediato. Consiste na administração lenta, por via endovenosa, de 50 a 100 mg de lidocaína, seguida de infusão endovenosa contínua da mesma (50 ml de solução a 2% dissolvidos em 500 ml de solução glicosada isotônica e administrados à velocidade de 20 gotas por minuto, em média); quando houver bradicardia, recorre-se a implante de marcapasso (provisório ou definitivo, na dependência da urgência e da causa), com vistas à aceleração da frequência cardíaca (80 a 100 bat./min). Deve-se ainda corrigir eventual hipopotassemia e, se o prolongamento do QT for devido ao uso de medicamento (anti-arrítmicos, antidepressivos tricíclicos etc.), far-se-á, obviamente, a suspensão do mesmo.

A taquicardia ventricular lenta, igualmente conhecida pelas denominações de ritmo idioventricular acelerado e taquicardia idioventricular, também é observada na cardiopatia chagásica crônica, às vezes associada a episódios de taquicardia ventricular não-sustentada. A maioria dos autores a considera destituída de maior significado e sem necessidade de tratamento.

Finalmente, há casos em que a taquicardia ventricular se apresenta recorrente e refratária ao tratamento medicamentoso; esgota-se o arsenal de drogas, administradas isoladamente ou em associação, e atinge-se as doses máximas das mesmas, sem resultado. A solução para esses casos pode ser alcançada com o auxílio do estudo eletrofisiológico, pela ablação percutânea por cateter (Rassi *et al.*, 1994) ou através do tratamento cirúrgico (resseção subendocárdica, associada ou não à crioablação), visando à remoção ou destruição dos circuitos arritmogênicos (Sosa *et al.*, 1982).

O implante de cardioversor-desfibrilador automático (Mirowski *et al.*, 1984) constitui outra opção de tratamento para os casos de taquiarritmias ventriculares recorrentes e refratárias a drogas, particularmente quando não se consegue reproduzir a arritmia clínica ao estudo eletrofisiológico, ou quando a arritmia indutível é a taquicardia ventricular sustentada mal tolerada, dada à impossibilidade de se mapear a área arritmogênica.

Essas opções não-farmacológicas de tratamento encontram-se esquematizadas na Figura 6.

Fibrilação ventricular. Constitui a causa mais freqüente de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica (Mendoza *et al.*, 1992). Se não for tratada, leva o paciente ao óbito em poucos minutos; às vezes, porém, ocorre resolução espontânea da mesma alguns segundos após sua instalação.

Aqui se impõe, de imediato, a desfibrilação transtorácica com descarga inicial de 200 J, sucessivamente aumentada para 300 e 400 J, se necessário. Vale assinalar que clínicas e hospitais freqüentados por pacientes com cardiopatia chagásica crônica devem estar sempre preparados para tal eventualidade; várias foram as vezes em que essa emergência se nos apresentou, algumas delas, inclusive, em sala de espera e no consultório.

A hipóxia e a acidose resultantes da parada cardíaca dificultam ou impedem a eficácia da desfibrilação, exigindo, paralelamente, a adoção das clássicas medidas de ressuscitação cardiorrespiratória.

Debelado o episódio de fibrilação ventricular, torna-se imperiosa a prevenção de outro, através do emprego de antiarrítmicos por via oral, os mesmos assinalados no tratamento das extra-sístoles ventriculares. Para os casos refratários, o uso do cardioversor-desfibrilador automático implantável representa valioso recurso complementar ou alternativo de tratamento (Figura 6).

Fibrilação atrial. Regra geral é observada nos estágios mais avançados da cardiopatia chagásica crônica, fazendo-se acompanhar de cardiomegalia importante; poucas vezes surge em casos de menor comprometimento, com coração de tamanho pouco aumentado ou normal.

A abordagem terapêutica da fibrilação atrial implica em três enfoques: a freqüência ventricular em repouso e durante esforço, a eleição de medicamentos e a reversão a ritmo sinusal.

A freqüência ventricular pode apresentar-se elevada ou não; se elevada, deve-se reduzi-la para valor entre 60 e 80 batimentos por minuto em repouso, sem inviabilizar seu aumento, semelhante ao fisiológico, durante esforços. A diminuição da freqüência ventricular é conseguida através de medicamentos que acentuam o grau do bloqueio na junção AV, como digital, bloqueador dos canais de cálcio, amiodarona e bloqueador beta-adrenérgico. Dois fatores poderão influir na escolha de um deles, tendo em conta a ação inotrópica positiva da digoxina, a inotrópica negativa do bloqueador beta-adrenérgico e do bloqueador de canais de cálcio e a anti-arrítmica da amiodarona: o grau de comprometimento da função ventricular e a associação de arritmia ventricular à fibrilação atrial, comumente observada na cardiopatia chagásica crônica.

A digoxina será preferida quando houver comprometimento da função ventricular, principalmente nos casos de comprometimento mais severo, situação essa em que o bloqueador beta-adrenérgico ou o bloqueador dos canais de cálcio, isoladamente, poderão estar contra-indicados pelo risco de desencadarem descompensação. Havendo necessidade de tratar arritmia ventricular associada, optar-se-á pela amiodarona.

A posologia média, por via oral, é a habitualmente usada em casos de fibrilação atrial de outras etiologias. Digoxina: 0,25 mg/dia em tomada única. Amiodarona: 600

mg/dia durante 10 dias e, em seguida, 200 a 400 mg/dia durante cinco dias consecutivos por semana, em dose única. Como exemplos de bloqueadores de canais de cálcio: Verapamil (240 mg/dia) ou Diltiazem (180 mg/dia), em uma ou duas tomadas diárias, conforme a preparação farmacêutica. Como exemplo de bloqueador beta-adrenérgico: Nadolol (40 a 80 mg/dia em dose única).

Os bloqueadores de canais de cálcio não diminuem significativamente a frequência ventricular em repouso e permitem aumento semelhante ao fisiológico durante esforços. Já com os bloqueadores beta-adrenérgicos sucede o contrário. Quanto à digoxina, geralmente não resulta eficaz no controle da frequência ventricular durante esforço, inconveniente que pode ser obviado através de sua associação com a amiodarona, quando, por exemplo, a fibrilação atrial se acompanhar de insuficiência cardíaca e arritmia ventricular complexa, ou com bloqueador de canal de cálcio, devendo ser lembrado que o diltiazem é menos inotrópico-negativo que o verapamil, e que, ao contrário deste, não diminui a excreção renal da digoxina.

A recuperação do ritmo sinusal, assim como a manutenção do mesmo, é desejável e deve ser tentada em determinados casos, tendo em conta a positiva participação da contração atrial no enchimento ventricular e, conseqüentemente, no débito cardíaco, bem como a profilaxia da trombose intra-atrial; pacientes com átrios não muito grandes, apresentando resposta ventricular elevada com fibrilação atrial de início recente ou descompensação cardíaca também de início recente, seriam os principais candidatos. Para tanto, administra-se anticoagulante por via oral durante duas a três semanas (Exemplo: Femprocumona na dose de 9 mg no 1º dia, 6 mg no 2º e 3 mg no 3º – dose de impregnação – em tomada única, para pacientes com protrombinemia inicial acima de 75%; a partir do 4º dia, quando se realiza nova dosagem da protrombinemia, usa-se a dose de manutenção, em geral de 1,5 a 3,0 mg por dia, sempre controlada através da determinação da protrombinemia). Decorridas as duas ou três semanas e atingida a cifra de cerca de 30% de protrombinemia (ou relação normalizada internacional entre 2,0 e 2,5), acrescenta-se um anti-arrítmico (amiodarona, por exemplo, na posologia assinalada para o tratamento da extra-sístolia ventricular) e, nesse caso, cerca de 10 dias após, realiza-se a cardioversão elétrica com sincronização (100 a 200 J), sob sedação com midazolam. Conseguida a reversão, mantém-se o anticoagulante por período de quatro semanas e, com vistas à prevenção da recorrência da arritmia, prolonga-se o uso do antiarrítmico.

Por que instituir a anticoagulação? A anticoagulação prévia é realizada com o intuito de evitar-se a formação de trombo novo, cuidando-se de fazê-la pelo período assinalado, pois este corresponde ao tempo necessário para que eventual trombo já existente sofra o processo de organização e aderência à parede atrial, o que torna pouco viável seu desprendimento por ocasião da recuperação da contração atrial. Mesmo com o retorno ao ritmo sinusal, a anticoagulação deve ser mantida pelo período referido, pois a possibilidade de formação e desprendimento de trombo continua, uma vez que a recuperação completa da contração atrial pode tardar até quatro semanas.

O ecocardiograma transesofágico constitui valioso recurso na avaliação dos pacientes com fibrilação atrial, ao se considerar o estudo da trombose intra-atrial.

A eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter) representa outro método de grande valor no acompanhamento de pacientes com fibrilação atrial, pois pode esclarecer sintomas, informar sobre a frequência ventricular em repouso e aos esforços, evidenciar associação com arritmia ventricular, orientar o tratamento medicamentoso e avaliar a resposta terapêutica, indicar o implante de marcapasso cardíaco artificial, analisar a evolução dos casos nos quais se conseguiu a recuperação do ritmo sinusal etc.

3. Bradiarritmias

São de ocorrência relativamente comum na cardiopatia chagásica crônica. Aqui se agrupam arritmias que caracterizam a doença do nódulo sinusal (bradicardia sinusal significativa e persistente, bloqueio sinoatrial, parada sinusal, fibrilação atrial – às vezes flutter – com frequência ventricular baixa, ritmo juncional passivo e síndrome bradi-taquiarritmia), bem como bloqueios atrioventriculares de 2º grau (Mobitz II e 2:1), de grau avançado e de 3º grau ou total.

Disfunção do nódulo sinusal. Pode ser diagnosticada através do eletrocardiograma convencional, porém muitas vezes torna-se necessária a realização de outros métodos de exame para sua identificação e avaliação, mais comumente a eletrocardiografia dinâmica e o teste de atropina e, em casos especiais, o estudo eletrofisiológico, este, com vistas à medida do tempo de recuperação do nódulo sinusal e do tempo de condução sinoatrial (Rassi *et al.*, 1987).

Em pacientes nos quais se suspeita de disfunção do nódulo sinusal e que têm necessidade de usar determinados medicamentos (digital, amiodarona, bloqueador beta-adrenérgico etc.), sua caracterização é muito importante, uma vez que esses medicamentos, pelo seu efeito bradicardizante, podem agravá-la.

Bloqueios atrioventriculares. Em estudo destes casos, tão ou mais importante que o grau de bloqueio é a sua localização, se no nódulo AV ou abaixo dele, no sistema Hiss-Purkinje, já que a clínica, a evolução, o prognóstico e, por isso mesmo, o tratamento, diferem em função da mesma. Quando no sistema Hiss-Purkinje os bloqueios em geral são sintomáticos, aparecem de maneira súbita, não respondem ao exercício, à estimulação simpática e ao bloqueio parassimpático, tendo pior prognóstico, ao contrário do que habitualmente ocorrem, quando o bloqueio se situa ao nível do nódulo AV (Lorga *et al.*, 1979).

O diagnóstico e a avaliação dos bloqueios atrioventriculares é feito, na prática diária, através do eletrocardiograma convencional. Com relativa frequência, faz-se necessária investigação complementar com eletrocardiografia dinâmica, teste ergométrico, teste de atropina e estudo eletrofisiológico, seja para detectar o bloqueio atrioventricular intermitente ou inaparente, seja para situar o local da lesão.

O tratamento de eleição das bradiarritmias consiste no implante de marcapasso cardíaco artificial. Ele protege os pacientes de alto risco, sintomáticos ou assintomáticos, melhora a qualidade de vida dos sintomáticos e aumenta a sobrevida, mesmo na presença de cardiomegalia e insuficiência cardíaca. Como princípio geral, consideramo-lo indicado em toda bradiarritmia sintomática ou de alto risco.

Quadro 1

Indicações para implante de marcapasso cardíaco artificial.

Disfunção do nódulo sinusal sintomática.
Bradicardia significativa associada a arritmia que necessite de tratamento com medicamento de potencial bradicardizante.
BAV de 2º grau tipo Mobitz II.
BAV de 2º grau 2:1 sintomático, ou quando de localização intra ou infra-hissiana ao estudo eletrofisiológico intracardíaco.
BAV de grau avançado (3:1, 4:1 etc.).
BAV total com QRS estreito quando sintomático ou associado a arritmia que necessite de tratamento com medicamento de potencial bradicardizante, ou quando de localização intra ou infra-estrutura ou infra-hissiana ao estudo eletrofisiológico intracardíaco.
Bloqueios de ramo sintomáticos com estudo eletrofisiológico intracardíaco indicado intervalo HV acima de 70 ms ou bloqueio intra ou infra-hissiano induzido.
Bloqueio de ramo bilateral alternante.
Flutter ou fibrilação atrial com elevado grau de bloqueio AV ao impulso atrial, sintomáticos.

Algumas particularidades da cardiopatia chagásica crônica devem ser lembradas quando do implante de marcapasso.

É importante evitar-se a ponta do ventrículo direito no posicionamento do eletrodo, dada a possibilidade de o paciente apresentar a chamada lesão apical, comprometendo também a referida câmara, elegendo-se, então, a posição subtricuspídea preconizada por Korman & Jatene (1977).

Em alguns casos, o implante de marcapasso pode não resolver totalmente o problema do paciente; são aqueles que apresentam taquiarritmia ventricular associada, a qual deve ser buscada e tratada; às vezes manifesta no eletrocardiograma convencional, a taquiarritmia ventricular tem na eletrocardiografia dinâmica e no teste ergométrico (Figuras 7 e 8) os melhores métodos para sua evidenciação (Rassi Jr. *et al.*, 1992). Por certo, alguns pacientes com bradiarritmia eficazmente tratada com marcapasso, e que faleceram subitamente, tiveram como causa mortis a fibrilação ventricular.

Deve-se ter em mente, na prescrição de anti-arrítmicos a pacientes com marcapasso, a noção de que alguns deles podem aumentar o limiar de estímulo.

Na presença de importante cardiomegalia ou insuficiência cardíaca – ocorrências que coincidem com significativa deterioração miocárdica – torna-se necessária estimulação com frequências mais baixas, em torno de 50 estímulos por minuto, podendo-se, inclusive, ajustá-la em função do débito cardíaco (Korman *et al.*, 1975). O implante de marcapasso de dupla câmara (AV seqüencial) tem mostrado resultados animadores nesses casos, uma vez que, ao restabelecer o acoplamento atrioventricular, proporciona aumento do débito cardíaco, da ordem de 20%, representado pela contribuição atrial ao enchimento ventricular.

Em situações de urgência, enquanto se providencia o implante de marcapasso, está indicada a administração endovenosa de atropina (0,5 a 2,0 mg) ou de isoproterenol (0,4 a 1,0 mg dissolvidos em 500 ml de solução glicosada isotônica), conforme o caso.

Ao decidir pelo seu emprego, deve-se ter em mente a necessidade de observação contínua do paciente sob monitorização, dada a possibilidade do desencadeamento de taquiarritmia ventricular, principalmente pelo isoproterenol. Um recurso preliminar e alternativo deve ser usado nesses casos: a aplicação de socos no precórdio, com a face ulnar da mão fechada, ritmicamente, a uma frequência de 60-80 por minuto. Com tal manobra pode-se conseguir sístoles ventriculares eficazes e, inclusive, observar recuperação do ritmo de base; esse método, pela facilidade de execução, rapidez de resposta, eficácia e tolerância, mesmo empregado por tempo prolongado, não deve ser olvidado (Figura 9).

4. Considerações finais

Alguns problemas, ora mais, ora menos freqüentes, podem apresentar-se quando do manuseio terapêutico das arritmias na cardiopatia chagásica crônica: a associação, no mesmo paciente, de arritmia rápida com arritmia lenta ou com distúrbios do ritmo potencialmente bradicardizantes, a presença de insuficiência cardíaca e o aparecimento de distúrbios da formação ou condução do estímulo na vigência do tratamento de taquiarritmias.

Tendo em conta a ação cronotrópica e dromotrópica negativas de drogas usadas no tratamento de uma arritmia rápida, cuidado especial deve ser tomado quando da prescrição das mesmas em casos de associação com arritmia lenta ou com distúrbios do ritmo potencialmente bradicardizantes; a par de melhora da primeira condição pode ocorrer piora da segunda, a ponto de exigir o implante de marcapasso cardíaco artificial.

A insuficiência cardíaca pode ser precipitada ou agravada pelo uso de determinado antiarrítmico em virtude de sua ação inotrópica negativa; o paciente deve ser acompanhado de perto, cuidando-se para que não ocorra deterioração da dinâmica cardíaca, seja pela seleção do anti-arrítmico, seja pelo rigoroso controle da descompensação. O problema se reveste de mais alta importância porque, freqüentemente, taquiarritmias ventriculares severas são encontradas nessa situação, conforme se pode verificar através da eletrocardiografia dinâmica; por certo que são elas as responsáveis por muitos casos de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada ou já compensada medicamentosamente.

O aparecimento de distúrbio da formação ou condução do estímulo durante o tratamento das taquiarritmias pode representar efeito pró-arrítmico, sendo válido, porém, indagar se já não existiria, em estado de latência, algum grau de disfunção da estrutura, tornado aparente pela ação cronotrópica ou dromotrópica-negativa do medicamento; pode ser também que represente manifestação de evolução da doença. De qualquer maneira, se ocorrer bradicardia significativa, deve-se reavaliar o esquema terapêutico e, caso seja considerado insubstituível, decidir pelo implante de marcapasso cardíaco artificial.

Em resumo, o paciente chagásico com arritmia confirmada ou suspeitada, sintomática ou assintomática e, em particular quando apresentar qualquer grau de disfunção miocárdica, deve ser bem avaliado de início por meio de métodos não-invasivos, os quais, sempre que necessário, complementados pela avaliação

eletrofisiológica invasiva. Constatada arritmia cardíaca de significado prognóstico, o seu controle terapêutico precisa ser insistentemente procurado e reavaliado, e os casos refratários, submetidos a procedimentos especiais. Só assim esperamos reduzir o número de casos de morte súbita, ocorrência comum na cardiopatia chagásica crônica e que atinge os pacientes na etapa mais produtiva de suas vidas.

Referências Bibliográficas

- GRUPI, C.J.; SOSA, E.A.; CARVALHO, J.F.; ANTONELLI, R.H.; BELLOTTI, G. & PILEGGI, F., 1991. Variabilidade espontânea da extra-sístolia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 56: 445-450.
- IAZIGI, N. & RASSI, A., 1988. Função tireoidiana em chagásicos crônicos sob uso de amiodarona. In: *Resumos dos trabalhos do 18º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*. Rio de Janeiro, 1988: 85.
- KORMAN, D.S.; ARAUJO, H.C.; BEMBOM, J.C.; FONTES, V.F.; MAGALHÃES, H.M. & JATENE, A.D., 1975. Marcapasso de frequência baixa em chagásicos com grande cardiomegalia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 28 (suplemento 2): 302.
- KORMAN, D.S. & JATENE, A.D., 1977. Triângulo eletrodo-vértebro-diafragmático no posicionamento de eletrodo endocavitário para marcapassos cardíacos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 30 (suplemento 2): 380.
- LORGA, A.M.; GARZON, S.A.C. & JACOB, J.L.B., 1979. Eletrograma do feixe de His na doença de Chagas crônica: localização e evolução do bloqueio atrioventricular. In: *Enfermedad de Chagas* (A.R. Davalos, coord.), pp. 433-452, La Paz: Talleres – Escuela de Artes Gráficas del Colegio “Don Bosco”.
- MENDOZA, I.; MOLEIRO, F. & MARQUES, J., 1992. Morte súbita na Doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59: 3-4.
- MIROWSKI, M.; MOWER, M.M.; REID, P.R. & WATKINS JR., L., 1984. Automatic implantable defibrillator. In: *Artificial cardiac pacing* (E. K. Chung, ed.), 2nd ed., pp. 298-308, Baltimore: Williams & Williams.
- RASSI, A.; GUIMARÃES, E.; SANTO, J.R.E.; RASSI JR., L.; RASSI, S.G. & RASSI, JR., A., 1987. Comparação entre eletrocardiografia dinâmica e cicloergometria na avaliação de arritmias ventriculares da cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 49 (suplemento 1): 48.
- RASSI, S.G.; RASSI JR., A.; LIMA, A.M.C.; JATENE, J.A. & RASSI, A., 1987. Papel do estudo eletrofisiológico na doença do nódulo sinusal de etiologia chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 49 (suplemento 1): 13.
- RASSI, S.G.; JATENE, J.A.; RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI JR., L.; RASSI JR., J.; LAS CASAS, A.A.; LIMA, A.M.C. & RASSI, A., 1994. Ablação por cateter da taquicardia ventricular refratária de etiologia chagásica. In: *Anais do XI Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas*. Salvador, 1994: 13.
- RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L. & RASSI, A., 1991. Frequência e grau da extra-sístolia ventricular à eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter de 24 horas) na Doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 57 (suplemento C): C134.

RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L. & RASSI, A., 1991. Amiodarona no tratamento da extra-sístolia ventricular da cardiopatia chagásica crônica com ajustes posológicos controlados através do Holter e do teste ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 57 (suplemento C): C8.

RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L. & RASSI, A., 1992. Relação entre sintomas, disfunção ventricular e arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59 (suplemento II): 182.

RASSI JR., A.; RASSI, A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L. & LIMA, A.M.C., 1992. Avaliação não-invasiva do BAVT chagásico antes e após o implante de marcapasso artificial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59 (suplemento II): 182.

RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L.; LAS CASAS, A.A. & RASSI, A., 1993. Arritmia ventricular na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 61 (suplemento II): II-28.

RASSI JR., A.; RASSI, A.G.; RASSI, S.G.; RASSI JR., L.; COUGLIN, C.M.; CRAWFORD, M.H. & RASSI, A., 1993. Variabilidade espontânea da arritmia ventricular ao Holter e ao teste ergométrico na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 61 (suplemento II): II-28.

SANTANA, O.O., 1987. *Arritmia ventricular e evolução clínica de pacientes na fase crônica da Doença de Chagas*. Dissertação de Mestrado, Salvador: Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

SOSA, E.; MARCIAL, M.B.; PILEGGI, F.; ARIÉ, S.; SCALABRINI, A.; ROMA, L.; GRUPI, C.; TAKESHITA, N. & VERGINELLI, G., 1982. Taquicardia ventricular. Tratamento cirúrgico dirigido. Experiência inicial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 38: 449-454.

Figura 1

Eletrocardiografia dinâmica (Holter). Associação entre taqui e bradiarritmia. A – Ritmo sinusal. B – Episódio de taquicardia ventricular não-sustentada. C – Parada sinusal de 5,6 seg seguida de escapes juncionais. D – Fibrilação atrial de resposta ventricular elevada. Exame realizado com a indicação de palpitação (“batedeira”).

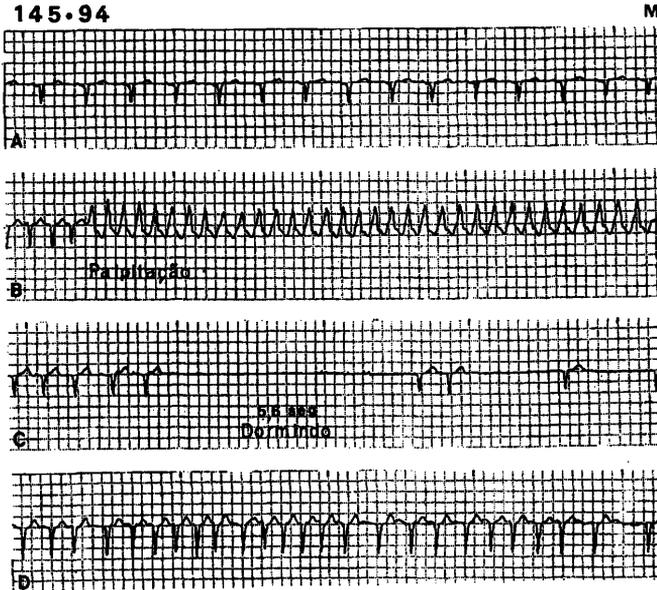


Figura 2

Abordagem de pacientes com doença de Chagas, com vistas ao manuseio diagnóstico e terapêutico das arritmias ventriculares. FR = formas repetitivas; FV = função ventricular; ECGAR = ECG de alta resolução e VAR.FC = variabilidade da frequência cardíaca.

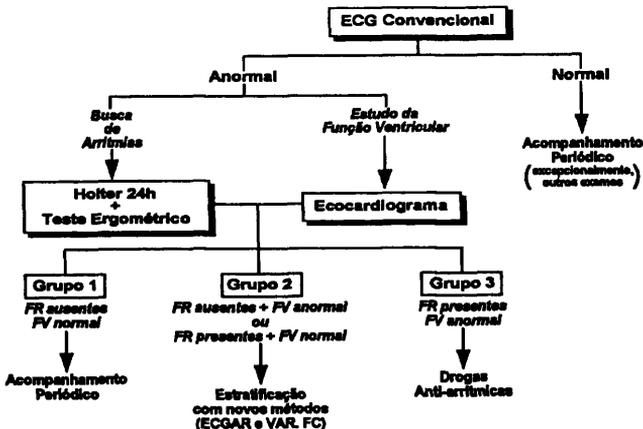


Figura 3

*Eletrocardiografia dinâmica (Holter).
Taquicardia ventricular repetitiva. Exame realizado com a
indicação de palpitação ("batedeira que chega a fazer a cama balançar")*

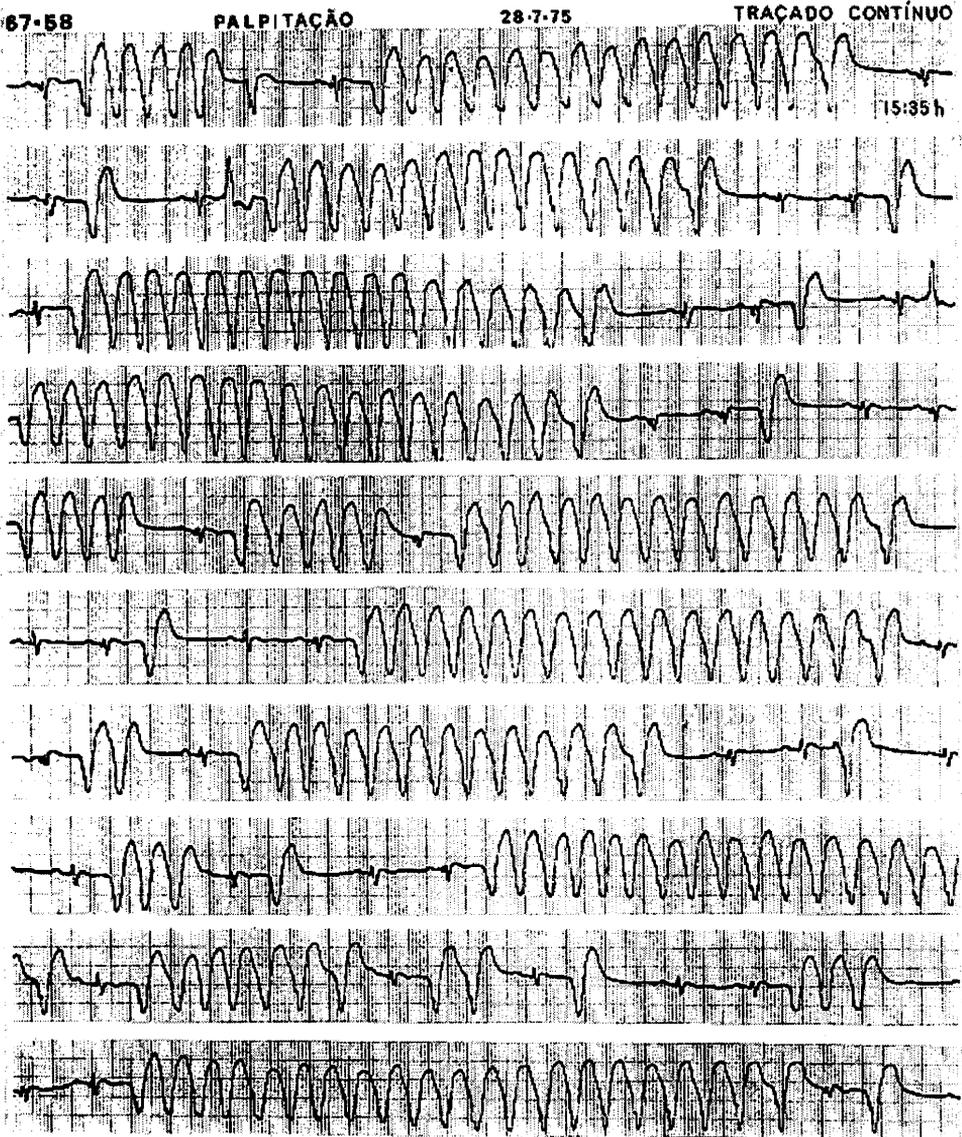


Figura 4

Eletrocardiografia dinâmica (Holter). Episódios de taquicardia ventricular polimórfica. Exame solicitado em virtude de palpitação

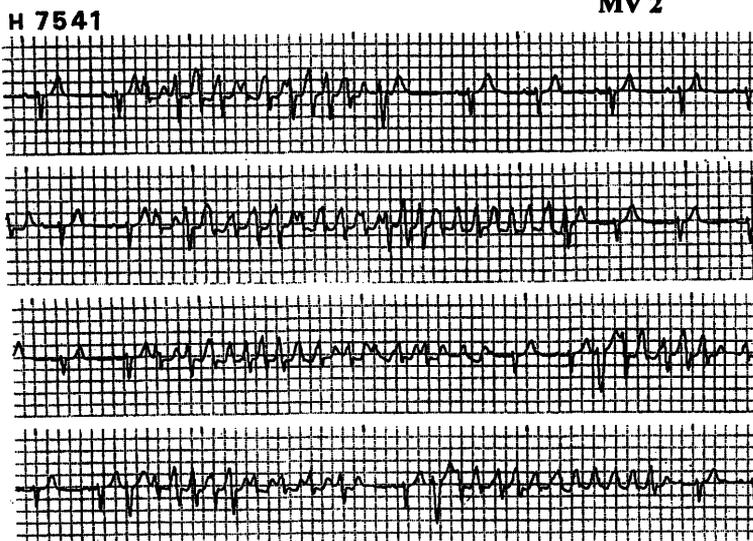


Figura 5

Eletrocardiografia dinâmica (Holter).

Episódios de torsade de pointes (B e C), de cessação espontânea, com registro de fibrilação ventricular (D). Observar a alteração da repolarização ventricular com QT longo (A). Paciente sob uso de Digoxina (0,25mg/dia), Furosemida (40mg/dia) e Amiodarona (400mg/dia). Exame solicitado em virtude de episódio sincopal.

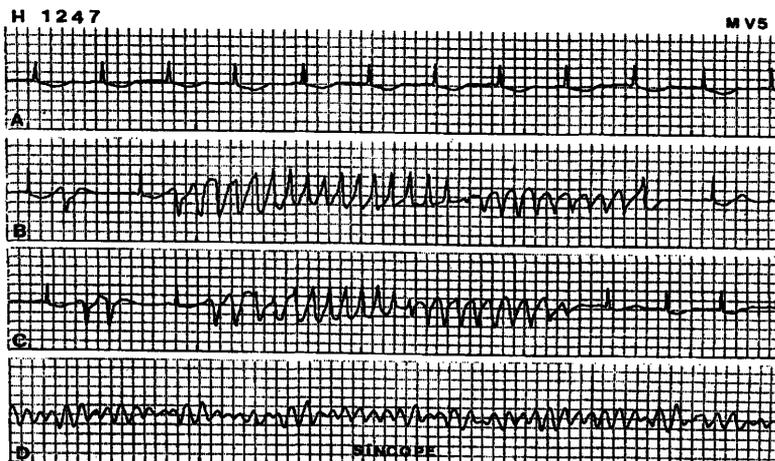


Figura 6

Algoritmo para o tratamento não-farmacológico das taquiarritmias ventriculares malignas na cardiopatía chagásica crônica. TSV = taquicardia ventricular sustentada; FV = fibrilação ventricular e FE = fração de ejeção.

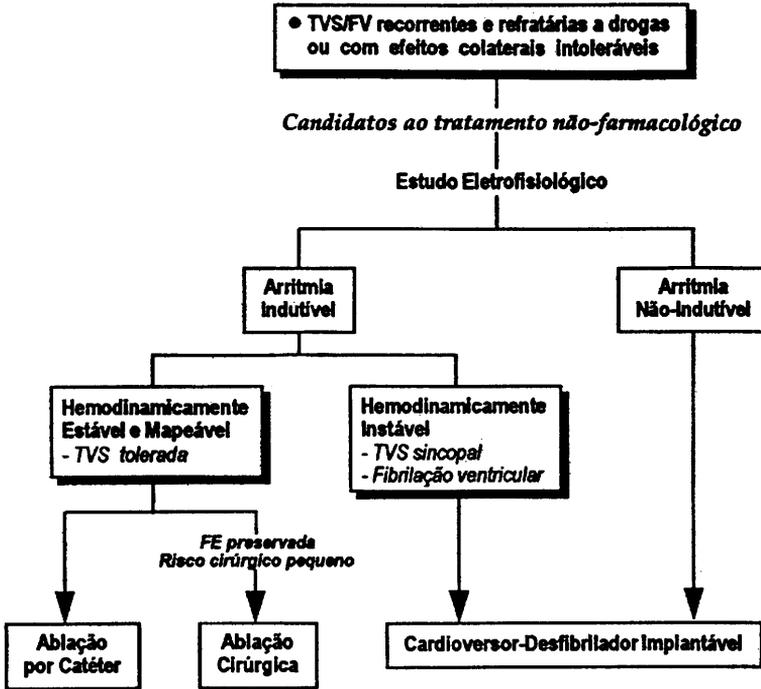


Figura 7

Eletrocardiografia dinâmica (Holter).

Episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (B, C, D, E e F) em paciente portador de marcapasso com funcionamento normal (A). Ritmo às vezes é observado (A), assim como batimentos de fusão (C). Exame realizado com a indicação de palpitação episódica, acompanhada de "escurecimento" visual e referência a dois episódios sincopais após o implante de marcapasso.

201-87

"TONTURA"

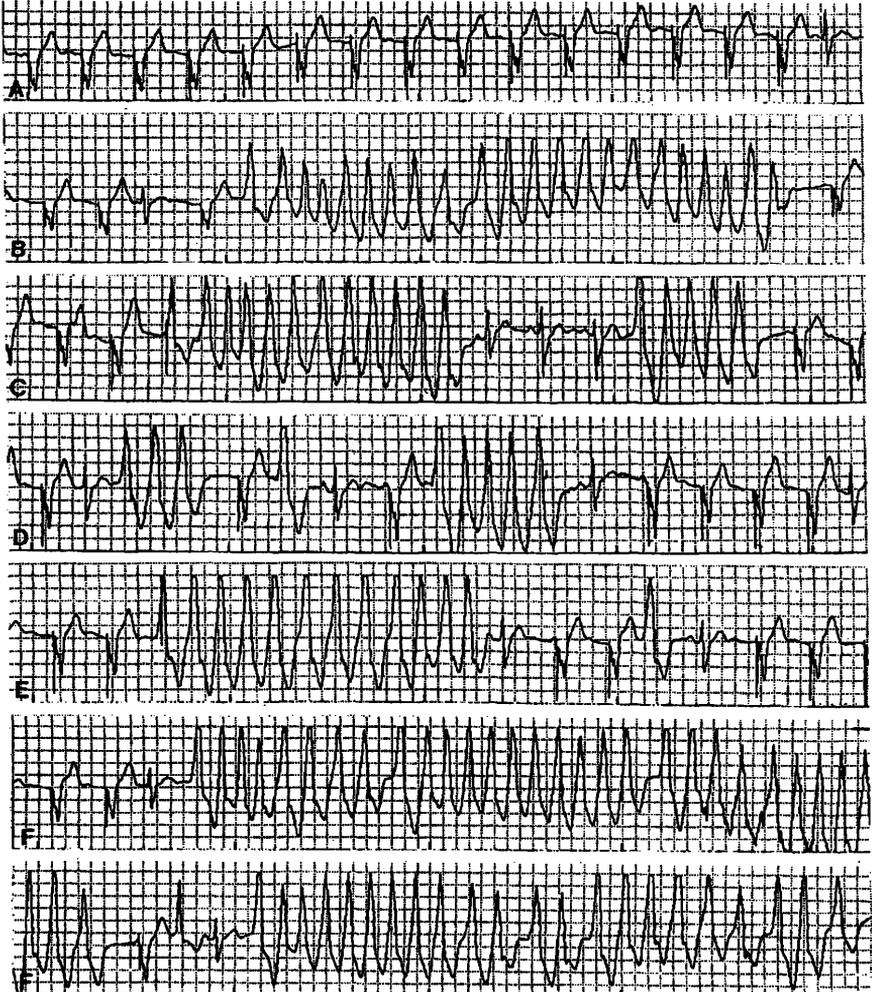


Figura 8

Teste ergométrico.

Taquicardia ventricular polimórfica desencadeada pelo esforço em paciente portador de marcapasso com funcionamento normal. Os asteriscos indicam a espícula do marcapasso. Paciente sem queixas. Exame realizado em trabalho de pesquisa sobre busca de arritmia ventricular em portadores de marcapasso.

217-89

ASSINTOMÁTICO

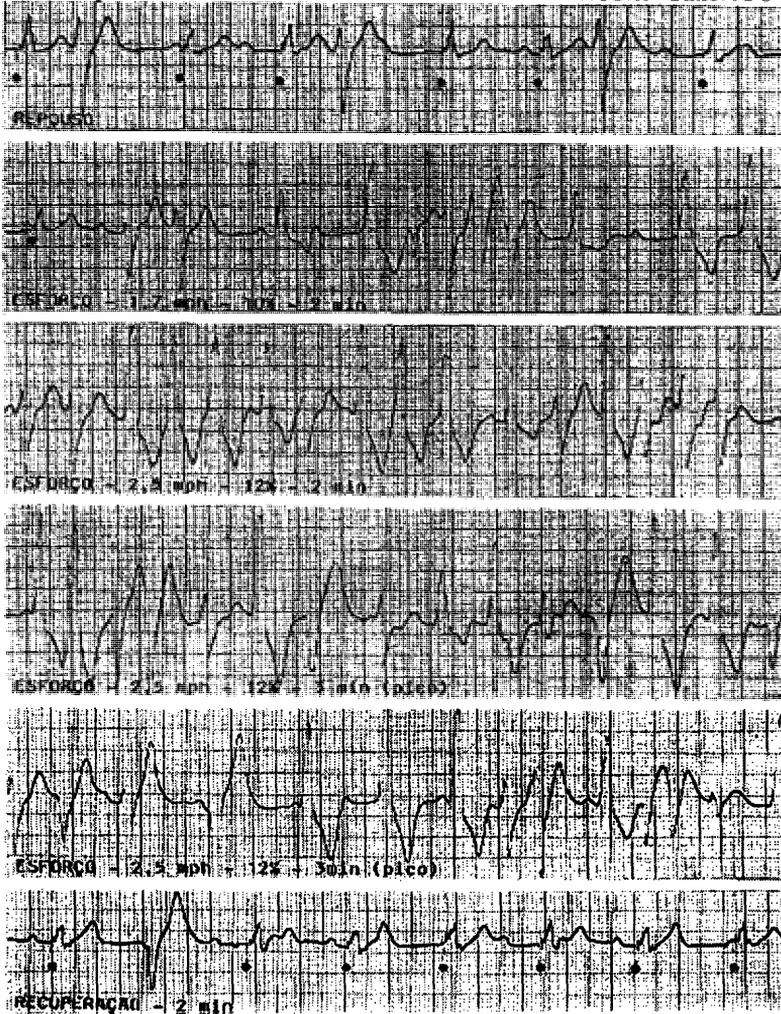
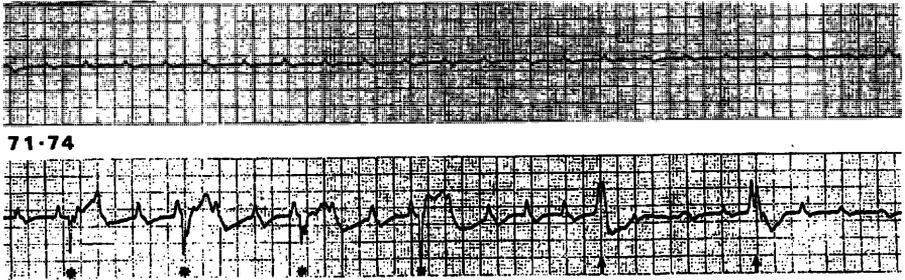


Figura 9

Traçado contínuo obtido em monitor. Assistolia ventricular eficazmente tratada através da aplicação de socos no precórdio, com posterior recuperação espontânea da ativação ventricular. Os asteriscos assinalam a ativação resultante dos socos e as setas verticais apontam para a ativação espontânea recuperada. Paciente com BAV total (QRS tipo BRD) diagnosticado nove anos antes, até então assintomático; encontrava-se internado em virtude de cólica renal.



SUMÁRIO: 1. Fisiopatologia. 2. Quadro Clínico e Diagnóstico. 2.1. Fase Inicial. 2.2. Fase Avançada. 2.3. Diagnóstico Diferencial. 3. Tratamento. 3.1. Específico. 3.2. Compensação da Insuficiência Cardíaca. 3.2.1. Fase Inicial. 3.2.2. Fase Avançada. 3.2.2.1. Fase Hospitalar. 3.2.2.2. Fase Ambulatorial. 3.3. Tratamento das Arritmias. 3.4. Tratamento do Bloqueio 4. Considerações Finais.

A redução progressiva da capacidade de bombear sangue do coração chagásico constitui a mais grave complicação da miocardite crônica. A curva de sobrevida do enfermo diminui à proporção que sua função ventricular decresce, com mortalidade de 18% em 5 anos, conforme observado por Santana (1987). Mesmo em pacientes com arritmia ventricular complexa – extra-sístoles ventriculares-EVs aos pares e em salvas e crises de taquicardia ventricular não sustentada-TVNS, o que constitui importante fator de morte súbita –, a presença de cardiomegalia se associa a maior mortalidade, reduzindo em 40% a probabilidade de sobrevida em 7 anos (Santana, 1987).

1. Fisiopatologia

A história natural da insuficiência cardíaca na miocardite crônica chagásica (MCC) começa no momento em que a destruição das fibras miocárdicas pelo processo inflamatório crônico e a sua substituição por tecido fibroso atingem um limite crítico, obrigando os ventrículos a remodelar-se frente à perda progressiva dos elementos contráteis. Esse remodelamento ocorre de duas maneiras principais: hipertrofia das fibras íntegras e dilatação da cavidade ventricular. A este processo, no seu conjunto, se denomina HIPERTROFIA EXTRÍNSECA. Isto permite ao coração tirar vantagem da lei de Frank Starling, restaurando temporariamente o volume sistólico já comprometido. O problema, porém, é que a dinâmica do processo leva a uma dilatação cardíaca crescente, com perda progressiva da capacidade ejetiva ventricular, em virtude da evolução da miocardite e da sobrecarga mecânica conseqüente à própria dilatação ventricular (componente mecânico da insuficiência cardíaca). Este componente mecânico obedece a lei de Laplace, segundo a qual a tensão suportada pela parede ventricular é diretamente proporcional ao raio da câmara e inversamente proporcional à espessura das suas paredes. No caso do coração chagásico, o numerador desta relação tende a aumentar proporcionalmente ao denominador, gerando grande tensão sobre as paredes, o que representa fator mecânico importante para a progressão da insuficiência cardíaca.

O distúrbio da função cardíaca no chagásico é, portanto, predominantemente sistólico; nos seus estágios mais avançados, todavia, com grande dila-

tação ventricular e fibrose miocárdica acentuada, intensifica-se o componente de restrição diastólica, o qual se traduz pela curva de pressão ventricular em raiz quadrada e, clinicamente, pelo quadro restritivo, como será descrito mais adiante (Guimarães, 1988).

Outros fatores que contribuem para o agravamento da insuficiência cardíaca do chagásico são:

- 1) As arritmias ventriculares complexas;
- 2) O tromboembolismo pulmonar repetido;
- 3) A insuficiência das valvas mitral e tricúspide.

Pacientes com TVNS, como manifestação predominante da doença, apresentam dilatação cardíaca após anos de crises freqüentes e prolongadas desta arritmia. É provável que esses períodos de elevada freqüência cardíaca, num coração com reserva miocárdica funcional diminuída, contribuam para acelerar o aparecimento de disfunção sistólica permanente. Tivemos oportunidade de acompanhar dois pacientes desse tipo, com crises prolongadas de TVNS, inicialmente apresentando boa capacidade funcional e área cardíaca radiologicamente normal; ao longo de 4 anos de seguimento observou-se queda paulatina da capacidade funcional e dilatação cardíaca progressiva.

Existe, também, significativa associação de cardiomegalia, diminuição da classe funcional e elevado número de EVs. Santana (1987) observou que 64% dos pacientes com mais de 1.000 EVs, no Holter de 24h, apresentavam cardiomegalia (Índice cardiotorácico-ICT- >0.5) e/ou classe funcional =<II.

Episódios de tromboembolismo são complicações freqüentes na insuficiência cardíaca do chagásico, ocorrendo em 30% dos casos autopsiados, a maioria deles sem tradução clínica específica de hemoptóico e dor torácica (Rocha & Andrade, 1955); podem ser suspeitados, porém, pela refratariedade da insuficiência cardíaca ou por episódios súbitos de piora da mesma. As fontes desses êmbolos são o sistema venoso profundo dos membros inferiores e as câmaras cardíacas direitas (apêndice atrial e ponta do ventrículo), sede muito freqüente de trombos (Oliveira *et al.*, 1983). Esses episódios contribuem para o aumento da resistência pulmonar e provocam distúrbios ventilação-perfusão que pioram a função cardíaca.

A formação de trombos pode também ocorrer no apêndice atrial esquerdo e/ou na ponta do VE, onde se localiza o clássico aneurisma do coração chagásico. As conseqüências são episódios de embolismo sistêmico, atingindo, principalmente o baço e os rins e, eventualmente, o cérebro, com manifestações neurológicas de grau e duração variáveis (Rocha & Andrade, 1955; Oliveira *et al.*, 1983).

A insuficiência das valvas mitral e tricúspide é ocorrência freqüente nos estágios avançados da insuficiência cardíaca. No chagásico, porém, a insuficiência mitral pode ocorrer em estágios mais precoces da doença, em pacientes ainda com classe funcional II, contribuindo para a sobrecarga funcional do VE. Esta insuficiência, embora influenciada pela dilatação ventricular, decorre principalmente da disfunção da musculatura papilar do VE, sede de intensas lesões inflamatórias e fibróticas (Guimarães, 1968).

2. Quadro Clínico e Diagnóstico

2.1. Fase Inicial

No momento atual, as bases para o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca devem dar prioridade à identificação precoce dos sinais de disfunção ventricular sistólica, principalmente esquerda, haja visto que o tratamento, nessa fase ainda silenciosa ou oligossintomática da insuficiência cardíaca, tende a retardar a deterioração da função ventricular, com manutenção da qualidade e prolongamento da vida (The SOLVD Investigators, 1992).

O diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca na fase avançada, CF III ou IV, não apresenta maiores dificuldades. Mas, nas fases iniciais, só o uso judicioso da anamnese e do exame físico permite captar informações precisas, as quais, na maioria das vezes, são suficientes para uma boa avaliação inicial, diagnóstica e prognóstica, com orientação terapêutica apropriada.

No início, a disfunção sistólica é silenciosa; com a sua progressão aparece dispnéia aos esforços maiores, que, muitas vezes, não é referida espontaneamente dada a tolerância ao sofrimento do trabalhador braçal, principalmente na área rural; um sintoma equivalente ou que aparece associado a dispnéia são palpitações aos esforços, sugerindo a presença de freqüentes EVs, geralmente aos pares e/ou em salvas, ou mesmos períodos de TVNS.

O exame físico constitui etapa muito importante, neste particular. Ao contrário do que ocorre em outras cardiopatias, os sinais de hiperatividade simpática, precoces na evolução da insuficiência cardíaca e traduzidos por taquicardia sinusal, estão geralmente ausentes no chagásico, em decorrência das lesões do sistema excito-condutor, muito comuns nessa condição. Todavia, a posição do ictus cordis e as suas características já permitem indicar o grau de hipertrofia extrínseca; a existência de cardiomegalia com dilatação de ambos os ventrículos, desloca o ictus cordis para baixo e para a esquerda; a hipertrofia do VE se traduz pela sua impulsividade e extensão (>1cm) e a hipertrofia do VD pela presença de impulsão sistólica para-esternal esquerda, média e inferior. Nesse estágio inicial predomina a impulsividade do ictus, com pequeno deslocamento. A presença de terceira bulha identifica disfunção sistólica e de quarta bulha disfunção diastólica; estes fenômenos podem ser palpáveis e audíveis na região apical, para o VE (com aumento de intensidade na expiração), e na região para-esternal esquerda inferior, para o VD (com aumento de intensidade na inspiração).

Pelo exame do aparelho circulatório ainda é possível avaliar, com precisão, a associação de complicações que agravam a disfunção ventricular, tais como o elevado número de EVs e sua complexidade, bem como a presença de insuficiência mitral.

A avaliação da arritmia começa, também, pela história clínica e se complementa pelo exame do pulso radial e pela ausculta cardíaca. Pacientes com TVNS informam crises de palpitação mais freqüentes e mais intensas aos esforços, as quais, quanto mais prolongadas e com freqüência ventricular mais elevada, podem causar manifestações de isquemia cerebral transitória (pré-síncope e/ou síncope).

A insuficiência mitral se manifesta por um sopro pansistólico em plato, suave na maioria das vezes (em casos avançados, pode ser rude e associado a frêmito), grau

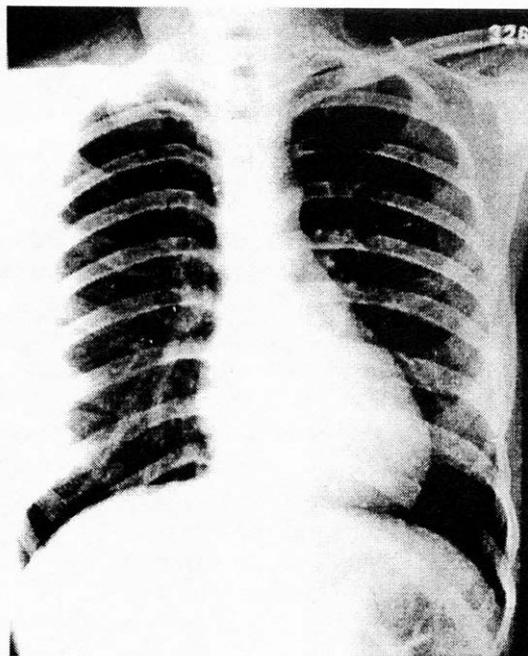
II-III/VI, apical, com irradiação para a axila e, às vezes também, para o dorso, aumentando de intensidade a expiração forçada.

Nessa fase, os pacientes ainda não apresentam turgor jugular, em 45 graus, crepitos pulmonares, fígado de estase e edema dos membros inferiores.

Para a detecção precoce da disfunção ventricular, ao nível de cuidado primário, um exame complementar importante é a radiografia do tórax em PA. A medida do índice cardioráxico (maior eixo transversal da silhueta cardíaca dividido pelo maior eixo transversal do tórax) fornece medida precisa do volume cardíaco, identificando dilatação ventricular quando acima de 0.5. Na presença de sopro sistólico apical de insuficiência mitral, a incidência oblíqua anterior direita permite avaliação satisfatória do tamanho do átrio esquerdo, reflexo indireto do grau de regurgitação mitral.

Figura 1

Insuficiência cardíaca na doença de Chagas crônica. Cardiomegalia discreta em paciente de 38 anos, na Classe Funcional II (Original J.C.P. Dias)



O eletrocardiograma em repouso, nas 12 derivações, embora não forneça informações diretas sobre a função cardíaca, notifica acerca da presença de arritmias e distúrbios de condução, com implicações relevantes quanto ao tratamento e prognóstico. Assim, a presença do bloqueio de ramo e EVs no eletrocardiograma implica em 88% de chance de detecção de EVs complexas quando se efetua um Holter de 24h (Maguire *et al.*, 1981). Este dado tem grande importância prática, principalmente em pacientes com queixa de palpitações e de episódios de pré-síncope e/ou síncope sugestivos de arritmia ventricular grave e que permite iniciar o tratamento antiarrítmico,

mesmo sem a realização de um Holter de 24h, exame complementar mais caro e de disponibilidade limitada em algumas áreas do país.

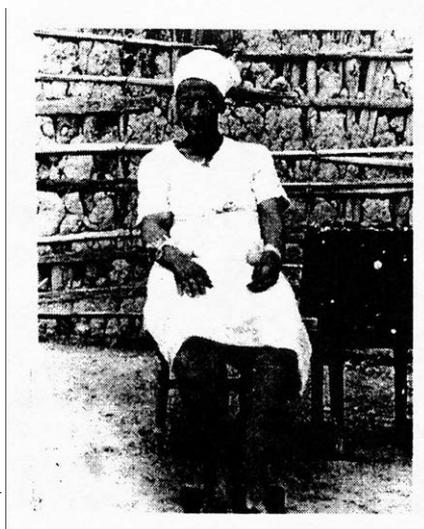
Uma boa avaliação clínica do chagásico pode ser feita, portanto, com base no exame clínico, em eletrocardiograma e na radiografia do tórax em PA. O ecocardiograma, se disponível, pode, nessa fase, mostrar hipocontratilidade miocárdica e/ou cardiomegalia, em concordância com a situação clínica do paciente. Contudo, não existem dados comparando a sensibilidade do ecocardiograma com aquela dos exames clínico e radiológico do coração na detecção precoce da disfunção sistólica do chagásico. O ecocardiograma parece ser mais útil para o diagnóstico etiológico da doença miocárdica, revelando o aneurisma da ponta do coração, característico do coração chagásico, as alterações da contratilidade segmentar que levam a suspeitar de doença isquêmica do miocárdio ou alterações estruturais das valvas cardíacas, principalmente mitral, indicativas de doença valvar primária.

2.2. Fase Avançada

Infelizmente, o baixo nível social do chagásico, na grande maioria dos casos, e a precária assistência médica da rede pública contribuem para que a insuficiência cardíaca seja tratada na sua fase mais avançada nesses pacientes. Aqueles que chegam aos ambulatórios dos hospitais públicos, em especial aos dos hospitais universitários, fazem-no geralmente em classe funcional III e IV, com ICC biventricular, com predominância de manifestações congestivas sistêmicas: jugulares túrgidas até o ângulo da mandíbula, mesmo na posição sentada, freqüentemente mostrando ondas CVs amplas, indicativas de insuficiência tricúspide, edema da parede abdominal, ascite e edema dos membros inferiores desde a raiz das coxas.

Figura 2

Paciente com doença de Chagas crônica e ICC descompensada, em fase terminal (original do Dr. Emmanuel Dias)

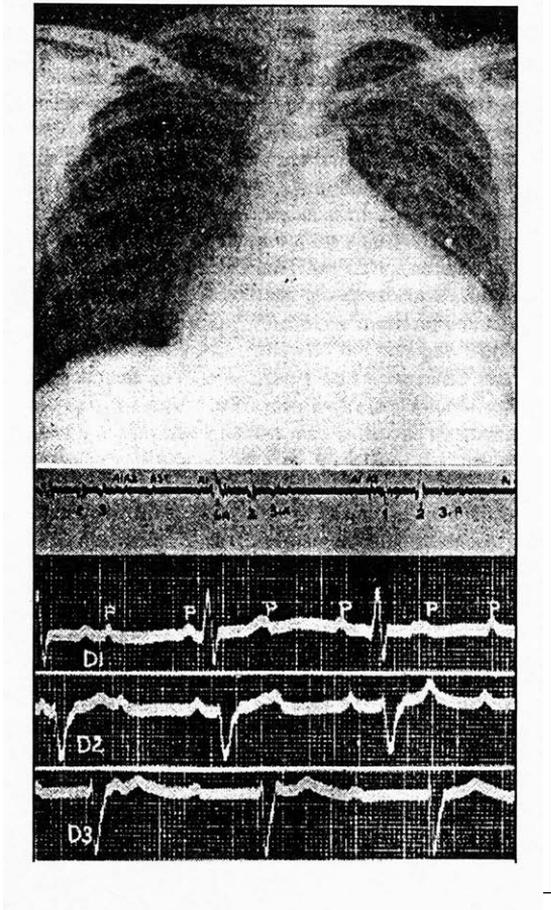


Nos primeiros surtos de descompensação, a hepatomegalia é extremamente dolorosa, mas esta sensibilidade diminui nos surtos subseqüentes devido ao desenvolvimento de cirrose cardíaca; chagásicos com insuficiência cardíaca de longa duração podem apresentar um quadro de hipertensão portal descompensada, com circulação venosa visível e túrgida da parede abdominal, tipo porto-cava, e hepato-esplenomegalia, semelhante ao quadro de doença restritiva observado na endomiocardiofibrose e na pericardite crônica constrictiva.

Essa acentuada falência ventricular direita reduz o grau de congestão pulmonar, evitando que esses pacientes sejam incomodados por dispnéia de decúbito (vide Figura 3, onde se destaca a limpeza dos campos pleuro-pulmonares, a despeito da acentuada cardiomegalia e de arritmia importante).

Figura 3

*Cardiopatía chagásica crônica descompensada.
Grande aumento de área cardíaca. Pulmões livres. Bloqueio AV – total.
Ao fono nota-se B3, com SS característico da insuficiência mitral secundária
(Publ. Dias, Laranja e Nóbrega, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 43, 1945)*



2.3. Diagnóstico Diferencial

A insuficiência cardíaca do chagásico deve ser diferenciada das seguintes condições, em ordem decrescente de frequência: cardiomiopatia dilatada, insuficiência mitral reumática, endomiocardiofibrose, pericardite crônica constrictiva, doenças específicas do miocárdio.

A procedência de zona endêmica, sorologia e/ou imunologia positiva para o *T.cruzi* e bloqueio completo do ramo direito, isolado ou associado a hemibloqueio do ramo esquerdo (mais frequentemente hemibloqueio anterior esquerdo) precisam ser considerados, pois, quando presentes, principalmente em indivíduos abaixo dos 60 anos, são altamente sugestivos de miocardite crônica chagásica (Maguire *et al.*, 1987).

Além disto, outros pontos de diferenciação com estas cardiopatias são os seguintes:

1. **Cardiomiopatia Dilatada:** crises de dispnéia paroxística noturna, taquicardia sinusal, sinais de intensa congestão venosa pulmonar ao exame físico (crepitos) e radiológico do tórax e sinais de hipertrofia ventricular esquerda ou de bloqueio completo do ramo esquerdo no eletrocardiograma (pequena prevalência no chagásico, de 0 em série comunitária a 9.6% em série hospitalar) (Guimarães & Andrade, 1962; Guimarães, 1985);
2. **Insuficiência mitral reumática:** presença de passado reumático, idade mais frequente na segunda década, ao contrário da quarta década nos chagásicos, taquicardia sinusal intensa, sinais de outras lesões valvares (estenose mitral, estenose aórtica, insuficiência aórtica) e ausência de distúrbio de condução no eletrocardiograma; quando necessário, o uso do ecocardiograma mostra alterações específicas do aparelho valvar mitral;
3. **Endomiocardiofibrose:** intensa hipertensão venosa sistêmica (jugulares túrgidas) desde os estágios iniciais, ictus impalpável associado a impulsão paraesternal esquerda média, intensa quarta bulha, terceira bulha precoce apical, simulando o sopro diastólico da estenose mitral, raio-X do tórax com acentuado abaulamento do arco inferior direito ou silhueta em "moringa" sugestiva de derrame pericárdio; eletrocardiograma com baixa voltagem do QRS, sem BCRD; em caso de dúvida o ecocardiograma é decisivo, revelando a obliteração fibrosa apical da(s) cavidade(s) ventricular(es) e o movimento anormal do septo, característico da endomiocardiofibrose (Câmara, 1991);
4. **Pericardite crônica constrictiva:** quadro de hipertensão venosa sistêmica semelhante ao da endomiocardiofibrose, com precórdio calmo, choque pericárdio diastólico (terceira bulha tardia), ausência de sopros, silhueta radiológica cardiovascular normal ou levemente aumentada, presença de calcificação pericárdica, eletrocardiograma com baixa voltagem do QRS, sem distúrbio da condução; o ecocardiograma é também diagnóstico ao revelar ausência de dilatação ventricular, espessamento do pericárdio, com ou sem calcificação, e o padrão dinâmico restritivo ventricular;
5. **Doenças específicas do miocárdio:** nesta categoria se incluem uma série de doenças que, com dilatação miocárdica nas suas fases mais avançadas, podem ser consideradas em relação ao diagnóstico diferencial com a miocardiopatia cha-

gásica, quando ocorrem em indivíduos com epidemiologia positiva e, geralmente, acima dos 60 anos. Neste particular, a história do paciente ajuda muito, frequentemente sugerindo a provável etiologia, por exemplo: isquêmica, havendo história de infarto do miocárdio, angina do peito, angioplastia ou cirurgia de revascularização; diabética, em pacientes com diabetes, principalmente do tipo II e mal compensada; tóxica, quando associada à quimioterapia etc. Exames complementares, como o ECG e o ECO, podem também ser de grande ajuda nessa diferenciação. Assim, a presença de sinais de necrose miocárdica, na ausência de BCRD, e alteração segmentar da contratilidade miocárdica no ECO, sugerem cardiopatia isquêmica.

3. Tratamento

3.1. Específico

Não existe ainda tratamento específico para a miocardite crônica. O tratamento com drogas tripanossomicidas tem tido sucesso comprovado apenas na fase aguda da doença.

3.2. Compensação da Insuficiência Cardíaca

Na prática, ainda é comum aguardar o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca para que o tratamento farmacológico e higieno-dietético seja instituído. Atualmente, o esquema clássico à base de digital, diurético, restrição de sódio e repouso, ajustado ao grau de descompensação, encontra-se enriquecido pelo uso de vasodilatadores: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), nitratos e hidralazina. Todavia, o conhecimento crescente da fisiopatologia da insuficiência cardíaca e os estudos prospectivos preventivos com inibidores da ECA não permitem mais a adoção dessa atitude contemplativa (The SOLVD Investigators, 1992).

Quanto mais cedo a sobrecarga ventricular for aliviada, melhor a qualidade de vida e a sobrevida do paciente, com retardo significativo do aparecimento de insuficiência cardíaca clínica. Assim sendo, como já foi frisado anteriormente, o clínico deve buscar identificar tão precocemente quanto possível, os sinais de disfunção ventricular. Isto significa que o chagásico, identificado como portador de cardiopatia apenas pela presença de alterações eletrocardiográficas já amplamente descritas (Guimarães, 1985), deve ser seguido de perto, pelo menos anualmente, para que os sinais iniciais de disfunção sistólica ventricular possam ser detectados antes que sobrevenham sintomas de insuficiência ventricular.

3.2.1. Fase Inicial

Uma vez identificado este estágio, a pergunta seguinte é: como tratar esse paciente? A resposta, até o momento, é dada pelos resultados favoráveis de estudos prospectivos realizados com outros tipos de cardiopatia, como a dilatada e a isquêmi-

ca (The SOLVD Investigators, 1992), pois não existem estudos terapêuticos controlados em relação à miocardite crônica chagásica.

Teoricamente, a combinação de um inotrope positivo com um vasodilatador parece o ideal: simultaneamente existiria melhoria da contratilidade miocárdica associada a uma redução da pós-carga, facilitando o esvaziamento ventricular; ambas as intervenções tendem a diminuir o raio do ventrículo, reduzindo a tensão sobre a parede, o que levaria a melhoria e preservação da função ventricular. Na prática, isto se traduz pela ministração de digoxina associada a um inibidor da ECA, esquema este que encontra sua maior limitação no elevado custo do inibidor da ECA; a associação de nitrato oral com hidralazina, também de eficácia já comprovada no tratamento da insuficiência cardíaca classe III a IV, pode substituir o inibidor da ECA.

Outra questão a ser respondida concernente ao tratamento da disfunção sistólica na fase inicial, diz respeito à dose dos medicamentos e aos parâmetros de controle do tratamento. Nessa fase, se o paciente é assintomático, apresentando apenas discreta cardiomegalia e/ou terceira bulha, a regressão da primeira e o desaparecimento da segunda representariam a resposta terapêutica ideal. Nos pacientes sintomáticos, o objetivo terapêutico deverá ser o desaparecimento dos sintomas de dispnéia e/ou palpitações aos esforços.

A dose de digoxina é a habitual, de 0.25mg/dia, diminuída se o paciente apresentar algum tipo de intolerância gastrointestinal (perda de apetite, a mais comum) ou arritmia sugestiva de intoxicação digitalica (EVs bigeminadas); quanto à dose do ou dos vasodilatadores, deve-se iniciar com a mínima habitual para tais casos:

1. **inibidores da ECA :** para o captopril, 6,25mg por dia, e para o enalapril, 2,5mg por dia; doses mais elevadas deverão ser ministradas cada 12 ou 8h, dependendo da gravidade do caso e da resposta terapêutica, com aumentos progressivos no mesmo valor das doses mínimas iniciais, cada 2 a 3 dias;
2. **nitratos:** por via oral, podem ser iniciados com uma dose de 10mg cada 12h para os dinitratos e de 20mg cada 12h para os mononitratos; o aumento progressivo dessas doses, titulado pela tolerância individual ou pelo alcance do objetivo terapêutico, poderá prever a ministração cada 6h para os dinitratos e cada 8 horas para os mononitratos; intervalos inferiores estão associados a elevado índice de resistência;
3. **hidralazina:** poderá ser iniciada na dose de 25mg cada 12h e, se necessário, aumentada para 25mg cada 8h (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1992).

É importante que pacientes que exercem atividade física pesada devem tentar a readaptação para atividades mais leves, não se podendo esquecer também a recomendação para redução moderada no consumo de sal.

Para o seguimento desses pacientes, o exame clínico periódico e o controle radiológico, com prazos de repetição a critério do medico assistente (pelo menos semestral para o exame clínico e anual para o radiológico) são os instrumentos necessários.

3.2.2. Fase Avançada

Os resultados do tratamento anti-congestivo dependem da gravidade da lesão miocárdica, da cronicidade da doença e de fatores associados, tais como arritmias e tromboembolismo pulmonar repetido.

O tratamento deve ser feito à base de digitálico, diurético, vasodilatador, restrição dietética de sódio e repouso, com o paciente internado, o que, infelizmente, nem sempre é possível na nossa realidade atual.

3.2.2.1. Fase Hospitalar

O paciente internado deve receber inicialmente cedilanide e furosemida por via venosa: a dose de cedilanide é de 0.2mg de 12/12h para o paciente já digitalizado e de 0.4mg de 12/12h, seguida de 0.2mg de 12/12h, para os não digitalizados. É claro que essas doses de cedilanide podem ser modificadas de acordo com a resposta individual. A dose de furosemida deve ser titulada a partir de 20mg de 12/12h, de acordo com a resposta diurética, controlada pela queda do peso corporal tão logo seja possível; às vezes, em casos mais graves é necessário administrar as doses cada 8 horas.

Quando doses de furosemida de 60mg por via endovenosa ou de 80mg por via oral são necessárias, convém associar, com a dose matinal deste diurético, 50mg de hidroclorotiazida e 100mg de espironolactona, por via oral, com resultados freqüentemente compensadores. Digital (digoxina) e furosemida, por via oral, devem substituir a via venosa, tão logo o paciente reduza substancialmente a ascite, a congestão hepática e os edemas periféricos. A dose de digoxina, nesta fase, deve ser menor, da ordem de 0.125mg, diariamente, em dias alternados, ou diária com interrupção uma a duas vezes por semana, devendo, portanto, ser titulada individualmente. Isto porque esses pacientes, devido à grave lesão miocárdica, apresentam maior sensibilidade a esta droga, bigeminando com facilidade, em associação ou não a manifestações digestivas, tipo inapetência (a mais freqüente delas), náuseas, vômitos e/ou diarreia quando é tentada a dose de 0.25mg/dia.

O uso de inibidores da ECA reduziu significativamente o tempo de compensação dos pacientes internados. A dose deve ser titulada a partir de 6.5mg para o captopril e de 2.5mg para o enalapril, cada 12h, por via oral, e, se necessário, repetida cada 8h. O fator limitante na elevação progressiva da dose é o desenvolvimento de hipotensão (PA sistólica <100mmg). Para os nitratos, iniciar com doses de 10mg cada 8h; para os dinitratos é de 20mg cada 8h; para os mononitratos, a dose inicial de hidralazina é de 25mg cada 8 h. De acordo com a resposta do paciente, essas doses podem ser elevadas progressivamente: para os dinitratos até 160mg/dia e para a hidralazina até 300mg/dia, com elevação, porém, da freqüência de efeitos indesejáveis (Cohn, 1986).

A anticoagulação venosa representa outro recurso terapêutico muito útil. Embora não existam estudos controlados neste particular, é válida sua utilização baseada no caráter tromboembolisante da doença, já amplamente documentado (Rocha & Andrade, 1955; Oliveira *et al.*, 1983). O seu uso racional, além de diminuir

a frequência de episódios tromboembólicos pulmonares, comuns nessa fase da doença, é também causa de refractoriedade da ICC. A dose de heparina varia entre 5000 UI cada 6 a 4h (20.000 a 30.000 UI nas 24h). Em hospitais que dispõem de facilidades para infusão contínua, esta deve ser a maneira preferencial de administração da heparina. O controle da dose pode ser feito pelo tempo de coagulação, que deve ficar entre 20 a 30 minutos ou, se possível, pelo tempo de tromboplastina parcial ativado, que será duplicado. É necessário que este controle seja feito pela manhã e à noite, de acordo com a variação circadiana das atividades do sistema de coagulação. A anticoagulação precisará ser mantida até a regressão significativa da congestão sistêmica e até que o paciente já esteja deambulando. É muito possível que esses pacientes se beneficiem de anticoagulação oral permanente, haja visto que os trombos existentes continuam a funcionar como nichos para a formação de coágulos plaquetários facilmente desgarráveis. Contudo, novamente, a condição social do chagásico aliada às deficiências da rede pública assistencial tornam esta prática impossível.

Em pacientes muito graves, alguns em choque cardiogênico, o uso temporário, por via venosa, de inotropos positivos tipo dobutamina ou dopamina, isoladamente ou em associação com um vasodilatador venoso como nitroprussiato de sódio, pode ser útil.

Como medidas gerais de suporte terapêutico, o paciente deve permanecer em repouso no leito até que haja melhora evidente da função cardíaca, com regressão quase total das manifestações congestivas. Nesta fase, suporte fisioterápico com movimentação passiva dos membros inferiores torna-se muito necessário, como meio de diminuir a formação de trombos periféricos. Nesse ponto, a volta da atividade física deve ser lenta e gradual, limitada pelos sintomas. É muito importante uma dieta pobre em sódio: na fase mais grave, a ingestão diária total de cloreto de sódio não deve exceder 2g.; posteriormente, pode ser aumentada até um máximo de 3 a 4g, se tolerada. Em pacientes com sódio baixo ($= < 130 \text{mEq/L}$) deve-se associar restrição líquida, limitando a ingestão de líquidos nas 24h para 800ml a 1000ml (esses pacientes têm secreção inapropriada de hormônio antidiurético).

3.2.2.2. Fase Ambulatorial

Muitos pacientes graves são tratados ao nível ambulatorial sem resposta satisfatória, devido às limitações da rede de assistência pública. Nesses pacientes, a resposta terapêutica é, freqüentemente, insatisfatória e lenta nesta fase avançada da doença, pelas limitações da ministração de medicamentos por via oral e pela baixa condição sócio-econômica do paciente, o que limita o uso regular dos medicamentos e a adesão adequada à restrição de sódio e ao repouso.

3.3. Tratamento das Arritmias

Como já foi mencionado, EVs isoladas, aos pares e em salvas, são muito comuns em pacientes com variados graus de insuficiência cardíaca e o uso de digital e/ou diuréticos (espoliação de potássio) pode agravá-las. É importante,

portanto, o ajuste da dose de digoxina à hipersensibilidade do chagásico na fase de insuficiência cardíaca avançada, assim como o controle periódico do potássio sérico, que deverá ser mantido acima de 4.0mEq/L, por suplementação oral, quando indicada. Nos pacientes com bom controle eletrolítico e doses adequadas de digoxina, a persistência de EVs freqüentes e repetitivas indica tratamento antiarrítmico, o qual também está indicado em pacientes com crises de TVNS. Os antiarrítmicos de eleição são amiodarona e mexiletina. Esta última é mais útil na fase hospitalar como medicamento de ação mais rápida, enquanto se processa o ajuste do nível plasmático da amiodarona, ou em casos de bradicardia intensa ou de bloqueio A-V do segundo ou de alto grau, devido à ação depressora da amiodarona sobre o nó sinusal e condução A-V.

A dose efetiva de mexiletina se situa em torno de 200mg de 8/8h, tomada com um alimento, a fim de evitar irritação gastro-intestinal, comum com esta droga, e a de amiodarona deve ser iniciada com dose de impregnação de 400mg cada 12h por 2 a 3 dias, e, de acordo com a resposta, reduzida, por período idêntico, para 600mg/dia, e depois mantida entre 400 a 200mg/dia (a dose de manutenção mais freqüente) (Guimarães, 1984).

Não existem estudos longitudinais bem controlados que documentem qual o benefício do tratamento dessas arritmias ventriculares sobre a sobrevida do chagásico descompensado. Contudo, em 28 pacientes com classe funcional II e seguimento ambulatorial de 7 anos, 14 fizeram tratamento regular com drogas antiarrítmicas, com apenas 2 (14,3%) óbitos, enquanto 7, com tratamento irregular, apresentaram 3 (42,9%) óbitos, todos por morte súbita, sugerindo que o tratamento regular da arritmia ventricular pode melhorar a sobrevida (Santana, 1987).

3.4. Tratamento do Bloqueio A-V

Sintomas de insuficiência cardíaca podem ser decorrentes da instalação de bloqueio A-V de alto grau ou mesmo total, com os ventrículos sendo comandados por um foco no sistema excito condutor, abaixo do feixe de His (ritmo idioventricular), mantendo a freqüência ventricular em torno de 38b/min. Além de crises sincopais, esses pacientes apresentam variado grau de insuficiência cardíaca, desde apenas dispnéia aos esforços até insuficiência cardíaca biventricular. O prognóstico, nesses casos, está também muito ligado ao tamanho da área cardíaca. Pacientes com área cardíaca radiologicamente normal tornam-se assintomáticos após a implantação de marcapasso artificial; naqueles, porém, com área cardíaca aumentada, a resposta diminui na razão inversa do grau de cardiomegalia. Cardiomegalia leve a moderada ($0.50 < ICT < 0.55$) freqüentemente se associa a uma resposta funcional mais favorável, em muitos casos acompanhada de diminuição da área cardíaca e retorno à classe funcional I; todavia, cardiomegalia grave ($ICT = > 0.60$) se associa, geralmente, a uma piora progressiva da função cardíaca, com diminuição da sobrevida (Esteves *et al.*, 1975).

Vale ressaltar que, além da implantação de marcapasso artificial, esses pacientes necessitam receber o tratamento convencional para disfunção sistólica ou insuficiência cardíaca, se presentes.

4. Considerações Finais

O tratamento da ICC, refratária pelo esgotamento da reserva funcional do miocárdio, já pode beneficiar-se de técnicas cirúrgicas sofisticadas, como o transplante cardíaco e a cardiomioplastia, esta última de implantação mais recente e ainda em fase inicial. Todavia, essas abordagens, que só podem ser feitas em instituições de nível terciário, fogem à rotina do tratamento clínico primário e mesmo secundário e não podem ser encaradas como solução ideal para problema de tão elevada prevalência e incidência.

Ao lado da prevenção primária da doença, já em andamento, mas que necessita ser ampliada, a detecção precoce do envolvimento cardíaco pela doença de chagas através do eletrocardiograma em repouso, deve representar prioridade no seguimento de indivíduos infectados pelo *T. cruzi*. O eletrocardiograma ainda constitui o método mais sensível e específico para o diagnóstico de miocardite crônica em soropositivos para o *T. cruzi*, abaixo dos 60 anos de idade (Maguire *et al.*, 1987).

Uma vez diagnosticada a miocardite crônica, o seguimento periódico, com prazos individualizados e no máximo de 1 ano, deve incluir a repetição do exame clínico e eletrocardiográfico, complementado com radiografia do tórax em PA. Este tipo de avaliação, que deve valorizar os pontos já comentados a respeito do diagnóstico precoce da disfunção sistólica ventricular, permite orientação segura e eficiente desses pacientes. A utilização de técnicas diagnósticas mais caras e de tecnologia mais requintada, como a eletrocardiografia dinâmica e a ecocardiografia, fica restrita a casos mais complexos, cuja avaliação precisa ser feita pela referência do paciente para centros de medicina secundária e/ou terciária.

Apesar dos recursos tecnológicos da medicina atual, o exame clínico ainda constitui a pedra fundamental da avaliação diagnóstica do paciente, em função do qual se desdobra o plano terapêutico e a previsão diagnóstica. Sem a utilização adequada desses recursos pessoais, o clínico tende a solicitar exames complementares desnecessários e, freqüentemente, não sabe utilizar de modo apropriado as informações fornecidas pelos mesmos. A avaliação do paciente torna-se ineficiente e cara.

Referências Bibliográficas

- COHN, J.N., ARCHIBALD, D.G., ZIESCHE, S., FRANCIOSA, JÁ, *et al.*, 1986. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). *N. Eng. J. Med.*, 314: 1547-1551.
- ESTEVES, J.P., GUIMARÃES, A.C., FILHO, A.S., SOUZA, L.S., SOUZA, JÁ & ABREU, W.N., 1975. Bloqueio A-V total na cardiopatia chagásica. Avaliação da função ventricular com estimulação por marcapasso artificial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 28 (sup. II): 227-228.
- GUIMARÃES, A.C. & ANDRADE, Z.A., 1962. Miocardiopatia de etiologia desconhecida (relato anátomo-clínico de 5 casos). *O Hospital*, 62: 129-142.
- GUIMARÃES, A.C., 1968. Insuficiência mitral na miocardite chagásica. Alguns aspectos do seu mecanismo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 21: 375-382.
- GUIMARÃES, A.C., 1984. Recent advances in the clinical treatment of chronic Chagas' myocarditis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: 165-167.

GUIMARÃES, A.C., 1985. Aspectos eletrocardiográficos da cardiopatia chagásica. In: *Cardiopatia Chagásica* (J.R. Cançado & M. Chuster, orgs.), pp.134-137, Belo Horizonte: Ed. Fundação Carlos Chagas.

GUIMARÃES, A.C., 1988. Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca: disfunção diastólica e sistólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 51:93-98.

MAGUIRE, J.H., RAMOS, N.B., SANTANA, O.O., ALMEIDA, E.C. & GUIMARÃES, A.C., 1981. Comparação do eletrocardiograma convencional com o eletrocardiograma dinâmico na avaliação das arritmias na doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 37 (sup. 1): 82.

MAGUIRE, J.H., HOFF, R., SHERLOCK, I., GUIMARAES, A.C., SLEIGH, A.C., RAMOS, N.B., MOTT, K.E. & WELLER, T.H., 1987. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*, 75: 1140-1145.

OLIVEIRA, J.S.M., ARAUJO, R.R.C., NAVARRO, M.A., & MUCCILO, G., 1983. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *American Journal of Cardiology*, 52: 147-151.

ROCHA, H.P. & ANDRADE, Z.A., 1955. Fenômenos tromboembólicos pulmonares em pacientes portadores de miocardite crônica chagásica. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 45: 355-364.

SANTANA, O., 1987. *Arritmia ventricular e evolução clínica de pacientes da fase crônica da doença de Chagas*. Tese de Mestrado, Salvador: Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

The SOLVD Investigators, 1992. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England Journal of Medicine*, 327: 685-691.

Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1992. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59 (sup. I): 1-1-1-20.

*Manoel Otávio da Costa Rocha**Antônio Luiz Pinho Ribeiro**Rosália Moraes Torres**Vitor Tadeu Vaz Tostes*

SUMÁRIO: 1.introdução. 2.Avaliação Ergométrica. 2.1.Parâmetros do Teste Ergométrico. 2.2.Aplicações da Ergometria na Cardiopatia Chagásica. 2.3.Indicações da Avaliação Ergométrica em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. 3.Eletrocardiografia Ambulatória. 3.1.Variabilidade das arritmias. 3.2.Emprego da eletrocardiografia dinâmica na doença de Chagas. 4.Avaliação Ecocardiográfica. 5.Cardiologia Nuclear.

1. Introdução

As técnicas não-invasivas de propedêutica complementar cardiovascular encontram-se disponíveis, em nosso país, na maior parte das cidades de porte médio, tendo sido incorporadas à abordagem dos pacientes com cardiopatia chagásica em ambulatórios de referência, centros de pesquisa e, em alguns casos especiais, pelo Sistema Único de Saúde e pela Previdência Social. Constituem técnicas de grande importância na avaliação clínica, evolutiva, terapêutica, médico-trabalhista e prognóstica dos pacientes chagásicos.

A relevância das informações que podem ser obtidas pelo emprego de teste ergométrico, eletrocardiografia dinâmica, ecocardiografia e cintilografia no estudo da doença de Chagas torna necessária a divulgação das características fundamentais destes métodos, os parâmetros que podem ser analisados e sua indicação na avaliação da cardiopatia chagásica. Por outro lado, torna sua utilização mais freqüente uma necessidade concreta, quando se pretende aferir adequadamente um número significativo de cardiopatas chagásicos, especialmente aqueles sintomáticos, com suspeita de comprometimento funcional ou que exerçam atividade laborativa que requeira esforço físico demasiado ou contínuo.

2. Avaliação Ergométrica

A ergometria é técnica amplamente utilizada em Cardiologia, tendo sido desenvolvida a partir do princípio de que limitações funcionais do sistema cardiovascular, não demonstráveis em repouso, podem ser expostas pelo esforço.

Trata-se de método fundamental na insuficiência coronariana, em que tem valor diagnóstico e prognóstico bem definidos. É útil na abordagem de pacientes com miocardiopatias, permitindo determinação precisa da capacidade funcional e avaliação objetiva da resposta terapêutica. Aplica-se, ainda, à determinação da capacidade funcional em pacientes com valvulopatias, ao diagnóstico e controle de tratamento de arritmias cardíacas, à avaliação de indivíduos aparentemente saudáveis

e à prescrição de exercícios para indivíduos em programas de reabilitação (SCHLANT *et al.*, 1986).

Por tratar-se de método simples, seguro, pouco oneroso e rico em parâmetros clínicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos, a ergometria é considerada importante na abordagem clínica dos pacientes chagásicos.

O exercício isotônico é o preferido para a avaliação ergométrica, visto que determina aumento gradativo do débito cardíaco, proporcional ao consumo de oxigênio corporal (CHAITMAN, 1992). Ademais, no exercício isotônico, a carga de trabalho pode ser medida com precisão, assim como a resposta fisiológica a este esforço.

A resposta orgânica fisiológica ao exercício isotônico envolve ajustes cardiocirculatórios que visam manter fluxo sanguíneo adequado para a musculatura esquelética, sem comprometer a perfusão cerebral e coronariana. Imediatamente antes do esforço, mecanismos neurogênicos reflexos determinam aumento do tônus adrenérgico e redução do tônus parassimpático. Estas alterações tornam-se mais marcantes à medida que é executado o exercício, determinando aumento do débito cardíaco, decorrente do aumento do volume sistólico, incremento da frequência cardíaca e redução da resistência vascular periférica (DUARTE, 1988; ELLESTAD, 1980).

A capacidade de esforço é medida através do consumo de oxigênio corporal (VO₂), que reflete a quantidade de oxigênio que é retirada do ar inspirado enquanto se realiza o exercício. A extração de oxigênio pelos tecidos pode aumentar até três vezes durante o esforço, embora seus valores variem de indivíduo para indivíduo. A medida precisa do VO₂ requer equipamento para análise de gás, o que torna o procedimento oneroso e complexo. Uma alternativa prática é a estimativa do consumo de oxigênio corporal a partir da carga de trabalho alcançada pelos pacientes (DETRANO, 1988; ELLESTAD, 1980; FROLICHER, 1987).

O exercício dinâmico isotônico pode ser realizado em esteira ou bicicleta ergométrica. Os estudos comparativos entre as duas modalidades de esforço mostram que a frequência cardíaca máxima atingida é semelhante, enquanto que o consumo de oxigênio corporal é um pouco menor no exercício em bicicleta ergométrica, visto que nesta modalidade se utiliza quantidade menor de massa muscular. Contudo, considera-se que tal diferença tenha pouca importância prática (FROLICHER, 1987). Muitas vezes, prefere-se a esteira ergométrica pelo fato de a maioria dos pacientes estar mais familiarizada com a caminhada do que com o ato de pedalar.

Os protocolos de exercício mais utilizados são geralmente contínuos e progressivos. Dentre os protocolos destinados à ergometria em esteira, o protocolo de Bruce, apesar de receber críticas por aumentar muito a carga de trabalho entre suas etapas, é amplamente utilizado. Outros protocolos de uso bastante difundido são os de Balke, Ellestad, Naughton e Astrand. Os protocolos diferem basicamente quanto à duração de suas etapas e intensidade dos incrementos de velocidade e inclinação. Com o objetivo de facilitar a comparação da capacidade de esforço em diferentes protocolos, é usada a unidade MET (equivalente metabólico), que corresponde a um consumo de oxigênio de 3,5ml/kg/min. Em indivíduos com capacidade de esforço limitada pode-se utilizar o protocolo de Bruce modificado pelo acréscimo de um ou dois estágios iniciais de aquecimento, ou protocolos que aumentem de forma mais gradual a carga de trabalho, como Balke Ware, Naughton e Weber.

A ergometria é considerada técnica muito segura quando executada por médicos experientes e bem treinados. O respeito às contra-indicações e aos critérios de interrupção são fundamentais para a segurança dos pacientes, assim como é obrigatória a disponibilidade de desfibrilador e material completo de reanimação cardiorrespiratória na sala de exames.

Convém lembrar que as principais contra-indicações à realização da avaliação ergométrica são: insuficiência cardíaca descompensada, bloqueios atrioventriculares avançados, arritmias cardíacas potencialmente malignas, angina instável com dor torácica recente, miocardite ou pericardite agudas, estenose aórtica grave, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva grave, hipertensão arterial sistêmica grave e doença sistêmica aguda (SCHLANT *et al.*, 1986; DETRANO & FROELICHER, 1988).

2.1. Parâmetros do Teste Ergométrico

O teste ergométrico avalia parâmetros clínicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos.

A capacidade funcional ou capacidade máxima de esforço, apesar de sofrer interferências das condições ambientais e de fatores como treinamento, motivação e familiaridade do examinando com o teste, é uma das variáveis mais importantes do procedimento, tendo grande valor prognóstico.

A resposta pressórica fisiológica ao esforço implica elevação progressiva da pressão arterial sistólica até o estabelecimento de um platô, enquanto a pressão arterial diastólica permanece estável ou varia em torno de 10 a 20mmHg. A incapacidade de elevação da pressão arterial sistólica, assim como sua redução abaixo dos níveis de repouso durante o esforço, pode refletir elevação inadequada do débito cardíaco por disfunção ventricular esquerda, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo ou redução excessiva da resistência vascular periférica.

A frequência cardíaca aumenta progressivamente com o exercício. Pacientes hipovolêmicos, anêmicos, ansiosos e sem condicionamento físico podem ter resposta cronotrópica exagerada nas fases iniciais do exercício, embora a anormalidade mais importante seja a incompetência cronotrópica, ou seja, elevação inadequada da frequência cardíaca, inferior a 95% do limite do intervalo de confiança para idade e sexo. A incompetência cronotrópica pode indicar disfunção do nó sinusal, insuficiência ventricular esquerda, isquemia miocárdica e uso de drogas com efeito cronotrópico negativo (FROELICHER, 1987).

O duplo produto, ou índice de tensão-tempo, é obtido pela multiplicação da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca máximas atingidas durante o teste e fornece estimativa do consumo de oxigênio miocárdico, podendo ser utilizado como índice de função cardiovascular (DUARTE, 1988; FROELICHER, 1987). É parâmetro de menor importância diagnóstica pelo fato de existir grande superposição de seus valores em pessoas hígdas e em cardiopatas, além de sofrer grandes influências do uso de medicação (CHAITMAN, 1992).

Sintomas e sinais que surgem durante o esforço podem ter notável valor diagnóstico, devendo ser valorizados e anotados pelo médico que realiza o teste.

A análise do registro eletrocardiográfico obtido durante o esforço tem como parâmetros fundamentais o comportamento do segmento ST e da onda T e o estudo dos distúrbios do ritmo cardíaco. As anormalidades do segmento ST e da onda T induzidas por esforço podem indicar isquemia miocárdica.

2.2. Aplicações da Ergometria na Cardiopatia Chagásica

Os estudos sobre ergometria em doença de Chagas são muito heterogêneos do ponto de vista metodológico, o que dificulta sua análise conjunta. Os principais problemas estão ligados à composição e tamanho das amostras, ausência de grupo controle em alguns trabalhos, falta de padronização das técnicas, critérios diagnósticos variáveis e dificuldades na quantificação da atividade ectópica ventricular durante o esforço.

Todavia, alguns conceitos são bem estabelecidos, permitindo que a técnica seja instrumento de grande relevância no manejo clínico de pacientes chagásicos.

2.3. Indicações da Avaliação Ergométrica em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica

a) Detecção precoce do comprometimento miocárdico

Pacientes chagásicos sem alterações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas podem apresentar parâmetros anormais em sua avaliação ergométrica. Estudos em pacientes com eletrocardiograma e estudo radiológico do tórax normais têm revelado respostas pressórica e cronotrópica anormais, assim como arritmias ventriculares durante o esforço (GALLO Jr. *et al.*, 1975; MARINS *et al.*, 1978).

b) Avaliação médico-trabalhista

O teste ergométrico permite a quantificação da capacidade de esforço dos indivíduos, além de fornecer informações sobre o comportamento do ritmo cardíaco durante a atividade física. Indubitavelmente, é método de fundamental importância na avaliação da capacidade laborativa dos chagásicos, devendo ser utilizado como parâmetro para estabelecimento de critérios de admissão no trabalho e aposentadoria, principalmente naqueles que apresentam evidências clínicas ou eletrocardiográficas de comprometimento cardíaco. Preconiza-se seu uso rotineiro naqueles indivíduos que pretendam exercer atividades de alto risco, como trabalho físico pesado ou profissões que coloquem em risco a vida de terceiros (motoristas, pilotos etc.).

c) Avaliação da função ventricular

Embora vários estudos tenham mostrado que alterações como respostas pressórica e cronotrópica anormais, baixas taxas de consumo de oxigênio corporal e arritmias ventriculares relacionadas com o esforço sejam prevalentes na avaliação de cardiopatas chagásicos (FARIA, 1985; MOLINA *et al.*, 1981), não se encontrou correla-

ção direta entre o grau de disfunção ventricular e tais anormalidades (VAZ-TOSTES, 1993).

Sugere-se que a resposta orgânica ao esforço em pacientes com cardiopatia chagásica sofra influências de outros fatores, além da função ventricular esquerda. A desnervação autonômica e as lesões estruturais e funcionais no sistema de condução e geração de estímulos podem estar relacionadas com as respostas hemodinâmicas anormais ao esforço.

d) Avaliação de arritmias

O esforço pode provocar arritmias cardíacas supraventriculares e ventriculares, tanto em cardiopatas quanto em indivíduos com o sistema cardiovascular normal.

O aumento do tônus adrenérgico e a modulação do tônus parassimpático determinam alterações eletrofisiológicas que favorecem o estabelecimento de importantes mecanismos arritmogênicos, tais como: aumento do automatismo, potenciais tardios e circuitos de reentrada (PODRID *et al.*, 1987).

Os cardiopatas chagásicos, por apresentarem áreas focais de fibrose entremeadas a miofibrilas íntegras, possuem vasto substrato anatômico para os distúrbios do ritmo cardíaco, sendo particularmente susceptíveis aos mecanismos arritmogênicos desencadeados pelo esforço (RASSI *et al.*, 1985).

As arritmias ventriculares estão entre as anormalidades mais prevalentes na avaliação ergométrica dos pacientes chagásicos e a maioria dos estudos associa o achado de arritmias ventriculares complexas durante o esforço com a presença de disfunção ventricular ou de arritmia ventricular no traçado eletrocardiográfico de repouso (FARIA, 1985; MOLINA *et al.*, 1981).

Todavia, à semelhança de outros parâmetros da avaliação ergométrica, também não se comprovou correlação direta entre o grau de disfunção miocárdica e a gravidade das formas ectópicas ventriculares relacionadas com o esforço. A eletrocardiografia dinâmica é método fundamental para a avaliação de chagásicos com arritmias complexas, fornecendo informações complementares àquelas fornecidas pela ergometria.

e) Avaliação terapêutica

A ergometria pode ser utilizada como método de avaliação terapêutica tanto em pacientes com insuficiência cardíaca quanto naqueles que se submetem a terapia antiarrítmica. Quando se avalia a resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca, o teste ergométrico deve ser acoplado, idealmente, à aparelhagem para medida dos gases respiratórios, procedimento que permite medida mais confiável da capacidade de esforço dos pacientes.

f) Avaliação prognóstica

Sabe-se que a capacidade funcional avaliada pela ergometria é dos principais determinantes prognósticos em pacientes com insuficiência coronariana e em pacientes com insuficiência cardíaca de diversas etiologias. Na cardiopatia chagásica crônica

ainda não há elementos que permitam este tipo de conclusão. Contudo, evidências preliminares sugerem que pacientes com boa capacidade funcional e sem arritmia ventricular durante a avaliação ergométrica podem ter maior expectativa de vida (GUERRA, 1988).

3. Eletrocardiografia Ambulatorial

No início da década de 60, Norman Holter introduziu um novo método de registro prolongado do eletrocardiograma, que foi denominado eletrocardiograma ambulatorial ou dinâmico, ou, simplesmente, sistema Holter. Desde então, o método foi aperfeiçoado, assimilando o progresso tecnológico ocorrido nestas três décadas, permitindo a miniaturização dos gravadores e aumento da fidelidade da gravação e reprodução, além da automação dos procedimentos de leitura, facilitando a análise dos traçados. Grande volume de informações tornou-se disponível sobre o valor do ECG ambulatorial na avaliação diagnóstica, prognóstica e da eficácia terapêutica em uma série de condições clínicas (BAYÉS DE LUNA *et al.*, 1982; PRATT *et al.*, 1988; AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS, 1990; DIMARCO & PHILBRICK, J.T., 1990; KNOEBEL *et al.*, 1990).

O equipamento necessário à realização do ECG ambulatorial inclui unidades de gravação e de análise. As unidades de gravação são geralmente compactas, leves e de pequeno volume, podendo ser transportados pelo paciente em pequenas bolsas ao lado do corpo, de modo a permitir o registro dos sinais eletrocardiográficos durante todas as atividades rotineiras do indivíduo. O eletrocardiograma obtido em duas ou três derivações é amplificado e registrado, através de um gravador analógico, em fitas de rolo ou cassete geralmente em velocidade muito lenta, permitindo gravações contínuas de pelo menos 24 horas. Um botão externo ao gravador para ser acionado pelo paciente ao experimentar algum sintoma, denominado marcador de eventos, produz um artefato na gravação que é reconhecido durante a análise do traçado, permitindo a detecção de possíveis alterações eletrocardiográficas associadas aos sintomas referidos. Um diário no qual o paciente anota os horários relacionados às atividades e sintomas apresentados durante o período de gravação também facilita a correlação com possíveis alterações eletrocardiográficas presentes no traçado.

A unidade de análise é em geral um sistema computadorizado que permite a reprodução da fita gravada, com análise semi-automática do traçado, a qual é feita em velocidade 60 a 120 vezes mais rápida do que o tempo real. Embora o equipamento seja capacitado para o reconhecimento da maioria dos eventos eletrocardiográficos normais e patológicos, a presença de um operador, médico ou técnico qualificado torna-se necessária para identificação de artefatos e alterações eletrocardiográficas que o equipamento não tem condições de classificar adequadamente. Relatórios contendo dados referentes à frequência cardíaca média, máxima e mínima horária, assim como a distribuição dos eventos arrítmicos e isquêmicos no período de registro são gerados pelo sistema, que permite ainda a impressão dos traçados mais significativos.

Os sistemas de ECG ambulatorial tradicionais foram idealizados para avaliação de arritmias e de alterações da repolarização ventricular. Inúmeras inovações tecnológicas têm sido incorporadas a alguns equipamentos atuais, permitindo:

- o registro do traçado do período que precede apenas imediatamente a ativação do botão de eventos pelo paciente, naqueles que apresentam sintomas muito ocasionalmente: sistemas de monitorização prolongada (geralmente dias) e registro intermitente;
- a análise de traçados eletrocardiográficos de pacientes com marcapasso cardíaco;
- a avaliação de outros parâmetros eletrocardiográficos em traçados ambulatoriais, como a variabilidade da frequência cardíaca e a presença de potenciais tardios pelo eletrocardiograma de alta resolução.

O valor destas novas aplicações do sistema Holter ainda não está completamente definido.

3.1. Variabilidade das arritmias

Qualquer consideração sobre o valor do exame nas diversas patologias deve ser precedida pela constatação da enorme variabilidade horária e diária dos fenômenos cardiovasculares, em especial das arritmias. Registros de eletrocardiogramas ambulatoriais de 24 horas consecutivos mostram que algumas arritmias presentes em determinados traçados não se repetem nos dias consecutivos, enquanto a frequência de certos eventos, como as extra-sístoles ventriculares, varia muito de um dia para o outro. Assim, é difícil atribuir modificações da presença ou frequência de arritmias em exames seriados a intervenções terapêuticas, ou, na ausência destas, à progressão da doença.

O fenômeno da variabilidade espontânea foi melhor avaliado quanto às arritmias ventriculares, inicialmente na doença cardíaca isquêmica (MORGANROTH *et al.*, 1978), mas também em outras situações clínicas, como na insuficiência cardíaca (ANASTASIOU-NANA *et al.*, 1991) e na cardiopatia chagásica (GRUPI *et al.*, 1991). Quando se comparam dois traçados de 24 horas de um mesmo paciente com doença de Chagas, reduções de até 55% do número extra-sístoles podem ocorrer por variação espontânea (RASSI Jr. *et al.*, 1993). Para atribuir a redução da frequência das extra-sístoles ao uso de antiarrítmicos, a diminuição deve exceder os limites da variabilidade espontânea.

3.2. Emprego da eletrocardiografia dinâmica na doença de Chagas

Na cardiopatia chagásica, o ECG ambulatorial tem sido utilizado primariamente para avaliação das arritmias cardíacas com objetivos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos.

Uma das principais utilizações do ECG ambulatorial é o diagnóstico de arritmias cardíacas em pacientes com sintomas cardiovasculares inexplicados, especialmente aqueles atribuídos a arritmias: palpitações, tonteiras e síncope. Embora o método seja de grande valor em muitos destes pacientes, existem várias limitações a sua utilização com este objetivo. Para que se atribua um sintoma a uma determinada alteração do ritmo, é necessário que se faça a correlação temporal entre o sintoma apresentado, anotado no diário pelo paciente com ou sem utilização do marcador de

eventos do gravador, e a presença de arritmias significativas no traçado eletrocardiográfico simultâneo.

Como os sintomas geralmente são ocasionais na maioria dos exames, os pacientes não apresentam a manifestação durante a gravação. Entre aqueles que apresentam os sintomas durante o exame, pelo menos a metade não mostra alterações eletrocardiográficas simultâneas. Assim, em apenas cerca de 1/4 dos pacientes sintomáticos, o método revelará uma arritmia causadora da manifestação. Por outro lado, a ausência da arritmia ao traçado eletrocardiográfico em paciente que apresentou sintomas durante o registro, auxilia na sua exclusão como causa do sintoma em questão.

Entre os pacientes que, apesar de sintomáticos, não apresentam sintomas durante a gravação, arritmias silenciosas são encontradas em 4 a 30% dos casos. Não se conhece o valor diagnóstico da presença destas arritmias silenciosas nestes pacientes. É possível que o limiar de percepção destes sintomas varie e que, em determinadas situações, o evento arritmico provoque sintomas e que, em outras, seja silencioso. Entretanto, algumas arritmias silenciosas podem ter valor prognóstico e indicar a necessidade de medidas terapêuticas, como taquicardias ventriculares sustentadas e bloqueios atrioventriculares completos com escapes ventriculares lentos.

Não existem trabalhos estimando o valor diagnóstico do ECG ambulatorial especificamente em pacientes sintomáticos com doença de Chagas, embora nossa experiência pessoal confirme as afirmativas acima. Entretanto, o método tem sido utilizado em estudos pequenos ou não-controlados, na tentativa de diagnosticar precocemente o dano miocárdico em chagásicos na forma indeterminada (ALMEIDA *et al.*, 1982; MARINS *et al.*; 1982, RASSI Jr. *et al.*, 1991). Estas tentativas não-conclusivas esbarram em problemas metodológicos dos estudos citados, assim como na elevada prevalência de extra-sístoles ventriculares (15 a 76%), extra-sístoles supraventriculares (12-76%) e bradiarritmias na população normal.

A utilização da eletrocardiografia dinâmica na avaliação prognóstica tem valor estabelecido em pacientes após infarto agudo do miocárdio e com miocardiopatia hipertrófica, em que a detecção de extra-sístoles ventriculares freqüentes, polimorfas e de formas repetidas, como pares e episódios de taquicardia ventricular, se relacionam à mortalidade aumentada. Na cardiopatia chagásica, a presença de arritmias ventriculares complexas e/ou sustentadas é mais freqüente nos chagásicos com dano miocárdico mais pronunciado (CARRASCO *et al.*, 1990), sendo marcador independente de risco aumentado de morte naqueles com depressão da função ventricular (GUERRERO *et al.*, 1991).

Entretanto, como não se conhece o valor do tratamento antiarrítmico nestas situações, o método não tem indicação universal nos chagásicos cardiopatas assintomáticos, já que existem outros indicadores prognósticos, clínicos ou através de métodos complementares mais simples, de acesso mais fácil e custo menor.

Nos pacientes submetidos a intervenções terapêuticas, como a utilização de antiarrítmico para arritmia supraventricular ou ventricular, o Holter pode ser utilizado para controle da eficácia terapêutica, desde que se considere o já citado fenômeno da variabilidade espontânea. No tratamento da arritmia ventricular, considera-se que o tratamento está sendo eficaz quando há redução de 60 a 80% na freqüência de extra-sístoles ventriculares e supressão completa das formas repetitivas. No paciente com marcapasso cardíaco indicado por bloqueio atrioventricular ou doença do nó sinusal,

gravadores especiais podem ser usados para a detecção de disfunções do marcapasso e na avaliação da resposta do ritmo intrínseco ao esforço e ao estresse habitual diário do paciente.

4. Avaliação Ecocardiográfica

A ecocardiografia representa atualmente um valioso método diagnóstico não-invasivo cuja aplicação na cardiologia encontra-se amplamente estabelecida. É particularmente útil no estudo do paciente chagásico ao trazer a possibilidade de diagnosticar e acompanhar o acometimento cardíaco, permitindo melhor compreensão da história natural da doença e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. As três modalidades do método – Modo M, Bidimensional e Doppler – se completam, possibilitando avaliar aspectos anatômicos, funcionais e hemodinâmicos da patologia cardíaca. A ecocardiografia permite identificar dilatação das cavidades, espessura das paredes, alterações da contratilidade global e segmentar, presença de lesão de ponta e trombos intracavitários, além de estimar as alterações funcionais decorrentes do acometimento cardíaco. Tem-se observado, nos últimos anos, interesse crescente em estudar as diversas formas clínicas da doença de Chagas através da ecocardiografia, abrangendo desde a forma aguda às formas crônicas, havendo experiências já bem estabelecidas em cardiopatia chagásica crônica e pesquisas mais recentes e aprofundadas com respeito à forma crônica indeterminada.

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é caracteristicamente polimórfica, podendo-se encontrar desde indivíduos sem nenhuma evidência de anormalidade cardíaca até aqueles que apresentam alterações graves e complexas. A ecocardiografia tornou-se exame complementar essencial não só para localização precisa das alterações patológicas, mas também para determinar o estágio evolutivo e a gravidade do comprometimento cardíaco, fornecendo excelentes índices para a orientação terapêutica e prognóstica.

São escassos os relatos de estudos ecocardiográficos na forma aguda da doença de Chagas, possivelmente porque a grande maioria dos casos passa despercebida, com predominância de formas leves, assintomáticas ou oligossintomáticas, em detrimento das formas graves, que correspondem a apenas 3-5% dos casos. Provavelmente estas formas graves se expressam ecocardiograficamente como miocardite aguda e grave, com dilatação das câmaras cardíacas, alterações difusas da contratilidade e comprometimento da função ventricular. O ecocardiograma seria, portanto, valioso para diagnosticar essas alterações e acompanhar a evolução da cardite. Após a fase aguda, o indivíduo poderá permanecer indefinidamente na forma crônica indeterminada (FCI) ou poderá manifestar cardiopatia crônica após, aproximadamente, 10 a 20 anos.

No estudo da FCI os dados até agora obtidos sugerem que, mesmo na ausência de alterações eletrocardiográficas e radiológicas, podem ocorrer distúrbios cardíacos anátomo-funcionais, envolvendo principalmente a função diastólica e a contratilidade segmentar. Para muitos, essas alterações refletem graus diversos de comprometimento ventricular, não detectáveis pelos procedimentos diagnósticos básicos preconizados para definição da FCI. Para outros, estes achados podem refletir tão somente excessi-

va valorização de dados obtidos, associada a possível tendenciosidade na análise do eletrocardiograma quando da seleção dos pacientes com FCI (PEREIRA BARRETO & IANNI, 1994).

A disparidade dos achados ecocardiográficos em relação à forma indeterminada revela-se já nos primeiros estudos realizados ao Modo M, com relatos desde da alteração contrátil em parede posterior, comprometimento da função sistólica ventricular esquerda e discreto aumento do tamanho do ventrículo esquerdo (VE), até da total normalidade ecocardiográfica (FRIEDMAN *et al.*, 1979). A introdução da ecocardiografia bidimensional com Doppler demonstrou novos aspectos ecocardiográficos na FCI. Foi relatada incidência elevada de prolapso valvar mitral, discinesia septal, hipocinesia difusa, lesão vorticilar, hipocinesia apical e/ou de paredes posteriores (ACQUATELLA *et al.*, 1980; PEREIRA BARRETO *et al.*, 1990; ALMEIDA *et al.*, 1986; DAUD, 1989).

A função diastólica do ventrículo esquerdo tem sido também objeto de pesquisas. COMBELLAS *et al.* (1985) demonstraram haver alterações significativas na função diastólica, possivelmente precedendo a disfunção sistólica. SOBRAL SOUZA *et al.* (1988), estudando o efeito do esforço isométrico sobre as funções sistólica e diastólica do VE, encontraram redução substancial nos parâmetros utilizados para avaliação da função diastólica não evidenciada no repouso. Concluíram que as evidências de comprometimento da função diastólica de VE são mais nítidas e, possivelmente, mais precoces do que o comprometimento da função sistólica. Avaliações mais recentes da função diastólica à fluxometria doppler parecem ratificar essas primeiras impressões. PEREIRA-BARRETO & IANNI (1994) reforçam a necessidade de analisar criticamente os dados obtidos até o momento em relação à FCI. Enfatizam que a FCI deve ser considerada de caráter benigno, com comprometimento cardíaco discreto, sem afetar significativamente o prognóstico e a sobrevida destes pacientes.

A despeito do interesse acadêmico em relação à patogênese, curso evolutivo e prognóstico da doença de Chagas e da importância da ecocardiografia nestes estudos, não cabe a incorporação rotineira do método na avaliação do paciente com a FCI devido ao custo relativamente elevado e pelas evidências de que a eletrocardiografia convencional ainda representa o melhor exame para identificar possível evolução da doença em ambulatório de cuidados primários. As alterações eletrocardiográficas sempre antecedem o aparecimento de sinais e sintomas cardiovasculares ou as anormalidades na radiografia do tórax.

Em áreas endêmicas, cerca de 3-5% dos pacientes com a FCI evoluem anualmente para algum estágio de cardiopatia. A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica mais importante da doença de Chagas, devido a sua prevalência e morbidade, constituindo a principal causa de morte do paciente chagásico. Frequentemente, a doença se manifesta como cardiopatia dilatada, com alterações funcionais mais ou menos significativas, podendo evoluir com ou sem insuficiência cardíaca. É no estudo da CCC que a ecocardiografia exhibe contribuição mais evidente, ao permitir avaliação dos diâmetros e volumes ventriculares, análise das funções sistólica e diastólica, estudo da contratilidade segmentar, detecção de aneurismas e trombos.

Expressando-se como miocardiopatia dilatada, a CCC é identificada ecocardiograficamente por dilatação e contratilidade prejudicada de VE, sinais de baixo débito cardíaco e pressões intracardíacas aumentadas. Os principais parâmetros utilizados

para análise da função sistólica, a fração de ejeção e o percentual de encurtamento (AD%), estão diminuídos proporcionalmente ao grau de comprometimento miocárdico, o que se correlaciona de modo significativo com a ocorrência de arritmias ventriculares complexas e distúrbios da condução intraventricular, e, conseqüentemente, com o prognóstico. Nas miocardiopatias dilatadas, valores de fração de ejeção superiores a 28% relacionam-se à taxa anual de mortalidade relativamente mais baixa, inferior a 13%. A ecocardiografia, através da fluxometria doppler, permite também avaliar modificações dos padrões de enchimento ventricular, que refletem a presença de disfunção diastólica de VE, especialmente pela análise do fluxo valvar mitral.

A maioria dos chagásicos com CCC apresenta distúrbios na contração miocárdica global ou segmentar. A ecocardiografia trouxe grande contribuição no estudo da contratilidade cardíaca, permitindo sua identificação e caracterização em hipocinesia, acinesia e discinesia. Alguns autores (SAAD & ABRAÃO, 1985; ARTEAGA-FERNANDES *et al.*, 1989; HAGAR & RAHIMTOOLA, 1991; ACQUATELLA *et al.*, 1988; MACIEL *et al.*, 1994) destacam a presença de discinesia apical em 50 – 65% dos chagásicos sintomáticos, acinesia ou hipocinesia apical em até 20% dos casos, distúrbios da mobilidade pósterio-inferior em 15 a 20%, hipocinesia de parede lateral ou hipocinesia difusa em 15 a 40% e anormalidades múltiplas da contratilidade segmentar em 31%. As regiões discinéticas, em geral, delimitam áreas aneurismáticas de adelgaçamento miocárdico.

A ecocardiografia constitui um dos procedimentos de escolha para detecção de aneurismas ventriculares, mostrando boa correlação (80-90%) com a ventriculografia (FEINGEMBAUN, 1994). A lesão apical é identificada à ecocardiografia bidimensional como área de paredes finas, acinética ou discinética. Verifica-se transição abrupta do miocárdio normal circunvizinho para a área acometida, o que permite diferenciação com aneurisma de origem isquêmica. Entretanto, quando há dilatação e hipocinesia importantes, este padrão pode não ser observado, tornando-o indistinguível daqueles descritos na miocardiopatia isquêmica (SAAD & ABRAÃO, 1985; HAGAR & RAHIMTOOLA, 1991). Tem sido demonstrado que a lesão de ponta ocorre em todas as formas da CCC, com maior prevalência em pacientes apresentando insuficiência cardíaca (DAUD, 1989). A lesão consiste no adelgaçamento e hipotrofia do miocárdio da região vorticular, predispondo à formação de trombos. A ecocardiografia permite, além do diagnóstico da lesão apical, a análise do seu aspecto anátomo-funcional e a evidenciação de trombos intraneurismáticos. Uma das maiores vantagens do método é a possibilidade de acompanhamento evolutivo do aneurisma de ponta, permitindo avaliação da conduta terapêutica mais adequada.

O tromboembolismo é comum na CCC, possivelmente relacionado à dilatação das cavidades, à disfunção miocárdica e à diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo. A ecocardiografia bidimensional é o procedimento de escolha para detecção de trombo mural, sendo usada em vários estudos sobre miocardiopatia dilatada como “padrão ouro” para identificação da incidência e desenvolvimento de êmbolos sistêmicos (COMBELLAS *et al.*, 1985). Na CCC é freqüente a incidência de fenômenos tromboembólicos, tanto na circulação sistêmica, quanto pulmonar, principalmente quando há insuficiência cardíaca.

Estatisticamente, os locais onde mais freqüentemente são identificados trombos nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva são o átrio direito e o VE,

sendo que em indivíduos compensados, é mais freqüente no VE. No entanto, a questão clínica que se impõe com a detecção de trombos ao ecocardiograma ainda não foi respondida, não havendo unanimidade quanto à necessidade de prescrição de agentes anticoagulantes ou mesmo se a terapia resulta, de fato, em prevenção da embolia sistêmica.

5. Cardiologia Nuclear

A utilização de radionuclídeos em técnicas propedêuticas cardiológicas trouxe importante contribuição ao diagnóstico precoce das doenças cardiovasculares. Os radiofármacos usados em Cardiologia Nuclear dividem-se em três grupos:

- 1) agentes que dão informação quanto à perfusão do miocárdio, representados pelo tâlio-201 (^{201}Tl);
- 2) agentes que se localizam em zonas de infarto agudo, como o tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ligado ao pirofosfato estânico (PYP $^{99\text{m}}\text{Tc}$);
- 3) técnicas utilizadas para marcação do compartimento sangüíneo como a de marcação de hemácias "in vivo" com PYP e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (THOM & MARTINS, 1982).

O ^{201}Tl vai localizar-se dentro da célula miocárdica na dependência da perfusão sangüínea e da integridade celular. Com a marcação dos eritrócitos pode-se calcular a fração de ejeção e analisar a movimentação das paredes ventriculares mediante o auxílio de microcomputador, sendo também possível calcular parâmetros funcionais tais como índice cardíaco, débito cardíaco, volume sistólico, índice sistólico e tempo de trânsito pulmonar, e observar a morfologia das cavidades e dos grandes vasos.

O emprego rotineiro das técnicas radioisotópicas tem-se dirigido fundamentalmente para a investigação clínica da insuficiência coronária. Diversos estudos realizados na doença de Chagas demonstram a aplicabilidade destes métodos na avaliação do acometimento orgânico-funcional na cardiopatia chagásica.

A cintilografia, empregando tâlio-201, associada ao teste ergométrico, permite verificar a existência de zonas de **isquemia transitória** (induzidas pelo esforço e que desaparecem com o repouso) ou **definitiva** (compatíveis com a presença de necrose e/ou fibrose miocárdica). A hipocaptação radioisotópica apical definitiva pode ser demonstrada em pacientes chagásicos mesmo sem cardiopatia aparente (THOM *et al.*, 1981), permitindo o diagnóstico precoce da lesão de ponta (ROTONDARO *et al.*, 1979). É possível observar também em indivíduos normais a hipocaptação radioisotópica apical, devendo ser interpretada com cautela.

Os radioisótopos podem ser utilizados na aferição da função ventricular, permitindo estimar a fração de ejeção e analisar as contratilidades parietais segmentar e global dos ventrículos. Medidas da fração de ejeção estimadas pela ventriculografia radioisotópica correlacionam-se bem com medidas cineangiográficas e com as obtidas pela ecocardiografia bidimensional (FOLLAND *et al.*, 1979).

A ventriculografia radioisotópica fornece informações confiáveis sobre a função ventricular esquerda global e anormalidades da movimentação parietal em pacientes com cardiopatia chagásica. ARREAZA *et al.* (1983) verificaram boa correlação

entre a fração de ejeção (FE) medida pela cineventriculografia e pela radioventriculografia. Ao compararem as duas técnicas quanto à análise da contratilidade parietal, verificaram concordância dos resultados em 77% dos casos, maior ainda quando a análise se referia à região infero-apical. Cinquenta e seis por cento dos pacientes com movimentação anormal das paredes do VE apresentavam alterações regionais, sendo que a gravidade do acometimento progredia do grupo de pacientes assintomáticos para aqueles com insuficiência cardíaca. As alterações da fração de ejeção guardavam proporção com o número de regiões parietais afetadas pela doença, sendo normal em pacientes assintomáticos e acentuadamente deprimida em pacientes com insuficiência cardíaca.

A miocardiopatia chagásica apresenta alterações difusas de contratilidade somente em estádios avançados da doença, com grande dilatação e insuficiência cardíaca. Nas formas menos avançadas observa-se predomínio de alterações segmentares em ambos os ventrículos. A hipocinesia segmentar parece relacionar-se com os achados anátomo-patológicos de adelgaçamento da parede ventricular, com fibrose e miocitólise em focos sistematizados. O ápice ventricular é o segmento mais frequentemente acometido e o que apresenta graus mais intensos de hipocinesia, o que também guarda relação com os dados anátomo-patológicos conhecidos na doença de Chagas (KUSCHNIR *et al.*, 1985).

Nos estudos de ARREAZA *et al.* (1983) a região infero-apical foi o único segmento no qual houve demonstração de alterações de contratilidade em pacientes assintomáticos.

A utilização do 2 metoxi-isobutil-isonitrilo (Rp 30), novo radiofármaco marcado com Tc-99m, permite obter informações simultâneas da função e perfusão miocárdicas.

Pacientes com formas clínicas iniciais da cardiopatia chagásica mostravam anormalidades segmentares na captação do isonitrilo Tc-99, como marcador de miocárdio viável. Estas alterações foram mais pronunciadas em pacientes com cardiomegalia (CASTRO *et al.*, 1988).

Número expressivo de pacientes chagásicos apresenta queixa de dor torácica atípica ou algumas vezes se assemelhando à angina do peito. MARIN-NETO *et al.* (1992) realizaram estudo cintilográfico e cineangiocardiógráfico em 23 pacientes chagásicos que se queixavam de dor precordial, a fim de avaliar a possibilidade de causa isquêmica para esta anormalidade. Consideram que isquemia miocárdica, possivelmente de natureza microvascular, possa contribuir para a gênese do sintoma. Julgam que os defeitos de captação definitivos encontrados em regiões da parede ventricular com alterações pronunciadas da movimentação, provavelmente correspondem a áreas de necrose ou fibrose evidenciadas à necropsia de pacientes em vários estádios da doença de Chagas.

Também em sua casuística, a maior parte destes defeitos de perfusão envolvia a região apical, sede sabidamente preferencial de lesões aneurismáticas na doença de Chagas.

Na análise causal da hipocinesia segmentar e aneurismas ventriculares encontrada em pacientes com epidemiologia positiva para doença de Chagas, deve-se considerar esta possibilidade etiológica e incluí-la no diagnóstico diferencial com a doença coronariana.

O emprego de técnicas radioisotópicas adquire relevo especial em pacientes com doenças pulmonares crônicas e com anormalidades da conformação torácica, nos quais a realização de estudo ecocardiográfico pode estar dificultada ou mesmo impossibilitada.

Realizando análise comparativa entre estes dois métodos propedêuticos, ARREAZA *et al.* (1983) consideram que a ecocardiografia bidimensional e o estudo cintilográfico se complementam, sendo que o primeiro parece possibilitar detecção mais precoce da lesão apical, enquanto o segundo aparenta fornecer informações mais confiáveis e reproduzíveis com relação à função ventricular. Ressalta-se que a cintilografia radioisotópica permite o estudo morfofuncional de ambos os ventrículos.

A cardiologia nuclear compreende, assim, métodos propedêuticos não-invasivos de fácil realização, que fornecem informações valiosas para a avaliação, diagnóstico e tratamento de pacientes chagásicos. O seu emprego criterioso, como o das demais técnicas não-invasivas aqui estudadas, deve ser considerado no diagnóstico complementar de casos selecionados em que se buscam informações mais precisas sobre a morfologia e função cardíacas, porém não constituindo substituto para as técnicas tradicionais de diagnóstico cardiológico.

Referências Bibliográficas

- ACQUATELLA H., SCHILLER N.B., 1988. Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis. *Journal of American Society of Echocardiography*, 1: 60-68.
- ACQUATELLA H., SCHILLER N.B., PUIGBÓ J.J., GIORDANO H., SUÁREZ J.A., CASAL H., ARREAZA N., VALECILLOS R., HIRSCHHAUT E.M., 1980. Mode M and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation*, 62: 787-799.
- ALMEIDA E.A., CAMARGO L.F.M., LOPES M.A.S., NETO P.C., SALEMI V.M.C., LIBERMANN A., CARVALHAL S.S., 1986. Prolapso da valva mitral em chagásicos crônicos. Estudo ecocardiográfico. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 47: 207-210.
- ALMEIDA E.A., SALEMI V.M.C., CASTRO NETO P, ROCHA M.O.C., MARTIN C.F., MACEDO G.G., CARVALHAL S.S., 1987. Avaliação de pacientes na forma crônica da doença de Chagas pelo teste de esforço. Análise de 77 casos submetidos a cicloergometria. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 20 (suppl 2): 16.
- ALMEIDA J.W., SHIKANAI YASUDA M.A., AMATO NETO V., CASTILHO E.A. & BARRETTO A.C., 1982. Estudo da forma indeterminada da doença de Chagas através da eletrocardiografia dinâmica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 24: 222-228.
- AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS., 1990. Ambulatory eletrocardiographic (Holter) monitoring. *Annals of Internacional Medicine*, 113: 77-79.
- ANASTASIOU-NANA M.I., MENLOVE R.L., NANAS J.N. & MASON J.W., 1991. Spontaneous variability of ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*, 122: 1007-1015.
- ARREAZA N., PUIGBÓ J.J., ACQUATELLA H., CASAL H., GIORDANO H., VALECILLOS R., MENDOZA J., PÉREZ J.F., HIRSCHHANT E., COMBELLAS J., 1983. Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy, *Journal of Nuclear Medicine*, 24: 563-567.

- ARTEAGA-FERNANDES E, PEREIRA-BARRETO AC, IANNI BM., 1989. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 52: 189-92.
- BAYÉS DE LUNA A., NAVARRO F.O. & GRIMA J.R.S., 1982. *Eletrocardiografia de Holter. Enfoque prático*. Barcelona. Científico-Médica, 187p.
- CASTRO R., KUSCHNIR E., SGAMMINI H., 1988. Evaluación de la performance cardíaca y perfusión miocárdica con radiotrazadores en la cardiopatia chagásica crónica. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 17: 226-231.
- CHAITMAN, B. Exercise stress testing. IN: BRAUNWALD E., 1992. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 4ª ed. W. B. Saunders Company, p. 161-179.
- COMBELLAS I., PUIGBÓ J.J., ACQUATELLA H., TORTOLEDO F., GOMES J.R., 1985. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas heart disease. *British Heart Journal*, 53: 298-309.
- DAUD W., 1989. A ecocardiografia na cardiopatia chagásica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22 (2): 44-45.
- DETRANO R., FROELICHER V.F., 1988. Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 31: 173-204.
- DIMARCO J.P. & PHILBRICK J.T., 1990. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Annals of Internacional Medicine*, 113: 53-68.
- DUARTE G.M., 1988. *Ergometria. As bases da reabilitação cardiovascular*. 1ª ed. Rio de Janeiro. Editora Cultura Médica Ltda., 456p.
- ELLESTAD M.H., 1980. *Prova de esforço*. 2ª ed. Rio de Janeiro. Editora Cultura Médica Ltda., 326p.
- FARIA C.A.F., 1985. *Ergometria na avaliação clínica da doença de Chagas crônica*. IN: CANÇADO JR & CHUSTER M. *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas.
- FEINGEMBAUN H., 1994. *Echocardiography*. 5th Ed. Lea & Febiguer.
- FOLLAND E.D., PARISI A.F., MOYNIHAN P.F., JONES D.R., FELDMAN C.L., TOW DE., 1979. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echo-cardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*, 60: 760-766.
- FRIEDMAN A.A., ARMELIN E., LEME L.E.G., FAINTUCH J.J., GANSUL R.C., DIAMENT J., SERRO-AZUL L.G. Desempenho ventricular na doença de Chagas. Relações ecocardiográficas na miocardiopatia com distúrbio dromótopo e na fase pré-clínica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 36: 23-27, 1981.
- FROELICHER V.F., 1987. *Exercise and the heart. Clinical concepts*. 2ª ed. Year Book Medical Publishers, 508p.
- GALLO JR L., MARIN NETO J.A., MANÇO J.C., RASSI A., AMORIM D.S., 1975. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology*, 147: 147-162.
- GRUPI C.J., SOSA E.A., CARVALHO J.F., ANTONELLI R.H., BELLOTTI G. & PILEGGI F., 1991. Variabilidade espontânea da extra-sístolia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 56: 445-450.

- GUERRA H.A.C., 1988. Factores pronósticos en la evolución de la cardiopatía chagásica crónica. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 17: 247-250.
- HAGAR J.M., RAHIMTOOLA S.H., 1991. Chagas' heart disease in the United States. *New England Journal of Medicine*, 325: 763-768.
- KNOEBEL S.B., CRAWFORD M.H., DUNN M.I., FISCH C., FORRESTER J.S., HUTTER Jr. AM, KENNEDY HL, LUX R.L. & SHEFFIELD T., 1990. Guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Ambulatory Electrocardiography). *Circulation*, 79: 206-215.
- KUSCHNIR E., SGAMINI H., CASTRO R., EVEQUOZ C., LEDESMA R., BRUNETTO., 1985. J. Perfil hemodinámico de la cardiopatía chagásica crónica: valoración por angiografía radioisotópica. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 14: 205-213.
- MACIEL B.C., ALMEIDA FILHO O.C., SCHIMIDT A., MARIN-NETO J.A., 1994. Função ventricular na doença de Chagas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado São Paulo*, 4: 144-151.
- MARIN-NETO J.A., MARZULLO P., MARCASSA C., GALLO JR. L., MACIEL B.C., BELLINA R., L'ABBATE A., 1992. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *American Journal of Cardiology*, 69: 780-784.
- MARINS V.N., FLORES A.P., SEIXAS T.N., FAGUNDES J.C., OSTROWSKY M., MARTINS A.M. & FRANCO P.R.S., 1982. Eletrocardiografia dinâmica em chagásicos na forma indeterminada ou sem cardiopatía aparente. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 39: 303-307.
- MARTINS L.R.F., THOM A.F., 1982. Cardiologia Nuclear. II. Diagnóstico da Insuficiência Coronária Crônica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 39: 111-120.
- MOLINA A., CARRASCO H., MILANÉS J., MOLINA C., PACHECO J.A., FUENMAYOR A., 1981. La prueba de esfuerzo en la miocardiopatía chagásica crónica. Su valor en el diagnóstico precoz. El comportamiento de las arritmias ventriculares y los trastornos de conducción al ejercicio en las fases más avanzadas de la enfermedad. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 36: 95-100.
- MORGANROTH J., MICHELSON E.L., HOROWITZ L.N., JOSEPHSON M.E., PEARLMAN A.S. & DUNKMAN W.B., 1978. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopy frequency. *Circulation*, 58: 408-414.
- PEREIRA BARRETO A.C., IANNI B.M., 1994. A forma indeterminada da moléstia de Chagas: Conceito e implicações médico-legais. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 4: 129-132.
- PEREIRA BARRETO A.C., SERRO AZUL L.G., MADY C., IANNI B.M., VIANNA C.B., BELLOTI G., PILLEGGI F., 1990. Forma indeterminada da doença de Chagas. Uma doença polimórfica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 55: 347-353.
- PODRID P.J., GRABOYS J.B., LAMPERT T.S., BLATT C., 1987. Exercise stress testing for exposure of arrhythmias. *Circulation*, 75 (suppl 3): 60-65.
- PRATT C.M., FRANCIS M., EATON T. & PACIFICO A., 1988. Ambulatory electrocardiographic recordings: the holter monitor. *Current Problems Cardiology*, 13: 517-586.
- RASSI A., LORGA A.M., RASSI S.G., 1985. Diagnóstico e tratamento das arritmias na cardiopatía chagásica crónica. IN: CANÇADO JR & CHUSTER M. Cardiopatía Chagásica. Belo Horizonte. Fundação Carlos Chagas, p. 276-288.

RASSI Jr. A., RASSI A.G., RASSI S.G., RASSI JR. L. & RASSI A., 1991. Frequência e grau da extra-sístolia ventricular a eletrocardiografia dinâmica (sistema holter de 24 horas) na doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 57 (supl.C):C-134.

RASSI Jr. A., RASSI A.G., RASSI S.G., RASSI JR. L, COUGHLIN C.M, CRAWFORD MH & RASSI A., 1993. Variabilidade espontânea da arritmia ventricular ao holter e ao teste ergométrico na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivo Brasileiro Cardiol.*, 61 (Supl.II):II-28.

SAAD E.A., ABRAÃO C., 1985. *Estudo hemodinâmico e angiográfico*. In: CANÇADO, J.R.; CHUSTER, M.(ed) Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas.

SCHLANT R.C., BLOMQVIST C.G., BRANDEBURG R., ELLESTAD MH *et al.*, 1986. Guidelines for exercise testing. *Journal American College of Cardiology*, 8: 725-738.

SOBRAL SOUZA A.C., MARIN-NETO J.A., MACIEL B.C., JUNIOR L.C., AMORIN D.S., MARTINS L.E.B., 1988. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 50: 293-299.

THOM AF, MARTINS L.R.F., 1982. Cardiologia Nuclear. I - Conceitos Fundamentais *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 39: 53-58.

VAZ-TOSTES V.T., 1993. *Correlação entre parâmetros clínicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos medidos pela ergometria e fração de ejeção de repouso avaliada pela ecocardiografia Modo M em pacientes com cardiopatia chagásica crônica*. Tese (Mestrado). Belo Horizonte, Minas Gerais. Faculdade de Medicina da UFMG.

*Adib Domingos Jatene**Roberto Costa**Marcelo Biscegli Jatene*

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Tratamento das Bradiarritmias. 2.1.Modos de Estimulação Cardíaca Artificial. 2.2.Estimulação Cardíaca Provisória. 2.3.Estimulação Cardíaca Permanente. 2.3.1.Implante de marcapasso epi-miocárdico permanente. 2.3.2.Implante de marcapasso endocárdico permanente. 2.3.3.Análise das medidas elétricas intra-operatórias. 2.4.Cuidados com o portador de marcapasso artificial. 3.Tratamento da Taquicardia e da Fibrilação Ventricular. 3.1.Ressecção Cirúrgica sob Mapeamento Dirigido. 3.2.Implante de Dispositivos Automáticos. 3.2.1 Técnica de implante. 3.2.2.Resultados. 4.Tratamento da Disfunção Ventricular. 4.1.Aneurismectomia. 4.2.Cardiomioplastia Dinâmica. 4.3.Transplante Cardíaco.

1. Introdução

Intervenções cirúrgicas têm contribuído para o tratamento da cardiopatia chagásica, atuando em dois aspectos distintos da doença: no controle de arritmias e na melhora da função ventricular.

Nas bradiarritmias, através do implante de marcapassos artificiais, foram obtidos os resultados mais homogêneos, com melhora expressiva da sobrevida e remissão dos sintomas relacionados à arritmia. Nestes casos, a estimulação cardíaca artificial permanente tem sido o tratamento de eleição.

Nas taquiarritmias, entretanto, o tratamento farmacológico constitui a base fundamental, havendo várias modalidades de abordagem cirúrgica como alternativas para os pacientes nos quais exista refratariedade ou intolerância aos medicamentos. Uma das abordagens é a ressecção cirúrgica propriamente dita, que visa a remover ou isolar áreas miocárdicas envolvidas com a gênese ou manutenção da arritmia. Outra, é o implante de dispositivos automáticos que têm por objetivo interromper arritmias através da estimulação elétrica de baixa energia (marcapasso anti-taquicárdico), cardioversão ou desfibrilação.

Obtém-se a melhora da função ventricular mediante três abordagens distintas, dependendo do tipo de disfunção: a ressecção cirúrgica, empregada principalmente em aneurismas; a cardiomioplastia dinâmica, que emprega músculo esquelético no auxílio à contração; e o transplante cardíaco. Em casos de dilatação difusa, a ressecção com remodelagem ventricular foi proposta recentemente, sem resultados a longo prazo.

2. Tratamento das Bradiarritmias

Distúrbios da formação ou da condução do ritmo cardíaco podem provocar episódios de bradicardia permanente ou reversível. No caso específico da cardiopa-

tia chagásica, o bloqueio atrioventricular avançado tem sido a principal causa de implante de marcapasso e ocorre, mais comumente, por degeneração difusa do sistema de condução, apresentando caráter irreversível, embora muitas vezes de aparecimento intermitente. Situações reversíveis, entretanto, podem ocorrer frequentemente por intoxicação medicamentosa, como o uso de digitálicos, anti-arrítmicos ou beta-bloqueadores. Dependendo da região anatômica onde ocorra a disfunção do sistema excito-condutor do coração, existe a possibilidade de haver episódios de bradicardia associados a sintomas de baixo débito cerebral, tais como síncope, pré-síncope ou tonturas, ou mesmo insuficiência cardíaca congestiva e até a morte súbita do paciente.

Nessas situações, o tratamento mais eficiente para a bradicardia é o implante de marcapasso, podendo-se utilizar a estimulação cardíaca artificial provisória nos distúrbios reversíveis ou emergenciais e implante de marcapasso permanente nos transtornos irreversíveis.

2.1. Modos de Estimulação Cardíaca Artificial

O estágio atual da estimulação cardíaca artificial tem permitido aos profissionais de saúde contar com pequenos equipamentos implantáveis de alta confiabilidade, de longa duração, com larga programabilidade e, principalmente, com capacidade de reconstituir totalmente o ritmo cardíaco dos enfermos, propiciando o restabelecimento do sincronismo atrioventricular nos pacientes portadores de bloqueios da condução atrioventricular e o ajuste da frequência cardíaca quando existe disfunção do nó sinusal. Neste último caso, o marcapasso pode utilizar informações como a movimentação corporal, a frequência respiratória, a temperatura sanguínea ou a impedância torácica, dentre outros, para inferir a frequência cardíaca de que o paciente necessita.

Os marcapassos atuais têm a capacidade de estimular e sentir os batimentos cardíacos próprios do paciente, podendo ser construídos com a capacidade de comandar apenas uma cavidade cardíaca (átrios ou ventrículos, dependendo do distúrbio do ritmo), ou duas câmaras seqüencialmente no caso de marcapassos atrioventriculares. A escolha do tipo de marcapasso leva em consideração um conjunto de fatores como: a idade e o estado geral do paciente, o estado funcional dos átrios, a função ventricular e a irrigação coronária.

2.2. Estimulação Cardíaca Provisória

A estimulação cardíaca artificial provisória é utilizada em casos de emergência ou distúrbios reversíveis do ritmo cardíaco.

Estimulação trans-cutânea: Nos casos de emergência tem-se utilizado modernamente a estimulação cardíaca trans-cutânea, que, através do uso de dois elétrodos de grande superfície, apostos, um na região pré-esternal, e outro na região dorsal, permite que se estimule o coração de maneira não invasiva. Como para estimular o coração através da parede torácica é necessária uma corrente elétrica relativamente elevada, freqüentemente ocorre estimulação muscular esquelética, principalmente dos

músculos peitorais, que é tolerada por alguns pacientes, embora em outros exija sedação.

Estimulação trans-venosa: Nos transtornos reversíveis, como intoxicações medicamentosas, infarto agudo do miocárdio ou distúrbios hidro-eletrolíticos, a melhor opção para a estimulação temporária é o uso de elétrodos bipolares trans-venosos, ligados a um gerador de pulso externo. Esse tipo de estimulação traz como principal vantagem o fato de ser absolutamente indolor, por utilizar os dois pólos de estimulação (positivo e negativo) no interior do coração. Embora em muitos serviços, onde não existe a estimulação trans-cutânea, seja considerada erroneamente como opção para terapia de emergência face às complicações que podem advir da sua realização intempestiva, esse tipo de procedimento deve ser realizado sempre por profissionais capacitados e sob condições ideais: ambiente cirúrgico dotado de radioscopia.

A instalação do cabo-elétrodo bipolar, que habitualmente mede quatro, cinco ou seis French de diâmetro, é feita através de um acesso venoso obtido por dissecação de veia no braço direito ou esquerdo, ou por punção trans-cutânea de veia subclávia, jugular interna ou femoral, com o auxílio de um introdutor de cateter ou agulha grossa. Com o acesso venoso estabelecido e sob visão radioscópica, o cabo-elétrodo é dirigido menos freqüentemente ao átrio direito (nos casos de disfunções sinusais isoladas) e, mais comumente, à ponta do ventrículo direito, tomando-se o cuidado de dirigir sua ponta através das trabéculas musculares para obter boa estabilidade. Em seguida fixa-se o cabo-elétrodo à pele, como um cateter venoso qualquer, e conecta-se ao gerador de pulsos. Considera-se que o elétrodo tem boas condições de estimulação quando existe comando do marcapasso com menos de 1 Volt.

As complicações mais comumente observadas são o pneumotórax e o hemotórax (nos casos de acesso venoso por punção), o desposicionamento do cabo-elétrodo e a perfuração miocárdica, com ou sem tamponamento cardíaco. Processos infecciosos cutâneos pouco importantes estão freqüentemente associados ao mau cuidado do cateter, podendo ocorrer casos de endocardite bacteriana, estes últimos em geral relacionados à contaminação no ato do implante.

Quando realizada em condições ideais, esse tipo de estimulação pode ser mantida por períodos superiores a um mês.

Estimulação epi-miocárdica temporária: Este método tem sido empregado unicamente em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca a céu aberto, nos quais transtornos do ritmo cardíaco, permanentes ou reversíveis, podem ocorrer pelo manuseio das regiões vizinhas ao sistema de condução. Utiliza fios condutores de pequeno diâmetro que têm uma de suas extremidades implantada diretamente no miocárdio e a outra exteriorizada através da pele para ser conectada ao gerador externo durante o período pós-operatório imediato e, posteriormente, removidos por tração.

2.3. Estimulação Cardíaca Permanente

O estabelecimento da estimulação cardíaca artificial permanente é obtido pelo implante no organismo humano de dois componentes básicos do marcapasso: o gerador de pulsos e um ou dois cabos-elétrodos.

Os geradores de pulsos atuais constam de uma bateria de lítio com capacidade para ser utilizada entre cinco a dez anos em média, ligada a um circuito eletrônico com larga capacidade de programação (promovida externamente por comunicação de rádio-frequência entre o sistema implantado e programadores externos) e que permite ainda o envio de informações em tempo real sobre o estado da bateria, a integridade dos cabos-elérodos, as condições da interface eletrodo-miocárdio e a análise do ritmo cardíaco espontâneo do paciente. Esses componentes ficam encapsulados em uma carcaça de titânio hermeticamente lacrada. Pesam entre 20 e 30 gramas.

Os cabos-elérodos são constituídos de condutor elétrico multi-filamentar (NP-35), com comprimento suficiente para conectar o gerador de pulsos ao coração, revestidos de isolante elétrico inerte ao organismo (silicone ou poliuretana) que tem em uma de suas extremidades o eletrodo de platina ou carbono que irá estimular o coração e, na outra, um conector para ser adaptado ao gerador de pulsos. Medem geralmente entre 35 e 60 cm de extensão e 1 a 2 mm de diâmetro.

2.3.1. Implante de marcapasso epi-miocárdico permanente

Esse tipo de abordagem, que permite a instalação do cabo-eléto do na superfície externa do coração e que requer anestesia geral, está sendo progressivamente abandonado devido à maior simplicidade dos implantes endocavitários. Conta, entretanto, com indicações precisas, como na ausência de acesso venoso e quando da existência de cardiopatia associada que permita a passagem de sangue venoso para as cavidades esquerdas do coração, situação em que trombos formados junto ao eletrodo poderiam ser ejetados como êmbolos para território sistêmico.

Duas abordagens principais têm sido utilizadas: a toracotomia ântero-lateral esquerda e o acesso sub-xifóide.

O acesso por toracotomia esquerda, em geral com 10 a 15 cm de extensão, permite fácil acesso tanto ao ventrículo direito quanto ao ventrículo esquerdo. Nesse tipo de implante estão sendo utilizados eletrodos com ponta em forma de saca-rolhas, que são parafusados ao miocárdio, preferencialmente do ventrículo esquerdo que é mais espesso.

O acesso sub-xifóide é obtido por incisão longitudinal mediana de aproximadamente 10 cm, iniciando-se no apêndice xifóide, em direção à cicatriz umbilical, e interessando pele, tecido celular subcutâneo e aponeurose dos músculos abdominais. Rebatendo-se o peritônio caudalmente, realiza-se incisão em cruz no pericárdio que permite a exposição das faces anterior e diafragmática do ventrículo direito. A técnica de implante do eletrodo é a mesma utilizada para o acesso por toracotomia.

Após a conexão do cabo-eléto do ao gerador de pulsos, este pode ser implantado em loja subcutânea ou sub-muscular, dependendo da espessura do tecido celular subcutâneo. Quando se utiliza toracotomia, temos preferido loja sub-muscular na região sub-mamária homolateral. No acesso sub-xifóide costumamos implantar o gerador em loja subcutânea no hipocôndrio esquerdo, com o objetivo de evitar a contaminação do marcapasso em casos de apendicite ou colecistopatia agudas.

2.3.2. Implante de marcapasso endocárdico permanente

Atualmente, mais de 95% dos implantes de marcapassos definitivos realizados no mundo são transvenosos. A idade avançada da maioria dos pacientes associada à benignidade desse procedimento, que dispensa anestesia geral ou abertura de cavidades, justificam tal preferência. Outra vantagem é o fácil acesso que a mesma abordagem permite ao átrio direito e ao ventrículo direito. Considera-se que, presentemente, mais de 50% dos implantes de marcapasso permanente realizados em serviços especializados, são atrioventriculares.

Tanto o acesso venoso quanto a confecção da loja do gerador utilizam a mesma incisão transversa – de aproximadamente quatro a seis centímetros – na região infra-clavicular ou longitudinal sobre o sulco delto-peitoral, realizando-se a loja do gerador habitualmente sobre o músculo peitoral maior. O acesso venoso em pacientes adultos é realizado habitualmente por dissecação da veia cefálica (no sulco delto-peitoral) ou punção da veia sub-clávia. Menos freqüentemente pode-se utilizar, com incisão independente, a dissecação da veia jugular externa ou punção jugular interna.

Implante do eletrodo atrial: Para o implante atrial são utilizados comumente eletrodos com ponta em forma de saca-rolha, o que permite a fixação em qualquer região atrial direita. Pode-se, entretanto, optar pelo uso de eletrodos que exibem “barbas” em sua extremidade e com o formato de um “J”, que obrigam o cirurgião a fixá-lo na aurícula direita, única região atrial que apresenta trabéculas exuberantes. Após a boa fixação do eletrodo à parede atrial, sempre sob visão por radioscopia, o cabo-eletrodo é fixado à musculatura peitoral, ou cervical, para evitar seu desposicionamento por tração indevida.

Implante do eletrodo ventricular: No ventrículo direito, face à grande quantidade de trabéculas musculares dessa câmara cardíaca, utiliza-se habitualmente cabos-eletrodo retos, com fixação por “barbas” fixados com o auxílio da radioscopia à parede diafragmática ou à ponta do ventrículo direito. Em casos de corações muito dilatados, com extensas áreas de fibrose endocárdica e poucas trabéculas, pode-se optar por cabos com fixação do tipo saca-rolha. Da mesma forma que os cabos atriais, os ventriculares também devem ser fixados junto ao acesso venoso para evitar a tração indevida.

2.3.3. Análise das medidas elétricas intra-operatórias

Uma vez implantado um cabo-eletrodo, independentemente da via de acesso utilizada, câmara cardíaca ou tipo de fixação, deve-se proceder à análise das medidas do limiar de excitabilidade, da resistência elétrica do sistema e da captação do sinal intra-cavitário espontâneo.

O limiar de excitabilidade é a menor energia que consegue estimular o coração. O ideal é a obtenção de valores menores que 0,7 Volt desde que se fixe a duração do pulso elétrico em 0,5 mili-segundos.

Os valores da resistência elétrica obtida devem oscilar de 400 a 1000 Ohms, o que permitirá drenagem ideal de corrente elétrica permitindo maior longevidade da bateria e ausência de estimulação muscular esquelética ou diafragmática.

O potencial elétrico espontâneo ideal para que o gerador de pulsos reconheça adequadamente o ritmo cardíaco próprio do paciente, deve ser maior que 1,5 mV para a câmara atrial e maior que 4,0 mV para a ventricular.

Após a conexão do cabo, ou dos cabos, ao gerador de pulsos, o excesso de fio deve ser posicionado sob o gerador, e este fixado ao músculo peitoral, longe da linha de sutura, que se deve realizar com mais de um plano.

2.4. Cuidados com o portador de marcapasso artificial

As principais e mais graves complicações a que o portador de marcapasso está sujeito, relacionam-se diretamente ao procedimento de implante. Hemotórax, pneumotórax e perfuração miocárdica, com ou sem tamponamento, devem ser sempre pesquisados. Desposicionamento do cabo-elétrodo é observado geralmente nas primeiras 48 horas após o implante, período em que se recomenda a permanência do paciente hospitalizado. Entretanto, é recomendável solicitar-se repouso relativo no primeiro mês após o implante, a partir de quando o cabo-elétrodo raramente se desloca.

Processos infecciosos devem ser sempre suspeitados quando ocorre febre. As principais portas de entrada são a contaminação direta no ato operatório, a necrose da pele, com ulceração crônica por mau posicionamento do gerador, e a via hematogênica por processo infeccioso à distância. O tratamento da complicação infecciosa é, quase sempre, a remoção do sistema.

Problemas relacionados aos componentes do marcapasso são pouco frequentes e têm sido relatados entre dois a cinco por cento dos casos. A avaliação eletrônica do marcapasso, entretanto, é procedimento obrigatório a cada três ou seis meses, dependendo do tipo de aparelho e do ritmo cardíaco basal apresentado pelo paciente.

3. Tratamento da Taquicardia e da Fibrilação Ventricular

O tratamento de eleição das formas crônicas da taquicardia da cardiopatia chagásica tem sido o farmacológico, que protege ou alivia os sintomas da grande maioria dos enfermos. No caso específico dos pacientes portadores de taquicardia ventricular sustentada, entretanto, frente à grande mortalidade que este tipo de arritmia provoca, vem a ser consenso que o tratamento somente é seguro, e efetivamente aumenta a sobrevida, quando a não indução da arritmia é verificada pela extra-estimulação programada, ou seja, tratamento medicamentoso dirigido pelo estudo eletrofisiológico. Em pacientes para os quais não é possível identificar um medicamento que propicie proteção efetiva, algumas opções cirúrgicas estão disponíveis e, quando racionalmente indicadas, permitem assegurar sobrevida semelhante ao tratamento medicamentoso dirigido. O tratamento cirúrgico está indicado também nos sobreviventes de quadros de fibrilação ventricular sem causa reversível associada.

3.1. Ressecção Cirúrgica sob Mapeamento Dirigido

O tratamento cirúrgico propriamente dito é a única modalidade terapêutica que consegue efetivamente erradicar a arritmia. Esse objetivo é conseguido pela eliminação do foco arritmogênico ou por seu isolamento do restante do músculo cardíaco. O caráter difuso da doença miocárdica, entretanto, não permite ao cirurgião identificar macroscopicamente a região cardíaca envolvida no processo. A identificação do foco vem sendo obtida através de um procedimento dirigido a tórax aberto, conhecido como mapeamento. Este consiste em induzir, com estímulos elétricos artificiais, a taquicardia do paciente e, com o auxílio de eletrodos justapostos à superfície epicárdica ou endocárdica, identificar a região cardíaca onde se origina. Uma das regiões freqüentemente envolvidas na gênese da arritmia é a interpapilar do ventrículo esquerdo, e mesmo no caso de pacientes portadores de aneurismas apicais, freqüentemente não há relação entre o aneurisma e a gênese da arritmia.

Uma vez identificada a região responsável pela taquicardia, quatro formas de abordagem podem ser utilizadas isolada ou associadamente: a aneurismectomia, a ressecção endocárdica, a miotomia circular e a crio-ablação.

Aneurismectomia: Quando o processo arritmogênico relaciona-se à presença de um aneurisma apical, a ressecção é a melhor opção. Os tipos de reconstrução ventricular serão abordados no capítulo sobre melhora da função ventricular.

Ressecção endocárdica: Quando a arritmia está referida à presença de fibrose endocárdica, a retirada da fibrose com a preservação do músculo viável subjacente tem sido procedimento de grande valia. A abordagem dessa região é feita habitualmente por uma ventriculotomia – poupando-se artérias coronárias importantes – que é fechada com sutura lábio a lábio, habitualmente com pontos apoiados em tiras de feltro de teflon.

Miotomia circular: Esta abordagem, embora apresente excelentes resultados quanto ao tratamento da arritmia, está sendo progressivamente abandonada por causar piora acentuada da função ventricular. É utilizada principalmente em casos em que a alteração é difusa, não havendo fibrose endocárdica nítida ou aneurisma, e consiste em realizar incisão em forma de círculo, interessando toda a espessura do miocárdio, seguida de sutura simples da incisão. O resultado é o isolamento da região arritmogênica do restante do miocárdio.

Crio-ablação: A crio-coagulação do tecido miocárdico envolvido com a arritmia tem sido obtida com a utilização de nitrogênio líquido, que transmite temperatura de até 70 graus Celsius negativos. Essa abordagem é utilizada habitualmente em regiões nobres, não passíveis de ressecção, como músculos papilares e anéis valvares.

3.2. Implante de Dispositivos Automáticos

O tratamento elétrico automático da taquicardia ventricular recorrente refratária e da fibrilação ventricular, iniciado em 1980 pelo implante de desfibriladores automáticos, vem ganhando rapidamente lugar de destaque pelo grande avanço tecnológico que recebeu nos últimos anos. Baseia-se atualmente no implante de um único dispositivo eletrônico que reconhece automaticamente o tipo de arritmia que o paciente

apresenta e aplica a melhor forma de estimulação para interrompê-la. Pode realizar quatro operações básicas: estimulação anti-bradicárdica, estimulação anti-taquicárdica de baixa energia, cardioversão e desfibrilação.

Estimulação anti-bradicárdica: Consiste no mesmo tipo de estimulação discutida no item II deste capítulo e torna-se útil em pacientes que apresentem bradicardia associada à taquicardia ou que manifestem frequência cardíaca baixa após uma desfibrilação.

Estimulação anti-taquicárdica de baixa energia: Esta modalidade terapêutica baseia-se no fato de que uma taquicardia ventricular recorrente é provocada por um circuito elétrico chamado de reentrada, ou seja, existe um substrato anatômico que, ao ocorrer uma extra-sístole, espontânea ou provocada, inicia o processo da taquicardia. Da mesma forma, entretanto, uma extra-sístole, espontânea ou provocada pode também interromper a arritmia. Dessa forma, após reconhecer que o paciente apresenta uma taquicardia ventricular, o aparelho emite uma seqüência de estímulos de até 10 Volt, provocando extra-sístoles ventriculares, que interromperão a taquicardia.

Cardioversão: Em situação de taquicardia muito acelerada em que a extra-estimulação não consegue a interrupção do processo, o aparelho pode utilizar choques de energia maior, da ordem de até 2 Joules, de forma sincronizada, para interromper a arritmia.

Desfibrilação: No caso de ocorrer processo de fibrilação ventricular espontânea ou pelo agravamento de uma taquicardia ventricular após extra-estimulação ou cardioversão, o aparelho pode disparar um ou mais choques, com energia variando de 2 a 30 Joules, com o objetivo de desfibrilar o coração. Como essa quantidade de energia provoca grande contração muscular esquelética associada, é fundamental que o paciente tenha perdido a consciência antes que o choque seja liberado; portanto, habitualmente, há um intervalo de cerca de 10 a 15 segundos entre o início da fibrilação e a desfibrilação.

3.2.1. Técnica de implante

Inicialmente, a implantação de um desfibrilador automático tornava necessária a colocação de um par de elétrodos comuns de marcapasso para detecção da arritmia e pelo menos uma pá de desfibrilação na superfície epicárdica. Com essa finalidade, três tipos de incisões foram empregadas: toracotomia longitudinal com esternotomia mediana, toracotomia ântero-lateral esquerda ou incisão sub-xifóide.

Atualmente, com o desenvolvimento tecnológico, passou-se a utilizar sistemas totalmente trans-venosos, sendo o(s) cabo(s)-elétrodo implantado(s) por punção da veia subclávia ou dissecação da veia cefálica, de maneira semelhante a um marcapasso definitivo.

Os geradores de pulso, inicialmente implantados na parede abdominal face às grandes dimensões (pesando cerca de 200 gramas), estão passando atualmente por grande redução de volume e começam a ser implantados na região peitoral.

A programação do sistema, do mesmo modo que um marcapasso artificial, é feita externamente, por telemetria, e também contam com a transmissão de dados diagnósticos.

3.2.2. Resultados

Embora a experiência com implante de dispositivos automáticos na doença de Chagas seja ainda reduzida, os resultados são muito animadores. O aumento significativo da sobrevida identificado nos mais de 50 mil pacientes não-chagásicos já tratados por esse método, em que tem sido obtida ausência de morte súbita cardíaca em 90 a 97% dos pacientes após cinco anos de seguimento, está sendo verificado também na população chagásica. A insuficiência cardíaca congestiva secundária à má função ventricular que freqüentemente acompanha essas arritmias, mostra-se como a principal causa de morte.

As principais complicações identificadas têm sido as psicossociais, sendo relatado temor à ocorrência do choque, pensamentos sobre a morte e estados de depressão.

4. Tratamento da Disfunção Ventricular

Nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva grave (em repouso ou pequenos esforços) refratária ao tratamento medicamentoso, o tratamento cirúrgico pode representar auxílio valioso. Três tipos distintos de tratamento com resultados conhecidos têm sido utilizados e podem ser racionalmente indicados, dependendo do problema apresentado pelo paciente: a aneurismectomia, a cardiomioplastia dinâmica e o transplante cardíaco.

4.1. Aneurismectomia

A presença de aneurisma chagásico esquerdo é ocorrência freqüente em pacientes portadores de Doença de Chagas, podendo ser encontrado em até 86% dos casos. Apesar do aneurisma chagásico exibir diferente etiologia, fisiopatologia e aspecto morfológico quando comparado aos aneurismas de origem isquêmica, a indicação e o tratamento cirúrgico mostram aspectos coincidentes. A ocorrência de sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares ou fenômenos tromboembólicos são fatores para indicação cirúrgica, desde que fique evidente a relação desses sintomas com a presença do aneurisma e não com miocardite chagásica difusa em fase avançada.

O tratamento cirúrgico segue conceitos descritos por Jatene, segundo os quais se procura reconstruir a cavidade ventricular, devolvendo-lhe a geometria e função mais próximas do normal. Nos casos de pequenos aneurismas apicais (em dedo de luva ou saculares), sua correção consta da ressecção da zona aneurismática seguida de sutura, com reconstituição da cavidade; nestes casos ocorre pouca distorção da geometria ventricular e a simples sutura é suficiente para realizar a ventriculorrafia. Nos casos de aneurismas saculares maiores, com presença de movimento paradoxal da zona aneurismática com roubo de débito e conseqüente insuficiência cardíaca, recomenda-se observar rigorosa seqüência cirúrgica para obtenção de bom resultado cirúrgico.

Dessa forma considera-se de suma importância: 1. delimitação do aneurisma antes da abertura do coração; 2. após realização da ventriculotomia, observar a presença de trombos, que devem ser retirados cuidadosamente para evitar embolias; 3. decisão sobre a área a ser excluída, com o coração batendo; 4. eliminação das áreas discinéticas de movimento paradoxal, através de plicaturas sucessivas sobre tais áreas ou com colocação de remendos rígidos (pericárdio bovino), reforçando o local e dando apoio ao restante da musculatura para obtenção de contração eficiente; 5. reconstrução propriamente dita da geometria da cavidade, com fechamento do ventrículo esquerdo por sutura direta contínua ou com pontos separados apoiados em barras de Teflon; o uso de remendo pode ser opção para o fechamento da ventriculotomia.

4.2. Cardiomioplastia Dinâmica

A utilização de um músculo esquelético envolvendo o coração, contraindo-se sincronicamente com o miocárdio através de marcapasso artificial, representa boa opção terapêutica no tratamento das miocardiopatias dilatadas de diferentes etiologias. Sob o ponto de vista técnico, a cardiomioplastia dinâmica consta de uma operação realizada sem o emprego de circulação extra-corpórea, através de duas incisões cirúrgicas separadas, sendo a primeira uma incisão lateral, com liberação do músculo grande dorsal esquerdo e transposição do mesmo para dentro da caixa torácica, preservando-se o pedículo vaso nervoso; por uma esternotomia mediana, o músculo é posicionado de modo a envolver a superfície ventricular e fixado ao miocárdio por pontos separados; conecta-se o músculo e o miocárdio a um marcapasso artificial que vai gerar impulsos simultâneos, iniciados cerca de duas semanas após a operação.

Em pacientes portadores de disfunção ventricular por miocardiopatia chagásica difusa, o emprego da cardiomioplastia dinâmica pode ser opção terapêutica, embora os resultados imediatos e tardios sejam inferiores aos casos de miocardiopatia dilatada idiopática. Em um grupo de 112 pacientes (13 chagásicos), operados entre julho 87 e junho 94, avaliando-se os resultados tardios em 1 ano de pós-operatório, observa-se sobrevida de 86,1% nos casos de miocardiopatia dilatada contra 40% nos chagásicos; em 5 anos, os valores caem para 49,8% e 9,5%, respectivamente. Além disso, nos pacientes chagásicos, morte súbita foi responsável por 50% dos óbitos tardios. Dessa forma, a tendência atual vem a ser contra-indicar a cardiomioplastia dinâmica em pacientes chagásicos, reservando-lhes outras formas de tratamento.

4.3. Transplante Cardíaco

Nos casos de insuficiência cardíaca terminal com dilatação difusa, a modalidade terapêutica que obtém resultados comprovadamente positivos continua sendo o transplante cardíaco.

A modalidade empregada usualmente é o transplante ortotópico, que visa substituir o coração nativo pelo coração transplantado em seu próprio leito.

O acompanhamento dos 55 pacientes tem demonstrado mortalidade hospitalar de 14,5% e sobrevida total de 58,2% após seguimento que varia de 30 dias a 9 anos.

As principais causas de óbito têm sido infecção, rejeição, falência do enxerto e desenvolvimento de tumores. Dentre as complicações relacionadas à terapêutica imunossupressora para a prevenção ou controle das crises de rejeição, verifica-se a reativação da doença de Chagas em 40% dos pacientes.

Referências Bibliográficas

COSTA, R; MOREIRA, LFP; RATI, M; SCALABRINI, A; STOLF, NAG; JATENE, AD., 1985. Hemodynamic effects of atrial synchronous ventricular inhibited pacing in patients with Chaga's cardiomyopathy. In: *PEREZ-GOMES, F. ed. Cardiac pacing; electrophysiology; tachyarrhythmias. Madrid, Editorial Grouz, p. 513-518.*

JATENE AD., 1985. Left ventricular aneurysmectomy. Ressection or reconstruction. *Journal Thorac Cardiovasc. Surge* 89: 331.

MARTINELLI Fº, M; COSTA, R; YASBEK, P; SOSA, EA; BELLOTTI, G; PILEGGI, F., 1986. DDD X VVI stimulation in patients with chonic Chaga's disease. A comparative study though ergoespirometry and echocardiography. *Clin. Prog. Electrophysiol. Pacing, 4(suppl.): 54.*

MARTINELLI Fº, M; COSTA, R; MOREIRA, LFP; MAGLIO, C; LEE, JH; SCANAVACA, M; SOSA, EA; BELLOTTI, G; PILEGGI, F. 1987. Arrhythmias associated with atrioventricular stimulation in chronic Chaga's disease. *PACE, 10(3-II), 712.*

MOREIRA, LFP; STOLF, NAG; BRAILE, DM; JATENE, AD., 1994. Dynamic Cardiomyoplasty in South America. *Presented at The Third Internacional Conference on Circulatory Support Devices for Severe Cardiac Failure, Pittsburg, PA.*

STOLF, NAG; FIORELLI, AI; BUFFOLO, E; PORCIUNCULA, P; MORAES, CR; SILVA, JP; WANDERLEY, J; MENDONÇA, JT; FIGUEIROA, CS; DINKURJSEN, J; DOBRIONSKYJ, A; JATENE, AD., 1995. Heart Transplantation in Chaga's disease cardiomyopathy. *A multi-Institutional study. International Society for Heart and Lung Transplantation, San Francisco, CA .*

WANDERLEY NETO, J; TORRES, LDF; ELIAS, DO; SILVA, ST; GAMA, HC; FARIAS, M; DOURADO, GO; CAVALCANTE, CC; WISZOMIRSKY, AB; MENDONÇA, JT., 1992. Aneurisma Chagásico do Ventrículo Esquerdo: Aspectos Cirúrgicos em 29 casos. *Revista Brasileira Cir. Cardiovasc., 7 (3): 180-185.*

DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: FATOR IMPORTANTE NA PATOGÊNESE E NA HISTÓRIA NATURAL DA MOLÉSTIA

Reinaldo B. Bestetti

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. Alterações Funcionais do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. 2.1. Disautonomia Parassimpática. 2.1.1. Teste da Atropina. 2.1.2. Manobra de Valsalva. 2.1.3. Exercício Físico Aeróbico. 2.1.4. Análise Espectral da Frequência Cardíaca. 2.2. Disautonomia Simpática. 2.2.1. Manobra De Valsalva. 2.2.2. Alterações Passivas na Postura Corporal. 2.2.3. Análise Espectral da Frequência Cardíaca. 2.2.4. Dosagem Plasmática de Noradrenalina. 3. Alterações Morfológicas do Sistema Nervoso Autônomo na doença de Chagas. 3.1. Lesão Parassimpática. 3.2. Lesão Simpática. 4. Conseqüências das Lesões Autônômicas.

1. Introdução

O comprometimento do Sistema Nervoso Autônomo é uma das características marcantes da Cardiopatia Chagásica Crônica. As lesões do Sistema Nervoso Autônomo ocorrem ao nível dos corpos celulares intracardíacos e dos plexos cervico-torácicos, levando à despopulação neuronal. Ainda que o mecanismo não tenha sido totalmente elucidado, existem fortes evidências de que fenômenos autoimunes estejam implicados na mediação da lesão neuronal na fase crônica da moléstia (IRIBEIRO DOS SANTOS *et al.*, 1980; GEA *et al.*, 1993). Ao que parece, a intensidade da despopulação neuronal encontrada na Cardiopatia Chagásica Crônica não é detectada em nenhuma outra cardiopatia. Embora com diferentes níveis de gravidade, o envolvimento do Sistema Nervoso Autônomo tem sido observado universalmente em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. A desnervação autonômica poderia ter importância no entendimento da patogênese, assim como na história natural da Cardiopatia Chagásica Crônica.

O significado da despopulação neuronal na patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica é ainda controverso. Com base na intensidade da despopulação neuronal intracardíaca, semelhante ao que acontecia no tubo digestivo, Koberle aventou em 1959 a possibilidade de que a destruição parassimpática, levando a possível estado de hiperatividade simpática intracardíaca, desempenhasse papel fundamental na gênese da Cardiopatia Chagásica Crônica. Contudo, estudos subseqüentes realizados por outros autores não visualizaram importante destruição neuronal nos estágios precoces da cardiopatia, assim como não evidenciaram correlação entre a intensidade da destruição neuronal e a gravidade da cardiopatia (LOPES *et al.*, 1983).

Do ponto de vista clínico, o significado da destruição neuronal é também obscuro. As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica não são diretamente vinculadas às lesões neuronais, e, ao

contrário do que se observa em outras cardiopatias, o significado prognóstico da disfunção neuronal é desconhecido. Contudo, vale ressaltar que a disfunção autonômica poderia contribuir para o aparecimento de arritmias malignas e provocar a morte súbita.

Esta revisão tem por objetivo resumir as informações referentes ao envolvimento do Sistema Nervoso Autônomo, quer do ponto de vista morfológico, quer do ponto de vista funcional, na tentativa de contribuir para o melhor entendimento do significado da desnervação autonômica na Cardiopatia Chagásica Crônica.

2. Alterações Funcionais do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica

Vários são os métodos de avaliação funcional do Sistema Nervoso Autônomo intracardíaco. Relatam-se aqui aqueles que têm sido empregados mais frequentemente, principalmente os utilizados em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica que vivem em diferentes regiões do Continente Americano, a fim de demonstrar a universalidade do envolvimento autonômico na doença de Chagas.

2.1. Disautonomia Parassimpática

2.1.1. Teste da Atropina

Em 1922, no artigo clássico que caracteriza a Cardiopatia Chagásica Crônica, Chagas e Villela (1992) chamaram a atenção para o fato de que, em muitos pacientes, não ocorria o efeito cronotrópico positivo habitualmente induzido pela administração endovenosa de atropina. O estudo sistematizado dos efeitos da atropina em pacientes chagásicos foi feito, em nosso meio, somente em 1968 por Amorim e colaboradores. Estes autores estudaram 10 pacientes chagásicos (5 sem cardiopatia e 5 com cardiopatia), que não mostravam sinais de Insuficiência Cardíaca Congestiva à época da realização da investigação. Administrou-se sulfato de atropina, 0.25mg/min durante 8 minutos. A exemplo do que se verificou nos controles, a administração de atropina elevou a frequência cardíaca dos pacientes chagásicos sem cardiopatia, porém 4 dentre os 5 pacientes cardiopatas não apresentaram alterações significativas na frequência cardíaca após a administração da droga. Amorim *et al.* (1970) também estudaram os efeitos da atropina em pacientes com Endomiocardiofibrose e Cardiomiopatia Dilatada. Ao contrário do que ocorreu em pacientes chagásicos, a administração de atropina elevou a frequência cardíaca nos pacientes portadores das últimas cardiopatias, sugerindo a ocorrência de lesão parassimpática apenas na Cardiopatia Chagásica Crônica. Mais recentemente, Davila *et al.* (1988) utilizaram o teste da atropina em pacientes venezuelanos com Cardiopatia Chagásica Crônica. Tais autores observaram que a resposta da frequência cardíaca à injeção de atropina era normal em pacientes que apresentavam alterações segmentares da contratilidade miocárdica, porém anormal naqueles que tinham evidências de dano miocárdico difuso. Mais ainda, Davila *et al.* verificaram que a incapacidade de elevação da frequência cardíaca era tanto maior quanto mais alto fosse o grau de disfunção mio-

cardíaca. Assim, o teste da atropina parece ser útil para detectar disfunção parassimpática em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica.

2.1.2. Manobra de Valsalva

Este teste consiste basicamente na avaliação da resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica ao esforço da expiração forçada contra a glote fechada durante 20 segundos. Em condições normais, nota-se aumento na frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial sistêmica durante a fase final do esforço expiratório; após o término súbito desse esforço, nota-se aumento da pressão arterial, em níveis maiores do que os observados nas condições basais, e diminuição abrupta da frequência cardíaca, esses últimos fenômenos mediados pelo Sistema Nervoso Parassimpático.

Manço *et al.* (1969) foram os primeiros pesquisadores a usar esta técnica na avaliação do Sistema Nervoso Parassimpático em pacientes chagásicos. Estudaram, em nosso meio, 8 pacientes sem história de Insuficiência Cardíaca prévia, porém com evidências eletrocardiográficas e/ou radiológicas de cardiopatia; 4 deram resposta anormal à administração de atropina. Manço *et al.* verificaram que, nos pacientes com resposta anormal ao teste da atropina, não houve bradicardia reflexa após o término súbito da expiração forçada, o que sugere desnervação parassimpática.

Investigação semelhante foi realizada por Caeiro *et al.* (1978), que estudaram 24 pacientes argentinos com Cardiopatia Chagásica Crônica, 8 deles com Insuficiência Cardíaca ou cardiomegalia detectada no raio X de tórax, e 16 deles apenas com alterações eletrocardiográficas. Avaliaram as variações da frequência cardíaca durante as diversas fases da manobra de Valsalva. Observaram alterações na frequência cardíaca semelhantes àquelas descritas por Manço *et al.* (1969) durante a fase descompressiva nos grupos de pacientes chagásicos, embora mais acentuadas naqueles com sinais de Insuficiência Cardíaca ou cardiomegalia. Anormalidades na manobra de Valsalva indicativas de disfunção parassimpática foram também observadas em pacientes venezuelanos por Fuenmayor *et al.* (1988), principalmente naqueles com importante disfunção miocárdica.

Em conjunto, os dados disponíveis na literatura obtidos com a manobra de Valsalva mostram que a disfunção parassimpática ocorre universalmente em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica, provavelmente naqueles que se apresentam nos estágios mais avançados da moléstia.

2.1.3. Exercício Físico Aeróbico

O Sistema Nervoso Autônomo pode ser funcionalmente avaliado pelas modificações da frequência cardíaca durante o exercício físico aeróbico. As divisões Simpática e Parassimpática contribuem para o aumento da frequência cardíaca durante o exercício; na fase inicial (primeiros 10 segundos), o aumento da frequência cardíaca depende da integridade do tônus vagal, enquanto que a elevação da frequência cardíaca em estágios mais avançados do exercício são dependentes da estimulação simpática.

Gallo Jr. e associados (1975) submeteram 28 pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica ao exercício físico aeróbico, observando que, comparados aos controles, os pacientes chagásicos tiveram menor incremento na frequência cardíaca durante o exercício do que o esperado. Verificaram que a dificuldade na elevação da pressão arterial acontecia preferencialmente com níveis baixos de exercício, não havendo dificuldade no aumento da frequência cardíaca com níveis altos de atividade física. Mais ainda, descobriram que essas alterações ocorriam nos pacientes chagásicos que também apresentavam anormalidades no teste da atropina e na manobra de Valsalva. Concluíram, então, que a incapacidade de elevação da pressão arterial com níveis leves de exercício físico aeróbico era indício de disfunção parassimpática.

Subseqüentemente, Gallo Jr. *et al.* (1987) avaliaram 14 pacientes chagásicos crônicos empregando bicicleta ergométrica com carga de exercício escalonada; cada etapa do exercício tinha a duração de 4 minutos, e os intervalos entre as cargas tinham que ser suficientes para os valores retornarem àqueles das condições basais. Dessa forma, puderam avaliar adequadamente o incremento da frequência cardíaca durante os 10 primeiros segundos do exercício, que depende basicamente da retirada do tônus vagal. É importante salientar que 7 dos pacientes chagásicos estavam na forma indeterminada e 7 mostravam alterações eletrocardiográficas; todos os pacientes, entretanto, apresentavam função sistólica normal ao ecocardiograma. Comparados aos controles, os pacientes na forma indeterminada não passaram por alterações no incremento da frequência cardíaca; entretanto, os pacientes cardiopatas tiveram menor incremento na frequência cardíaca. Os dados de Gallo Jr. *et al.* são importantes, pois, comparados aos outros estudos de avaliação parassimpática, são os primeiros a comprovar a existência de disfunção parassimpática em pacientes chagásicos sem disfunção sistólica do músculo cardíaco.

2.1.4. Análise Espectral da Frequência Cardíaca

Este método é atualmente o mais indicado para a avaliação do Sistema Nervoso Autônomo do coração. Ao contrário dos outros métodos, que aferem a função autonômica em curto espaço de tempo, este método permite a investigação da função autonômica durante longos períodos, em condições naturais de vida do indivíduo. Além disso, a análise espectral da frequência cardíaca permite a avaliação simultânea dos sistemas Simpático e Parassimpático sob diferentes circunstâncias biológicas.

De forma simplista, pode-se dizer que a análise espectral da frequência cardíaca é feita com base no fato de que o batimento cardíaco normal não é totalmente regular, apresentando variabilidade batimento a batimento na dependência de oscilações fisiológicas diversas, tais como luminosidade, temperatura, estado de vigília etc.

A análise dos intervalos entre batimentos é feita com base no sistema Holter de 24 horas, e a variabilidade obtida entre os batimentos cardíacos é analisada em função do tempo, posteriormente submetida a análise matemática complexa, obtendo-se o espectro, em Hertz, dessas frequências. Com base nos valores obtidos, pode-se ter idéia da atividade simpática e parassimpática cardíacas (PAGANI *et al.*, 1986; STEIN *et al.*, 1994).

Guzetti *et al.* (1991) estudaram 19 pacientes chagásicos argentinos (7 na forma indeterminada, 12 com cardiopatia crônica) sem evidências de cardiomegalia ao raio X de tórax ou sinais clínicos de Insuficiência Cardíaca prévia. Em condições basais, não houve diferença nos parâmetros de avaliação autonômica entre chagásicos e controles. Entretanto, quando os pacientes assumiram a posição ereta durante 15 minutos, o componente espectral da frequência cardíaca relacionado ao Sistema Parassimpático, que virtualmente desapareceu nos controles, praticamente não se alterou nos pacientes chagásicos, sugerindo disfunção parassimpática nos estágios precoces da Cardiopatia Chagásica Crônica também em pacientes argentinos.

Estudo semelhante foi realizado por Loyo *et al.* (1994), na Venezuela, que avaliaram a função autonômica em 23 pacientes chagásicos na forma indeterminada, todos com ecocardiograma normal. Comparados aos controles, os pacientes chagásicos mostraram alterações no funcionamento do Sistema Parassimpático, revelando definitivamente o envolvimento parassimpático na ausência de disfunção contrátil do miocárdio.

2.2. Disautonomia Simpática

2.2.1. Manobra de Valsalva

Durante a fase de sustentação da expiração forçada na manobra de Valsalva ocorre aumento na frequência cardíaca, fenômeno que é mediado pelo Sistema Nervoso Simpático. Em pacientes brasileiros e venezuelanos não se observou nenhuma alteração no componente simpático. Entretanto, no estudo de Caeiro *et al.* (1978) realizado na Argentina, os autores verificaram que os pacientes chagásicos, com ou sem evidências de Insuficiência Cardíaca, apresentaram menor incremento na frequência cardíaca que os controles na fase compressiva da manobra de Valsalva, indicativa de disfunção simpática.

2.2.2. Alterações Passivas na Postura Corporal

Quando o indivíduo assume a posição ereta, há represamento de sangue nos vasos sangüíneos dos membros inferiores, levando à diminuição do retorno venoso, culminando em decréscimo das pressões de enchimento ventriculares e do débito cardíaco e, conseqüentemente, da pressão arterial sistêmica. Ocorre, então, ativação dos pressoreceptores carotídeos e do arco aórtico, que, provocando liberação de norepinephrina das terminações simpáticas, induz o aparecimento de taquicardia e elevação da pressão arterial diastólica. Portanto, essas alterações dependem da integridade do Sistema Nervoso Simpático.

Em 1975, Marin-Neto *et al.* estudaram 16 pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica, submetidos passivamente à postura ereta por 10 minutos. Em relação aos indivíduos controles, os pacientes chagásicos apresentaram menor elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica.

Palmero *et al.* (1980), na Argentina, estudaram 34 pacientes chagásicos; 10 deles estavam na forma indeterminada, enquanto que os restantes mostravam altera-

ções eletrocardiográficas, porém sem evidências de Insuficiência Cardíaca. Os pacientes assumiram a posição ereta passivamente. Palmero *et al.* observaram que os pacientes chagásicos, inclusive aqueles na forma indeterminada, apresentaram menores incrementos na pressão arterial diastólica que os controles, não havendo, entretanto, diferença com relação às elevações de frequência cardíaca.

Assim, as provas de reflexo postural sugerem comprometimento do Sistema Nervoso Simpático tanto em pacientes brasileiros como em argentinos.

2.2.3. Análise Espectral da Frequência Cardíaca

No estudo já referido de Guzetti *et al.* (1991), além das alterações parassimpáticas, observaram-se também alterações no Sistema Nervoso Simpático. Assumindo a posição ereta passivamente, os pacientes chagásicos não apresentaram aumento no componente simpático da análise espectral da frequência cardíaca, ao contrário do que se verificou nos controles.

2.2.4. Dosagem Plasmática de Noradrenalina

Os níveis plasmáticos de noradrenalina podem ser considerados um índice de atividade do Sistema Nervoso Simpático, pois são dependentes do derramamento de noradrenalina das terminações nervosas adrenérgicas para o plasma (HASKING *et al.*, 1986). Nos casos de disfunção ventricular sistólica assintomática ou de Insuficiência Cardíaca Congestiva descompensada, os barorreceptores carotídeos inibem o reflexo inibitório central, o que resulta em hiperatividade adrenérgica, com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina (DUNLAP & THAMES, 1992). O aumento no "turnover" miocárdico, entretanto, provoca diminuição dos níveis miocárdicos de noradrenalina.

Os estudos envolvendo a mensuração plasmática de noradrenalina mostram resultados conflitantes. Nós estudamos (BESTETTI *et al.*, 1995) 16 pacientes chagásicos com Insuficiência Cardíaca grave (fração de ejeção do ventrículo esquerdo = 0.28) que, comparados aos pacientes não chagásicos em Insuficiência Cardíaca de gravidade semelhante, não revelaram diferenças nos níveis plasmáticos de noradrenalina, tanto em nível periférico, quanto ao nível do seio coronário, local onde os níveis de noradrenalina refletem a atividade simpática intracardíaca. Davila *et al.* (1995), na Venezuela, determinaram os níveis de noradrenalina plasmática em 36 pacientes chagásicos, 10 deles assintomáticos. Observaram que os níveis plasmáticos de noradrenalina foram semelhantes em controles e em chagásicos assintomáticos, porém elevados nos pacientes com Insuficiência Cardíaca que apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Os resultados destes trabalhos apontam para a preservação, ainda que parcial, da atividade simpática na Cardiopatia Chagásica Crônica e estão de acordo com os estudos de Correa-Araujo *et al.* (1991), que notaram níveis diminuídos de noradrenalina miocárdica em pacientes chagásicos com Insuficiência Cardíaca.

Iosa *et al.* (1989), contudo, tiveram resultados diferentes. Estudaram 10 pacientes chagásicos na forma indeterminada, 12 com alterações eletrocardiográficas, porém sem sinais de disfunção miocárdica, e 8 pacientes com Insuficiência Cardíaca grave.

Comparados aos pacientes não chagásicos com Insuficiência Cardíaca, os pacientes chagásicos com Insuficiência Cardíaca tiveram níveis menores de noradrenalina, que eram semelhantes aos níveis obtidos nos indivíduos controles (sem Insuficiência Cardíaca). Iosa *et al.* atribuíram seus achados à disfunção simpática subjacente. É possível que diferenças nos métodos utilizados na mensuração de noradrenalina (cromatografia líquida de alta pressão em nosso estudo e no de Davila *et al.*, radioimunoensaio no trabalho de Iosa *et al.*), assim como razões étnicas e geográficas, possam explicar a discrepância dos resultados.

A tabela 1 resume os achados dos estudos funcionais anteriormente apresentados.

Tabela 1

Alterações na função autonômica, de acordo com o método empregado, em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica.

MÉTODO	PARASSIMPÁTICA	SIMPÁTICA
1. Atropina	Sim	Não
2. Valsalva	Sim	Sim
3. Exercício Aeróbico	Sim	Não
4. Reflexos Posturais	Não	Sim
5. Análise Espectral da Frequência Cardíaca	Sim	Sim
6. Dosagem de Noradrenalina Plasmática	Não	Sim

3. Alterações Morfológicas do Sistema Nervoso Autônomo na doença de Chagas

3.1. Lesão Parassimpática

Em 1959, Koberle demonstrou pela primeira vez a notável diminuição do número de neurônios intracardíacos em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Estudou 30 pacientes chagásicos e 5 controles e mostrou que o número de neurônios contados nos gânglios dispostos na faixa intercaval era, em média, 4523 nos controles e 1175 nos chagásicos. Vários outros estudos, sumariados por Oliveira (1985), demonstram despopulação neuronal em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Embora a desnervação parassimpática possa ocorrer em várias cardiopatias, a intensidade com que é encontrada na Cardiopatia Chagásica Crônica é marcadamente maior do que a observada em outras (OLIVEIRA, 1985).

É importante salientar que, do ponto de vista morfológico, as lesões parassimpáticas são detectadas também nos estágios precoces da cardiopatia. Tal assertiva deriva do estudo de Lopes e Tafuri (1983), os quais analisaram os corações de pacientes chagásicos que tiveram morte súbita (n=15) ou violenta (n=15). Embora empregassem técnica menos eficaz que a descrita por Koberle (1959), estes autores notaram despopulação neuronal em 26% dos pacientes que tiveram morte violenta e em 33% dos pacientes que morreram subitamente.

Recentemente, Ramos *et al.* encontraram alterações morfológicas nos gânglios nervosos localizados no tronco aorto-pulmonar, que têm atividade parassimpática, em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Em animais de experimentação, também se pode observar lesões ganglionares no estágio crônico da infecção (MANÇO *et al.*, 1969; RAMIREZ *et al.*, 1994; JUNQUEIRA *et al.*, 1992). No elegante estudo realizado por Junqueira Jr. *et al.* (1992), demonstrou-se correlação entre disfunção parassimpática, detectada por resposta anormal à injeção de fenilefrina, e lesões ganglionares visualizadas microscopicamente.

3.2. Lesão Simpática

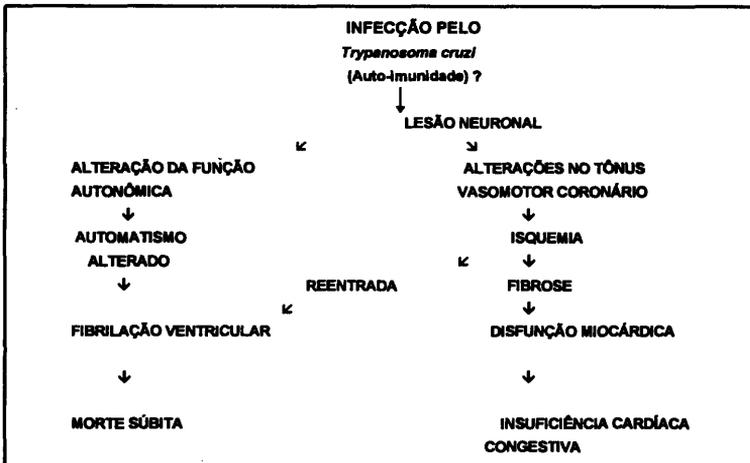
Ao contrário do Sistema Nervoso Parassimpático, que tem sido extensivamente estudado, dá-se pouca atenção ao Sistema Nervoso Simpático. Um dos poucos trabalhos que procurou sistematicamente avaliar a inervação simpática foi realizado por Alcântara, em 1959. Este autor procedeu à contagem sistematizada dos neurônios existentes nos gânglios cérvico-torácicos de 20 pacientes chagásicos crônicos, mas as características da cardiopatia infelizmente não foram referidas pelo autor. Os pacientes chagásicos apresentaram 479.251 células, em média, enquanto que os controles 758.551, evidenciando uma desnervação de 36.8%.

Assim, ao que parece, ocorre também desnervação simpática na Cardiopatia Chagásica Crônica.

4. Conseqüências das Lesões Autonômicas

Mais do que mera peculiaridade, as lesões neuronais podem ter sérias conseqüências na história natural da Cardiopatia Chagásica Crônica (Figura 1).

Figura 1
O papel da lesão neuronal na patogênese e na história natural da Cardiopatia Chagásica Crônica.



Da análise do conjunto de dados previamente apresentados, parece agora claro que a disfunção autonômica pode ser detectada, na dependência da metodologia utilizada, em estágios precoces da Cardiopatia Chagásica Crônica, inclusive na forma indeterminada da moléstia (CAEIRO *et al.*, 1978; LOYO *et al.*, 1994). Assim, a suposição de que a lesão parassimpática seria conseqüência da dilatação miocárdica, aventada por Davila (1989), carece de respaldo científico.

Também não pode ser aceita em sua plenitude a idéia de Koberle (1959), atribuindo à desnervação parassimpática papel exclusivo na patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica em conseqüência de hiperatividade simpática. Embora a destruição experimental isolada do Sistema Nervoso Parassimpático produza lesões semelhantes às observadas na Cardiopatia Chagásica Crônica (WONG *et al.*, 1992), e a administração de isoproterenol induza o aparecimento de alterações eletrocardiográficas e morfológicas semelhantes às detectadas na Cardiopatia Chagásica Crônica (BESTETTI *et al.*, 1987), fatos que poderiam apoiar a idéia de Koberle, outras evidências científicas vão contra a suposição de que a desnervação parassimpática conduzindo à hiperatividade simpática seja o fator causal exclusivo:

- 1) a presença de alterações simpáticas na forma indeterminada (CAEIRO *et al.*, 1978) e na cardiopatia crônica manifesta (GUZZETTI *et al.*, 1991; PALMERO *et al.*, 1980), seja no aspecto funcional, seja no aspecto morfológico (29);
- 2) o fato de que os níveis de noradrenalina no seio coronário de pacientes chagásicos com Insuficiência Cardíaca não são maiores do que aqueles verificados em pacientes não chagásicos (BESTETTI *et al.*, 1995), excluindo, assim, possível hiperatividade simpática;
- 3) a aparente raridade da presença de graves alterações neuronais na ausência de lesões miocárdicas inflamatórias.

Se, por um lado, a lesão parassimpática é, ao que parece, incapaz de provocar a hiperatividade simpática, não se pode negar que a mesma possa ter papel primordial na patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica. Subjacente à lesão neuronal está a depleção dos níveis miocárdicos de acetilcolina (FIGUEREDO *et al.*, 1989). Alterações nos níveis de acetilcolina poderiam levar a alterações no tônus vasomotor do leito coronário. De fato, Torres *et al.* (1995) recentemente demonstraram resposta anormal constritora das artérias coronárias em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Assim, cronicamente, alterações no tônus vasomotor poderiam levar a alterações perfusionais ao nível miocárdico (ROSSI, 1990), exteriorizada por lesões miocitóticas e, posteriormente, fibrose reparativa (ROSSI & BESTETTI, 1995). Isso poderia explicar os efeitos benéficos da administração de metoprolol (BESTETTI *et al.*, 1990) e verapamil (MORRIS *et al.*, 1989) na história natural da Cardiopatia Chagásica experimental. Assim, embora a hiperatividade simpática decorrente da destruição parassimpática não tenha sido comprovada, o simples fato da presença da lesão parassimpática poderia, por si só, ter importante papel na patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica.

Outro aspecto importante que precisa ser enfatizado diz respeito à potencial associação entre o distúrbio autonômico e a morte súbita. Apenas um estudo prospectivo (BESTETTI *et al.*) procurou detectar preditores clínicos independentes de morte súbita em pacientes chagásicos. No estudo por nós realizado, observou-se associação entre dilatação do ventrículo esquerdo e aneurisma da ponta com morte súbita. Sabe-se que em casos de dilatação ventricular, mesmo na ausência de franca Insuficiência Cardíaca, ocorre redução do tônus vagal e conseqüente diminuição do limiar de fibrilação ventricular (TUININGA *et al.*, 1994). É, portanto, razoável a suposição de que a associação de lesão funcional e lesão anatômica (ao nível cardíaco ou extracardíaco) possa facilitar ainda mais o aparecimento de arritmia ventricular maligna no contexto da Cardiopatia Chagásica Crônica. Isso poderia estar de acordo com os achados de Lopes *et al.* (1993) que, ao contrário do que se nota em outras cardiopatias, verificaram que os episódios de morte súbita em pacientes chagásicos ocorrem preferencialmente no período vespertino, geralmente após o trabalho braçal, ocasião em que deveria ocorrer aumento do tônus vagal.

O tratamento da lesão neuronal talvez seja possível no futuro. Iosa *et al.* (1991) administraram uma mistura de gangliosídeos, drogas que aumentam a proliferação axonal de neurônios lesados, a pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Observaram efeito benéfico com relação à normalização de reflexos autonômicos anormais e na diminuição do número de arritmias ventriculares, atribuindo seus achados à normalização da função neuronal simpática. Experimentalmente, estas drogas têm-se mostrado úteis na diminuição da taxa de mortalidade na fase aguda da infecção (LUJAN *et al.*, 1993; BESTETTI *et al.*, 1995). Lamentavelmente, os gangliosídeos têm sido associados a doenças degenerativas do Sistema Nervoso Periférico, embora uma relação causal não tenha sido ainda documentada. Certamente, isso limitará o uso destas drogas em pacientes chagásicos. De qualquer forma, deve-se registrar o fato de que drogas que interferem na modulação autonômica podem vir a ser úteis no tratamento da moléstia que, até agora, não tem tratamento eficaz.

Em conclusão é possível afirmar que a lesão neuronal é universal na Cardiopatia Chagásica Crônica, sendo a lesão simpática mais freqüentemente encontrada em pacientes argentinos. Os dados disponíveis até agora sugerem importância central da desnervação na patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica e possível interferência na história natural da moléstia. Estudos em modelos experimentais e em humanos mostram que a tentativa de restauração da função autonômica pode alterar favoravelmente o curso clínico da cardiopatia. Conseqüentemente, espera-se que tentativas terapêuticas realizáveis no futuro contemplem o fenômeno da desnervação.

Referências Bibliográficas

- ALCÂNTARA F.G., 1970. Desnervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervico-torácicos na moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 16:159-77.
- AMORIM D.S., GODOY R.A., MANÇO J.C., TANAKA A., GALLO JR. L., 1968. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas'disease. *Circulation*. 38: 289-94.
- AMORIM D.S., CHAMBERS R.J., BECK W., SOMERS K., MANÇO J.C., GALLO JR. L., 1970. Comparative observation of the impairment of autonomic responses in chronic Chagas'heart disease and in african myocardiopathies. *Cardiology*. 55:321-32.
- BESTETTI R.B., RAMOS C.P., FIGUEREDO-SILVA J., SALES-NETO V.N., OLIVEIRA J.S.M., 1987. Ability of the electrocardiogram to detect myocardial lesions in isoproterenol induced rat cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 21: 916-21.
- BESTETTI R.B., SALES-NETO V.N., PINTO L.Z., SOARES E.G., MUCCILLO G., OLIVEIRA J.S.M., 1990. Effects of long term metoprolol administration on the electrocardiogram of rats infected with *T.cruzi*. *Cardiovasc Res*, 24:521-7.
- BESTETTI R.B., OLIVEIRA J.S.M., COUTINHO-NETTO J., PINTO L.Z., 1995. Beneficial effects of gangliosides on the natural history of acute chagasic myocarditis in rats. *Cardiovasc Pathol*, 4: 203-6.
- BESTETTI R.B., COUTINHO-NETTO J., STAIBANO L., PINTO L.Z., MUCCILLO G., OLIVEIRA J.S.M., 1995. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas'disease. *Cardiology*, 86; 202-6.
- BESTETTI R.B., DALBÒ C.M.R., ARRUDA C.A., CORREIA-FILHO D., FREITAS OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas'disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* (in press).
- CAEIRO T., IOSA D., BAS J, PALMERO H., 1978. *Respuesta a la prueba de Valsalva en pacientes con enfermedad de Chagas*. Medicina (B Aires); 38:767.
- CHAGAS C., VILLELA E., 1922. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 14: 3-54.
- CORREA-ARAÚJO R., OLIVEIRA J.S.M., CRUZ A.R., 1991. Cardiac levels of norepinephrine, dopamine, serotonin and histamine in Chagas'disease. *Int J Cardiol* ; 31: 329-36.
- DAVILA D.F., DONIS J.H., NAVAS M., FUENMAYOR A.J., TORRES A., GOTTEBERG C., 1988. Response of heart rate to atropine and left ventricular function in Chagas'heart disease. *Int J Cardiologia*. 21:143-52.
- DAVILA D.F., ROSSELL R.O., DONIS J.H., 1989. Cardiac parasympathetic abnormalities: cause or consequence of Chagas'heart disease? *Parasitol Today*, 5:327-9.
- DAVILA D.F., BELLABARBA G., HERNANDEZ L., CALMON G., TORRES A., DONIS J.H., BARBOZA J.S., LEMORVAN C., GONZALES J.G., 1995. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas'heart disease. *Int J Cardiologia*. 52:145-51.
- DUNLAP M.E.D., THAMES M.D., 1992. Control of sympathetic nervous activity by vagal mechanoreflexes is blunted in heart failure. *Circulation*; 86:1929-34.

- FIGUÊREDO-SILVA J., COUTINHO-NETTO J., BESTETTI R.B., OLIVEIRA J.S.M., 1989. [3H] acetylcholine release from rat atria in chronic chagasic cardiopathy. *Braz J Med Biol Res*; 22: 737-40.
- FUENMAYOR A.J., RODRIGUEZ L., TORRES A., DONIS J., NAVAS M., FUENMAYOR A.M., DAVILA D., 1988. Valsalva maneuver: a test of functional state of cardiac innervation in chagasic myocarditis. *Int J Cardiol*. 18:351-6.
- GALLO JR L., MARIN-NETO J.A., MANÇO J.C., RASSI A., AMORIM D.S., 1975. Abnormal heart rate response during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology*. 60: 147-62.
- GALLO JR L., MORELO-FILHO J., MACIEL B.C., MARIN-NETO J.A., MARTINS L.E.B., LIMA-FILHO E.C., 1987. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovasc. Res*. 21: 922-7.
- GEA S., ORDONEZ P., CERBAN F., IOSA D., CHIZZOLINI C., VOTTERO-CIMA E., 1993. Chagas' disease cardioneuropathy: association of anti-*Trypanosoma cruzi* and anti-sciatic nerve antibodies. *Am J Trop Med Hyg*. 49; 581-8.
- GUZZETTI S., IOSA D., PECIS M., BONURA L., PROSDOCIMI M., MALLIANI A., 1991. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *American Heart Journal*. 121:1727-34.
- HASKING G.J., ESLER M.D., JENNINGS G., BURTON D., JOHNS J.A., KORVER P.I., 1986. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 73:615-21.
- IOSA D., DEQUATTRO V., PING-LEE D., ELKAYAM U., PALMERO H. PLASMA, 1989. Norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *American Heart Journal*; 117: 882-7.
- IOSA D., MASSARI D.C., DORSEY F.C., 1991. Chagas' cardioneuropathy: effect of ganglioside treatment in chronic dysautonomic patients. A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study. *American Heart Journal*; 122: 775-85.
- JUNQUEIRA JR L.F., BERALDO P.S.S., CHAPADEIRO E., JESUS P.C., 1992. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res*; 26: 324-9.
- KOBERLE F., 1959. Cardiopathia parasympathicopriva. *Munc Med Wochenschr*. 101: 1308-18.
- LOPES E.R., TAFURI W.L., 1983. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 16: 206-12.
- LOPES E.R., CUNHA L.F.L.R., MODESTO SANTOS T.A., RESENDE A.V., JORGE B.H., SALOMÃO L.A., RODRIGUES R.T., 1993. Variações circadianas diárias e semanais na morte súbita na doença de Chagas. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*; 61: 345-8.
- LOYO J.G., PUIGBÓ J.J., PEREZ V., MOLEIRO F., BARROYETA R., BROWN I., RUGGIERO A., 1994. *Autonomic dysfunction evidenced by heart rate variability abnormalities in latent or indeterminate phase of Chagas' disease (abstract)*. JACC. 1A-880-47.
- LUJAN H.D., PAGLINI P., FRETES R., FERNANDEZ A., FIDELIO G.D., BRONIA D.H., 1993. Effect of gangliosides on *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Life Sci* ; 53: 69-73.
- MANÇO J.C., GALLO JR L., GODOY R.A., FERNANDES RG, AMORIM DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease: further studies. *Circulation*, 1969. 40: 879-85.

- MARIN-NETO J.A., GALLO JR L., MANÇO J.C., RASSI A., AMORIM D.S., 1975. Postural reflexes in chronic Chagas'heart disease. *Cardiology*. 60: 343-57.
- MORRIS S.A., WEISS L.M., FACTOR S., BILEZIKIAN J.P., TANOWITZ H., WITTNER M., 1989. Verapamil ameliorates clinical, pathologic and biochemical manifestations of experimental chagasic cardiomyopathy in mice. *JACC*; 14: 782-9.
- OLIVEIRA J.S.M., 1985. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas'cardiopathy. *American Heart Journal*; 110: 1092-8.
- PAGANI M., LOMBARDI F., GUZZETTI S., RIMOLDI O., FURLAN R., PIZZINELLI P., SANDRONE G., MALFATTO G., DELL'ORTO S., PICCALUGA E, TURIEL M., BASELLI G., CERUTTI S., MALLIANI A., 1986. Power Spectral Analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of symptho-vagal interaction in man and concious dog. *Circ Res.*, 59, 178-93.
- PALMERO H.A., CAEIRO T.F., IOSA D.J., 1980. Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochenschr*. 58: 1307-11.
- RAMIREZ LE, LAGES-SILVA E., SOARES JR J.M., CHAPADEIRO E., 1994. The hamster as experimental model in Chagas'disease: parasitological and histopathological studies in acute and chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection. *Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical*. 27: 163-9;
- RAMOS S.G., MATURRI L., ROSSI L., ROSSI M.A., 1996. Lesions of Mediastinal Paraganglia in Chronic Chagasic Cardiomyopathy: Casse of Sudden Death? *American Heart Journal*; 131: 417-20.
- RIBEIRO DOS SANTOS R., HUDSON L., 1980. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clin Exp Immunol*, ; 44: 349-54.
- STEIN P.K., BOSNER M.S., KLEIGER R.E., CONGER B.M., 1994. Heart variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart. J*. 127: 1376-81.
- ROSSI M.A., 1990. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas'disease. *American Heart Journal*; 120:233-6.
- ROSSI M.A, BESTETTI R.B., 1995. The challenge of chagasic cardiomyopathy. *Cardiology*; 86:1-7.
- TORRES F.W., ACQUATELLA H., CONDADO J.A., DINSMORE R., PALACIOS I.F., 1995. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas'heart disease. *American Heart Journal*; 129: 995-1001.
- TUININGA Y.S., VAN VELDHUISEN D.J., BROUWER J., HAAKSMA J., CRIJNS H.J.G.M., MAN IN'T VELD AJ, LIE K.I., 1994. Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implications of drug treatment. *Br Heart J*; 72: 509-13.
- WONG W.C., TAN C.K., SINGH M., YICK T.Y., 1992. Ultrastructural of murine cardiac ganglia in experimental Chagas'disease. *Histol Histopath*; 7: 371-8.

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2. Risco Cirúrgico. 3. Fatores indicativos de gravidade da Cardiopatia Chagásica. 4. Avaliação Pré-Operatória. 5. Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes Chagásicos. 6.Manuseio das Condições de Risco em Pacientes Chagásicos. 6.1. Doença do Nó Sinusal. 6.2. Taqui-Arritmias Supraventriculares. 6.3. Bloqueios Atrioventriculares e Fasciculares. 6.4. Arritmias Ventriculares Complexas. 6.5. Disfunção Contrátil do Miocárdio.

1. Introdução

Em áreas endêmicas da doença de Chagas, a avaliação do risco cirúrgico de pacientes chagásicos em cirurgias não cardíacas é problema frequente não apenas pela associação de diferentes patologias com a moléstia, mas também pela necessidade de tratamento cirúrgico das complicações digestivas inerentes à própria doença de Chagas.

Apesar da relevância econômico-social da estimativa do risco cirúrgico de pacientes chagásicos submetidos a cirurgias não cardíacas, pouca atenção tem sido dada a este assunto pela comunidade científica, de tal forma que a estimativa do risco cirúrgico de pacientes chagásicos vem sendo feita com base nas recomendações disponíveis para cardiopatas não chagásicos. Embora possa haver certa superposição de características clínico-morfológicas entre a Cardiopatia Chagásica Crônica e outras cardiomiopatias, não se pode deixar de levar em consideração as peculiaridades da Cardiopatia Chagásica Crônica, principalmente aquelas relacionadas à desnervação autonômica e à presença de bloqueios atrioventriculares e fasciculares capazes de provocar respostas diferentes ao trauma cirúrgico daquelas observadas em pacientes não chagásicos.

Este artigo tem por finalidade estabelecer diretrizes para o reconhecimento de pacientes chagásicos sob alto risco de apresentar complicações quando submetidos a cirurgias não cardíacas, assim como para o manuseio desses pacientes no sentido de evitar ou minimizar o aparecimento de tais complicações no período peri-operatório.

2. Risco Cirúrgico

O risco de complicações peri-operatórias em pacientes cardiopatas submetidos a cirurgia não cardíaca depende basicamente da urgência do procedimento, da duração do ato operatório, da região corporal a ser operada, do tipo de anestesia empregada no ato cirúrgico e, obviamente, da gravidade da cardiopatia subjacente (Goldman, 1992).

As cirurgias não cardíacas de urgência em pacientes cardiopatas revelam maior prevalência de complicações do que as cirurgias eletivas. As cirurgias realizadas em regiões periféricas (como prostatectomia, embolectomia etc.) têm prevalência de complicações maiores do que aquelas realizadas no tórax ou abdômen. Geralmente, cirurgias com duração maior que 5 horas apresentam número aumentado de complicações.

As cirurgias realizadas sob anestesia geral exibem maior índice de complicações do que aquelas conduzidas sob anestesia peridural. De fato, em estudo prospectivo, aleatório e controlado, Yeager *et al.* (1987) observaram que faleceram 4 dentre 25 pacientes submetidos a anestesia geral, mas nenhum de 28 pacientes submetidos a anestesia peridural ($p=0.04$), enquanto que 13 de 25 pacientes submetidos a anestesia geral e 4 de 28 pacientes submetidos a anestesia peridural desenvolveram Insuficiência Cardíaca ($p=0,007$).

Ao analisar o período peri-operatório de 1001 pacientes consecutivamente submetidos a cirurgia não cardíaca, Goldman *et al.* (1977) observaram que, em ordem decrescente de importância, a presença de Insuficiência Cardíaca, Infarto Agudo do Miocárdio (< 6 meses), extra-sístoles ventriculares ou supraventriculares, ritmo não-sinusal (idade > 70 anos) e a urgência do procedimento cirúrgico eram preditivos de complicações cirúrgicas. A estes fatores preditivos atribuíram pontos de acordo com o valor estatístico preditivo de cada variável (Tabela 1). Com base no total de pontos obtidos, dividiram os pacientes em classes de risco (Tabela 2). Enquanto os pacientes na Classe I praticamente não apresentavam risco cirúrgico adicional, aqueles alocados na Classe IV indicavam risco preditivo de morte de 56%. Detsky *et al.* (1986) incluíram a angina instável e o edema pulmonar agudo nos fatores de risco, que, no entanto, não acrescentaram benefício em relação à estimativa do risco cirúrgico de acordo com os critérios de Goldman *et al.* Mais recentemente, Gerson *et al.* (1990) mostraram que a incapacidade de exercitar-se durante 2 minutos em bicicleta ergométrica sem elevar a frequência cardíaca acima de 99 batimentos por minuto era o principal fator preditivo de complicações cirúrgicas nos 177 pacientes por eles estudados. Até o momento não se sabe se este critério é superior àqueles descritos por Goldman *et al.* (1977) na estimativa do risco cirúrgico de pacientes cardiopatas não chagásicos submetidos a cirurgia não cardíaca.

Uma vez que não existe nenhum estudo sistematizado que estime o risco cirúrgico de pacientes chagásicos, é possível admitir que os critérios discutidos anteriormente também possam ser úteis na estimativa do risco cirúrgico de pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica, levando-se em consideração as peculiaridades e a gravidade da cardiopatia.

3. Fatores Indicativos de Gravidade da Cardiopatia Chagásica

A função contrátil do ventrículo esquerdo (VE) é, ao que parece, o principal determinante da gravidade da Cardiopatia Chagásica Crônica (Bestetti *et al.*, 1994). Em pacientes com insuficiência cardíaca prévia, a fração de ejeção do VE < 0,30, o enquadramento na Classe Funcional IV e o consumo de oxigênio durante o esforço físico < 10 ml/kg/min são determinantes de mau prognóstico (Mady *et al.*, 1994).

Neste subgrupo de pacientes, a presença de Fibrilação Atrial no ECG Rasal também está associada a prognóstico desfavorável (Espinosa *et al.*, 1991). A presença de aneurisma da ponta e dilatação do VE > 70 mm observada na ecocardiografia estão associados a morte súbita (Bestetti *et al.*, 1996). Nos pacientes chagásicos em que tal disfunção é moderada (fração de ejeção do VE acima de 0,30), a presença de extrasístoles ventriculares complexas agrava o prognóstico (Carrasco *et al.*, 1994). O Bloqueio Atrioventricular total assim como a doença do nó sinusal podem estar associados a morte súbita em pacientes chagásicos (Rassi *et al.*, 1985).

Em conjunto, pode-se considerar que pacientes chagásicos portadores destas alterações cardíacas tenham probabilidade de apresentar complicações no período peri-operatório (Tabela 3).

Tais alterações têm a possibilidade de serem agravadas pelos agentes anestésicos que freqüentemente deprimem a função contrátil do músculo cardíaco, induzem o aparecimento de arritmias cardíacas e aumentam a depressão da condução do estímulo a nível do nódulo AV e do feixe do HIS (Goldman, 1992).

4. Avaliação Pré-Operatória

Na avaliação pré-operatória de pacientes chagásicos deve-se levar em consideração a história clínica, exame físico, assim como os resultados do raio X de tórax e do EGG basal, independentemente da urgência do procedimento. Em casos eletivos, o clínico não deve prescindir da realização da eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Sistema Holter) e da ecocardiografia bidimensional.

Na história clínica, a caracterização da classe funcional do paciente de acordo com os critérios clássicos da New York Heart Association é de fundamental importância, pois os pacientes enquadrados nos graus III e IV apresentam grande probabilidade de complicações peri-operatórias, principalmente o Edema Agudo dos Pulmões (Goldman *et al.*, 1977). A ocorrência prévia de síncope deve também ser determinada em virtude da sua associação com bloqueios sino-atriais ou atrioventriculares avançados, intermitentes, ou ainda a períodos paroxísticos de Taquicardia Ventricular.

Durante o exame físico, o clínico deve procurar judiciosamente os sinais de Insuficiência Cardíaca, mormente estase jugular pulsátil bilateral, terceira bulha, alterações do ritmo cardíaco, principalmente a fibrilação atrial.

O EGG basal é bastante útil, pois pode-se confirmar o diagnóstico clínico de fibrilação atrial e observar a presença de extra-sístoles ventriculares em alguns casos, permitindo a avaliação da gravidade das mesmas (salvos, períodos de Taquicardia Ventricular Não Sustentada). Além disso, o EGG basal permite o diagnóstico de bloqueios atrioventriculares (BAV) e fasciculares de difícil reconhecimento clínico.

O raio X de tórax será útil no reconhecimento de cardiomegalias, e também na observação da redistribuição da trama vascular periférica, freqüentemente associada a importante disfunção contrátil do ventrículo esquerdo.

Quando possível, a eletrocardiografia dinâmica será de extrema utilidade, pois tal exame possibilita avaliar a gravidade das extra-sístoles ventriculares, detectar períodos paroxísticos de fibrilação atrial e, principalmente, reconhecer bloqueios atrio-

ventriculares avançados (BAV 2º Grau, Mobitz tipo II, e BAV total) que ocorram de forma intermitente.

A ecocardiografia terá o papel precípua de determinar a função contrátil do ventrículo esquerdo, as dimensões das cavidades cardíacas e a ocorrência de trombos intracavitários. Além disso, a ecocardiografia poderá detectar aneurisma da ponta do VE, que está associado a ocorrência de Taquicardia Ventricular Sustentada (Paola *et al.*, 1990) e, provavelmente, morte súbita em pacientes previamente assintomáticos (Bestetti *et al.*, 1993; Bestetti *et al.*, 1996).

5. Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes Chagásicos

Em linhas gerais, é possível dizer que os pacientes chagásicos que se enquadram na Classe IV de Goldman não devem ser submetidos a nenhum tipo de cirurgia, a menos que o procedimento seja de extrema urgência. Estes pacientes precisam ser tratados de maneira convencional antes do ato operatório. Os pacientes, entretanto, que se enquadram nas outras classes podem, a princípio, ser liberados para a cirurgia. Contudo, as condições indicativas de gravidade da Cardiopatia Chagásica Crônica, bem como suas peculiaridades, têm de ser tratadas, na medida do possível, antes do procedimento cirúrgico e manuseadas durante o período peri-operatório de acordo com as sugestões a seguir delineadas.

6. Manuseio das Condições de Risco em Pacientes Chagásicos

6.1. Doença do Nó Sinusal

Na maioria das vezes, a doença do nó sinusal se exterioriza clinicamente na forma de bradicardia sinusal menor que 50 batimentos por minuto. Felizmente é observada em apenas 5% dos pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica, sendo, na maioria das vezes, assintomática (Rassi *et al.*, 1985). A bradicardia sinusal geralmente reflete o grave comprometimento do Sistema Nervoso Parassimpático, comumente observado na Cardiopatia Chagásica Crônica. Enfatiza-se, porém, que esta alteração do ritmo cardíaco não costuma ser afetada pela atropinização em boa parte dos casos (Amorim *et al.*, 1968). Além disso, a administração de isoproterenol freqüentemente induz o aparecimento de arritmias ventriculares graves (Rassi *et al.*, 1985). Dessa forma, é possível concluir que drogas rotineiramente usadas no tratamento da bradicardia sinusal têm pouco valor no contexto da doença da Chagas.

Além do mais, embora não sejam totalmente conhecidos os efeitos de drogas anestésicas em pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica, tais drogas poderiam potencialmente agravar ainda mais a bradicardia existente, ou então provocar o aparecimento de hipotensão arterial sem a elevação reflexa da freqüência cardíaca. Com base nos fatos expostos, recomenda-se que os pacientes chagásicos portadores de bradicardia sinusal assintomática sugestiva de doença do nó sinusal, que necessitam de cirurgia sob anestesia geral, sejam operados: 1) sob monitorização eletrocardiográfica contínua e; 2) em locais onde existam facilidades para o implante

de marcapasso em regime de urgência. Quando, entretanto, houver sintomatologia prévia associada a bradicardia sinusal, recomenda-se o implante de marcapasso temporário profilático.

6.2 Taqui-Arritmias Supraventriculares

Dos diferentes tipos de Taqui-Arritmias supraventriculares, a fibrilação atrial crônica é a mais importante não apenas por ser a mais freqüente, mas também por apresentar complicações potencialmente graves. Quando associada a cardiomiopatias, a fibrilação atrial crônica, mostra maior probabilidade de complicações, tanto na vigência de freqüências ventriculares altas (>90 batimentos por minuto), quanto na presença de freqüências ventriculares baixas (<60 batimentos por minuto).

- a) Fibrilação Atrial Crônica com Freqüência Cardíaca Média maior que 90 batimentos por minuto.

Quando a freqüência ventricular for superior a 90 batimentos por minuto, pacientes chagásicos poderão apresentar complicações intra e pós-operatórias. Em resposta ao trauma cirúrgico e à administração de agentes anestésicos ocorre importante liberação de catecolaminas, as quais estimulam a condução ao nível do nóculo AV, aumentando a freqüência ventricular (Goldam, 1992). Em tal circunstância, em decorrência da diminuição do período de enchimento ventricular associado a depressão da contratilidade miocárdica induzida pelos agentes anestésicos, o paciente chagásico está sujeito a desenvolver Insuficiência Ventricular Aguda.

Assim, os pacientes chagásicos que apresentem freqüência ventricular de 90 batimentos por minuto em repouso, independentemente do tipo de anestesia a ser realizada, recomenda-se que sejam operados: 1) sob monitorização eletrocardiográfica contínua; 2) sob digitalização prévia ao procedimento, a fim de diminuir a condução do estímulo elétrico ao nível do nóculo AV e aumentar a força de contração miocárdica. Ressalte-se, porém, que o clínico deve ficar atento ao diagnóstico de intoxicação digitalica, facilitada pela presença de freqüentes distúrbios hidreletrolíticos.

- b) Fibrilação Atrial Crônica com Freqüência Cardíaca Média menor que 60 batimentos por minuto.

Tal alteração é sugestiva de doença de nó sinusal subjacente. Em virtude da interação com os agentes anestésicos existe o risco potencial da freqüência cardíaca ser diminuída ainda mais durante o procedimento cirúrgico. Por este motivo, recomenda-se que o paciente chagásico seja operado:

- 1) sob monitorização eletrocardiográfica contínua, e;
- 2) em local com disponibilidade para implante de marcapasso transvenoso temporário de urgência, uma vez que, a exemplo do que acontece na presença de bradicardia sinusal, poderá não ocorrer resposta ao tratamento com drogas convencionais.

Sempre que possível, deve-se pesquisar a presença de trombos murais em pacientes com fibrilação atrial crônica associada à Cardiopatia Chagásica. Embora o risco de desenvolvimento de fenômeno trombo-embólico seja desconhecido no período peri-operatório desses pacientes, recomenda-se a anticoagulação convencional no período pós-operatório.

6.3. Bloqueios Atrioventriculares e Fasciculares

A presença de bloqueios fasciculares e atrioventriculares, isolados ou conjuntamente, é observada com elevada frequência em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Estas alterações teoricamente teriam a possibilidade de evoluir para BAV total. No período intra-operatório, o aparecimento de BAV total poderia ser trágico, pois, ao se tornar incapaz de aumentar a frequência cardíaca, o coração poderia não mais manter débito adequado e, conseqüentemente, induzir o aparecimento de colapso cardiovascular. Felizmente, os bloqueios atrioventriculares e fasciculares observados no contexto da Cardiopatia Chagásica Crônica não evoluem para o BAV total e, portanto, exceto nas situações abaixo-discriminadas, não devem preocupar o clínico.

- a) Bloqueio Atrioventricular de 1º Grau + Bloqueio Completo do Ramo Direito do Feixe de His+Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo (Bloqueio Trifascicular).

Esta é uma situação perturbadora, pois a adição de drogas anestésicas teoricamente deprimiria ainda mais a condução do estímulo e provocaria o aparecimento de BAV total na vigência do ato operatório. Contudo, em pacientes não chagásicos não se observou ainda o aparecimento de BAV total em pacientes com bloqueios trifasciculares durante o ato operatório. (ACC/AHA Task Force, 1996). Apesar disso, recomenda-se que tais pacientes sejam operados: a) sob monitorização eletrocardiográfica contínua, e b) em locais de fácil acesso para o implante de marcapasso transvenoso temporário de urgência.

- b) Bloqueio Atrioventricular de 1º Grau-Bloqueio Completo do Ramo Direito do Feixe de His+Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo+Síncope.

No contexto da Cardiopatia Chagásica Crônica, a síncope pode ser conseqüente à presença de BAV total intermitente. Em caso de cirurgia eletiva, pacientes chagásicos com as condições acima apresentadas devem ser submetidos a Eletrocardiografia Dinâmica durante 24 horas e, na ausência de diagnóstico definitivo, a Estudo Eletrofisiológico. Na impossibilidade de submeter o paciente a este último procedimento ou em casos de cirurgia de urgência, o paciente com bloqueio trifascicular associado a síncope necessita ser operado: a) sob monitorização eletrocardiográfica contínua, e b) após implante de marcapasso transvenoso temporário.

c) Bloqueio Atrioventricular Total Intermitente.

Um paciente nessa condição somente deve ser operado após implante de marcapasso temporário ou definitivo.

d) Bloqueio Atrioventricular de 2º Grau, Mobitz Tipo II

Uma vez que este tipo de bloqueio evolui em geral para BAV total, recomenda-se que o paciente com esta condição, permanente ou definitiva, seja operado após o implante de marcapasso (temporário ou definitivo).

6.4. Arritmias Ventriculares Complexas

Frente à presença de arritmias ventriculares complexas, o clínico deve, em cirurgias eletivas, submeter o paciente a estudo eletrocardiográfico contínuo durante 24 horas. Assim fazendo, tornará possível diagnosticar com mais precisão a gravidade dessas arritmias.

Embora o tratamento de arritmias ventriculares complexas seja bastante discutível no contexto da Cardiopatia Chagásica Crônica, é razoável admitir-se que, no período peri-operatório, em virtude do stress cirúrgico e da administração de agentes anestésicos essas arritmias necessitem ser tratadas. Das drogas utilizadas no tratamento de arritmias ventriculares complexas associadas a Cardiopatia Chagásica Crônica, a amiodarona, na dose média de 600mg/dia, parece ser a mais eficaz, sem provocar o aparecimento de efeitos cardiovasculares indesejáveis. Entretanto, é preciso ressaltar que o período médio para obtenção de eficácia máxima da droga é de 7 semanas (Chiale *et al.*, 1984). Uma vez controlada a arritmia, o paciente deve ser operado: a) sob monitorização eletrocardiográfica contínua e; b) em local de fácil acesso a desfibrilador.

Nas cirurgias de urgência, ou quando não for possível o tratamento adequado da arritmia previamente ao procedimento cirúrgico, recomenda-se que o paciente seja operado a) na vigência da administração endovenosa de lidocaína (1-4 mg/minuto), após injeção em “bolus” de 100 mg, pois tal droga é útil no tratamento de Taquicardia Ventricular Sustentada, a principal complicação potencialmente fatal das arritmias ventriculares complexas (Bestetti *et al.*, 1990).

6.5. Disfunção Contrátil do Miocárdio

a) Pacientes nas Classes I e II

Pacientes que no momento da cirurgia estiverem nos graus I e II não deverão apresentar complicações peri-operatórias. Em casos de cirurgia eletiva, tais pacientes deverão ter o tratamento da disfunção miocárdica otimizado com o uso de antagonistas da enzima de conversão e digital. Durante o ato operatório é preciso controlar rigorosamente a quantidade de líquido infundido e, nas primeiras 24 horas do pós-operatório, deve-se atentar para a possibilidade de Insuficiência Ventricular Aguda

decorrente do aumento abrupto da pré-carga secundária ao uso de pressão positiva contínua durante cirurgia sob anestesia geral (Massie e Mangano, 1993). Exceção é feita aos raros casos de pacientes nos graus I e II, mas com grave déficit da contratilidade miocárdica detectada ecocardiograficamente (fração de ejeção < 0,30), quando os pacientes deverão ser tratados de forma semelhante àqueles que estiverem nas classes III e IV, recomendando-se que os pacientes chagásicos em I ou II sejam operados: a) recebendo antagonista da enzima de conversão e digital; b) sob monitorização contínua do débito urinário; c) sob controle hídrico rigoroso durante o ato operatório e nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

b) Pacientes nas Classes III e IV

Pacientes que no momento da cirurgia, sendo ela urgente ou não, estiverem nessas condições, são aqueles com maior probabilidade de complicações peri-operatórias, em virtude do efeito adicional do trauma cirúrgico e dos agentes anestésicos na contratilidade miocárdica. Tais pacientes, portanto, a exemplo do que se preconiza para pacientes não chagásicos, devem ser operados: a) sob monitorização hemodinâmica intra-operatória e nas primeiras 24 horas de pós-operatório; b) sob uso de nitroprussiato e aminas vasoativas (Forgosh e Movahed, 1995).

Referências Bibliográficas

- ACC/AHA TASK FORCE, 1996. Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for noncardiac surgery. *Circulation*, 93: 1278-1317.
- AMORIM, D.S., R.A.; MANÇO, J.C.; TANAKA, A. & GALLO-JR, L., 1968. Effect of acute elevation in blood pressure and atropine on heart rate in Chagas disease. *Circulation*, 38: 389-294.
- BESTETTI, R.B.; SANTOS, C.R.F.; MACHADO-JR, O.M.T, CARMO, J.L.; COSTA, N.K. & OLIVEIRA, R.B., 1990. Clinical profile of patients with Chagas disease before and during sustained ventricular tachycardia. *Internacional Journal of Cardiology*, 29: 39-46.
- BESTETTI, R.B; FREITAS, O.C.; MUCCILLO, G. & OLIVEIRA, J.S.M., 1993. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas disease. *European Heart Journal*, 14: 1610-16.
- BESTETTI, R.B.; DALBÓ, C.M.R.; FREITAS, O.C.; TENO, L.A.C.; CASTILHO, O.T. & OLIVEIRA, J.S.M., 1994. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*, 84: 261-267.
- BESTETTI, R.B., DALBÓ, C.M.R., ARRUDA, C.A., CORREIA-FILHO, D., FREITAS, O.C., 1996. Predictors of sudden Cardiac Death for patients with Chagas' Disease: A Hospital-Derived Cohort Study. *Cardiology* (IN PRESS).
- CARRASCO, H.A.; PARADA, H.; GUERRERO, L; DURAN, D E MOLINA, C., 1994. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in choric chagas disease. *International Journal of Cardiology*, 43: 27-38.
- CHIALE, P.A; HALPERN, NAU, G.; TAMBUSI, A.M.; PRZBYLSKY, J.; ELIZZARI, M.B. & ROSENBAUM, M.B., 1984. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *American Heart Journal*, 107: 656-665.

PAOLA, A.V.; HOROWITZ, L.N.; MIYAMOTO, M.H., PINHEIRO, R.; FERREIRA, D.F.; TERZIAN; A.B.; CIRENZA; C.; GUIGUER, N & PORTUGAL, O.P., 1990. Angiographic and electrophysiological substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *American Journal of Cardiology*, 65: 360-363.

DETSKY, A.S.; ABRAMS, H.B.; FORBATH, H.; SCOTT, J.G. 7 HILLIARD, J.R., 1986. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. *Achives of Internal Medicine*, 14: 2131-2134.

ESPINOSA, R.A.; PERICCHI, L.R.; CARRASCO, H.A.; ESCALANTE, A.; MARTINEZ, O & GONZALEZ, R., 1991. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *International Journal of Cardiology*, 30: 195-202.

FORGOSH, L.B. e MOVAHED, A., 1995. Assessment of Cardiac risk in Noncardiac Surgery. *Clinical Cardiology*, 18: 556-562.

GERSON, M.C.; HURST, J.M.; HERTZBERG, V.S.; BAUGHMAN, R; ROUAN, G.W. & WELLIS, K., 1990. Cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *American Journal of Medicine*, 88:101-107.

GOLDMAN, L; CALDERA, D.L.; NUSSBAUM, S.R.; SOUTHWICK, F.S.; KROGSTAD, D.; MURRAY, B; BURKE, D.S.; O'MALLEY, T.A.; GOROLL, A.H.; CAPLAN, C.H.; NOLAN, J.; CARABELLO, B. & SLATER, E.S., 1977. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *Nex England Journal of Medicine*, 297: 845-850.

GOLDMAN, L. E BRAUNWALD, E., 1992. General anesthesia and noncardiac surgery in patients with heart disease. In: Heart disease. *A textbook of Cardiovascular Medicine* (Braunwald, E., org.), pp: 1708-1720, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: W.B. Saunders Company.

MADY C., CARDOSO, R.H., BARRETO, A.C.R. LUZ P.L., BELLOTI, G. PILEGGI F., 1994. Suruival and Predictors oif Survival in Pacients with cogestive heart failvre due to Chagas Cardiomtopathy. *Circulation*, 90: 3098-3102.

MASSIE, B.M. e MANGANO, D.T., 1993. Risk stratification for noncardiac surgery. *Circulation*, 87: 1752-1755.

RASSI, A.; LORGA, A.M.; & RASSI, S.G., 1985. Diagnóstico e tratamento das arritmias na Cardiopatia Crônica. In: *Cardiopatia Chagásica* (J.R. Cançado e M. Chuster, orgs.), pp. 274-288, Belo Horizonte: Ed Fundação Carlos Chagas.

YEAGER, M.P.; GLASS, B.D.; NEFF, R & JOHNSEN, T.B., 1987. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 66: 729-736.

Tabela 1

Indicadores clínicos de complicações peri-operatórias em pacientes não chagásicos

INDICADORES	PONTOS
HISTÓRIA CLÍNICA	
1) Idade > 70 anos	5
2) IAM < 6 meses	10
EXAME FÍSICO	
1) 3º bulha, Estase Jugular	11
2) EAo crítica	7
ELETROCARDIOGRAMA	
1) Ritmo não sinusal	7
2) ESSV	7
3) ESV >5	7
ESTADO GERAL DO PACIENTE	
$p^{O_2} < 60\text{mmHg}$ ou $p^{CO_2} > 50\text{mmHg}$	3
$k < 3$ ou $HC03 < 20\text{MEq/l}$	
creatinina > 3 mg%	
TGO aumentada, paciente acamado	
ATO OPERATÓRIO	
1) Emergência	4
2) Intra-abdominal, torácico ou na Aorta	3

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; Eao – Estenose Aórtica; ESSV – Extra-sístoles supraventriculares; ESV – Extra-sístoles Ventriculares; TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética.

Tabela 2

Risco cirúrgico de complicações e morte em pacientes não chagásicos de acordo com as classes funcionais de Goldman (n=1001)

CLASSE	PONTO	COMPLICAÇÕES	MORTE
I (n=537)	0-5	4 (0,7%)	1 (6,2%)
II (n=316)	6-12	16 (5%)	5 (2%)
III (n=130)	13-25	15 (11%)	3 (2%)
IV (n=18)	>25	4 (22%)	10 (56%)

Complicações: Infarto Agudo no Miocárdio, Edema Agudo dos Pulmões, Taquicardia Ventricular Sustentada.

Tabela 3

Características clínicas de pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica indicativas de alto risco cirúrgico

1	Doença do Nó Sinusal
2	BAV total
3	Fibrilação atrial
4	Extra-sístoles Ventriculares Complexas
5	Disfunção Contrátil do Ventrículo Esquerdo
6	Dilatação de VE > 70mm
7	Aneurisma da Ponta do VE

BAV = Bloqueio Atrioventricular Total

VE = Ventrículo Esquerdo

Wilson de Oliveira Jr.

SUMÁRIO: 1. Gestação nas Cardiopatas Chagásicas. 1.1. Alterações Hemodinâmicas. 1.2. Assistência Pré-Natal. 1.3. Cardiopatas Chagásicas Portadoras de Marcapasso. 1.4. Cardiopatas Chagásicas Submetidas a Transplante Cardíaco. 1.5. Prognóstico Materno. 1.6. Assistência ao Parto. 1.7. Mortalidade Perinatal e Prematuridade. 1.8. Puerpério. 1.9. Amamentação. 1.10. Contracepção. 2. A Prática de Atividade Física no Cardiopata Chagásico. 2.1. Cardiopatas Chagásicas Portadoras de Marcapasso. 2.2. O Cardiopata Chagásico Transplantado. 3. A Sexualidade do Cardiopata Chagásico. 4. Depressão no Cardiopata Chagásico. 4.1. Depressão. 4.2. Depressão e doença cardíaca. 4.3. O Diagnóstico da Depressão no Cardiopata. 4.4. Impacto da depressão sobre a cardiopatia chagásica. 4.5. Tratamento do Cardiopata Chagásico Deprimido.

Em que pese todo o avanço científico, quer no diagnóstico, quer no tratamento das doenças cardíacas, a tecnologia não substituiu - nem conseguirá substituir - a presença participativa do médico, uma vez que, ao procurá-lo, o paciente não apresenta apenas um órgão doente, mas, principalmente, traz consigo problemas emocionais e sociais decorrentes do doloroso processo do adoecer.

Na prática diária, o médico se depara frequentemente com a necessidade de fazer opções entre benefícios e riscos de determinadas condutas, diagnósticos e/ou terapêuticas. Uma vez que a iatrogenia pode ocorrer em consequência de palavras, atitudes e, principalmente, da terapia que institui, o profissional deve estar cada vez mais atento à necessidade de individualizar o procedimento a seus pacientes, considerando, nas suas decisões, não só os aspectos biológicos, mas também os psicossociais de cada um. Decorre disso que se espera do médico – além de conhecimentos técnicos – experiência, maturidade, flexibilidade e, sobretudo, sensibilidade diante das diversas situações com as quais terá possibilidade de defrontar-se no seu dia-a-dia.

Neste capítulo abordaremos a conduta no paciente cardiopata chagásico diante de situações especiais, envolvendo temas relevantes do ponto de vista médico e psicoemocional, como *gestação, atividade física, sexualidade e depressão*, os quais, embora importantes, só mais recentemente têm despertado a atenção dos especialistas. Por sua extensa e complexa abrangência, estamos conscientes de que, ao fazer esta exposição de forma resumida, corremos o risco de cometer falhas, quer por omissão de alguns conceitos, quer por generalizações que podem simplificar todo um universo que envolve a cardiopatia chagásica, sobretudo em situações especiais para

os seus portadores. Procuraremos discorrer da forma mais didática possível, embora não pretendamos normatizar condutas, devendo, pois, cada caso ser conduzido dentro de um prisma individual, pois *o processo do adoecer é individual e intransferível de paciente para paciente*.

1. Gestação nas Cardiopatas Chagásicas

As doenças do coração continuam sendo, em nosso meio, uma das complicações mais freqüentes durante a gestação. Sua prevalência é influenciada, dentre outros, por fatores sócio-econômicos da população estudada. Para Rush *et al.*, elas são a quarta causa de morte materna, ocupando o primeiro lugar como causadora de mortes não-obstétricas. Estudos em nosso meio apontam a doença reumática como a cardiopatia mais freqüente no ciclo grávido-purperal, seguida da doença de Chagas (Burnett & Chachine, 1979; Born *et al.*, 1992).

A gestação na cardiopata chagásica depende, dentre outros fatores, do estado funcional do coração, bem como da presença de arritmias, sendo necessário que o cardiologista tenha conhecimento completo das alterações hemodinâmicas provocadas pela gestação e do estado funcional do coração da paciente, no sentido de melhor avaliar o impacto da gestação sobre a cardiopatia (Born *et al.*, 1992).

1.1. Alterações Hemodinâmicas

Durante a gestação ocorrem importantes alterações nos sistemas cardiovascular e respiratório da mulher. Dentre as principais modificações do sistema cardiovascular destacam-se o aumento do volume sangüíneo e do débito cardíaco; as veias e as vênulas aumentam sua capacidade, assim como aparece uma ligeira queda na pressão arterial sistólica e diastólica. A freqüência cardíaca aumenta 10 a 15 batimentos por minuto. Verifica-se ainda aumento da pressão femural na posição supina, queda da resistência vascular periférica, aumento do consumo de O₂, aumento nos fluxos sangüíneos uterino e fetal. Enquanto nas gestantes normais essas alterações são bem toleradas, nas cardiopatas chagásicas podem provocar descompensação com aparecimento de insuficiência cardíaca (IC) (Born *et al.*, 1992).

1.2. Assistência Pré-Natal

O ideal é que todas as pacientes cardiopatas chagásicas em idade reprodutiva sejam submetidas a avaliação pré-gestacional para detectar o real risco de uma futura gestação. O exame pré-gestacional é de suma importância, no sentido de evitar o abortamento terapêutico (Born *et al.*, 1992).

A assistência pré-natal deve ser dada em conjunto – obstetra/cardiologista – desde a primeira até a consulta pós-parto, passando pelo parto e pelo puerpério. Na primeira consulta, os dois especialistas, após a história clínica e exame físico, estabelecem a conduta a ser adotada, optando pela manutenção da gestação ou, em casos cada vez mais raros, por sua interrupção (Born *et al.*, 1992). Na consulta inicial com o

cardiologista é preciso que sejam solicitados os exames de rotina, destacando-se, dentre outros, o ecodopplercardiograma, pela gama de informações referentes à função ventricular que é capaz de fornecer, permitindo assim condutas mais racionais e melhor acompanhamento durante a gestação.

Uso de Drogas Cardiovasculares – Em princípio, as drogas cardiovasculares só devem ser ministradas em cardiopatas chagásicas grávidas quando houver indicação absoluta, tendo em vista os possíveis malefícios que possam trazer para mãe e filho (Lopes *et al.*, 1986).

Os *digitálicos* necessitam ser criteriosamente usados e, pela possibilidade de intoxicação, tomados todos os cuidados. Essas drogas não sofrem modificação metabólica durante a gestação, não havendo, portanto, necessidade de alterar sua dosagem (Meannuly *et al.*, 1980). Os *digitálicos* estimulam discretamente as contrações uterinas, sendo possível que eventualmente acarretem menor duração do trabalho de parto, embora outros estudos neguem sua ação ocitóxica. A droga atravessa a parede placentária, pode ser encontrada no feto e, sobretudo, no músculo cardíaco fetal. Conquanto a literatura faça referência à possibilidade de efeitos adversos dos *digitálicos* sobre o feto – como baixo peso – na prática, a sua utilização não tem apresentado sérios problemas no tratamento da IC fetal. Embora os *digitálicos* atravessem a barreira placentária, e sua concentração no soro fetal seja igual à do soro materno, este fator não apresenta habitualmente risco para o coração do feto, uma vez que a dose necessária para provocar intoxicação é muito maior que nos adultos (Meannuly *et al.*, 1980; Gianopoulos, 1989).

O uso rotineiro de *diuréticos*, com a finalidade de tratar o edema comum da gestação, deve ser evitado pelo potencial de risco que essas drogas acarretam para o feto e para a mãe. Porém, podem e precisam ser usados nos casos de cardiopatia chagásica com IC. Habitualmente, nos casos menos severos, utiliza-se os *tiazídicos* e, nos mais graves, os *diuréticos de alça*, como a *furosemida*. Os diuréticos poupadores de potássio não foram ainda suficientemente testados na gestação, devendo, pois, seu uso ficar restrito a situações especiais (Lopes *et al.*, 1986).

Os *diuréticos* podem provocar algumas complicações maternas durante a gestação, como hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipersensibilidade e redução da parede placentária. Em relação às complicações fetais, as mais frequentes são hiponatremia, hipocalemia, arritmia cardíaca e trombocitopenia. Portanto, embora os *diuréticos* possam ser utilizados em casos de cardiopatia chagásica com IC, seu uso precisa ser realizado com monitorização materno-fetal (Born *et al.*, 1992; Lopes *et al.*, 1986).

A escolha do *diurético* também varia em função do período da gestação. No primeiro e segundo trimestres dá-se preferência aos *tiazídicos* e correlatos, devendo-se evitar o seu uso no terceiro trimestre, pelo risco potencial de trombocitopenia e icterícia neonatal. Nesse período pode-se fazer uso de *furosemida* em doses criteriosas para evitar a excessiva depleção do volume. O *ácido etacrínico* deve ser evitado, pela possibilidade de causar surdez ao feto (Lopes *et al.*, 1986).

Os *vasodilatadores de ação direta* – como a *hidralazina* – têm sido utilizados há vários anos em gestantes sem provocar ocorrência de complicações graves, embora tenham sido relatados efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, cefaléia, leuco-

penia e lúpus eritematoso. As complicações fetais que eventualmente possam surgir são decorrentes mais da hipotensão arterial causada com conseqüente hipóxia do concepto (Meannuly *et al.*, 1980).

O *nitroprussiato de sódio* tem potente ação vasodilatadora. É recomendável que seu uso seja desaconselhado na cardiopata chagásica gestante, pois leva ao aumento de tiocianato, que ultrapassa a barreira placentária, levando intoxicação fetal com óbito intra-uterino (Lopes *et al.*, 1986; Meannuly *et al.*, 1980).

Os *nitratos* – que atuam primariamente relaxando a musculatura lisa dos vasos de capacitância e de resistência, sendo sua maior ação nos primeiros, – podem ser utilizados durante a gestação, em casos de IC grave, associados ao uso de *hidralazina*. Como efeitos colaterais decorrentes da vasodilatação, há a possibilidade de surgir taquicardia, hipotensão postural, cefaléia e rubor. Em relação à nitroglicerina, seu uso durante a gestação necessita ser melhor estudado.

Quanto à utilização dos *bloqueadores de canais de cálcio* não existe contra-indicação, sendo o *verapamil* e a *nifedipina* as drogas com as quais se tem maior vivência durante a gestação.

Dentre os *betabloqueadores*, o *propranolol* é a droga que vem sendo estudada há mais tempo e aquela sobre a qual se tem maior experiência. Os *betabloqueadores* atravessam a membrana placentária, podendo bloquear o sistema nervoso simpático fetal. Entretanto, essas drogas em geral são bem toleradas na gestação, existindo apenas relatos isolados de depressão respiratória, hipoglicemia, broncoespasmo e bradicardia fetal (Lopes *et al.*, 1986; Fiddler, 1974; Habib & McCarthy, 1977; Suzan, 1989). A experiência tem demonstrado também que o risco teratogênico dos betabloqueadores parece ser reduzido, pelo menos com relação ao *propranolol* (Habib & McCarthy, 1977; Suzan, 1989). Portanto, à luz dos conhecimentos atuais, os *betabloqueadores* – sobretudo o *propranolol* – não parecem oferecer maiores riscos para o feto (Lopes *et al.*, 1986).

Embora os *inibidores da ECA* já tenham sido ministrados na gestação, seu uso rotineiro deve ser desaconselhado, merecendo maiores observações, uma vez que em animais de experimentação têm-se mostrado tóxicos para o feto (Lopes *et al.*, 1986).

De maneira geral, as drogas *antiarrítmicas* são bem toleradas, não provocando efeitos teratogênicos (McKenna *et al.*, 1983; Andrade, 1982). Algumas, no entanto, como a *amiodarona*, precisam ser usadas cautelosamente pelos efeitos adversos que podem causar à mãe e ao feto. Em nossa experiência pessoal (relato não publicado), tivemos a oportunidade de observar um caso de hipotireoidismo em recém-nato, filho de portadora de cardiopatia chagásica em uso de 600 mg/dia de *amiodarona*. Na nossa opinião, tendo em vista a gama de efeitos colaterais possíveis de serem produzidos pela *amiodarona*, é recomendável que seu uso durante a gestação se restrinja aos casos de disritmias graves refratárias a outras drogas antiarrítmicas.

Nas pacientes grávidas com história prévia de embolia, a administração de *anticoagulantes* precisa ser cautelosa, seguindo as normas já estabelecidas para o uso destas drogas, devendo-se evitar os *dicumarínicos* nos quatro primeiros meses de gestação (Born *et al.*, 1992).

Como já foi dito, no início do capítulo, as cardiopatias são das patologias mais associadas à gestação no nosso meio, representando a cardiopatia chagásica crônica-

CCC 8,6% das gestantes cardíacas atendidas no Serviço de Cardiopatia e Gravidez da Escola Paulista de Medicina, só perdendo para a cardiopatia reumática (55,6%) em frequência (Born *et al.*, 1992), o que vem demonstrar a sua importância no contexto de *cardiopatia e gestação*. O que chama a atenção na cardiopatia chagásica é o polimorfismo na sua apresentação clínica, onde, ao lado de sintomas de IC que predominam à direita, não infreqüentemente se associam distúrbios do ritmo, tanto da condução, como da excitabilidade. Com certa freqüência, a associação dessas alterações vai exigir criteriosa conduta terapêutica e experiência no trato das pacientes (Ianni *et al.*, 1986; Solimene, 1982).

De modo geral, as portadoras de CCC toleram bem a gestação e o parto, especialmente as mais jovens, nas quais o comprometimento cardíaco costuma ter menor gravidade. No que tange às manifestações clínicas das gestantes chagásicas na nossa experiência, a maioria é assintomática ou oligossintomática, estando na forma indeterminada e/ou com lesões digestivas e/ou cardíacas pouco sintomáticas, só detectáveis à realização de exames complementares. É sabido que, nas áreas endêmicas, as mulheres cardiopatas chagásicas engravidam e têm filhos através de parto normal sem maiores complicações no que se refere aos aspectos cardiológicos. Já nos casos de cardiopatas chagásicas com IC e/ou arritmias graves, a gestação deve ser desaconselhada, por apresentar alto risco.

As alterações relacionadas tanto à IC como aos distúrbios do ritmo podem agravar-se durante a gestação, necessitando de intervenção o mais cedo possível. Os distúrbios de condução avançados estão sujeitos a controle mediante o uso de marca-passo, o que não costuma interferir na evolução da gestação. Já as arritmias de excitabilidade e a IC devem ser tratadas de maneira convencional, respeitando-se as contra-indicações de algumas drogas por seu possível efeito tóxico sobre o feto.

Outro aspecto que envolve a gestação dessas pacientes diz respeito à questão da possível transmissão da doença – de mãe para filho – o que foi descrito desde o final da década de 40 (Wendel *et al.*, 1992). Vale ressaltar que crianças portadoras de doença de Chagas congênita podem nascer a termo e com peso gestacional normal. Nesses casos, só a detecção do *Trypanosoma cruzi* nos primeiros dias do nascimento permite o diagnóstico. Portanto, o cardiologista e o neonatologista devem estar atentos para a possibilidade de transmissão congênita da doença no momento do parto (Meneguetti, 1986).

Pesquisas realizadas com o objetivo de detectar a freqüência da doença de Chagas em gestantes brasileiras, mostraram variação de 4 a 16%, enquanto a incidência da doença no recém-nascido variou de 10 a 16% (Bittencourt, 1990). Em Salvador, Bahia, entre natimortos e nativos de mães chagásicas, a incidência de transmissão foi de 1,6% para os nascidos com peso igual ou inferior a 2.000g (Bittencourt, 1990). Azougue *et al.*, estudando nativos de mães não-sorologicamente selecionadas, encontraram, em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia, de 4 a 15%, respectivamente, de nascidos com peso superior igual ou inferior a 2.000g.

As avaliações sobre a incidência da transmissão congênita mostram nítidas variações regionais. Além das variações geográficas, os relatos têm demonstrado também evidentes diferenças quanto aos aspectos clinicopatológicos da doença de Chagas congênita (Wendel *et al.*, 1992; Bittencourt, 1990). A transmissão congênita ocorre principalmente por via neonatogênica através da placenta, ou também

através das membranas extraplacentárias com posterior contaminação do líquido amniótico, sendo possível também que ocorra em qualquer fase da doença materna, sendo, no entanto, comum nas fases crônicas pela sua maior freqüência na gestação. Além da presença da parasitemia, outros fatores parecem influenciar a passagem transplacentária do *Trypanosoma cruzi*, dentre eles, a patogenicidade da cepa e a capacidade fagocítica placentária (Meneguetti, 1986; Bittencourt, 1990; Azogue *et al.*, 1982).

As manifestações clínicas podem estar presentes ao nascimento ou aparecer posteriormente. Neste último caso, torna-se às vezes impossível afastar a possibilidade de outras vias de transmissão. A IC não é um achado freqüente durante a fase de infecção, havendo a possibilidade de sintomatologia digestiva já no nascimento, ou tardiamente na forma de regurgitação ou vômitos. Estas manifestações parecem estar relacionadas a lesões neuronais da parede esofágica. Há descrições de manifestações neurológicas e/ou digestivas, como retardo mental e megaesôfago, relatadas anteriormente só na forma crônica (Bittencourt, 1990). A hepatomegalia e a esplenomegalia constituem o principal sinal da doença de Chagas congênita. A transmissão pode variar de gestação para gestação, sendo possível que ocorra em uma gestação e não necessariamente em outras da mesma paciente.

Merecem considerações as cardiopatas chagásicas *portadoras de marcapasso* e as *submetidas a transplante cardíaco*.

1.3. Cardiopatas Chagásicas Portadoras de Marcapasso

O extraordinário progresso alcançado na tecnologia de fabricação de marcapassos (MP) assim como o avanço das técnicas de implante possibilitam hoje baixa mortalidade quando da sua colocação. Portanto, sempre que houver indicação, o implante do MP pode e deve ser realizado desde que se observem as medidas protetoras para o feto. Recomenda-se que se dê preferência a técnicas de colocação do eletrodo endocárdico, procurando-se evitar a colocação de geradores na região abdominal (Meannuly *et al.*, 1980; Perloff, 1984). A experiência tem demonstrado que as pacientes grávidas com MP evoluem bem. Logo, a associação de MP e gestação torna o prognóstico muito mais dependente do comprometimento miocárdico do que da presença do aparelho.

1.4. Cardiopatas Chagásicas Submetidas a Transplante Cardíaco

Ao contrário do que ocorre com o transplante renal, em que há relatos de gestações após o mesmo com nascimento de fetos viáveis (Suzan, 1989; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), em relação a pacientes de transplante cardíaco a literatura é escassa nas informações sobre o assunto dos riscos materno e fetal. Uma das questões cruciais é saber se a gestação tem efeito adverso sobre a função do coração transplantado e se, com isso, aumenta a possibilidade de rejeição. Outro problema é o diagnóstico diferencial entre toxicidade da *ciclosporina* e da pré-eclâmpsia, uma vez que a hipertensão pode estar presente em ambas as situações (Suzan, 1989).

A exposição da cardiopata chagásica grávida transplantada a medicamentos imunossupressores pode agravar a hipertensão e aumentar os riscos de infecção, bem como a possibilidade de insuficiência supra-renal no neonato pelo uso de esteróide. Quanto à possibilidade de defeitos congênitos fetais provocados pelo uso de imunossupressores, é um fato a ser considerado. Trabalhos relatam um pequeno aumento na frequência de anomalias congênitas em descendentes de mulheres tratadas com *azatioprina* (Suzan, 1989). Foram relatadas ainda leucopenia e trombocitopenia em crianças cujas mães fizeram uso dessa droga, bem como alguns trabalhos também sugerem diminuição do tamanho fetal (Suzan, 1989).

Uma maior experiência sobre a evolução materno-fetal em cardiopatas chagásicas grávidas com transplante cardíaco se faz necessária para que possamos, como no transplante renal, obter esclarecimentos importantes. No momento, não há dúvida de que a gestação em receptoras de transplante cardíaco apresenta riscos, o que nos leva a desestimular a gestação nesse grupo de pacientes.

1.5. Prognóstico Materno

O prognóstico materno em cardiopatas chagásicas é determinado pelo distúrbio funcional com que a paciente inicia a gestação (Batlouni, 1988). As pacientes que começam a gestação em classe funcional I e II (NYHA), em geral passam bem durante todo o período. Já as pacientes em classe funcional III e IV (NYHA) têm probabilidade de 25 a 50% de mortalidade. Logo, essas pacientes devem ser desaconselhadas a engravidar. A qualidade da assistência pré-natal, as condições sócio-econômicas e o uso de anticoagulantes também têm influência no prognóstico (Szekey & Shaph, 1974; Rozas, 1986; Perloff, 1984; Batlouni, 1988).

1.6. Assistência ao Parto

Durante o trabalho de parto ocorrem alterações cardiovasculares que continuam no puerpério. As contrações uterinas provocam aumento ainda maior do retorno venoso, o débito cardíaco eleva-se novamente pelo menos em 20% e a pressão média aumenta em torno de 10%, podendo surgir arritmias e redução da frequência cardíaca (Born *et al.*, 1992). As alterações são menos pronunciadas em decúbito lateral devido à interferência com o retorno venoso. O tipo de parto, a anestesia e a analgesia exercem influências significativas sobre essas alterações.

A analgesia caudal reduz o aumento do débito cardíaco resultante da dor e da ansiedade durante cada contração. Conquanto haja divergências com relação à técnica anestésica, faz-se importante a realização de analgesia prévia a fim de minimizar a dor e a ansiedade, evitando-se, assim, o aumento do trabalho cardíaco. Em gestantes cardiopatas chagásicas parece ser mais aconselhável a utilização de anestesia peridural, pois permite diminuir em grande parte a tensão do parto. Vale ressaltar que, dentre as vantagens desta anestesia, acrescentaríamos a sua não-interferência no feto, permitindo recém-nascidos em boas condições de vitalidade (Born *et al.*, 1992).

O principal objetivo no controle do trabalho de parto da cardiopata chagásica é procurar evitar aumento da tensão, bem como favorecer-lhe um parto indolor e mais breve possível.

A assistência ao parto deve ser dada por uma equipe experiente composta, se possível, por obstetra, cardiologista, neonatologista e anestesista. A cardiopatia chagásica por si só não é indicação para antecipação do parto. O tipo de parto também deve seguir muito mais a orientação obstétrica do que a determinada pela cardiopatia. A posição ideal da parturiente, com IC, no momento do parto, é a “semi-fowler”, com as pernas na altura ou pouco abaixo do coração, e com a mesa ginecológica mantendo certo proclive. Nessa fase aconselha-se evitar o uso de *ocitocina* em “bolus”, bem como o de derivados do “ergot”, por seu efeito vasodepressor (Born *et al.*, 1992).

A monitorização dos parâmetros hemodinâmicos é de fundamental importância no controle da evolução do parto, sobretudo quando sob ação de anestésicos. Nas pacientes com IC, em classe funcional I e II (NYHA), e que não têm ou não apresentam evidências de progressão da doença durante a gestação, a monitorização pode resumir-se à pressão arterial, frequência do pulso e eletrocardioscopia. Naquelas pacientes com IC mais severa indica-se a monitorização da pressão venosa central, da pressão arterial – através de um cateter na artéria –, e, em alguns casos mais graves, pode ser indispensável o uso de um catéter na artéria pulmonar para medir a pressão capilar pulmonar e do átrio esquerdo, além do débito cardíaco (Gianopoulos, 1989; Perloff, 1984).

Sempre que possível, toda gestante com cardiopatia chagásica será internada alguns dias antes da data provável do parto, pois este é habitualmente rápido, ocorrendo quase sempre antes do previsto. As pacientes em classe funcional III e IV (NYHA) precisam ser internadas logo no início da gestação e permanecer em tratamento hospitalar até a época do parto. Já as pacientes em classe funcional I e II (NYHA) podem ser acompanhadas ambulatorialmente até as proximidades do parto (Meannuly *et al.*, 1980).

1.7. Mortalidade Perinatal e Prematuridade

A presença de doença cardíaca durante a gestação é responsável por alta mortalidade do conceito, havendo a possibilidade de aumento dessa mortalidade na presença de cardiopatia chagásica. Em cardiopatas em classe funcional I (NYHA), os índices de mortalidade fetal e neonatal são semelhantes àqueles de gestantes normais (6%), enquanto em pacientes com IC clinicamente manifesta esses valores sobem para 10, 5% (Meannuly *et al.*, 1980; Gianopoulos, 1989). É provável que a maior mortalidade perinatal esteja associada a prematuridade e a hipóxia a que estão sujeitos os fetos. O risco fetal depende do grau de insuficiência da circulação materna que vai provocar troca insuficiente de nutrientes e oxigênio a nível placentário. Quanto mais grave o comprometimento miocárdico nas pacientes, maior o risco para o feto.

Em relação ao peso dos recém-nascidos dessas pacientes, alguns fatores podem ter influências, tais como gravidade da IC, emprego de medicação diurética e anticoagulantes orais. Não existem evidências de que filhos de mãe chagásica tenham incidência maior de deformidades congênitas (Rozas, 1986).

1.8. Puerpério

O puerpério imediato é um período crítico para a gestante cardiopata chagásica, pois nessa fase surgem alterações hemodinâmicas, com aumento acentuado do retorno venoso, declínio abrupto do espaço intravascular e perda sangüínea, tornando a paciente suscetível a desenvolver insuficiência cardíaca, edema agudo do pulmão e arritmias. Até 72 horas após o parto é importante que ela permaneça sob intensiva assistência, visando a melhor atendimento caso surjam complicações (Born *et al.*, 1992; Meannuly *et al.*, 1980).

1.9. Amamentação

Além dos benefícios propiciados pelo leite materno no que se refere à nutrição, crescimento e proteção imunológica, a lactação pós-parto cria um vínculo psicológico mais forte entre a mãe e seu filho. Sempre que possível, a amamentação deve ser estimulada nas mães cardiopatas chagásicas, sendo desaconselhada apenas em casos de IC muito grave e em casos de sangramento mamilar (Lawrence, 1989). Embora se possa eventualmente encontrar o *T.cruzi* no leite materno, a possibilidade de transmissão para o feto é muito reduzida, segundo estudos realizados (Lawrence, 1989).

Na orientação a respeito de amamentação pela cardiopata chagásica, alguns fatores precisam ser considerados: utilização de drogas cardiovasculares que possam passar para o leite, bem como medicamentos que inibam a própria lactação. Os fatores que influenciam a passagem de uma droga para o leite incluem o tamanho da molécula, sua solubilidade em lipídios ou em água, sua ligação à proteína, o pH do composto e os índices de difusão (Lawrence, 1989).

Deve-se sempre evitar a utilização de drogas com ação prolongada, pois a criança terá mais dificuldades em excretá-las, como também escolher as drogas com menor possibilidades de passagem para o leite, procurando acompanhar a criança quanto a sintomas e sinais sugestivos de efeitos colaterais. Trabalhos sugerem que a lactação diminui a necessidade de diuréticos, pois a mama secreta aproximadamente um litro de líquido por dia – dependendo da ingestão da criança –, sendo assim uma via de excreção líquida (Lawrence, 1989).

Os *diuréticos tiazídicos* são excretados em pequena quantidade pelo leite, da mesma forma que a *espironolactona*. Em relação à *furosemida*, não existem dados na literatura a respeito da sua excreção nem sobre o efeito na produção do leite. Os *betabloqueadores* podem aparecer no leite materno. No entanto, os estudos realizados com o *propranolol* durante a lactação não evidenciaram efeitos significativos sobre a criança. Quanto aos inibidores da ECA, o *captopril* é muito pouco excretado, não tendo sido observados até o momento efeitos deletérios (Lawrence, 1989). Trabalhos têm evidenciado que o *digital* é excretado em pequena quantidade no leite, não parecendo trazer problemas adversos. Com as devidas precauções, o tratamento da IC nas cardiopatas chagásicas que amamentam pode ser efetuado sem grande risco.

1.10. Contraceção

É importante que o cardiologista oriente a paciente cardiopata chagásica sobre os reais riscos de uma gestação. Nos casos em que a gestação é desaconselhada, deve-se recomendar adequadamente a contraceção (por exemplo, o dispositivo intra-uterino – DIU), evitando-se, no entanto, os anticoncepcionais hormonais pelo elevado risco de tromboembolismo sobretudo nas pacientes com IC grave. Quando a esterilização for o método escolhido, só será realizada durante o parto havendo indicação de cesária. Em caso contrário, a mesma deverá ser realizada após o puerpério, ao voltar a paciente as suas condições cardiocirculatórias pré-gravídicas (Born *et al.*, 1992).

Abortamento Terapêutico – No nosso entender – como no de outros autores (Born *et al.*, 1992) – o termo *abortamento terapêutico* é impreciso, sendo melhor identificá-lo como interrupção da gestação. A maioria dos autores (Born *et al.*, 1992) refere que, atualmente, 3 a 5% de todos os casos de cardiopatia na gestação necessitam de *abortamento terapêutico*. Pode existir indicação de interrupção diante de casos de cardiopatas chagásicas em classe funcional III e IV (NYHA) ainda no início da gestação, apesar da terapêutica instituída. Em tais casos, no entanto, é importante que essa conduta seja tomada em reunião interdisciplinar com a paciente, dando-se todo apoio psicoemocional à mesma e ao seu parceiro, por se estar diante de situação extremamente delicada.

Além de todos os aspectos aqui comentados não podemos esquecer que a ansiedade experimentada por todas as mulheres em relação à gestação, ao parto e, sobretudo, à higidez do seu conceito, tende a estar exacerbada na paciente com cardiopatia chagásica. Por isso, a relação médico-paciente, ou equipe-paciente, deve ser a mais ansiolítica possível, no sentido de promover o menor grau de ansiedade não só para a mulher, como também para o seu parceiro, sendo possível, assim, contribuir em muito para uma gestação e parto sem complicações.

2. A Prática de Atividade Física no Cardiopata Chagásico

Na última década, a prática de atividade física – na forma de esportes competitivos e/ou exercício recreativo – cresceu bastante nas mais diversas faixas etárias (Oliveira & Sampaio, 1989; Dortmund, 1991).

Com frequência cada vez maior, os médicos em geral – e especificamente os cardiologistas – têm sido procurados a fim de atestar a capacidade física de indivíduos que querem praticar exercícios. Ao conceder o atestado, portanto, o médico torna-se responsável por possíveis conseqüências adversas do aparelho cardiovascular que possam ocorrer ao indivíduo durante a atividade física. Daí a necessidade de o cardiologista possuir conhecimentos em relação à Medicina do Esporte, para avaliar com segurança os cardiopatas. Esse saber é importante não só para que proibições desnecessárias sejam evitadas – privando o indivíduo de todos os benefícios da atividade física –, mas também pela possibilidade de liberar o cardiopata chagásico com risco, com todas as conseqüências adversas que possam ocorrer (Dortmund, 1991).

Em relação às cardiopatias existe uma vasta literatura sobre os exercícios em coronariopatas, porém são escassas as informações no que se refere aos cardiopatas chagásicos (Ward *et al.*, 1987; Hartley, 1993; American College of Sports Medicine, 1991; Hiatt *et al.*, 1993).

É bom lembrar a diferença entre *esporte de competição* – que exige integridade cardíaca absoluta e, portanto, deve ser desaconselhado aos cardiopatas em geral e aos cardiopatas chagásicos em particular – e o *simples exercício físico*, controlado, programado e, quando necessário, supervisionado. Nesse caso, nem todas as cardiopatias são incompatíveis com esta forma de exercício (Dortmund, 1991; American College of Sports Medicine, 1991). É por isso que a reabilitação tem sido cada vez mais discutida como adjuvante na terapêutica das diversas cardiopatias.

Vale ressaltar que, apesar dos conhecimentos advindos da Medicina do Esporte e dos avanços tecnológicos na avaliação das diversas cardiopatias, nem sempre é fácil estabelecer regras gerais para a prática de atividade física nos cardiopatas chagásicos. Daí a necessidade de individualizar cada caso, levando-se em consideração a situação cardíaca do paciente.

A capacidade e o nível de atividade física permitidos aos cardiopatas chagásicos variam, dependendo, dentre outros fatores, da classe funcional (NYHA), sobretudo após uma avaliação através do teste ergométrico, que mostrará com mais precisão o comportamento do indivíduo frente ao exercício. Por esta razão, o paciente deve ser devidamente esclarecido quanto à carga de esforço físico possível dentro de suas condições hemodinâmicas. A proibição absoluta de qualquer atividade física só se justifica, hoje, em casos excepcionais, pois tal conduta, além de levar o paciente à perda da capacidade física e do prazer de viver, tem a possibilidade também de resultar em sério prejuízo do ponto de vista físico e psicoemocional (Oliveira & Sampaio, 1989).

Cardiopatas chagásicos com IC freqüentemente são limitados pela dispnéia e pela fadiga durante o exercício, mesmo que sejam assintomáticos em repouso. No passado, a IC era considerada contra-indicação ao exercício regular, porém mais recentemente diversos estudos demonstraram que a capacidade de trabalho tem a possibilidade de aumentar em indivíduos cardiopatas chagásicos com função ventricular comprometida. Nestes casos deve-se ter o cuidado de assegurar a completa compensação do paciente através do uso de medicação adequada, e só então, mantendo-se estável, poderá ser liberado para a atividade física regular (Oliveira & Sampaio, 1989).

O grau de atividade física que os pacientes com IC são capazes de realizar, no sentido de melhorar o seu condicionamento, é geralmente baixo, assim como o aumento na capacidade de trabalho é menor que o normal. Entretanto, a melhora em sua capacidade física é notada e é suficiente para ampliar a qualidade de vida de muitos indivíduos com IC que participam dos programas de reabilitação. Ressalte-se que não existem evidências de que programas de atividade física cuidadosamente orientados a esses pacientes tenham para eles efeitos adversos (Hartley, 1993; Zelis *et al.*, 1988; Wilson, 1987; Wilson, 1983; Wilson *et al.*, 1981; Kellermann *et al.*, 1988).

É importante frisar que a avaliação da capacidade funcional dos pacientes com IC, quando realizada através da história clínica associada à classificação da NYHA, nem sempre é útil, sobretudo quando o médico é pouco habilidoso nas perguntas e o paciente, pouco comunicativo. Além disso, a percepção do paciente acerca do grau

de restrição ao exercício pode ser influenciada por seu nível de atividade física diária e suas expectativas. Por esse motivo, a tendência atual dos cardiologistas é a de realizar o teste ergométrico, indicador mais objetivo da intolerância do exercício na IC.

Nos pacientes com cardiopatia chagásica e IC, o teste ergométrico oferece quatro tipos de informações: (1) nível de limitação individual para exercício; (2) nível de disfunção circulatória; (3) aparecimento de arritmias; (4) monitoração do efeito das intervenções terapêuticas. Sabe-se hoje que o teste ergométrico pode ser realizado com segurança em pacientes com IC. Mesmo assim, os testes e os protocolos devem ser orientados por cardiologistas com experiência nesse grupo de pacientes.

Por ser a CCC uma cardiopatia arritmogênica por excelência, com elevada prevalência de morte súbita decorrente principalmente de arritmias ventriculares graves, é importante que o cardiopata chagásico seja submetido não só ao teste ergométrico, mas também à eletrocardiografia dinâmica, no sentido de detectar possíveis arritmias e estratificar seu risco para a prática de atividade física.

O nível de limitação de determinado paciente para a atividade física bem como o tipo de exercício indicado são classificados em geral de acordo com o grau de redução do VO₂ máx. durante o exercício, como se vê nas Tabelas 1 e 2, assim como pelo grau de arritmia apresentado pelo paciente.

Em suma, nos últimos anos, o condicionamento físico tem sido aplicado como terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, existindo consenso de que programas de condicionamento físico bem orientados produzem aumento da capacidade física, além de acionarem vários outros mecanismos benéficos. Os benefícios do treinamento físico parecem resultar predominantemente de alterações na musculatura esquelética, pois os parâmetros hemodinâmicos centrais não se alteram (Weber *et al.*, 1982).

O condicionamento físico aumenta tanto a diferença arteriovenosa de O₂, como o fluxo sanguíneo muscular máximo, sendo decorrente, possivelmente, de mudanças endoteliais que facilitarão a liberação de fatores de relaxamento do endotélio e o metabolismo oxidativo das células musculares (Braga *et al.*, 1993; Dubach & Froelicher, 1989; Uren & Lipkin, 1992; Sinoway & Minotti, 1988; Buller *et al.*, 1991; Musch *et al.*, 1986).

Importa ressaltar que todo cardiopata chagásico em programa de exercício não supervisionado deve ser reavaliado periodicamente pelo seu médico não só do ponto de vista clínico, como também mediante a realização de teste ergométrico e da eletrocardiograma dinâmica, a fim de ser liberado para a atividade física.

2.1. Cardiopatas Chagásicos Portadores de Marcapasso

A prescrição de atividade física para pacientes com marcapasso exige o conhecimento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da resposta do paciente aos exercícios, assim como do tipo de distúrbio de condução que os levou ao implante, tipo do aparelho e função ventricular esquerda.

Durante a última década, os progressos tecnológicos na fabricação dos marcapassos facilitaram bastante as atividades físicas desses pacientes, como aqueles com

MP de câmara dupla, que “pressentem” e marcam o ritmo do átrio e do ventrículo, permitem resposta mais próxima da fisiologia do exercício, o que não era possível no passado, porque só havia MP com frequência fixa em câmara única. A prescrição de exercícios para pacientes com marcapassos de câmara dupla pode ser desenvolvida seguindo-se as orientações para pacientes cardíacos não-dependentes de marcapasso. Já os pacientes com MP de frequência fixa precisam seguir orientação segundo protocolo especial quanto ao tipo, à duração e à frequência da atividade. Nesses casos, a frequência cardíaca não será utilizada como parâmetro (Dortmund, 1991; American College of Sports Medicine, 1991; Hiatt *et al.*, 1993).

Os cuidados especiais para esse grupo de pacientes incluem aquecimento e relaxamento prolongados, além da recomendação de que sejam evitadas manipulações corporais excessivas (American College of Sports Medicine, 1991). Modalidades desportivas cuja movimentação violenta dos braços possa causar deslocamentos ou lesões no eletrodo, bem como aquelas que possam causar lesões mecânicas no marcapasso, são desaconselhadas. Para esses pacientes, as atividades em que atuam principalmente as pernas – como andar ou andar de bicicleta – são mais aconselháveis. Para pacientes com MP de frequência fixa recomenda-se que a pressão arterial sistólica seja avaliada pelo menos três vezes durante a sessão de treinamento (Dortmund, 1991; American College of Sports Medicine, 1991; Hiatt *et al.*, 1993).

2.2. O Cardiopata Chagásico Transplantado

Trabalhos realizados recentemente demonstraram que pacientes cardiopatas transplantados apresentavam capacidade funcional reduzida, freqüentemente abaixo de 2 MET. Provavelmente isto se deve à debilitação prolongada desses pacientes antes do transplante. Essa redução, além dos efeitos da toracotomia, influencia todos os componentes para a prescrição de exercícios nesse grupo de pacientes (American College of Sports Medicine, 1991; Hiatt *et al.*, 1993). Segundo os autores desses trabalhos, sempre que possível devem ser recomendadas a mobilização e a deambulação, iniciando-se então um programa de exercício intra-hospitalar. Antes da alta é aconselhável que se realize teste ergométrico submáximo, seguindo-se as orientações para os pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, a fim de determinar a capacidade funcional para prescrição de exercícios ambulatoriais (Hartley, 1993; Hiatt *et al.*, 1993).

Os protocolos de exercício a nível ambulatorial para os transplantados não diferem significativamente daqueles aplicados a pacientes infartados. A intensidade é mantida entre 60 a 65% da capacidade funcional. Nesses pacientes, entretanto, é difícil calcular a frequência cardíaca a ser atingida, devido à alteração desse parâmetro em resposta ao exercício que se observa no coração desnervado (Smith & Ellenbogen, 1989). A classificação do esforço percebido parece ser o meio mais eficaz de controlar a intensidade do exercício nesse grupo de pacientes. Com o passar do tempo vai havendo transição para um programa domiciliar sem supervisão.

Por fim, é importante ressaltar que todo cardiopata chagásico em programa de exercício não supervisionado precisa ser reavaliado periodicamente pelo seu médico não só do ponto de vista clínico, mas também por meio da realização de exames, como o teste ergométrico e a eletrocardiografia dinâmica, a fim de receber informa-

ções necessárias para continuar, diminuir ou aumentar suas atividades físicas, ou até mesmo interrompê-las, de acordo com a evolução da doença.

3. A Sexualidade do Cardiopata Chagásico

A sexualidade é uma dimensão da vida do indivíduo da maior importância na estruturação do seu bem-estar físico e emocional, dando-lhe a oportunidade de uma vida plena e mais saudável. A satisfação obtida pela pessoa na vivência afetivo-sexual é condição favorável à promoção de sua saúde.

O reinício de uma relação sexual satisfatória pode contribuir em muito para o paciente cardiopata readquirir a autoconfiança e a sensação de resgate da saúde (McLane *et al.*, 1980; Klein *et al.*, 1965; Tuttle *et al.*, 1964). Apesar dessa importância para a completa reabilitação do paciente, é surpreendente a pouca atenção dispensada ao tema na literatura cardiológica. Hellerstein e Friedman (1969), compilando 33 livros-texto de Cardiologia, encontraram menos de mil palavras alusivas à atividade sexual e doenças cardíacas. A esta escassez de informações científicas associa-se a conhecida inabilidade de grande parte dos médicos quanto à abordagem de questões ligadas à sexualidade, na maioria das vezes decorrentes do preconceito que ainda envolve o tema, apesar da aparente liberação do sexo apreçoada pela mídia, associada à falta de conhecimentos específicos nessa área.

Os poucos trabalhos existentes sobre a sexualidade do cardiopata dizem respeito a pacientes com doença coronária. Até o momento, não encontramos nenhum trabalho abordando especificamente a sexualidade do cardiopata chagásico. Portanto, nossos comentários aqui apresentados decorrem da convivência com esses pacientes, assim como da literatura referente a outras cardiopatias.

Em poucos campos da Medicina o efeito da doença sobre a função sexual é tão pronunciado como se observa no paciente cardiopata. Ao enfrentar a doença cardíaca, os pensamentos do paciente imediatamente convergem para a questão da sobrevivência. Passada esta fase, e uma vez proposto o tratamento adequado, surgem dúvidas cruciais de como conviver com a cardiopatia e de como será a sua vida sexual (Kaplan, 1977; Munjack & Oziel, 1984; Stein, 1978; Oliveira, 1991; Oliveira, 1986). Porém, este assunto tem sido pouco discutido, e só recentemente os cardiologistas se deram conta da importância de uma orientação específica, no sentido de tentar tornar a vida do paciente cardiopata mais saudável. Até há pouco tempo, uma orientação acerca da vida sexual dessa clientela era inexistente, salvo pela regra fundamental da moderação em todas as coisas. Por esse motivo, muitos pacientes, supondo que a atividade sexual poderia levá-los à morte, limitavam-na ou até a evitavam, preferindo, compreensivelmente, “errar a salvo” (Munjack & Oziel, 1984).

Mesmo às portas do terceiro milênio é lamentável, mas verdadeiro, que alguns cardiologistas – inclusive de indiscutível competência técnica – não orientem devidamente seus pacientes sobre a atividade sexual, como se esse aspecto não lhes dissesse respeito. Mais grave ainda é o fato de alguns – generalizando – orientarem-nos para que se abstenham da atividade sexual, pelo suposto risco que a mesma possa trazer. Na nossa prática diária, observamos com frequência que cardiologistas fornecem aos seus pacientes informações sobre medicação, dieta, retorno ao trabalho,

atividade física, prognóstico e, no entanto, omitem ou não esclarecem suficientemente a respeito da sexualidade (Oliveira, 1991; Oliveira, 1986). Essa omissão do médico, associada muitas vezes a timidez e a desinformação do paciente e do cônjuge, cria um clima de insegurança, sendo possível que dificulte a recuperação do cardiopata chagásico.

São de natureza psicológica e fisiológica os fatores capazes de influenciar a atividade sexual dos cardiopatas chagásicos (Kaplan, 1977; Oliveira, 1991; Oliveira, 1986).

Existem mitos acerca da sexualidade que podem contribuir para o declínio da atividade sexual desses pacientes. Dentre eles, a crença de que pessoas doentes do coração têm que ser sexualmente inativas, acreditando-se ser isto um fator importante para a recuperação da saúde cardiovascular, sendo um outro mito aquele em relação à morte súbita durante o intercurso sexual (Oliveira, 1986). O temor do paciente e da sua parceira de que o esforço físico seja nocivo e perigoso ao coração aparece, em nossa experiência diária, como um dos principais fatores de ordem psicológica limitadores da atividade sexual nos cardiopatas chagásicos, podendo a ansiedade e a depressão associadas dificultar o retorno a uma relação satisfatória. Quanto ao fator fisiológico, a limitação da atividade sexual depende do grau do comprometimento miocárdico do paciente. Naqueles em classe funcional I e II (NYHA), esta atividade apresenta poucas restrições, podendo ser, no entanto, muito limitada nos pacientes com IC grave (III e IV).

Citaríamos ainda os chamados fatores adjuvantes, que têm a possibilidade de prejudicar a sexualidade dos cardiopatas chagásicos, destacando-se, dentre eles, as drogas usadas no tratamento e as doenças associadas, como diabetes mellitus, o alcoolismo e outras mais (Oliveira, 1986). Frente a uma disfunção sexual desses pacientes, deve-se sempre levar em consideração todos esses fatores, uma vez que, isoladamente ou associados, podem contribuir para o declínio da atividade sexual nesse grupo.

Em relação ao gasto metabólico da atividade sexual, estudos têm demonstrado que o coito com a parceira habitual impõe moderado custo fisiológico, com o esforço cardíaco máximo não durando mais que 10 a 15 segundos. Esse esforço é comparável ao consumo de oxigênio equivalente a subir dois lances de escada, caminhar apressadamente ou desempenhar tarefas comuns em muitas ocupações. Observou-se também nesses estudos que a média da frequência cardíaca máxima atingida no orgasmo fora de 117 bpm, com o máximo de, em média, 144 bpm; dois minutos antes e dois após o orgasmo, a frequência cardíaca fora de 96 bpm. Os dados referem-se ao sexo mantido com a parceira habitual (para homens que estavam se recuperando de um infarto). Desnecessário dizer que esses dados não podem e não devem ser generalizados para todos os pacientes cardiopatas, necessitando que sejam corrigidos para ajustar-se ao perfil biomédico de cada um (Ford & Hellerstein, 1958; Masters & Johnson, 1966; Guedes & Feher, 1981; Siewcki & Mansfield, 1976; Nemeč *et al.*, 1976).

Embora sejam levadas em consideração as limitações acima comentadas, os estudos demonstram, de maneira geral, que o dispêndio energético durante o ato sexual não é de tão grande magnitude quanto se acreditava no passado. Desconhecemos informações no que diz respeito ao coito extraconjugal. Alguns autores presumem que um nível maior de estresse possa ocorrer nessas situações, o que poderia

favorecer mais intenso custo energético quando comparado ao coito com a parceira habitual. Até o momento não existem dados fidedignos que confirmem tal presunção (Munjack & Oziel, 1984; Stein, 1978).

Quanto ao impacto das doenças cardiovasculares no geral, e em particular das miocardiopatias – incluindo a cardiopatia chagásica –, sobre a sexualidade feminina, lamentavelmente os estudos têm sido escassos. Isto talvez se deva ao fato de, na mulher, o decréscimo do interesse sexual ser menos perceptível, freqüentemente considerado, pela nossa cultura e por muitos cardiologistas, como de menor importância (Abramov, 1977; Papadopoulos *et al.*, 1984). Contudo, os preconceitos e tabus que ainda envolvem a sexualidade feminina têm seguramente obstaculizado a elucidação desse importante aspecto, o que, aliás, como comenta Kaplan (1977), faz parte da tendência de ignorar o papel das doenças cardiovasculares na vida sexual da mulher.

Incontestavelmente, os efeitos das doenças cardiovasculares sobre a sexualidade masculina estão melhor documentados e compreendidos. Portanto, na falta de estudos específicos com relação às mulheres, é possível admitir por analogia que os efeitos das doenças cardiovasculares sobre a sua sexualidade podem ser semelhantes aos dos homens, porém com as devidas diferenças no que se refere à fisiologia de cada um deles (Kaplan, 1977).

A conduta no aconselhamento ao paciente cardiopata chagásico acerca da atividade sexual depende do grau de severidade da doença, bem como dos aspectos psicossociais de cada caso. Sempre que possível, o cardiologista deve incluir a parceira na discussão, para que possa compreender e, sobretudo, colaborar, evitando, assim, uma postura de “proteção” caracterizada por recusa ou abstinência sexual. No nosso entender, o cardiologista deve esclarecer o paciente quanto aos reais efeitos da atividade sexual sobre a sua doença. Em alguns casos, é importante que o médico reassegure ser a atividade sexual não apenas possível, mas também isenta de risco, além de benéfica para o restabelecimento da auto-estima do paciente. O aconselhamento conjunto pode produzir resultados positivos, respeitando-se, no entanto, as necessidades e peculiaridades de cada um dos parceiros (Oliveira, 1986).

Como foi dito anteriormente, o grande limitador da atividade sexual nos pacientes cardiopatas é o grau de severidade da disfunção miocárdica. Para os pacientes em classe funcional I e II (NYHA) não deve haver grandes limitações, podendo, no entanto, surgir limitações físicas para aqueles em classe funcional III e IV (NYHA). Nesses, o cardiologista deve tentar controlar a IC a fim de permitir o retorno gradual dos pacientes à atividade sexual. Esta, porém, precisa ser desaconselhada àqueles com IC descompensada, uma vez que a taquicardia e a demanda metabólica do ato têm a possibilidade de agravar o quadro, propiciando o aparecimento de edema agudo. No entanto, pacientes com cardiopatia compensada que sejam capazes de tolerar o esforço físico moderado (por exemplo, subir dois lances de escada), podem ser liberados para retomar sua atividade sexual. A esses pacientes recomenda-se que sejam sugeridas posições de coito que não favoreçam o desenvolvimento de ortopnéia (Munjack & Oziel, 1984). Na orientação ao paciente, é importante lembrar que devem ser evitadas situações de estresse, abuso de bebidas alcoólicas, choque térmico, bem como refeições copiosas antes do intercurso sexual, por produzirem exigências maiores sobre o coração e propiciarem o aparecimento de complicações. Naque-

les pacientes muito limitados, que não têm condições de manter uma relação sexual completa, a masturbação por estimulação da parceira pode ser tentada (Munjack & Oziel, 1984).

Como foi abordado com relação à atividade física no cardiopata chagásico, deve-se também, sempre que possível, submeter o paciente a avaliação ergométrica, – o que dará maiores subsídios a uma liberação mais segura para a retomada da atividade sexual, ou seja, pode ser liberado para a atividade física aquele paciente que consegue chegar à carga de 75 watts ou o equivalente na esteira sem sinais de ICC e/ou arritmias graves.

A orientação ao cardiopata sobre a atividade sexual deve fazer parte da rotina do tratamento tanto quanto a orientação dietética ou medicamentosa, pois, se o cardiologista não trazer o assunto à baila, muitos pacientes provavelmente estarão expostos a restringir desnecessariamente sua atividade sexual, na suposição de que o silêncio do médico significa que o ato sexual está além da sua capacidade física. Uma conversa franca abordando as preocupações, os temores, o significado dos sintomas e o “desgaste cardíaco” real do ato sexual, em termos compreensíveis, é fundamental para o paciente e sua parceira. É importante que o cardiologista seja claro, evitando afirmações genéricas do tipo “não se apresse”, “vá devagar”, “não exagere”, que, na nossa opinião, nada esclarecem e até podem gerar mais insegurança ao casal. Nessa abordagem deve o médico evitar colocar seus padrões morais, pois o objetivo é ajudar o casal, e é preciso que o aconselhamento leve em consideração os valores morais de cada paciente.

O cardiologista deve estar atento às perguntas formuladas pelo paciente com relação à sua sexualidade, lembrando que nem sempre as indagações são claras – geralmente, movidas pela inibição diante da autoridade do médico. Perguntas do tipo “como fica a minha alegria?” ou “posso executar a minha mulher?” precisam ser entendidas como referentes à relação sexual. Além do mais, não devemos esquecer que os chagásicos, na sua maioria, apresentam baixo nível educacional, o que exige a orientação em linguagem acessível à compreensão do paciente, respeitando-se, sobretudo, a sua cultura. Nos casos em que a disfunção sexual extrapola a competência do cardiologista, faz-se premente o encaminhamento do paciente a profissional especializado na área sexual. O importante é que as queixas não sejam negligenciadas ou ignoradas, o que traria conseqüências graves para o paciente como pessoa.

Em suma, ressaltamos a importância da sexualidade no cotidiano das pessoas influenciando sua vontade de viver, sua auto-imagem e os seus relacionamentos. No entanto, médicos e pacientes evitam comentar os efeitos da doença cardíaca sobre a sexualidade, reproduzindo assim um tabu e impedindo, sobretudo, que pacientes e parceiros enfrentem o problema através do diálogo aberto e sem preconceitos. O paciente cardiopata tem o direito de saber – e o médico, o dever de informar – sobre os reais efeitos da doença cardíaca na sua sexualidade, o que, sem dúvida, lhe permitirá viver o sexo não só no que diz respeito à genitalidade, mas em toda a sua plenitude. Portanto, a postura do cardiologista olhando não só o coração como órgão doente, mas também a pessoa, pode ajudar sobremaneira a reconstruir, devolver, desenvolver e aprimorar a qualidade de vida do cardiopata chagásico.

4. Depressão no Cardiopata Chagásico

É de fundamental importância que o cardiologista esteja ciente da relação entre Cardiologia e Psiquiatria, pois:

- 1) Certas formas de psicopatologias podem ser fatores de risco para o desenvolvimento e a manifestação de doenças cardíacas.
- 2) Sintomatologia psiquiátrica – sobretudo distúrbios do humor (ansiedade e depressão) – ocorre frequentemente como consequência de doenças cardiovasculares.
- 3) Síndromes psiquiátricas podem mimetizar os sintomas de doenças cardíacas (por exemplo, o transtorno do pânico).
- 4) Alguns tratamentos psiquiátricos têm possibilidade de afetar adversamente a função cardiovascular (Tesar & Stern, 1993).

4.1. Depressão

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde-OMS dão conta de que 3 a 6% da população do planeta sofrem de estados depressivos, com incidência em torno de 1% de novos casos ao ano. Outro fato de suma importância é a constatação da OMS de que 50% da população de deprimidos procuram ajuda de não-psiquiatras (clínicos gerais, cardiologistas e outros). Em vista desse quadro mundial, a Associação Americana de Psiquiatria tem iniciado programas de educação continuada em depressão para clínicos.

Síndrome psicológica encontrada em um contínuo de gradações, desde casos discretos a moderados e graves, a depressão está entre as doenças de maior impacto social e incapacitação com elevados custos, diminuição das aptidões para o trabalho, grande perda das atividades sociais e de lazer, além de queda da qualidade de vida. A depressão grave – ou depressão maior – é definida como distúrbio do humor, ocorrendo por um período de pelo menos duas semanas, que é associado com o mínimo de quatro a oito sintomas: (1) distúrbios do sono; (2) perda de interesse e motivação normais; (3) redução da concentração; (4) perda de energia; (5) sentimentos de culpa; (6) distúrbio do apetite; (7) agitação retardo-psicomotor; e (8) falta de esperança, pensamentos suicidas ou desejo de morte (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

4.2. Depressão e doença cardíaca

A depressão frequentemente não é reconhecida como doença distinta tratável em pacientes cardiopatas, contudo estudos reportam um risco aumentado em tais pacientes. Os sintomas depressivos têm possibilidade de desenvolver-se como resultado da cardiopatia, de medicações usadas em seu tratamento ou do estresse de lidar com a cardiopatia; no entanto, a depressão pode simplesmente coexistir em uma relação temporal mais do que estar casualmente relacionada à cardiopatia (Meleiro, 1993).

A depressão é a forma mais comum de reação do paciente ao desenvolvimento da doença cardíaca e o seu aparecimento pode ser influenciado por: (1) idade do paciente; (2) alterações da imagem corporal imposta pela doença (edema, ascite etc.); (3) incapacitação para o trabalho; (4) sintomas de IC extremamente limitantes e penosos, com queda da qualidade de vida; (5) restrições à vida tanto no que se refere à alimentação, quanto à atividade física do paciente; (6) perda da capacidade de autocuidado, criando grande dependência em relação a familiares.

Estudos têm evidenciado que os cardiopatas apresentam uma prevalência de depressão variando de 30 a 50% (Tesar & Stern, 1993). O grupo de interconsulta do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo-USP, examinando 101 pacientes internados no Instituto do Coração-INCOR, evidenciou ter sido a depressão o diagnóstico encontrado com mais frequência nos cardiopatas (26,7%), estando presente em um terço daqueles com IC (Tamais *et al.*, 1995). Os dados comprovam a frequência dessa associação, devendo o cardiologista estar atento a esta ocorrência. Para tanto, é importante que tenha noções básicas sobre o diagnóstico e o tratamento da depressão.

4.3. O Diagnóstico da Depressão no Cardiopata

Embora freqüentemente a depressão esteja associada à cardiopatia, vários fatores podem dificultar o seu diagnóstico, pois:

- 1) A depressão é comumente considerada pelos médicos não-psiquiatras como um fracasso da vontade, que responderia a um esforço do paciente.
- 2) As bases biológica e genética, bem como o tratamento farmacológico da depressão, são ignorados por muitos médicos não-psiquiatras.
- 3) O paciente deprimido tem dificuldade de falar sobre os seus problemas emocionais, achando que esses não têm importância para o médico.
- 4) Existe o preconceito por parte da sociedade e de alguns médicos em relação a doenças mentais.
- 5) A formação médica atual ainda permanece predominantemente organicista e tecnicista, em detrimento de uma formação que inclua aspectos psicossomáticos.
- 6) O sistema de saúde limita o tempo de atendimento ao paciente, o que dificulta uma abordagem mais integral.
- 7) Nem sempre o paciente aceita o encaminhamento a um especialista em saúde mental, bem como o seu tratamento.

Vale lembrar que alguns pacientes podem manifestar a chamada *depressão mascarada*, com queixas somáticas, sem a presença dos sintomas clássicos relacionados ao humor depressivo, comentados anteriormente. Geralmente as queixas envolvem os *sistemas nervoso central, gastrintestinal, cardiovascular e músculo-esquelético* (sendo a dor uma queixa freqüente nesses pacientes). Indivíduos de classe sócio-econômica mais baixa – como os cardiopatas chagásicos – freqüentemente terão sintomas somáticos como manifestação principal do seu humor depressivo. Portanto, nem sempre o cardiopata chagásico apresenta os sintomas clássicos da depressão. Por

outro lado, lassidão, fadiga e perda de peso relacionados com o cardiopata nem sempre são distinguidos do retardamento psicomotor e da falta de autocuidado – comuns na depressão. A perturbação do sono, um sintoma comum na depressão, também ocorre no paciente cardiopata com IC, em virtude da tosse noturna. Estes aspectos podem dificultar ainda mais o diagnóstico da depressão no cardiopata chagásico. Assim, deve o cardiologista estar atento para esses fatos, evitando atribuir todos esses sintomas à cardiopatia e, quando necessário, solicitar ajuda de profissional ligado à área de saúde mental.

4.4. Impacto da depressão sobre a cardiopatia chagásica

A importância da depressão associada à cardiopatia chagásica está ligada, além do sofrimento psíquico que o paciente apresenta, à carga que essa associação pode trazer ao coração, contribuindo sobremaneira para agravar o quadro cardiológico. É possível enumerar, dentre outros, os seguintes fatores negativos da depressão sobre o cardiopata:

- 1) O humor depressivo pode influenciar como a pessoa vivencia a doença cardíaca e sua interação com os outros, inclusive com o próprio médico.
- 2) Aumenta a morbimortalidade cardiovascular.
- 3) A adesão ao tratamento é significativamente prejudicada.
- 4) Permanência prolongada no hospital.
- 5) Aumento de custo com o tratamento.
- 6) Número elevado de suicídio e de tentativa de suicídio associado a doença física.
- 7) A relação médico-paciente é prejudicada pelo humor depressivo e pode induzir o médico a erros no diagnóstico e no tratamento.

Embora não encontremos na literatura a real prevalência da depressão no cardiopata chagásico, por analogia com outras cardiopatias e pela nossa prática diária no Ambulatório de Doença de Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz-HUOC/UPE, podemos inferir que essa associação é frequente, sobretudo se lembrarmos que a depressão se manifesta com maior frequência naqueles cardiopatas que desenvolvem IC, fato comum nos chagásicos. Considerando ainda que estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação negativa entre o nível sócio-econômico e a ocorrência de depressão, isto funciona como mais um fator de risco na população chagásica (Aguiar *et al.*, 1993).

4.5. Tratamento do Cardiopata Chagásico Deprimido

O tratamento do cardiopata chagásico deprimido apresenta características próprias em relação a aspectos sociais, psicológicos e somáticos que sempre devem ser considerados na abordagem terapêutica, ou seja, *identificação e tratamento dos fatores orgânicos relacionados à cardiopatia; farmacoterapia antidepressiva; uso do lítio; eletroconvulsoterapia; e abordagem psicoterapêutica.*

Identificação e tratamento dos fatores orgânicos relativos à cardiopatia –

A cardiopatia favorece o aparecimento da depressão, mormente quando grave, em descompensação e no paciente internado. Daí a necessidade de o cardiologista não medir esforços no sentido de melhorar o quadro clínico do paciente, pois isso contribui sobremaneira para a recuperação do quadro depressivo. Outro ponto a lembrar é a possibilidade de drogas utilizadas no tratamento da doença cardíaca agravarem ou mesmo poderem induzir a depressão, embora não exista na literatura trabalhos bem delineados no sentido de melhor esclarecer este aspecto e sua real prevalência. Algumas drogas em Cardiologia podem causar depressão. São elas: *disopiramida, digoxina, clonidina, reserpina, hidralazina, nifedipina, alfa-metildopa, prazosin, propranolol, lidocaína e procainamida*.

Vale ressaltar que a presença de sintomas depressivos concomitantemente ao uso dessas medicações não implica necessariamente que a depressão seja causada por elas. Portanto, cada caso deve ser alvo de criterioso julgamento clínico por profissional ligado à área de saúde mental, em que aspectos temporais, posológicos, história e exame físico precisam ser ponderados antes de atribuir a sintomatologia depressiva à droga, pois sua suspensão indevida pode agravar o quadro cardiológico.

Farmacoterapia antidepressiva – Selecionar um antidepressivo com poucos efeitos colaterais – sobretudo em relação ao sistema cardiovascular – e baixo potencial de interações é muito importante no tratamento de cardiopatas chagásicos deprimidos. Estes, como os idosos deprimidos, devem ser tratados de forma mais cautelosa, com doses menores, lentamente aumentadas. A remissão completa dos sintomas depressivos e a tolerância aos efeitos colaterais são o maior indicador da dose ideal.

No Brasil, estão disponíveis as seguintes classes de antidepressivos:

1 – **Antidepressivos tricíclicos – ATCs:** *imipramina, clorimipramina, amitriptilina, nortriptilina e maproptilina* (que, apesar de ser tetracíclico, apresenta perfil de efeitos adversos semelhantes).

– *Efeitos cardiovasculares dos ATCs* – Disponíveis para uso clínico desde a década de 50, os ATCs e seus efeitos cardiovasculares foram extensivamente estudados, destacando-se, dentre os efeitos, aqueles sobre a *freqüência cardíaca, a pressão arterial sangüínea, a condução elétrica e o ritmo cardíaco*.

Freqüência cardíaca – Os ACTs produzem elevação da freqüência cardíaca de repouso atribuída principalmente ao seu efeito anticolinérgico, cuja potência é correlacionada – até certo ponto – com o grau de elevação da freqüência cardíaca. Esta aumenta em média 10 a 15 bpm durante a terapia, persistindo com a continuação da terapia e, em geral, é clinicamente insignificante, exceto naqueles pacientes com função ventricular muito comprometida (Suzan, 1989).

Pressão arterial sangüínea – Os ATCs exercem efeitos proeminentes sobre a pressão sangüínea. Embora tenha sido relatado que eles causam hipertensão (Burnett & Chachine, 1979), a hipotensão ortostática (HO) foi considerada como um dos efeitos colaterais cardiovasculares mais freqüentes e potencialmente sérios do seu uso (Glassman, 1984).

A incidência de HO necessitando descontinuação ou modificação do tratamento com ATC tem variado de 6 a 24% dos casos. Esta ocorrência é maior na presença de doença cardíaca, uso concomitante de medicação (que pode abaixar a pressão sangüínea) e uma queda postural pré-tratamento da pressão sangüínea sistólica maior que 5mmhg. A probabilidade de aparecimento da HO, assim como de outros efeitos colate-

rais associados aos ATCs, é reduzida pelo uso de doses iniciais mais baixas, seguidas por aumento gradual até a dose terapêutica (Cassem, 1982).

A imipramina tem sido considerada o ATC mais provável de causar HO significativa (Cassem, 1982), sobretudo no tratamento de pacientes com bloqueio de ramo (Roose *et al.*, 1979) e disfunção do ventrículo esquerdo (Glassman *et al.*, 1983; Roose *et al.*, 1987). A *notriptilina*, por outro lado, tem sido considerada como tricíclico com menor risco de HO em pacientes com doenças cardiovasculares.

Condução elétrica – Os ATCs exibem um efeito antiarrítmico “tipo 1” ou “semelhante à quinidina”, que resulta na diminuição da condução cardíaca (como demonstrado pelo eletrograma do feixe de HIS) (Burrows *et al.*, 1976; Kantor *et al.*, 1975; Vohra *et al.*, 1975). O alargamento do segmento QRS e os intervalos P-R e Q-T, bem como uma diminuição da amplitude da onda T, ocorrem comumente durante o uso dos ATCs (Giardina *et al.*, 1979); aumentos moderados na condução atrioventricular ou intraventricular são comuns, mas não perigosos por si sós.

É limitado nosso conhecimento acerca dos efeitos comparativos dos diferentes ATCs sobre a condução cardíaca, embora estudos tenham demonstrado que a *imipramina* mostra efeito mais expressivo sobre a condução cardíaca (retardo da condução) que a *notriptilina* (Giardina *et al.*, 1979).

Ritmo cardíaco – Em concentrações tóxicas, os ATCs foram associados a todos os tipos de distúrbios do ritmo cardíaco, incluindo taquicardia, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial e fibrilação ventricular. Contudo, em concentrações terapêuticas, não costumam provocar alterações significativas do ritmo. Por outro lado, tem sido descrito efeito antiarrítmico dessas drogas presumidamente relacionado a um efeito semelhante à quinidina (Vohra *et al.*, 1975).

Débito cardíaco – Embora os primeiros estudos sobre o efeito dos tricíclicos no débito cardíaco tenham concluído que os mesmos prejudicavam a função ventricular esquerda, pesquisas recentes utilizando ecocardiograma e angiografia radionuclear não mostraram essa alteração. Assim, os dados hoje disponíveis sugerem que os tricíclicos não apresentam efeitos deletérios à função ventricular esquerda, mesmo em pacientes com comprometimento grave dessa função. Por outro lado, estudos com a *imipramina* têm demonstrado maior incidência de HO em pacientes com IC, não estando claro ainda o mecanismo pelo qual a *imipramina* induz mais frequentemente tal efeito nesse grupo de pacientes.

Tendo em vista os efeitos cardiovasculares dos tricíclicos aqui comentados, fica patente que seu uso no cardiopata chagásico – sobretudo naqueles com alteração do sistema de condução e função ventricular comprometida – deve ser evitado ou feito com cautela pela possibilidade do aumento de retardo da condução ventricular e HO. Considerando que a *notriptilina* mostra menos efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular, esse deve ser o tricíclico de escolha nesse grupo de pacientes.

É pertinente lembrar que, nos cardiopatas chagásicos em uso de antiarrítmicos – sobretudo os do grupo 1-A, como a quinidina – recomenda-se evitar o uso de tricíclicos, pois esta associação aumenta o risco de efeitos pró-arrítmicos e/ou depressão do sistema de condução. Os tricíclicos também devem ser evitados nos cardiopatas chagásicos que apresentam megacólon, pelo risco de agravamento da constipação por seu efeito anticolinérgico (Roose & Glassman).

2 – Inibidores da monoaminodase – IMAOs: *tranilcipromina* (irreversível) e *moclobemida* (reversível). Embora os IMAOs irreversíveis sejam virtualmente desprovidos de efeitos cardiotoxícos em dosagens terapêuticas, a possibilidade de provocar crise hipertensiva quando associado a ingestão de alimentos contendo tiramina ou a algumas medicações torna-os hoje pouco utilizados no tratamento da depressão. A *moclobemida* – IMAO reversível – lançada recentemente no mercado, tem sido utilizada por seus efeitos colaterais não serem tão prevalentes, como no caso dos IMAOs irreversíveis, podendo ser indicada para pacientes cardiopatas.

3 – Inibidores específicos de recaptura de serotonina – IERS: *fluoxetina*, *paroxetina*, *sertralina*, *citalopram* e *fluvoxamina*. Ainda que a experiência com essas drogas seja limitada, os estudos clínicos e um estudo retrospectivo não reportaram alterações clínicas significativas sobre o sistema cardiovascular, assim como não se verificaram alterações relevantes no ECG. Portanto, à luz dos conhecimentos atuais, essas drogas parecem não apresentar problemas como os tricíclicos em relação ao paciente cardiopata, não tendo sido relatado HO ou anormalidades do sistema de condução, o que as torna opção segura ao cardiopata chagásico (Bojar *et al.*, 1983; Cassem & Hackett, 1971). Vale ressaltar que o uso concomitante de substâncias fortemente ligadas a proteínas plasmáticas (warfarin e digitoxina) pode levar a aumento da droga livre.

Lítio – O *carbonato de lítio*, embora não seja especificamente um antidepressivo, é útil no tratamento das alterações do humor, sendo rara a sua cardiotoxicidade. Em 20% dos pacientes tratados, a droga produz alterações eletrocardiográficas benignas (por exemplo, achatamento ou inversão das ondas T), reversíveis e possivelmente decorrentes do deslocamento do potássio (Roose *et al.*, 1979; Schou, 1963), podendo ser utilizada no cardiopata chagásico sem riscos significativos (Suzan, 1989).

Por tudo o que aqui expusemos, é de fundamental importância que o cardiologista esteja atento para a frequência com que apresentam depressão os cardiopatas chagásicos, principalmente aqueles em regime de internamento, e, sempre que necessário, consulte o psiquiatra, evitando desta maneira prescrição inadequada de ansiolíticos, que são insuficientes para o tratamento da depressão. Pesquisas têm demonstrado serem os cardiologistas os especialistas que mais prescrevem essas drogas na prática médica (Kamerow, 1988). Alguns deles tendem a subestimar os problemas psíquicos de seus pacientes, atribuindo a si mesmos um saber psiquiátrico não raramente de duvidosa qualidade, o que os leva, muitas vezes, à indicação abusiva de ansiolíticos em detrimento do uso de antidepressivos, na suposição de que estes são sempre contra-indicados a cardiopatas chagásicos. Esta conduta tem contribuído para que muitos pacientes deprimidos não sejam submetidos a tratamento adequado, o que, sem dúvida, pode dificultar sua recuperação (Cole, 1988; Paprocki, 1990; Roose & Glassman, Lancet).

Terapia Eletroconvulsiva

A terapia eletroconvulsiva (TEC) é forma eficaz de terapia antidepressiva, necessária em pacientes que são refratários a terapias farmacológicas, que necessitam de tratamento antidepressivo de emergência ou para quem as drogas antide-

pressivas são contra-indicadas. A sua segurança em relação às complicações cardiovasculares continua controversa e vários efeitos cardiovasculares foram relatados (Suzan, 1989). Gerring e Shields expuseram complicações cardiovasculares em 28% de todos os seus pacientes tratados por TEC e em 70% dos pacientes com doença cardiovascular conhecida (Vohra, 1975). Contudo, Dec *et al.* observaram que a TEC era segura, eficaz e bem tolerada por um grupo de pacientes mais idoso, e, com frequência debilitado, um quarto dos quais apresentavam alterações cardiovasculares, tais como doença do sistema de condução, IAM recente e depressão severa da função ventricular (Dec *et al.*, 1985). Concluíram que a atenção cuidadosa para a avaliação pré e pós-tratamento pode resultar em mínima morbimortalidade cardiovascular, mesmo nos pacientes com doença cardiovascular conhecida. Apesar dos dados controversos, a tendência atual é admitir a possibilidade da utilização da TEC em cardiopatas, desde que realizada em ambiente adequado e por equipe familiarizada com a técnica.

Por outro lado, vale lembrar que os cardiopatas chagásicos em uso de anticoagulantes precisam ser avaliados antes do procedimento, pelo risco de hemorragia cerebral, enquanto que as drogas antiarrítmicas e/ou as drogas utilizadas no tratamento da IC devem ser administradas inclusive no dia do procedimento.

Abordagem Psicoterapêutica

Embora a escolha apropriada da terapia com drogas seja essencial para o sucesso do tratamento da depressão, a relação médico-paciente continua sendo da maior importância, e a informação ao paciente é fundamental para essa relação. No centro de toda relação médico-paciente está a necessidade de o médico demonstrar compreensão da angústia do paciente, o que vai além da mera anotação dos sintomas e prescrição de medicamentos. Os pacientes precisam – e devem – saber que a depressão não é doença imaginária, fraqueza pessoal, resultado de desajuste social ou punição divina.

Na prática, encontramos cardiologistas competentes – profundos conhecedores de sua área – que tendem a fixar-se apenas nas condutas técnicas relacionadas à patologia cardíaca, ignorando, assim, as necessidades vitais e os conflitos psicológicos a que estão sujeitos os seus pacientes. Isso se deve, em parte, ao fato de a formação médica ainda permanecer predominantemente organicista (Gulledge & Clabrese, 1988).

A psicoterapia de apoio é de fundamental importância no tratamento do cardiopata chagásico deprimido, mas nem sempre é possível, uma vez que muitos hospitais públicos não possuem serviço de Psicologia com disponibilidade para esse atendimento. Daí a necessidade da criação de núcleos de atenção ao paciente chagásico, onde uma equipe multidisciplinar atuando junto aos médicos possa oferecer esse importante apoio. A nossa experiência com uma equipe multidisciplinar no Ambulatório de Doença de Chagas do HUOC comprova o valor desta iniciativa no atendimento integral ao paciente chagásico.

Como reflexão final deste capítulo ensinamos afirmar que, *mesmo com o avanço científico, quer no diagnóstico, quer no tratamento das doenças cardíacas, a tecnologia não substitui – nem conseguirá substituir – a presença participativa do médico, uma vez que, ao procurá-lo, o paciente não apresenta apenas um órgão doente, mas,*

principalmente, *traz consigo problemas emocionais e sociais decorrentes do doloroso processo do adoecer.*

Agradecimento

*O autor agradece a **Laudenir Rivas**, por sua dedicação e competência na revisão gramático-estrutural deste manuscrito.*

Tabela 1

Condições funcionais classificadas através do VO₂ máximo, conforme proposição de Weber e colaboradores (1982).

Classe	VO₂ em pico (ml/min/kg)	Grau de restrição funcional
A	>20	nenhum
B	16-20	leve
C	10-15	moderado
D	<10	grave

Tabela 2

Relação entre o nível de VO₂ absoluto e os tipos e esforços do exercício (Wilson et al., 1981)

VO₂ (L/min.)	Esforço do trabalho	Atividades típicas
< 0,5	leve	caminhar lentamente.
0,5-1,0	moderado	caminhar a 3 mph, serviço doméstico.
1,0-1,5	pesado	caminhar a 4,5 mph, trabalho manual, escavar.
1,5-2,0	muito pesado	corrida
> 2,0	extremamente pesado	trabalho braçal pesado

Referências Bibliográficas

- ABRAMOV, L.A., 1977. Sexual life and sexual frigidity among women. Developing acute myocardial infarction. *JAMA*, 27:1280
- AGUIAR, W.M.; ROCHA SILVA, MEDEIROS, L.C., 1993. Depressão e ansiedade e suas relações com a serotonina. *Boletim CBPTD(supl.) Arquivos Brasileiros de Medicina*, set./out. vol.6, 5: 334-338.
- American College of Sports Medicine. 1991. *Guidelines for exercise testing and prescription* 4ed, Philadelphia. Lea and Febiger, 1991. p.168-171.
- ANDRADE, J., 1981. *A doença reumática no ciclo gravídico-puerperal*. Tese de Doutorado Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 121p.
- ANDRADE, J., 1982. Evolução da gestação em pacientes cardíacas em uso de cloridato de amidorana. *Revista Brasileira Clínica Terapêutica*, 2: 861-869.
- AZOUGE, T. *et al.*, 1982. Transmissão congênita de la enfermidad de Chagas en S. Cruz, Bolivia. Hallazgos Patológicos. *Boletim Informativo CENETROP*, 8:19-25.
- BATLOUNI, M., 1988. *Gravidez e a cirurgia na cardiopata*. In: Carvalho de Azevedo, A. *De Cardiologia*. São Paulo, Sarvier, 1988. p.240-255.
- BITTENCOURT, A.L 1990. Doença de Chagas. In: Diniz, E.M.A. Val Costa, F.A. *Doenças Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990. p.73-89.
- BOJAR, R.M., NAJAFI, H., DELARIA, G.A. *et al.*, 1983. Neurological complications of coronary revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* 36: 27-34.
- BORN, D. YAMASHITA, A. MARCONDES DE ALMEIDA, D.A., 1992. *Cardiopatia e gravidez*. *Compacta Cardiológica*, n.3, p.6-13.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1993: Adverse Reactions to the tricyclic antidepressant drugs. *Lancet*, 1: 529-531.
- BRAGA, J.C.F., LABRUNE, A., VILLAÇA, F. *et al.*, 1993. Insuficiência cardíaca: devemos restringir sódio, água e atividade física? *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 3 (5): 46-49.
- BULLER, N.P., JONES, D., POOLE, P.A., 1991. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *British Heart J*, 65: 20-24.
- BURNETT, W.C., CHACHINE, R.A., 1979. Sexual dysfunction as a complication of propranolol therapy in men, *Cardiovascular Medicine*, 4: 811-815.
- BURROWS, G. D., VOHRA, J. HUNT, D. *et al.*, 1976. Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *Bristish Journal Psychiatry*, 129: 335-341.
- CASSEM, N.H., 1982. Cardiovascular effects of antidepressants. *Journal Clinical Psychiatry*, 43(11) (sect. 2): 22-26.
- CASSEM, N.H. and HACKETT, T.P., 1971. Psychiatric consultation in a coronary care unit. *Ann. Intern. Med.*, 75:9-14.
- COLE, O.S., 1988. Tratamento farmacológico da ansiedade e depressão. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 4: 845-861.

- CORDÁS, T.A. , MORENO R.A., 1995. *Conduitas em Psiquiatria*. Editora Lemos. São Paulo . 336 p.
- DAVISON, J.M., 1987 Pregnancy. In: *Renal Allograft recipients: prognosis and management. Clinical Obstetric and Gynecologic*: 1027.
- DEC, G.W., STERN, T.A. and WELCH, C., 1985. The effects of eletroconvulsive therapy on serial electrocardiograms and serum cardiac enzyme valeus: A propsective study os depressed hospitalized in pacients. *JAMA*. 253: 2525-2531.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorbs* (3r ed.). Washington, C.D., 1980. American Psychiatric Association.
- DORTMUND, R.R., 1991. *Atividade física e coração*. Rio de Janeiro, Medsi, 1991. p.99-141.
- DUBACH, P., FROELICHER, V.F., 1989. Cardiac rehabilitation for heart failure patients. *Cardiology*, 76: 368-372.
- FAWCETT, J. ROSENBAUM, J.F., SCHATZBERG, A.T., ZAJECTA, J.M., 1993. *Uma abordagem racional sobre a seleção de drogas antidepressivas. Temas de Psicofarmacologia clínica*. Monografia. Nova Iorque. Eli Lilly and Company.
- FIDDLER, G.I., 1974. Propranolol and pregnancy. *Lancet*, 2: 722-731.
- FISCH, C., 1985. Effect fluoxetine on the eletrocardiogram. *Journal Clinic Psychiatry*, 46: 42-44.
- FORD, A.B. and HELLERSTEIN, H.K., 1958 Work and heart disease. *Circulation*, 18: 823-827.
- GERRING, J.P. and SHIELDS, H.M., 1982. The identification and managment of pacientes with a high risk for cardiac arrhythmias during modified ECT. *Journal Clinic Psychiatry*, 43: 140-147.
- GIARDINA, E.G., BIGGER, J.T., GLASSMAN, A.H. *et al.*, 1979. The eletrocardiographic an antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic concenterations. *Circulation*, 60: 1045-1051.
- GIANOPOULOS, J.G., 1989. Cardiopatia e gravidez. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 3: 707-720.
- GLADSTONE, G. R., HORDOF, A. & GERSONY, W.M., 1975. Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus. *Journal Peditry*, 86: 962-971.
- GLASSMAN, A.H., 1984. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Ann. Rev. Med.*, 35: 503-508.
- GLASSMAN, A.H., JOHNSON, L.L., GIARDINA, E-G.V. *et al.*, 1983. The use of imipramine in depressd pacientes with congetsive heart failure. *JAMA*, 250: 1997-2002.
- GUEDES, M. DO C.M., FEHER, S., 1981. Atividade sexual do coronariopata: tabu ou falta de informação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 37(5): 347-348.
- GULLEDGE, A.D. & CLABRASE, J.R., 1988. Diagnóstico da ansiedade e depressão. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 4: 779-789.
- HABIB, A. & MCCARTHY, J.S., 1977 Effects on the neonate of propranolol administrated during pregnancy. *Journal Peditry*, 91: 808-813.
- HARTLEY, H.L., 1993. Exercício para o paciente cardíaco. *Clínicas Cardiológicas*, (2): 285-305.
- HELLSTEIN, H.K., FRIEDMAN, E.H., 1969 Sexual activity and postcoronary patient. *Med Asp. Human Sex*, 3: 70-83.

- HIAT, R.W., REGENSTEINER, G., WOLFEL, E.E., 1993. Populações especiais na reabilitação cardiovascular. *Clínicas Cardiológicas*, (2): 321-333.
- IANNI, B.M. 3 PEREIRA BARRETO, A.C., 1986 *Miocardiotopia na puerperalidade*. In: Lopes, A.C. & Delascio, D. *Cardiopatía e gravidez*. São Paulo: Sarvier, 1986. p. 129-140.
- JEFFERSON, J.W., 1975. A review of the cardiovascular effect and toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychosomatic Medicine*, 37: 160-185.
- KAMEROW, D.B., 1988. Ansiedade e depressão no contexto médico. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 4: 771-788.
- KANTOR, S.J., BIGGER, J.T., GLASSMAN, A.H. *et al.*, 1975. Imipramine-induced heart block. A longitudinal case study. *JAMA*, 231: 1364-1370.
- KAPLAN, H.S., 1977. *A nova terapia do sexo*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1977. p.95.
- KELLERMANN, J.J., SHEMESH, J., BEN-ARI, E., 1988. Contraindications to physical training in patients with impaired ventricular function. *Eur Heart J*. 9: (supl. F): 71-76.
- KLEIN, R. F., DEAN, A., WILSON, M. *et al.*, 1965. The physician and post myocardial infarction invalidism. *JAMA*, 114-123.
- LAWRENCE, R.A., 1989. Amamentação e doença clínica. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 3: 651-672.
- LOPES, A.C., MARTINEZ FILHO, E. M. KULAJ JR., L., 1986. *Fármacos cardiovasculares na gravidez*. In: Lopes, A. C. & Delascio, D. *Cardiopatía e gravidez*. São Paulo: Sarvier, p.271-281.
- MARON, B.J. ROBERTS, W.C. EPSJEN, S.E., 1982. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*, 65: 1388-1394.
- MARON, B.J., EPSJEN, S.E., ROBERTS, W.C., 1986. Causes of sudden death in competitive athletes. *Journal American College Cardiology*, 7: 204-214.
- MASTERS, W. H., JOHNSON, V.E., 1966. *Human Sexual response*. Boston: Little Brown.
- MCKENNA, W.J., HARRIS, L., ROWLAND, E. *et al.*, 1983. Amiodarone therapy during pregnancy. *American Journal Cardiology*, 51: 1231.
- MCLANE, M. *et al.*, 1980. Psychosexual adjustment and counseling after myocardial infarction. *Ann. International Medicine*, 92: 514-519.
- MEANNULY, B. H., METECALFE, J., VELAND, K., 1980. Cardiopatía e gravidez. In: Hurst, J.W. O coração. Rio de Janeiro. Guanabara, V. 2, 1009 p.
- MELEIRO, A.M.A.S., 1993. Abordagem Terapêutica. In: *Psiquiatria e Psicologia no Hospital Geral. A clínica das depressões*. São Paulo. Serviço de Internamento do Instituto de Psiquiatria da USP.
- MENEGUETTI, L.C., 1986. *Epidemiologia da transmissão congênita da doença de Chagas: subsídios para a formulação de um projeto de pesquisa*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo-USP. São Paulo.
- MUNJACK, D. J., OZIEL, L. J. Sexo e o paciente com doença cardiovascular. In: *Sexologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu, 1984, p.65.
- MUSCH, T.I., MOORE, R.I., LEATHERS, D.J. *et al.*, 1986. Endurance training in rats with chronic heart failure. *Circulation*, 74: 431-436.

- NEMEC, E. D., MANSFIELD, L., KERRETY, J. W. 1976. Heart rate and blood pressure responses during sexual activity. In: Normal males. *American Heart J.* 92: 274-277
- OLIVEIRA JR., W., SAMPAIO, A., 1989 .Exercício físico. Aspectos atuais. *Cardiologia Atual*, ano 2, n.5.
- OLIVEIRA JR., W., 1991. Hipertensão arterial e sexualidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 56(5): 349-354.
- OLIVEIRA JR. W., 1986. Atividade sexual após o infarto do miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 6:(3): 205-221.
- Papadopoulos, C.H. *et al.*, 1984. *Sexualidade feminina após o infarto do miocárdio.* In: *Documento médico* CIBA-GEIGY.
- PAPROCKI, J., 1990. Tratamento de depressão pelo clínico geral. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 39 (supl. 1): 495-595.
- PERLOFF, J.K., 1984. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braun Wald, E. Heart iesease. *A textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia Saunders, p. 1035-1060.
- ROOSE, S. P. & GLASSMAN, A. H. Efeitos cardiovasculares de antidepressivos tricíclicos em pacientes deprimidos. *Journal Clinical Psychiatry Monograph*, 72: 1-15.
- ROOSE, S.P., GLASSMAN, A.H., GIARDINA, E-G,V. *et al.*, 1987. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arc. Gen. Psychiatry*, 44: 273-278.
- ROOSE, S.P., NUNBERG, J.I., DUNNER, D.L. *et al.*, 1979. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *American Journal Psychiatry*, 136: 804-809.
- ROZAS, A., 1986. Influência das doenças do coração sobre o ciclo gravídico-puerperal e sobre o recém-nascido. In: Lopes, A. C. & Delascio, O. *Cardiopatia e gravidez.* São Paulo: Sarvier, p. 59-68.
- RUSH, R.W. *et al.*, 1979. Incidence of heart in pregnancy. A study done at peninsule maternity services hospitals. *S. Afr. Med. J.* 55: 808-810.
- SCHOU, M., 1963. Eletrocardiographic changes during treatment with lithium and with drugs os the imipramine-type. *Acta Psychiatric Scandinavia (Suppl.)*, 169: 258-265.
- SIEWICKI, B., MANSFIELD, S., 1976. Heart rate and blood pressure responses of normal male subjects to the two-fight stair climbing test. *Circulation* (suppl. II, Abstract) 53-54, 11, p.140.
- SINOWAY, L., MINOTTI, J. R., 1988. Delayed reversal of impaired vaso dilatation in congestive heart failure after heart transplantation. *American Journal Cardiology*, 61: 1076-1079.
- SMITH, M. L., ELLENBOGEN, K. A., 1989. Subnormal heart period variability in heart failure: effect of cardiac transplantation. *Journal American College Cardiology*, 14: 106-111.
- SOLIMENE, C., 1982. Cardiopatia e gravidez, *Revista Brasileira de Medicina (Cardiologia)*, v. 1, n.3, p.138-142.
- STEIN, R. Atividade sexual após infarto do miocárdio. In: Zohman, L., Phillips, R., 1978. *Aspectos médicos das provas de esforço físico.* São Paulo: Manole, v.2, p. 60-65.
- SUZAN, H., 1989. Gravidez em receptores de órgãos. *Clínicas Médicas da América do Norte*, 3: 735-752.

- SZEKEY, O. & SHAPH, L., 1974. *Heart disease and pregnancy*. Endinburg: Churchill-Living-Stone, 280p.
- TAMAI, S. SOARES, J.C., FRÁGUAS JÚNIOR, R., RAMIRES, J.A.F., 1995. Interconsulta psiquiátrica em Cardiologia. Estudo de 101 casos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 44(12): 631-635.
- TESAR, E. G. & STERN, T. A., 1993. *Problemas psiquiátricos no paciente cardíaco*. In: Egle, K. A., Haber, E., Desanatis, R. W., Austen, W. E. *Cardiologia. The medical and surgical cardiac units at the Massachusetts General Hospital*. Rio de Janeiro: Medsi, p. 1597-1625.
- THOMPSON, T.L. and THOMPSON, W.L., 1983. Treating postoperative delirium. *Drug Ther.* 13: 30-34.
- TUTLE, W. B. *et al.*, 1964. Sexual behavior in post miocardial infarction patients. *American Journal Cardiology*, 13: 140-144.
- UREN, N., LIPKIN, D., 1992. Exercise training as therapy for chronic heart failure. *Bristh Heart Journal*, 67: 430-433.
- VOHRA, J., BURROWS, G., HYNT,D. *et al.*, 1975. The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. *European Journal Cardiology*, 3: 219-226.
- WARD, A., MALLOY, P., PIPPE, J., 1987. Orientações para prescrição de exercícios para as populações normal e cardíaca. *Clínicas Cardiológicas* (2): 199-212.
- WEBER, K.T., KINASEWITZ, G.T., LANICKI, J.S. *et al.*, 1982. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*, 1213-1223.
- WENDEL, S., BRENER, Z., RASSI, A. *et al.*, 1992. Chagas disease (American Trypanomiasi): *it's impact on transfusion and clinical medicine*. São Paulo, Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. ISBT.
- WILSON, J.R., 1987. O exercício no coração insuficiente. *Clínicas Cardiológicas*. 2:173-183.
- WILSON, J.R. FERRARO, N., 1983. Exercise intolerance in patients with chronic left and ventilatory abnormalities. *American Journal Cardiology*, 51:1358-1363.
- WILSON, J.R., MARTIN, S.L., SCHWARTZ, D. *et al.*, 1954. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired skeletal muscle nutritive flow. *Circulation*, 69: 1079-1087.
- WILSON, J.R., UHTERREKER, W., HIRSHFELD, J., 1981. Effects of isosorbide dinitrate and hydralazine on regional metabolic responses to ARM exercise in patients with heart failure. *American Journal Cardiology*, 48: 934-938.
- ZELIS, B., SINOWAY, L.I., MUSCH, T.I., 1988. Why do patients with congestive heart failure stop exercise? *Journal American College Cardiology*, 12: 359-266.

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Objetivo da Terapêutica Específica. 3.Ensaio Clínicos. 4.Critério de Cura. 5.Medicamentos Ativos. 6.Nifurtimox. 6.1.Critica aos primeiros Ensaio Clínicos. 6.2.Valor Terapêutico. 6.2.1.Eficácia. 6.2.2.Reações adversas. 6.3.Fórmula Química e Nome Comercial. 6.4.Efeitos Antiparasitários. 6.5.Absorção, Metabolismo e Eliminação. 6.6.Via de administração. 7.Benznidazol. Fórmula Química e Nome Comercial. 7.1.Valor Terapêutico. 7.1.1.Eficácia. 7.1.2.Reações adversas. 7.2.Efeitos Antiparasitários. 7.3.Absorção, Metabolismo e Eliminação. 7.4.Via de administração. 8.Aplicação Clínica. 8.1.Decisão de instituir o tratamento. 8.2.Considerações práticas. 8.3.Seleção do medicamento. 8.4.Estimativa da eficácia. 8.5.Controle das Reações Adversas. 8.6.Indicações. 8.7.Contra-indicações. 8.8.Esquemas posológicos. 8.9.Precuções. 8.10.Seguimento prolongado. 8.11.Avaliação.

1. Introdução

Objetiva este capítulo proporcionar ao médico interessado no tratamento específico da doença de Chagas uma visão atual, baseada em nossa experiência, mostrando os avanços e os empecilhos, de modo que ele possa aplicá-lo, com a possível segurança, em benefício do paciente, e contribuir para dirimir dúvidas.

A terapêutica etiológica da tripanossomíase cruzi já ultrapassou a fase experimental, estando em franco progresso, e a aplicação clínica das conquistas alcançadas vai permitir ao médico, diante do chagásico, assumir atitude nova, isto é, abandonar a prática tradicional de mero espectador de um fenômeno sobejamente conhecido – a evolução natural da moléstia – para tentar modificá-lo, mediante um quimioterápico ativo, hoje acessível, como adiante será visto.

Não quer isso dizer que consideremos resolvido o problema. Há ainda sérias dificuldades a vencer, a começar pela alta toxicidade dos medicamentos ativos e a incerteza ainda reinante na apreciação do grau de eficiência terapêutica, na fase crônica. No entanto, o elevado índice de cura na fase aguda e a metodologia adequada para realizar ensaios clínicos comparáveis provam que estamos muito longe do niilismo terapêutico.

2. Objetivo da Terapêutica Específica

É erradicar a infecção, e, *ipso facto*, curar a doença.

Logo de entrada é preciso, porém, estabelecer premissa relevante: tenha o clínico idéia precisa do benefício que a quimioterapia específica pode oferecer a seu doente, em termos de infecção e doença.

É evidente que, ao destruir o *Trypanosoma cruzi* no organismo do paciente, o medicamento cura-o da infecção extinguindo o agente etiológico, o que se traduzirá em cura clínica da doença. *Sublata causa, tollitur effectus*. De acordo com

este raciocínio, toda a patogenia da doença de Chagas decorre da presença do parasita.

Não significa isso desprezar as contribuições da imunopatologia para definir o papel da auto-imunidade na patologia da tripanossomíase, resumidas por Brener (1992). Exprime, apenas, a convicção, amparada na experiência e na lógica, de que a extinção de agente etiológico tão explícito cassa-lhe os efeitos.

Há provas de que o *T.cruzi* permanece no organismo do paciente ao longo de todo o processo evolutivo da enfermidade, cuja marcha se tem com a cura. Em 94% de nossos pacientes crônicos aqui no Brasil (Luz *et al.*, 1994) e em 86,6% dos crônicos de Jörg e Baez (1993), na Argentina, demonstrou-se a presença do parasita mediante a repetição da hemocultura; b) o achado mais comum, depois dos transplantes cardíacos por cardiomiopatia chagásica crônica final – realizados no Incor, em São Paulo –, transcorrido portanto todo o processo patogênico, foi a reativação da infecção causada pelas drogas imunossupressoras, com a detecção do *T.cruzi* no sangue e nos tecidos, a maioria dos pacientes exibindo reagudização clínica, com miocardite no coração transplantado (Stolf *et al.*, 1987; Bocchi *et al.*, 1993).

Demonstração tão evidente da presença do parasita virulento na fase final da cardiopatia reforça a tese de ser ele essencial para desencadear e manter a seqüência patogênica, seja ela de que natureza for; c) doentes de cardiopatia incipiente, por nós tratados e curados, não mostraram progresso do mal depois de 15 anos de seguimento; d) oito pacientes de forma indeterminada, curados por Ferreira (1990), tinham o coração, o esôfago e o cólon normais depois de 5 a 18 anos; e) 131 doentes crônicos tratados pelo benznidazol (5mg/kg dia, por 30 dias), depois de 8 anos tinham menos alterações eletrocardiográficas e maior permanência no mesmo estado clínico, do que 70 não-tratados (Viotti *et al.*, 1994).

A doença se apresenta sob formas clínicas diferentes, da aguda, passageira, à crônica, duradoura, de decênios. Os casos agudos raramente são descobertos, e, na prática, só procura o médico o doente crônico, em estado clínico variável, da forma indeterminada, assintomática, à mais grave cardiopatia. E a resposta terapêutica difere naturalmente de acordo com a forma clínica. Tomando o exemplo da cardiopatia, expressão clínica maior da tripanossomíase cruzi humana, a cura da infecção determina a interrupção do processo patogênico subordinado ao parasita. Todavia, o prognóstico do cardiopata curado da infecção será ditado pelo estado do coração no momento da cura. Se pouco lesado, a cura é satisfatória. Caso haja lesões graves e irreversíveis, elas irão definir a evolução do processo mórbido. Sendo doença hemodinâmica, é lícita a imagem física de que foi atingida a mecânica do aparelho cardiovascular ao sofrer o órgão propulsor avaria capaz de afetar-lhe a durabilidade. Muitos cardiopatas graves por nós tratados sucumbiram à doença já curados da infecção. Quanto menor o acometimento visceral, melhor o efeito terapêutico: não é possível esperar, na cardiopatia adiantada, o mesmo benefício da cura na forma aguda, na indeterminada, na recente ou na criança chagásica.

3. Ensaios Clínicos

Até 1962, a obra monumental de Carlos Chagas não atingira o tratamento específico então empírico, ao sabor da interpretação subjetiva do pesquisador.

Em revisão da literatura pertinente, Cançado (1968) assinalou a extrema pobreza de trabalhos sobre terapêutica, e, neles, a falta de critério científico para avaliar os resultados.

Em estudos de quimioterapia experimental, Packchianian (1952 e 1957) já descobrira compostos nitrofurânicos ativos contra o *T. cruzi*; Brener (1961) demonstrara a cura da infecção experimental do camundongo pela nitrofurazona, em administração prolongada; Ferreira (1961) a usara em uma menina de seis anos, na fase aguda; e Coura *et al.* (1961), em quatro adultos, na forma crônica.

Faltavam, porém, os fundamentos científicos de avaliação e as normas necessárias para experimentar drogas na doença humana.

Por obra e graça dos interessados e com a finalidade de lançar bases racionais para realizar ensaios clínicos, reuniram-se no Rio de Janeiro, em 1962, grande número de pesquisadores brasileiros e representantes dos Laboratórios Eaton, fabricantes de nitrofuranos. A Reunião marcou nova era nos estudos sobre o tratamento específico de tripanossomíase americana pelo fértil intercâmbio de idéias e experiências e pelas providências tomadas (Anais, 1963). Foram criados cinco grupos de estudo para coordenar e conduzir a experimentação em diferentes regiões do Brasil, e deu-se início à elaboração das regras essenciais dos ensaios clínicos controlados (Cançado *et al.*, 1973 e 1981).

4. Critério de Cura

Definiu-se, também, o critério de cura. Cançado (1963) mostrou que, não se podendo contar com os aspectos clínicos na análise da terapêutica, e em face de um mal de causa conhecida sobre a qual se pretende atuar, nenhum outro critério de avaliação terapêutica poderia prevalecer, senão o que diz respeito ao agente etiológico, isto é, à extinção da infecção, com a reversão pós-terapêutica definitiva à negatividade não só dos exames parasitológicos mas também das reações sorológicas, conceito sancionado pelo tempo, hoje quase consenso dos pesquisadores em quimioterapia da doença.

Alguns investigadores admitem que, na fase crônica, a destruição do parasita seria seguida do desaparecimento imediato dos anticorpos líticos – os protetores – ao passo que continuariam presentes, por longo tempo, os anticorpos responsáveis pelas reações sorológicas convencionais (fixação do complemento, imunofluorescência e hemaglutinação).

Neste trabalho, porém, a palavra cura só tem esta significação: **reversão pós-terapêutica definitiva à negatividade dos exames parasitológicos e sorológicos.**

Descartamos adjetivá-la, para evitar confusão. Em doença parasitária humana, cura pressupõe cura parasitológica, sorológica e clínica, sendo as duas últimas consequências da primeira.

Como adiante será exposto, um dos mal-entendidos no julgamento da eficácia de drogas antichagásicas teve origem na expressão cura parasitológica, usada diante de xenodiagnósticos pós-terapêuticos reiteradamente negativos, sem levar em conta os resultados das reações sorológicas.

5. Medicamentos Ativos

Estabelecidas as bases gerais de ensaios clínicos controlados, a exemplo do que fizeram outros investigadores, realizamos experiências com a nitrofurazona e a levo-furaltaldona em colaboração com pesquisadores do Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz, Belo Horizonte) e concluímos que, sendo tóxicas (polineuropatia, inapetência, emagrecimento) e ineficazes nas doses usadas (persistência do parasitismo e de sorologia positiva), elas deveriam ceder lugar a outras drogas (Cançado *et al.*, 1964; Marra, 1965). Os fabricantes, então, desistiram do projeto.

A evolução da quimioterapia antichagásica levou, no entanto, à aplicação clínica de dois medicamentos ativos, o nifurtimox e o benznidazol, cujos resultados são matéria deste capítulo.

6. Nifurtimox

6.1. Crítica aos primeiros ensaios clínicos

Os primeiros ensaios clínicos controlados com o nifurtimox demandam uma crítica objetiva, a fim de desfazer controvérsias em torno de seus resultados.

Em 1967, considerando a informação da Bayer de que o derivado do nitrofurilideno, Bay 2502, depois batizado com o nome genérico de *nifurtimox*, e comercializado como *Lampit*, possui índice quimioterápico pelo menos quatro vezes superior ao da nitrofurazona, resolvemos experimentá-lo na doença crônica.

Em outros centros eram feitas pesquisas simultâneas.

Entre novembro de 1967 e fevereiro de 1969 tratamos cinqüenta e sete chagásicos crônicos, adultos, de menos de 50 anos, voluntários, sendo 52 com o Bay 2502, em três esquemas posológicos diferentes, e cinco, com placebo.

Em apresentação preliminar (Cançado *et al.*, 1969) constatamos que, quanto à tolerância, 28 pacientes (54%) com seguimento mínimo de sete meses tiveram que interromper o tratamento por causa de distúrbios digestivos, polineurite, psicose, dermatite, leucopenia e outros, além de se queixarem todos de inapetência e conseqüente emagrecimento; e que, quanto à eficácia, avaliada pelo xenodiagnóstico e a reação de fixação do complemento (RFC), cinco dentre os sete (71,4%) que completaram 90 a 120 dias de medicação, apresentavam xenodiagnóstico pós-terapêutico positivo e a RFC uniformemente positiva.

Os resultados finais (Cançado *et al.*, 1975), mostraram, em resumo, nítida ação supressiva, traduzida por queda da parasitemia na vigência da medicação (de 49% antes do tratamento a positividade do xenodiagnóstico caiu para 3,5% durante ele), para subir para 16,5% depois dele, à medida que aumentamos o número de testes aplicados e o tempo de observação; e, ainda, 27 dentre 39 doentes tratados e avalia-

dos (69%) tiveram xenodiagnóstico pós-terapêutico positivo. A reação de fixação do complemento permaneceu uniformemente positiva por todo o período de observação, de até quatro anos. Concluímos que o BAY 2502 teve efeito apenas supressivo.

Os sintomas adversos foram atenuados com a posologia menor, mas a maioria dos enfermos teve que interromper o tratamento.

Na mesma época, Schenone *et al.* (1969), no Chile, estudaram dezesseis pacientes chagásicos crônicos, adultos, de 27 a 76 anos, dividindo-os em dois grupos, tratando dez com o Bay 2502, em doses crescentes, durante 120 dias, e seis com placebo. Ao fim de 13 meses apuraram que os xenodiagnósticos, nos tratados, ficaram constantemente negativos a partir do primeiro mês do tratamento, enquanto persistiam positivos no grupo placebo. As reações sorológicas continuaram sempre positivas. Concluíram que a sorologia não é critério adequado para avaliar a eficiência terapêutica na doença crônica, mas que o Bay 2502 demonstrara ser altamente eficaz no tratamento da doença de Chagas crônica.

Cerisola *et al.* (1969), na Argentina, estudaram durante 18 meses de acompanhamento sorológico as reações de fixação do complemento (RFC), hemaglutinação (RHA) e imunofluorescência (TIF) em universo de 264 pacientes agudos – 246 deles tratados três meses pelo nifurtimox, e 18 não-tratados (placebo) – e verificaram que a percentagem de soros positivos caiu consistentemente a partir do segundo mês no grupo tratado, até atingir 8% no 18º mês. Ao contrário, no grupo placebo, a percentagem subiu constantemente para alcançar quase 100% no 5º mês, mantendo esse valor até o 18º mês. E concluíram que a sorologia representa critério adequado para estudar o valor de uma droga na fase aguda da doença de Chagas.

De passagem, note-se a abundância de casos agudos na Argentina, graças a Mazza (1934) e à MEPR. Só um autor, Lugones (1972), tratou perto de 1.500 doentes, 80% menores de dez anos. Ao passo que, no Brasil, os casos agudos são raros. Por exemplo, a casuística de Rassi & Ferreira (1971) era de 37 pacientes. A de Cançado (1985), em Belo Horizonte, onde não há transmissão triatomínica, mas para onde convergem enfermos procedentes de áreas endêmicas, foi de 45 casos agudos em quinze anos. Entretanto, a diferença é ilusória, e não se queira ver nela variedade geográfica ou nosográfica. Sem dúvida, a doença de Chagas é a mesma, nas duas regiões. A explicação é simples: questão de diagnóstico. Os casos agudos ocorrem na zona rural e passam despercebidos. A prova é a experiência de Bambuí. Depois que o médico local, A. Torres, foi esclarecido sobre o quadro clínico da doença aguda e diagnosticou o primeiro caso em 1939, ali descobriram 234 casos agudos por exame a fresco nos anos seguintes, segundo E. Dias (1955), chegando depois a ultrapassar 300, conforme J.C.P. Dias (1982).

Schenone *et al.* (1972) e Cerisola (1972) confirmaram os resultados anteriores, o último examinando o soro de 550 pacientes na fase aguda.

Diante de conclusões aparentemente divergentes sobre o efeito terapêutico do nifurtimox, supressivo ou curativo, realizamos um segundo ensaio clínico (Cançado *et al.*, 1976) em que metade das caixas de xenodiagnóstico foram examinadas em outro centro.

Quinze pacientes, dois agudos e treze crônicos, receberam o nifurtimox, na dose de 10 mg/kg/dia, durante 60 a 120 dias. Ao fim de quatro anos, dentre onze doentes que foram avaliados (91%), dez mostravam xenodiagnóstico positivo depois

do tratamento. Releva notar, porém, que em cinco o exame só apareceu positivo depois de dois anos de testes repetidamente negativos, quando o número de caixas aplicadas ultrapassou 160. Em um paciente, 310. E as reações sorológicas permaneceram sempre positivas, como no grupo testemunha. Ficou patente, todavia, a franca atividade antiparasitária, capaz de reduzir a positividade do xenodiagnóstico de 28% antes, para zero durante, e 1,7% depois do tratamento. A tolerabilidade foi razoável, sem interrupção. Por conseguinte, foram confirmadas as conclusões do ensaio anterior.

Procedemos, então, à revisão da literatura sobre o nifurtimox na doença humana, analisando treze ensaios clínicos realizados em: Santiago (Schenone *et al.*, 1969 e 1972), Buenos Aires (Cerisola *et al.*, 1969 e 1972; Edjen, 1969), Porto Alegre (Neves da Silva *et al.*, 1974), Goiânia e Uberaba (Rassi & Ferreira, 1971), Caracas (Maeckelt, 1972), Anápolis e Salvador (Prata) e Belo Horizonte (Cançado, 1969, 1975 e 1976) e concluímos que a discrepância parecia ser mais de interpretação do que de fundo.

Todos reconheciam a atividade do nifurtimox contra a infecção chagásica humana. A principal diferença residia no número de pacientes crônicos que tiveram xenodiagnóstico pós-terapêutico positivo, 69% e 91% entre os brasileiros e apenas 15% entre os chilenos.

Julgávamos que o efeito era supressivo, dando origem a um estado de pauciparasitemia pós-terapêutica que o xenodiagnóstico seria incapaz de detectar senão raramente. No entanto, com o tempo, esse juízo foi modificado. Acompanhando a evolução de vários daqueles pacientes por longo período, alguns até o presente, pudemos verificar a cura de três deles, dois tratados durante a fase aguda e um, na fase crônica (Cançado, 1985). Corrigimos, assim, a ilação de que o efeito de nifurtimox seria apenas supressivo, porque esses casos demonstraram-no curativo.

Em resumo, cotejando hoje as conclusões dos ensaios terapêuticos clínicos, com o nifurtimox, realizados no Brasil, na Argentina e no Chile, averiguamos que não há divergência nos dados essenciais, mas apenas na interpretação deles.

Eles se harmonizam e completam. Desde que se atente para dois fatos fundamentais: primeiro, a forma clínica do doente tratado, aguda ou crônica; segundo, o exame utilizado para avaliação do efeito antichagásico, parasitológico ou sorológico, ou ambos.

Demonstrativa é também a contribuição de Moya *et al.* (1985) a respeito da eficácia do nifurtimox na doença aguda durante os primeiros meses de vida.

Trataram com nifurtimox (15mg/kg/dia, por dois e três meses) 51 crianças chagásicas, com diagnóstico sorológico e parasitológico confirmado, filhas de mães com sorologia positiva. Dividiram-nas em quatro grupos, três segundo a via de infecção e uma de doença congênita não tratada. Estudaram a evolução pós-tratamento por métodos parasitológicos e sorológicos durante um a 12 anos e chegaram aos seguintes resultados:

⇒ **Grupo I:** 23 crianças, Chagas congênito diagnosticado no primeiro dia de vida: em 21 houve negatificação sorológica e parasitológica (91,3%);

⇒ **Grupo II:** 17 crianças, Chagas congênito provável, diagnóstico entre os 3 e 16 meses de idade: em 16 houve negatificação sorológica e parasitológica (94%);

- ⇒ **Grupo III:** 8 crianças, Chagas transfusional provável, diagnóstico entre dois e dez meses de idade: nos oito, obteve-se negatificação sorológica e parasitológica (100%);
- ⇒ **Grupo IV:** 3 crianças, Chagas congênito, sem tratamento: controles sorológicos e parasitológicos positivos, aos sete e dez anos de seguimento.

Notaram a excelência da resposta nos 43 pacientes tratados antes dos 16 meses de idade e a semelhança dela nos tratamentos de três e dois, ou menos, meses.

6.2 Valor Terapêutico

6.2.1. Eficácia

Considerando que em todos esses ensaios transparece a atividade tripanocida do medicamento, pode-se afirmar que, quanto à eficácia, o nifurtimox é dotado de atividade contra o *T.cruzi* na doença humana e é capaz de curá-la em elevada proporção de doentes agudos, em 70 a 100 % dos casos, conforme as circunstâncias. Na fase crônica, em que se encontra a quase totalidade dos que procuram o médico, essa percentagem cai para níveis baixos, ainda indefinidos. Ferreira (1990) só comprovou a cura de três pacientes dentre 50 (6%) de forma crônica indeterminada. Ainda falta explicação para essa diferença.

Já os casos refratários, nos quais se encontra o parasita depois do tratamento, e que caracterizam o fracasso terapêutico em certa parcela dos pacientes agudos, explicam-se pela existência de cepas de *T.cruzi* naturalmente resistentes à droga, fato comprovado por muitos pesquisadores (Andrade *et al.*, 1992), ou por alguma falha na ingestão, na absorção ou no metabolismo do medicamento.

6.2.2. Reações adversas

Foi muito alta a incidência de efeitos colaterais indesejáveis do nifurtimox, nos dois ensaios clínicos por nós realizados (Cançado, 1985).

No primeiro, dentre 53 pacientes somente 17 (32%) lograram terminar o tratamento. Nos outros 36, o remédio teve que ser interrompido por sintomas tóxicos, a saber: intolerância digestiva, 14; polineurite, 10; psicose, 6; dermatite, 1; leucopenia, 1; e associações, 4. Dos 15 pacientes do segundo ensaio, todos apresentaram queixas digestivas (inapetência e náuseas; alguns deles, vômitos) que os levaram ao emagrecimento máximo de 9,5kg e mínimo de 0,5kg. Outras manifestações tóxicas se relacionaram com o sistema nervoso central sob a forma de tremores, referidos por dez dos 15 pacientes (66%), sensação de fraqueza geral e de “pernas bambas”, mais acentuadas algumas horas após a ingestão do medicamento. Além disso, em 11 pacientes (73%) houve nervosismo, excitação e insônia e, por fim, em dois (13%) surgiu psicose, com alucinações e alienação mental. Os efeitos adversos desapareceram com a interrupção.

A ausência de polineurite periférica franca foi atribuída a doses menores, só por exceção superiores a 10mg/kg/dia.

A tolerabilidade foi estudada também por exames de sangue (hematológico, dosagem das bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, uréia, glicose) e de urina (pesquisa de elementos anormais e microscopia do sedimento) realizados antes do tratamento, no 30º, no 60º dia e no fim dele, não surgindo nenhum efeito tóxico sobre o sistema hematopoiético, fígado e rins à análise da profusão de dados dos 15 enfermos.

Outros autores também observaram elevada incidência de efeitos colaterais (Prata *et al.*; 1975, Rassi & Ferreira, 1971).

Convém lembrar que alguns nitrofuranos podem produzir alterações degenerativas nos testículos e parada da espermatogênese, em roedores; e no homem, diminuição temporária do número de espermatozóides, mas o uso de nitrofurantoina, nas infecções urinárias, não interfere na fertilidade. Por outro lado, têm efeito terapêutico sobre tumores do testículo.

6.3 Fórmula Química e Nome Comercial

O nifurtimox é o 3-metil-4, 5 (nitrofurfurilideno-amino)-tetrahydro-4H-1, 4 - tiazina-1-1-dióxido (Bay 2502), comercializado sob o nome de *Lampit*, pela Bayer, em comprimidos sulcados de 120mg, em vidros de 100.

Cabe notar, porém, que o *Lampit* foi retirado do mercado farmacêutico no Brasil, razão por que deixa de ser opção para o médico brasileiro.

6.4. Efeitos Antiparasitários

É tripanossomicida tanto contra as formas tripomastigotas como as amastigotas do *T.cruzi*.

A despeito da aplicação clínica, o mecanismo de ação das duas drogas nitroheterocíclicas – o nifurtimox, derivado 5-nitrofurano, e o benznidazol, derivado 2-nitroimidazol – ainda não está completamente esclarecido, parecendo complexo. Atuam a nível de mitocôndria, aumentando a formação de ânions superóxidos, O_2^- e H_2O_2 (Docampo & Stoppani, 1979 e 1980; Stoppani *et al.*, 1980; Docampo & Moreno, 1984; Affranchino *et al.*, 1985). Ambas as drogas inibem a síntese de DNA, RNA e proteína; estimulam a degradação macromolecular e estimulam a síntese irregular do DNA no *T.cruzi*, cepa Tulahuen (Goijman & Stoppani, 1985; Goijman *et al.*, 1985).

6.5. Absorção, Metabolismo e Eliminação

Por via oral, o nifurtimox é bem absorvido, mas, mesmo assim, no sangue e nos tecidos só são encontradas concentrações baixas do medicamento e na urina aparece pequena porção. Entretanto, descobre-se altas concentrações de vários metabólitos não identificados e é evidente que a biotransformação se faz rápida, embora seja desconhecido o efeito dela sobre a atividade tripanocida.

6.6. Via de administração: Oral.

7. Benznidazol

Dentre os derivados 2-nitromidazois, destacou-se o benznidazol, por notável atividade tripanossomicida (Grunberg *et al.*, 1967) desenvolvida pelo Departamento de Pesquisa da Roche (Richle, 1976).

Fórmula Química e Nome Comercial

Benznidazol é o nome genérico da N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida, molécula desprovida de cargas e grupos funcionais ácidos ou básicos, na faixa de pH de interesse fisiológico (pH 1 a 8). Muito pouco solúvel em água (40mg para 100ml, a 37^o l), encontra-se no comércio sob o nome de *Rochagan* (Roche).

Pormenores sobre o medicamento foram relatados em trabalho anterior (Cancado, 1985).

A atividade antichagásica é incontroversa. É hoje o único medicamento ativo contra o *T.cruzi* disponível para uso clínico no Brasil.

7.1. Valor Terapêutico

7.1.1. Eficácia

Desde 1973 viemos empregando o benznidazol na doença de Chagas, aguda e crônica.

Forma aguda. De 45 pacientes de forma aguda por nós observados no Hospital das Clínicas da UFMG entre 1966 e 1982, 33 foram tratados pelo benznidazol, continuando muitos ainda em observação.

Em *follow up* de dez a vinte anos, pudemos verificar que, quanto à eficácia, dentre vinte, selecionados porque preenchiam condições fundamentais, quinze (75%) estavam curados e cinco (25%) exibiam fracasso terapêutico (Tabela 1), mesmo depois de repetido o tratamento em dois deles (casos 39 e 41).

Tabela I
Eficácia do benznidazol em 20 casos de doença de Chagas aguda

Follow up de 10 a 20 anos

ECGs dos curados, normais

Nº E NOME	IDADE (anos)	DATA	DURAÇÃO DA DOENÇA (dias)	POSOLOGIA mg/kg/dia x dias	EFICÁCIA
7.WRJ	18	1974	40	7 x 65	C
8.AAS	18	1974	45	7 x 60	F
13.CMC	16	1974	31 1a	12 x 22 5 x 60	C
15.JBS	0,7 5	1974	30 5a	30 x 25 (comb) 14 x 40	C
25.RAA	2 5,5	1976	20 3a	20 x 19 13 x 27	F
26.ARB	14	1976	29	10 x 40	C
27.BFF	38	1976	32	8,2 x 32	C
28.SCPL	13	1977	40	8,3 x 40	C
30.CMD	23	1978	180 518	5 x 23 7,1 x 40	C
32.NRT	9	1978	29 334	10 x 26 10-20 x 32	C
33.JP	0,5	1978	37	18-6 x 60	F
34.MUC	60	1978	58	5,2 x 36	C
37.WB	27	1979	456 850	5,5 x 35 8,6 x 30	C
38.ZKS	35	1979	60	7,5 x 35	C
39.IFR	29	1979	40	5,6 x 39 8 x 25	F
40.COC	24	1980	30	8,8 x 40	C
41.EFS	25	1980	32	8 x 33 8,8 x 38	F
43.IAS	2	1981	56	20 x 40	C
44.LFTS	13	1982	30 516	10 x 32 8 x 35	C
45.CNTN	7	1982	20	8 x 40	C
Tratados: 20			Curados: 15 (75%)		

a, anos; C, cura; F, fracasso; Data, ano do tratamento

Dois pacientes muito semelhantes (idade, posologia e oriundos da mesma cidade, casos 7 e 8) tiveram evolução diferente: um se curou e o outro não, o que atribuímos à cepa de *T. cruzi* naturalmente resistente ao benznidazol.

A experiência de outros autores é idêntica. Ferreira (1988) curou sete dentre dez casos agudos (70%). Cerisola *et al.* (1975), em 76 crianças, inclusive 22 lactentes na fase aguda, tratadas e seguidas por sorologia e xenodiagnóstico, durante 12 meses, tiveram os xenodiagnósticos pós-terapêuticos negativos em 46 crianças (83,3%) e 8 lactentes (36,4%) e os exames sorológicos também negativos em 80% dos pacientes.

Forma crônica. O benznidazol é eficaz também na doença crônica. Por exemplo, Boainain (1977) demonstrou sua ação antiparasitária ao fazer xenodiagnósticos antes, durante e depois do tratamento de 16 pacientes crônicos, com 10mg/kg/dia, por 60 dias, e verificar a queda da positividade do exame, de 51% antes, para 0,6%, após dezoito meses de seguimento.

Nossos primeiros resultados em crônicos indicaram a supressão da parasitemia durante a medicação (a positividade do xenodiagnóstico caiu de 25 para 1%) e redução nítida pós-terapêutica em 90% dos tratados. Todavia, a exemplo do nifurtimox, o encontro do xenodiagnóstico pós-terapêutico positivo em oito dentre 20 tratados e de sorologia uniformemente positiva, depois de mais de dois anos do tratamento, induziu-nos de início a inferir que o medicamento era apenas supressivo, incapaz de curar a infecção chagásica humana (Cançado e Brener, 1979). Com a avaliação a longo prazo, porém, essa conclusão caiu por terra, bastando atentar para a cura de 75% dos pacientes agudos (Tabela 1).

Na doença crônica, contudo, ainda não dispomos de dados definitivos, porque as reações sorológicas convencionais permanecem positivas por longo período depois do tratamento, mesmo em pacientes em que, depois de muitos anos, foi possível comprovar a cura.

O fenômeno parece inerente ao equilíbrio imunológico parasito-hospedeiro, nessa protozoose de longa duração, porque ocorre com as duas drogas ativas estudadas neste capítulo.

Tentamos sair desse impasse, recorrendo a outros testes. Durante alguns anos, a partir de 1979, com a colaboração do Centro de Pesquisa René Rachou, acrescentamos às reações sorológicas convencionais a prova da lise mediada pelo complemento (LMCo) (Kretli *et al.*, 1982).

A presença de anticorpos líticos no soro, que reconhecem epitopos na superfície de tripomastigotas vivos, detectados pela LMCo, significa infecção ativa.

Embora não rotineiro, o teste da LMCo realizado em laboratórios experientes no manuseio das formas sanguíneas vivas do *T. cruzi*, poderia ser decisivo na avaliação terapêutica.

Desde 1976, também com a colaboração daquela instituição, passamos a usar a hemocultura em substituição ao xenodiagnóstico (Galvão 1990, 1993).

Galvão (1990) examinou o sangue de 82 pacientes crônicos por nós tratados, 57 deles pelo benznidazol, ao lado de 101 doentes não tratados, usando três métodos: a LMCo, a hemocultura (HC) e a sorologia convencional (SC), compreendendo RFC, TIF e HA. Os resultados demonstraram evidente modificação no comportamento parasitológico e sorológico dos tratados.

Quanto à sorologia, classificou os 82 pacientes tratados em quatro grupos, a saber:

SC – e LMCo – 7 (8,5%) Curados
SC + e LMCo + 35 (42,5%) Não curados
SC ± e LMCo ± 17 (21,0%) “Oscilantes”
SC + e LMCo – 23 (28,0%) “Dissociados”

Quanto ao exame parasitológico, a hemocultura foi positiva em 45,5% dos 101 pacientes não tratados, e sempre negativa no grupo dos “dissociados”.

Considerando curados apenas aqueles em que se tornaram negativas a HC, a SC e a LMCo, a percentagem de cura seria de 8,5%. Entretanto, reputando também curados os que apresentaram negativas a HC e a LMCo, apesar da SC positiva, os supraditos “dissociados”, a percentagem de cura sobe para 36,5%.

Cumprir notar que a hemocultura em 52 de nossos pacientes crônicos não tratados alcançou a positividade de 94%, graças a artifícios técnicos (Luz *et al.*, 1994). É uma confirmação dos resultados de Miguel Jörg e V. Báez (1993), na Argentina, que, em 90 chagásicos crônicos não-tratados, atingiram 86,6% de positividade, graças à repetição da hemocultura até oito vezes.

Outros autores obtiveram resultados terapêuticos semelhantes. Por exemplo, Ferreira (1990) demonstrou a cura de cinco dentre 50 (10%) pacientes de forma indeterminada.

7.1.2. Reações adversas

Quanto à tolerabilidade, infelizmente, o benznidazol causa várias reações colaterais indesejáveis.

Além de leves incômodos gerais e digestivos, acompanha-se às vezes de alguns efeitos mais graves, que o médico precisa ter presentes ao prescrevê-lo, porque exigem vigilância e, não raro, obrigam à interrupção do tratamento.

São de três ordens:

- 1) Sintomas de hipersensibilidade, tipo doença-do-soro (dermatite, caracterizada por erupção cutânea e edema generalizados, febre, enfartamento ganglionar, dores articulares e musculares);
- 2) Depressão da medula óssea (neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica);
- 3) Polineuropatia periférica.

Dermatite ou reação tipo doença-do-soro

Em grande número de doentes adultos surge, em parte na dependência da dose, entre o quinto e o décimo dia do tratamento, amiúde no nono dia, uma erupção cutânea, morbiliforme ou apenas eritematosa e pruriginosa, precedida de mal-estar e

prurido difuso. Pode ser discreta ou intensa, estendendo-se a todo o corpo, acompanhando-se de edema, febre, enfartamento ganglionar e dores generalizadas, articulares e musculares.

É reação de hipersensibilidade imediata, tal como acontece na clássica doença-do-soro, outrora freqüente entre os que recebiam soroterapia, provocada pela resposta imune do paciente ao soro injetado. Hoje em dia não se usa soroterapia, senão raramente. Todavia, uma variedade de medicamentos, em especial antimicrobianos, mostraram-se capazes de provocar reações de hipersensibilidade, idênticas às da doença-do-soro.

O mecanismo envolve a combinação do medicamento com uma proteína do tecido ou do soro do paciente, criando-se uma molécula antigênica, um conjugado portador-de-hapteno. Os anticorpos e a hipersensibilidade se dirigem contra o hapteno, ou contra o hapteno e uma porção bem vizinha da molécula portadora, mas nunca contra a própria proteína portadora.

Como a humanidade hoje vive ingerindo substâncias químicas, a causa atual mais comum da doença-do-soro não é o soro, mas alguma droga exógena administrada.

Neste particular, impressiona-nos a elevada antigenicidade do benznidazol, a ponto de adotarmos a cautela de prevenir o paciente antes de iniciar a medicação.

Como na doença-do-soro, não obstante a natureza alérgica, a incidência e a gravidade dessa reação ao benznidazol se vinculam à dose, sendo mais freqüente e intensa com dose alta.

Trata-se de alergia à droga e não a produtos de desintegração dos parasitos, como à primeira vista se poderia pensar, porque pudemos observá-la numa voluntária não chagásica. Além disso, surge regularmente após certo período de latência, desaparece com a suspensão e recrudescer de imediato à re-ingestão da droga.

Sendo devido a hipersensibilidade, varia de indivíduo para indivíduo e é imprevisível tanto quanto ao aparecimento como à intensidade. Pode começar no 3º ou 4º dia, caso a hipersensibilidade seja intensa; insistindo-se com o remédio, a reação é intensificada e no nono dia está disseminada pelo pescoço, tronco, membros superiores e inferiores, abdômen e dorso, acompanhada de enfartamento ganglionar difuso, febre e dores articulares e musculares.

Os anti-histamínicos não dominam os sintomas. Nos casos mais graves, temos que recorrer, por um ou dois dias, aos corticosteróides, que os aliviam.

Poder-se-á tentar de novo o tratamento com o uso simultâneo do corticóide em dose pequena, mas com acompanhamento cuidadoso.

Um paciente, ingênuo e desejoso de se tratar, interpretou esta reação como efeito benéfico de medicamento e continuou o tratamento, desenvolvendo, ao fim de quatro semanas, grave dermatopatia, cujo controle exigiu corticoterapia.

Na maioria dos casos, as reações de hipersensibilidade impedem o tratamento.

Recentemente, observamos um caso de eritema fixo, que desapareceu em algumas semanas depois de interrompido o benznidazol.

Depressão da medula óssea

O benznidazol provoca, com certa freqüência, depressão da medula óssea, caracterizada por **granulocitopenia**, em especial neutropenia, que costuma passar despercebida porque assintomática, só detectável por leucometrias seriadas. Não se alteram as hemácias. Todavia, ela pode chegar à agranulocitose, como ocorreu em seis pacientes (Cançado, 1985) que se restabeleceram com a interrupção do remédio, a proteção antibiótica e o uso de corticosteróide (Quadro I).

Quadro I

Seis Casos de Agranulocitose pelo Benznidazol

Quadro clínico; angina, febre, septicemia

(o medicamento foi suspenso no dia do aparecimento dos sintomas):

Nº NOME	IDADE (anos)	DOSE mg/kg/dia	Início dos sintomas (dia)	Leucometria			Tratamento da agranulocitose	Evolução (dia de liberação da m.o.)
				Global	Bast	Segm		
1 JFS	20	10	16º	1.600	0	2	Pen, Gent	8º
2 JEBS	6	5	23º	2.900	0	7	Pen	5º
3 MVC	60	5,2	30º	2.500	3	8	Pen	6º
4 MM	56	9	20º	400	0	1	Pen + Pred	4º
5 BAO	52	7,5	33º	500	0	8	Amp + Pred etc	6º
6 MLGM	43	7,7	28º	1.000	1	0	Pen + Pred	5º

m.o., medula óssea **Pen**, penicilina **Amp.**, ampicilina **Gent.**, gentamicina **Pred.**, prednisona

O risco de agranulocitose impõe cautela. O principal cuidado é a advertência ao paciente de que deve interromper o uso do medicamento em caso de dor de garganta e febre e pôr-se logo em contato com o médico, o qual, feita a leucometria global e específica, instituirá logo o corticóide e a antibiótico-terapia salvadora. É efeito ligado à estrutura química. Outro imidazol, o metronidazol (*Flagyl*) também causa neutropenia (Lefebvre & Hasseltine, 1965).

É claro que a possibilidade de o benznidazol produzir neutropenia e, às vezes, agranulocitose, impede sua aplicação desordenada e exige do clínico atenção permanente. Na prática, o obstáculo é maior quando o remédio vai ser tomado em casa, em outra cidade, como é comum. Leucometrias seriadas onerariam e embarçariam o tratamento. Por isso, costumamos dar-lhe certo caráter experimental: o paciente deve saber o diagnóstico, conhecer os riscos do quimioterápico, aceitá-los e comprometer-se a colaborar. Assim, dispensa-se exame laboratorial durante a medicação, bastando recomendar ao cliente que interrompa o medicamento no caso de surgir febre e dor de garganta e informe o médico imediatamente, por telefone.

Outro efeito adverso relativo à hemopoiese que se nos deparou uma única vez até esta data (1994), é a púrpura trombocitopênica, cujo resumo está no Quadro II.

Quadro II

Púrpura Hemorrágica pelo Benznidazol

Mulher, 58 anos, em 16/09/86, BZ 5 mg/kg/dia (400 mg/dia), interrompido no 11º dia, ao surgirem as petéquias e bolhas hemorrágicas na mucosa bucal

Dias de evolução da púrpura	Quadro clínico	Hemácias mm ³ x 1000	Hb g%	Ht %	Leucócitos mm ³	Bt %	S %	E %	B %	M %	L %	Plaquetas mm ³	Prednison mg/dia
1	petéquias	4.750	13,6	44	7.400	3	66	3	0	2	26	6.000	
2	bolhas	4.500			6.020	0	79	0	0	0	21	10.000	30
3	bolhas											36.000	30
4	petéquias		13,9	44	6.800	4	64	4	0	2	26	40.000	20
5	petéquias											72.000	alta
7	remissão	4.500	13,8	42	8.100	0	80	0	0	1	19	273.000	

Hb, hemoglobina **Ht**, hematócrito **Bt**, bastonetes **S**, segmentados neutrófilos **E**, eosinófilos **B**, basófilos **M**, monócitos **L**, linfócitos

O mecanismo patogênico mais freqüente da púrpura por droga é a destruição imunológica das plaquetas:

- O medicamento, ou metabólito, atua como hapteno e forma um complexo com proteína plasmática ("portadora");
- Esse complexo é antigênico e induz a produção de anticorpos de alta afinidade. Quando a droga é de novo ingerida, o anticorpo pode ligar-se a ela (hapteno);
- O complexo resultante antígeno-anticorpo se adsorve na membrana plaquetária, por via de seu receptor Fc;
- A adsorção do complexo antígeno-anticorpo nas plaquetas é inespecífica, isto é, as plaquetas são "espectadoras inocentes";
- As plaquetas recobertas são logo bem "reconhecidas" pelo sistema retículo-endotelial e removidas prematuramente da circulação, dando origem à trombocitopenia ao esgotar a reserva da medula óssea.

Não é demais lembrar que cerca de 70 medicamentos já foram incriminados ou comprovados como agentes de púrpura trombocitopênica, razão pela qual é essa etiologia a primeira cogitação diante da moléstia, em adulto, mesmo na ausência de efeitos adversos prévios, apesar de uso prolongado.

De ordinário, o paciente sensibilizado experimenta ruborização e calafrios alguns minutos após ingerir o agente agressivo. Surgem, nas áreas dependentes, petéquias e lesões purpúricas, poupadas as palmas das mãos e as plantas dos pés. Bolhas hemorrágicas na mucosa da boca são achados virtualmente patognomônico do esta-

do trombocitopênico. Horas depois pode ocorrer hemorragia digestiva ou urinária. As petéquias não são dolorosas nem pruriginosas e não mostram margem eritematosa, o que as distingue de outras reações cutâneas alérgicas.

Semelhante é o mecanismo patogênico da agranulocitose, com a diferença de que nela, ao invés das plaquetas, são os granulócitos que desaparecem do sangue.

Polineuropatia periférica

Outro sério efeito colateral do benznidazol é a polineurite, que é dose dependente e aparecerá em todo aquele que o ingerir em dose tóxica, por sinal, próxima da terapêutica. Pode ser grave e causar grande sofrimento ao paciente. Doses diárias de 8mg por kilo de peso corporal, por mais de trinta dias, em adultos, correm grande risco de provocar polineurite, em especial, quando a dose total ultrapassar 15g. Às vezes, aparece até uma semana depois de finda a medicação.

Os pacientes percebem o início do acometimento dos nervos, referindo desconforto ao lavar as mãos em água fria ou dores ao cortar as unhas.

Com a interrupção do tratamento, a regressão é lenta e os analgésicos se fazem necessários. Como previsível, vitaminas são inúteis.

Em alguns pacientes gravemente atingidos permanece certo grau de parestesia. Isso acontece na eventualidade de doses altas ou de tratamentos repetidos, resultando em lesão irreversível, como já nos foi dado verificar mediante exame eletromiográfico realizado muitos anos depois da polineurite. Observação importante para evitar erro de diagnóstico.

Outra observação: o efeito é cumulativo e novo tratamento, mesmo com doses menores e após intervalo longo, pode provocar a polineurite.

Note-se, ainda, que no idoso ela pode aparecer com dose menor que a referida.

Ao contrário da dermatite, da agranulocitose e da púrpura trombocitopênica, que são imprevisíveis, a polineurite só aparece no final do tratamento e pode ser evitada.

Drogas nitro-heterocíclicas e linfoma

Em 1983, Teixeira *et al.* comunicaram ao XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical a ocorrência de neoplasia de mesmo tipo histológico, representada por linfomas malignos, indiferenciados, em 31,2% de coelhos infectados pela cepa Ernestina do *T.cruzi* e tratados com benznidazol, por via intraperitoneal, na dose de 8mg/kg/dia, durante 60 dias. O mesmo aconteceu em camundongos (Teixeira *et al.*, 1985).

Como é óbvio, a comunicação despertou grande preocupação, porque levantou a suspeita de que pudesse ser cancerígena uma droga já empregada no ser humano por cerca de dez anos.

Por iniciativa de Ferreira (1984), um grupo de especialistas brasileiros reuniu-se em São Paulo para exame da matéria tanto na área experimental como clínica.

Já estava em andamento uma investigação, por Ricardo Ribeiro dos Santos, buscando verificar se aquele fármaco produzia neoplasia em coelhos e camundon-

gos. Os resultados dessa pesquisa foram depois comunicados à XI Reunião Anual sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas, por Barbieri Neto *et al.* (1984), em coelhos, e por Gonçalves *et al.* (1984), em camundongos.

Em resumo, cinqüenta coelhos, divididos em cinco grupos experimentais de 10 cada um, tratados durante três meses, e acompanhados por mais três meses antes de sacrificados, revelaram o seguinte:

- ⇒ **Grupo I.** Animais tratados por via intraperitoneal com homogeneizado de comprimidos de *Rochagan* correspondendo a 8mg/kg/dia de benznidazol: não foram encontradas neoplasias, apenas alterações inflamatórias;
- ⇒ **Grupo II.** Idem, com benznidazol puro: não foram encontradas neoplasias malignas; em dois animais havia papilomas serosos na superfície dos ovários;
- ⇒ **Grupo III.** Idem, com excipiente dos comprimidos de *Rochagan*: em dois animais, tumores na cavidade abdominal, neoplasias indiferenciadas, com necrose; em outros três animais, papilomas superficiais do ovário;
- ⇒ **Grupo IV.** Idem, com 2ml de soro fisiológico: alterações inflamatórias inespecíficas;
- ⇒ **Grupo V.** Animais tratados por via oral, 8mg/kg/dia: papiloma seroso na superfície do ovário, em três animais.

Quanto à pesquisa em camundongos, não foram encontradas neoplasias malignas em nenhum animal estudado, mas apenas alterações inflamatórias inespecíficas em vários órgãos e reação inflamatória granulomatosa na cavidade peritoneal de alguns animais.

Segundo Ferreira (1984), estes resultados confirmaram estudo realizado em ratos, em 1980.

Na reunião lembrou-se também a experiência de vários pesquisadores que vinham usando o benznidazol em camundongos por período prolongado e em grande número sem incidência mais elevada de neoplasias.

Quanto à revisão de pacientes, a informação dos clínicos presentes foi a de que nenhum observara, dentre as muitas centenas de tratados a partir de 1971, o aparecimento de linfoma maligno, embora não tivesse sido realizado estudo sistematizado neste sentido. A opinião dos participantes da reunião foi que não se deveria interromper o uso clínico do benznidazol, porque os dados disponíveis eram insuficientes para recomendar essa providência.

Posteriormente, Teixeira *et al.* (1990) voltaram ao assunto e referiram o encontro de linfoma em 38% de coelhos tratados com benznidazol e de atrofia testicular em dois de dez animais. Em camundongos, Teixeira *et al.* (1994a) encontraram linfomas, porém, a prevalência era de um tipo histológico de linfoma linfoblástico, ao invés dos linfomas não-Hodgkin de células mistas que haviam achado no coelho, advertindo contra o uso indiscriminado desses compostos para tratar da doença de Chagas humana, porque “poderiam aumentar o risco de induzir número significativo de linfomas”.

Os trabalhos mais recentes, com seguimento longo, feitos depois da suspeita de que esses nitro-heterocíclicos poderiam relacionar-se com linfoma, não revelaram nenhum caso sugestivo dessa ligação, como, por exemplo, o de Viotti *et al.* (1994) e demais ensaios clínicos publicados.

Convém lembrar que outro nitroimidazol, o metronidazol (*Flagyl*), de uso corrente no mundo inteiro há cerca de 40 anos, também se revelou cancerígeno após administração prolongada em roedores e mutagênico em bactérias (Voogd, 1981); em dois estudos no ser humano, embora por prazo relativamente curto, não mostrou aumento de risco de cancerigênese (Beard *et al.*, 1979 e Goldman, 1980).

Efeito Clastogênico

Moya e Trambotto (1988) realizaram estudos citogenéticos em 10 pacientes de doença de Chagas aguda, de 8 meses a 15 anos de idade, para avaliar o dano cromossômico antes, durante e depois do tratamento com nifurtimox (15mg/kg/dia) e benznidazol (5mg/kg/dia).

Demonstraram o efeito clastogênico de ambos os fármacos durante o tratamento de três pacientes (um, com nifurtimox, e dois, com benznidazol), ao observarem que produzem elevada percentagem de micronúcleos e frequência aumentada de expressão de sítios frágeis, localizados em áreas cromossômicas vizinhas de proto-oncogenes ou de pontos de rotura específicos de câncer.

Em seis outros pacientes, estudados 1, 7, 10, 11, 14 e 15 anos depois do tratamento pelo nifurtimox (15mg/kg/dia, por 60 dias), e no paciente estudado antes do tratamento, não detectaram alterações citogenéticas.

Concluíram que, apesar de não existirem alterações citogenéticas detectáveis pós-tratamento, haveria “perigo potencial na utilização do nifurtimox e do benznidazol nos seres humanos” justificando futuras investigações nesta área.

Em comunicação pessoal, Moya (1994) informa que, decorridos mais de 20 anos, nenhum caso de linfoma ocorreu dentre os pacientes tratados, e que pode agora apresentar cinco recém-nascidos normais, sem malformações, filhos de mães curadas de Chagas congênita.

7.2. Efeitos Antiparasitários

O benznidazol é ativo contra as formas epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas do *T.cruzi*, tanto *in vitro* como *in vivo* (Richle, 1976), por mecanismos semelhantes aos do nifurtimox, já referidos.

7.3. Absorção, metabolismo e eliminação

No homem, a absorção por via digestiva é rápida e quase total, atingindo-se em 3 a 4 horas as concentrações máximas no plasma. Após administração de um único comprimido de 100mg em jejum, acompanhado de chá com torrada sem manteiga, a seis voluntários sadios, dosou-se o teor da droga no plasma sanguíneo meia, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas após a administração. Nos seis indivíduos, de maneira uniforme, atingiram-se os níveis plasmáticos máximos após 3 a 4 horas, na faixa de 2,2 a 2,3µg/ml. A queda retilínea após a sexta hora significa que quase todo o medicamento foi absorvido dentro de quatro a cinco horas de administração do comprimido (Raaflaub & Ziegler, 1976). A eliminação ocorre principalmente por bio-

transformação. A maior parte do medicamento é excretada na urina (de 60 a 67% da dose) dentro de quatro dias, com apenas pequena porção (19%) sob forma inalterada. O tempo de meia-eliminação plasmática varia entre 10,5 a 23,6 horas, com valor médio de 12 horas (Schwarz, 1975).

7.4. Via de administração: Oral

8. Aplicação Clínica

Além do prosseguimento dos ensaios clínicos controlados em caráter de pesquisa para completar os conhecimentos sobre o valor terapêutico das drogas nitro-heterocíclicas tripanocidas atuais, ou para experimentar novas drogas, julgamos que os dados já disponíveis permitem sistematizar o tratamento, dando-lhe caráter assistencial. Além de evitar o uso indiscriminado, exagerado, irregular ou insuficiente, como hoje vem acontecendo, a sistematização prática do tratamento pode contribuir para desfazer dúvidas.

8.1. Decisão de instituir o tratamento

Diante da suspeita de cancerigênese levantada contra as drogas nitro-heterocíclicas acabamos de dar uma idéia do que existe na área experimental e clínica sobre o assunto.

Os dados experimentais são controversos e perdem importância em face da experiência clínica passada.

Segundo o depoimento clínico, o risco de teratogenicidade e de câncer certamente não é grande. Não se registrou até hoje o aparecimento de linfoma ou outra neoplasia depois de vinte anos de aplicação dessas drogas em milhares de doentes de diversos países, nem tampouco surgiu qualquer dado epidemiológico ou clínico em abono daquela hipótese. É provável que o risco seja desprezível, mas só os estudos futuros, baseados na exposição pregressa, o definirão.

Por outro lado, é preciso considerar a situação do médico diante de um jovem pai de família, de 25 anos, assintomático, que descobriu por acaso ser vítima da doença de Chagas mediante a reação de Guerreiro e Machado positiva, BRD ao eletrocardiograma, e que, por isso mesmo, passou a viver em angústia permanente com a esposa; seria ético deixar de tratá-lo, tendo em vista o estado atual da terapêutica específica, descrita neste trabalho, e passar a assistir ao progresso, às vezes trágico, da doença? E se o chagásico for uma criança?

Acreditamos que, tendo em vista a gravidade da suspeita, o caminho prudente é instituir a terapêutica específica, cercada das precauções aqui expostas, e acompanhar o paciente por longo prazo.

Os efeitos secundários provocados por medicamentos têm sido chamados doenças do progresso médico. São parte do preço que temos de pagar por remédios mais eficientes e melhores. Como não existe medicamento ativo desprovido de ações colaterais indesejáveis, pesquisas ou testes toxicológicos jamais serão capazes de proporcionar segurança absoluta à aplicação clínica. Têm apenas o mérito de habilitar o

médico a julgar melhor o risco de uma farmacoterapia, pesando o benefício esperado contra possíveis danos iatrogênicos.

8.2. Considerações práticas

Antes de iniciar o tratamento, o paciente deve ser submetido a exame clínico, a reações sorológicas convencionais repetidas para comprovação do diagnóstico, a hemocultura e, caso seja possível, a eletrocardiograma e radiografia do tórax em PA e perfil, com o esôfago contrastado.

8.3. Seleção do medicamento

Dos dois medicamentos igualmente ativos contra o *T. cruzi*, o nifurtimox (*Lampit*, Bayer) e o benznidazol (*Rochagan*, Roche), apenas um, o segundo, é hoje disponível no Brasil, onde, portanto, não há opção entre os dois. Se houvesse, a preferência deveria recair no benznidazol, porque, tomando por base as reações adversas de ambos, as do nifurtimox, por atingirem mais o aparelho digestivo (inapetência e emagrecimento) e o sistema nervoso (polineurite, nervosismo, insônia e distúrbios psíquicos), criam maiores embaraços à realização do tratamento. Ficaria o nifurtimox para os casos de intolerância ao benznidazol.

8.4. Estimativa da eficácia

Como vimos, é hoje consenso geral que ambas as drogas são capazes de curar a infecção chagásica humana, na fase aguda, em proporção elevada, que, segundo os autores, a droga e as particularidades da casuística, vai de 70 a 100% dos doentes.

Na fase crônica em que se encontram em geral os pacientes, o quadro é diferente. Embora por todos reconhecida a cura também nessa fase, ainda não se sabe em que dimensão isso acontece. Os resultados variam, conforme as interpretações, de 6,0 a 36,5%.

O que impede a definição da percentagem de cura é o fato de as reações sorológicas convencionais persistirem positivas por longo tempo após o tratamento, mesmo em pacientes depois comprovadamente curados, dando origem a interpretações diferentes: infecção atual ou "memória" imunológica. É uma incógnita, a ser desvendada. Várias hipóteses já foram aventadas.

Convém notar, a propósito, que, nos doentes crônicos comprovadamente curados, as reações sorológicas convencionais tornam-se completa e definitivamente negativas depois de prazo mais ou menos longo.

8.5. Controle das Reações Adversas

O benznidazol não faz exceção à regra: hoje em dia, 10 a 20% dos pacientes internados em hospital apresentam algum tipo de reação à droga. Todavia, avaliado diante de seus riscos potenciais, a balança pende para seu lado. É hoje o medicamen-

to com que pode contar o clínico para a quimioterapia etiológica da doença de Chagas. Apresenta, porém, baixo índice terapêutico, isto é, a dose curativa fica próximo da tóxica.

Na prática, as reações adversas podem ser controladas. As manifestações de hipersensibilidade, tipo doença-do-soro e dermatite, são atenuadas quando se adota o esquema terapêutico escolhido pelos autores que tiveram menos problemas de hipersensibilidade: 5mg/kg/dia, durante 60 dias. Doses maiores, todavia, aumentam a frequência e a intensidade da reação, às vezes impossibilitando o tratamento.

No que diz respeito à depressão da medula óssea, assustadora à primeira vista, não representa grande risco, porque rara. Os seis casos de agranulocitose (Quadro I) e o de púrpura trombocitopênica, (Quadro II) foram reunidos ao longo de muitos anos de emprego corrente da droga.

Temos a impressão de que, neste particular, o benznidazol é comparável a numerosos medicamentos comuns em Medicina, também depressores da hemopoiese, como, por exemplo, os tiuracis antitireoidianos, propiltiuracil e metimazol, que provocam granulocitopenia em 5% dos pacientes e agranulocitose em 0,5% deles e nem por isso deixam de ser usados.

Acresce que as reações são reversíveis e têm tratamento seguro com corticóide e antibióticos caso haja infecção (Quadros I e II).

A polineurite pode ser evitada porque depende da dose.

8.6. Indicações

Durante a Segunda Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada em doença de Chagas, realizada sob nossa coordenação em Araxá, MG, em novembro de 1985, foram definidas algumas indicações (1986):

- a) Forma aguda, de qualquer natureza;
- b) Forma crônica recente; portanto, toda criança chagásica;
- c) Forma indeterminada e cardíaca incipiente, em caráter de investigação clínica;
- d) Forma digestiva, com coração normal;
- e) Transplante de órgão.

Considerando, entretanto, que todo plano terapêutico é um experimento, colocamo-nos entre os que acham que todo chagásico é, em princípio, candidato a tratamento específico, desde que o médico tenha em mente o objetivo da terapêutica e seus riscos e benefícios como definidos no início deste trabalho. Quanto mais recente a infecção e menores as lesões, maior o proveito.

Mesmo diante da cardiopatia, seja qual for o estado em que se encontre o coração, é da competência do médico decidir sobre a implementação da quimioterapia.

No megacólon, sem megaesôfago e sem cardiopatia, o tratamento deverá ser feito, de preferência, antes da cirurgia. No megaesôfago avançado, o tratamento fica prejudicado pela incerteza na absorção do medicamento, devendo aguardar a correção do trânsito.

Em caso de transplante, cardíaco ou renal, o receptor chagásico deverá ser tratado antes do ato, se possível.

Situação preocupante é a que diz respeito a acidente de laboratório (Brenner, 1984 e 1987). A experiência até hoje existente indica que se deve instituir, imediatamente após o acidente, o tratamento quimioterápico de curta duração, por 8 a 10 dias, que é muito seguro, com um dos derivados nitro-heterocíclicos, o benznidazol (*Rochagan*), na dose de 7-8mg/kg/dia ou o nifurtimox (*Lampit*, Bayer), na dose de 10mg/kg/dia.

8.7. Contra-indicações

A ocorrência de agranulocitose ou púrpura trombocitopênica obriga a interromper definitivamente o medicamento.

O aparecimento de dermatite tipo doença-do-soro é contra-indicação relativa, porque, nos casos mais leves, em que predomina apenas a manifestação cutânea, pode-se às vezes retomar o tratamento com o auxílio de um corticosteróide, em dose pequena, por exemplo, prednisona, 5mg por dia, concomitantemente com o nitroimidazólico.

Na prática, são as manifestações de hipersensibilidade a causa mais comum de interrupção definitiva do tratamento.

O início dos sintomas da polineurite demonstra que a dose ministrada atingiu a faixa da toxicidade. Reação reversível, não impede que mais tarde seja possível repetir, com cuidado, o tratamento.

Durante o primeiro trimestre da gravidez não se deve administrar o benznidazol.

8.8. Esquemas Posológicos

Benznidazol. Encontra-se no comércio sob o nome de *Rochagan* (Brasil) e *Radanil* (Argentina), em vidros de 100 comprimidos ranhurados em cruz, cada um com 100mg de substância ativa. No frasco original fechado, conserva o efeito por cinco anos.

O esquema terapêutico em crianças é de 5 a 10mg/kg de peso corpóreo, por dia, durante 60 dias consecutivos, fracionada a dose diária em duas tomadas (de 12 em 12 horas), ou em três (de 8 em 8 horas), antes da alimentação.

Em adultos, 5mg/kg de peso corpóreo por dia, durante 60 dias, em duas tomadas (de 12 em 12 horas). É o esquema mais tolerável.

A criança suporta melhor o medicamento.

Outros esquemas são referidos no texto.

Nifurtimox. (*Lampit*, Bayer; comprimidos de 120mg, vidros de 120).

Em crianças, na forma aguda, pode-se administrar 15 mg/kg/dia, fracionados em três tomadas, após as refeições, durante 90 dias. No adulto, reduzir a dose para 10-12mg/kg/dia.

Em adultos, na doença crônica, 8 a 10mg/kg/dia durante 60 ou 90 dias, a dose diária dividida em três parcelas, administradas de 8 em 8 horas.

A ingestão de álcool aumenta a incidência de efeitos colaterais.

8.9. Precauções

O médico responsável pelo tratamento deverá adotar cuidados que lhe darão mais segurança. Torna-se imperiosa a completa colaboração do paciente, que precisa ser bem esclarecido neste sentido.

Eis algumas condições que o candidato a tratamento deve preencher:

- 1) Saber o diagnóstico. Nunca lhe ocultar a verdade, como às vezes deseja algum parente. É condição *sine qua non* para o procedimento;
- 2) Ser informado sobre o objetivo do tratamento, o que dele se espera e com ele concordar;
- 3) Estar minuciosamente informado dos riscos potenciais do medicamento, e instruído para anotar, diariamente, a dose tomada e o aparecimento de qualquer sintoma;
- 4) Ser instruído sobre as situações em que deverá interromper o remédio e pôr-se em contato com o médico;
- 5) Estar sob estrita supervisão, embora o tratamento seja feito em regime ambulatorial;
- 6) Aceitar o seguimento a longo prazo, com exames periódicos.

8.10. Seguimento prolongado

No estado atual, terminado o tratamento, o paciente deverá submeter-se a controle periódico, semestral ou anual, conforme as disponibilidades, constante de exame clínico, inclusive eletrocardiograma, e exames laboratoriais, adiante definidos, por período prolongado, de no mínimo três anos. A radiografia do tórax em PA (área cardíaca) será repetida no final. O objetivo é avaliar o efeito do medicamento sobre o parasita e registrar o estado clínico do paciente.

Com relação aos exames de laboratório, há duas opções:

- 1) Os médicos que dispõem de apoio de Centro de Pesquisa devem fazer semestralmente um exame parasitológico (hemocultura, HC ou xenodiagnóstico, Xd; de preferência a primeira) e três reações sorológicas, como a de fixação do complemento (RFC), a de imunofluorescência (IF) e a lise mediada pelo complemento (LMCo);
- 2) Os que carecem daquele apoio não ficam impedidos de fazer sua própria experiência. Sugerimos restringir os exames laboratoriais a três reações sorológicas rotineiras, a RFC, a IF e uma terceira (HA, ou ELISA, ou outra), que deverão ser repetidas semestral ou anualmente.

8.11. Avaliação

Até que se desfaçam as dúvidas atuais, se a avaliação puder ser fundamentada nos dois tipos de exame, parasitológico ou sorológico, a interpretação do resultado depois de três anos, de acordo com o exposto neste capítulo, é a seguinte:

- HC (ou Xd) – SC – Cura
- HC (ou Xd) + SC + Fracasso
- HC (ou Xd) – SC + Provável fracasso
- HC (ou Xd) – SC ± Ainda duvidoso

A negatividade do exame parasitológico e das três reações sorológicas, durante os três anos consecutivos ao tratamento, significa cura.

Ao contrário, a positividade dos dois tipos de exame prova o fracasso.

Em nossa opinião, a persistência *uniforme* da positividade das três reações sorológicas, mesmo que os exames parasitológicos sejam todos negativos, sugere fracasso.

A oscilação dos resultados das três reações sorológicas, uma positiva e duas negativas, ou a mesma reação ora positiva, ora negativa, e os exames parasitológicos todos negativos revelam mudança no comportamento imunológico do paciente, cuja significação ainda não conseguimos desvendar. Nesta situação, apelar para a reação de lise. Se a LMCo for positiva, é provável o fracasso. Caso negativa, é provável o sucesso.

Se a avaliação tiver de ser feita apenas pelas reações sorológicas convencionais será preciso ter em mente que se trata de uma tentativa de sistematização, porque elas tardam muito a negatar-se, mesmo curado o paciente. Mera sugestão para colocar o assunto na rotina clínica diária, tal como acontece em outras doenças infecciosas, como, por exemplo, a sífilis, cuja avaliação terapêutica é feita, na prática, com as mesmas provas diagnósticas. A propósito, a terapêutica específica atual da tripanossomíase americana lembra a da sífilis antes da penicilina: usava-se, por dois anos, medicamentos tóxicos, à base de arsênico, bismuto e mercúrio, e, depois de dois anos, mesmo com o exame do liquor normal, não se podia afirmar a cura.

A outra razão do acompanhamento prolongado é verificar o estado clínico do paciente com o auxílio do eletrocardiograma e da radiografia do coração feitos antes do tratamento e, periodicamente, depois dele. Procurar, assim, correlacionar a influência do tratamento etiológico na evolução da cardiopatia.

Como exemplo, podemos citar o caso de um engenheiro de grande atividade profissional aos 29 anos de idade (1979), tratado e curado por nós com o benznidazol já na fase de cardiopatia incipiente, traduzida apenas por BAV de 1º grau, e que aos 45 anos (1996), 17 anos depois do tratamento, continuava clinicamente normal e ainda mais ativo, apresentando exames periódicos sem outras alterações a não ser aquela eletrocardiográfica, numa demonstração de que a cura é única, parasitológica, sorológica e clínica.

Agradecimentos

Numerosos colegas, da UFMG e do Centro de Pesquisas René Rachou, tornaram-se credores de nossa gratidão pela constante e desinteressada colaboração. À memória dos falecidos, Aprigio de Abreu Salgado, Sebastião Mariano Batista, Moisés Chuster e José Nominato dos Santos Cambraia, dedicamos este trabalho.

Nosso reconhecimento se estende a Catarina Barbosa Cançado Simpson, pelo abnegado e permanente apoio na manutenção do ambulatório.

Em 1991 este trabalho contou com auxílio da FAPEMIG (Processo nº 924/90), e, em 1996 recebeu auxílio do PNUD (Projeto BRA/93/015).

Referências Bibliográficas

- AFFRANCHINO J.L., DE TARLOVSKY M.N.S. & STOPPANI A.O.M., 1985 Respiratory control in mitochondria from *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 16: 289-298.
- Anais da Reunião de Debates sobre a Doença de Chagas, 1963. Rio de Janeiro, Brasil, 19-21 março de 1962. *Revista Goiana de Medicina*, 9:1-300 (suplemento).
- ANDRADE S.G., RASSI A., MAGALHÃES J.B., FERRIOLI FILHO F. & LUQUETTI A.O., 1992, Specific chemotherapy of Chagas' disease: a comparison between the response in patients and experimental animals inoculated with the same strains. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86: 624-626.
- BARBIERI-NETO J., GONÇALVES S., BRANDÃO S.L., ROSSI M.M.O. & RIBEIRO DOS SANTOS R., 1984. *Programa e Resumo de comunicações, XI Reunião Anual sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas, Caxambu*, 20-22 nov., 1984, p. 147 (Q 13).
- BEARD C.M., NOLLER K.L., O' FALLEN W.M., KURLAND L.T. & DOCKERTY M.B., 1979. Lack of evidence for cancer due to the use of metronidazole. *New England Journal of Medicine*, 301: 519-522.
- BOAINAIN E., 1977. *Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica*. Tese de Livre Docência, Goiânia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.
- BOCCHI E.A., BELLOTTI G., UIP D., KALIL J., HIGUCHI M.L., FIORELLI A., STOLF N., JATENE A. & PILLEGGI F., 1993. Long term follow up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*, 25 (1): 1329-1330.
- BRENER Z., 1961. Atividade terapêutica da nitrofurazona em esquema de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 3:43-49.
- BRENER Z., 1984. Laboratory acquired Chagas' disease: an endemic disease among parasitologists? In: *Genes and Antigens of Parasites. A Laboratory Manual*. (Ed. C. M. Morel), Rio de Janeiro. T.D.R., WHO, FINED, FIOCRUZ, pp 3-9.
- BRENER Z., 1987. Laboratory acquired Chagas' disease. Correspondence to the Editor. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81:527.
- BRENER Z., 1992. Immune response and immunopathology in *T.cruzi* infection. In: *Chagas' disease (american trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine* (S. Wendel, Z. Brener, M.E. Camargo, A. Rassi eds). pp. 31-47 ISBT Brasil.

- CANÇADO J.R., 1963. Aspectos clínicos na padronização dos métodos de avaliação terapêutica na doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 9 (Supl): 212-232.
- CANÇADO J.R.; MARRA U.D. & BRENER Z., 1964. Ensaio terapêutico clínico com a nitrofurazona na forma crônica da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 6:12-16.
- CANÇADO J.R., 1968. Tratamento da doença de Chagas. In: *Doença de Chagas* (J.R. Cançado, org. e ed.). pp 517-540, Belo Horizonte, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- CANÇADO J.R., MARRA U.D., LOPEZ M., MOURÃO O.G., FARIA C.A.F., ALVARES J.M. & SALGADO A.A., 1969. Toxicidad y valor terapêutico del Bay 2502 en la enfermedad de Chagas crônica en três esquemas posológicos. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24:28-32.
- CANÇADO J.R., MARRA U.D., MOURÃO O.G., ALVARES J.M., OLIVEIRA J.P.M., MACHADO J.R. & SALGADO A.A., 1973. Bases para a avaliação do tratamento específico da doença de Chagas humana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 7 (3): 155-166.
- CANÇADO J.R., SALGADO A.A., MARRA U.D., ALVARES J.M. & MACHADO J.R., 1975. Ensaio terapêutico clínico na doença de Chagas crônica com o nifurtimox em três esquemas de duração prolongada. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 17:111-125.
- CANÇADO J.R., SALGADO A.A., BATISTA S.M. & CHIARI, CLEA 1976. Segundo ensaio terapêutico com o nifurtimox na doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*. 22:203-233.
- CANÇADO J.R. & BRENER Z., 1979. Terapêutica In: Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas (Z. Brener e Z.A. Andrade, orgs.). pp. 362-424. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan S.A.
- CANÇADO J.R., 1981. *Standardization of protocols for chemotherapy of Chagas' disease (Working paper for discussion)*. Workshop on the standardization of protocols for the chemotherapy of Chagas' disease UNDP/WORLD BANK/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Washington, 22-26 November, 1981.
- CANÇADO J.R., 1985. Tratamento específico In: *Cardiopatía Chagásica. Simpósio comemorativo do centenário de nascimento de Eurico Vilela*. (Cançado, JR & Chuster, M. orgs.), pp. 327-355. Belo Horizonte. Ed. Fundação Carlos Chagas.
- CANÇADO J.R., 1991. Quimioterapia da doença de Chagas: Uma visão atual. In: *Tópicos em Gastroenterologia 2. Gastroenterologia Tropical* (LP Castro, P.R. Savassi Rocha e A.S. Cunha, orgs.), pp. 269-276. Belo Horizonte. Ed. Medsi.
- CERISOLA J.A., 1969. Evolución serológica de pacientes com enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2505. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24:54-59.
- CERISOLA J.A., 1972. Valor del inmunodiagnóstico en la infección chagásica. In *Simpósio Internacional sobre Enfermedad de Chagas* (Sociedade Argentina de Parasitología), pp. 115-124.
- CERISOLA J.A., BARCLAY C.A., LUGONES H. e LEDESMA O., 1975. *Results of the anti-T.cruzi activity of Ro 7-1051 in man*. Chemotherapy, London, 6:79-85.
- COURA J.A., FERREIRA L.F., SAAD E.A., MORTEO R.O. & SILVA, J.R., 1961. Terapêutica com a nitrofurazona (furacin) na forma crônica da doença de Chagas. *O Hospital*, 60:81-85.
- DÍAS E., 1955. Informações acerca 300 casos de doença de Chagas com período inicial conhecido, fichados no Centro de Estudos de Bambuí, *O Hospital*. 47:647.

- DIAS J.C.P., 1982. *Doença de Chagas em Bambuí, MG, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982*. Tese de Doutorado. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- DOCAMPO R. & STOPPANI A.O.M., 1979. Generation of superoxide anion and hydrogen peroxide induced by nifurtimox in *T.cruzi*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 197 (1): 317-321.
- DOCAMPO R. & STOPPANI A.O.M., 1980. Sobre el mecanismo de la acción tripanocida del nifurtimox y otros nitroderivados en *Trypanosoma cruzi*. *Medicina*, (B. Aires) 40 (Supl. Nº 01): 10-17.
- DOCAMPO R. & MORENO S.N.J., 1984. Free radicals metabolites in the mode of action of chemotherapeutic agents and phagocytic cells on *Trypanosoma cruzi*. *Review of Infectious Diseases*, 6:233-238.
- EDJEN R., 1969. Efecto del Bay 2502 en adultos asintomáticos con infección chagásica crónica. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24:99-100.
- FERREIRA H.O., 1961. Forma aguda da doença de Chagas tratada pela nitrofurazona, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 3:287-289.
- FERREIRA H.O., 1988. Tratamento específico na fase aguda da doença de Chagas. *Jornal de Pediatria*, 64: 126-128.
- FERREIRA H.O., 1990. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23 (4): 209-211.
- FERREIRA, IVO., 1984. Reunião do grupo de trabalho sobre benznidazol e linfopatia maligna, Produtos Roche, São Paulo, 26 de janeiro de 1984 (resumo enviado ao autor).
- GALVÃO L.M.C., 1990. *Contribuição ao critério de cura da doença de Chagas humana após tratamento específico, através de testes sorológicos e parasitológicos*. Tese de Doutorado. Belo Horizonte. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.
- GALVÃO L.M.C., NUNES R.M.B., CANÇADO J.R., BRENER Z. & KRETTLI A.U., 1993. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 year follow up study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87:220-223.
- GOIJMAN S.G. e STOPPANI, A.O.M., 1985. Effect of nitroheterocyclic drugs on macromolecules synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*. *Biochemical Pharmacology*, 34 (8): 1331-1336.
- GOIJMAN S.G., FRASCH A.C. & STOPPANI A.O.M., 1985. Damage of *Trypanosoma cruzi* desoxiribonucleic acid by nitroheterocyclic drugs *Biochemical Pharmacology*, 34 (9): 1457-1461.
- GOLDMAN P. & KOCH-WESER J., 1980. Drug therapy. Metronidazole. *New England Journal of Medicine*, 303: 1212-1218.
- GONÇALVES S., MENGELE J.O., BARBIERI-NETO J., BRANDÃO S.L., ROSSI, M.M.O., RIBEIRO DOS SANTOS, R., 1984. Benznidazol e carcinogenese: II Estudo em camundongos. In: Programa e Resumos de Comunicação, XI Reunião Anual de Pesquisa Básica em Doença de Chagas, p. 148.
- GRUNBERG E., BESKIND G., GREELAND R., 1967. Antiprotozoan and antibacterial activity of 2-nitroimidazol derivatives. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, 513-9.
- JÖRG M.E. & BAEZ V.J., 1993. Parasitemia en infectados crônicos por *Trypanosoma cruzi*, indeterminados e sintomáticos, evidenciada por hemocultivo. *C.M. Publicación Médica*, 6 (2): 71-79; Centro Médico de Mar del Prata, Argentina.

- KRETILI A.U., CANÇADO J.R. & BRENER Z., 1982. Effect of specific chemotherapy on the level of lytic antibodies in Chagas' disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 76:334-340.
- LEFEBVRE I. and HESSELTINE H.C., 1965. The peripheral white blood cells and metronidazole. *Journal of the American Medical Association*, 194:15-18.
- LUGONES H.C., 1972. Tratamiento de la enfermedad aguda. Experiência en Santiago del Estero (Argentina) In: *Simposio Internacional sobre enfermedad de Chagas*. Sociedad Argentina de Parasitología. Buenos Aires.
- LUZ Z.M.P., COUTINHO M.G., CANÇADO J.R. & KRETTLI A.U., 1994 Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos crônicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27 (3): 143-148.
- MAECKELT G.A., 1972. Tratamiento de la infección chagásica crónica. Experiencia en Venezuela In: *Simposio Internacional sobre enfermedad de Chagas*. Sociedad Argentina de Parasitología, pp. 303-311, Buenos Aires.
- MARRA U.D., 1965. *Ensaio terapêutico clínico com a nitrofurazona e a levofuraltadona na forma crônica da doença de Chagas*. Tese de Doutorado. Belo Horizonte. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- MAZZA S., 1934. Casos agudos benignos de enfermedad de Chagas comprobados en la Provincia de Jujuy. *Publ. MEPPA*, 17:3-11.
- MOYA P.R., PAOLASSO R.D., BLANCO S. LAPASSET M. SANMARTINO C., BASSO B., MORETTI E. & CURA D., 1985. *Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida*. *Medicina* (Buenos Aires), 45:553-558.
- MOYA P.R. & TRAMBOTTO G.T., 1988. Enfermedad de Chagas: efecto clastogenico de nifurtimox y benznidazol en niños. *Medicina* (Buenos Aires), 48 (5): 487-491.
- MOYA, P.R., 1994. *Comunicação pessoal ao autor*.
- NEVES DA SILVA N., KUHN G., SANTOS J.F.C., VON EYE, G. & CHAER, J.A.B., 1974. Eficácia e tolerância do nitrofurilideno na fase crônica da moléstia de Chagas, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 325-334.
- PACKHANIAN, A., 1952. Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurans compounds. *Journal of Parasitology*, 38:30-40.
- PACKHANIAN, A., 1957. Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurans compounds. *Antibiotics & Chemotherapy*, 7:13-23.
- PRATA A., MACEDO V., PORTO G., SANTOS I., CERISOLA J.A. & SILVA, N., 1975. Tratamento da doença de Chagas pelo nitrofurimox (Bayer 2502). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9 (6): 207-307.
- RAAFLAUB J. & ZIEGLER W.H., 1976. *Single dose pharmacokinetics of the trypanosomicide benznidazole in man*. Dept. Pesquisa, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basileia, Suíça.
- RASSI A. e FERREIRA H., 1971. Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 5: 235-262.

RICHLE, R., 1976. *Antiparasitic activity of Ro. 7-1051 against Trypanosoma cruzi, in vitro, in experimental Chagas' disease and other experimental protozoan infections*. Departamento de Pesquisa, F. Hoffman-La Roche, Brasília, Suíça.

SCHENONE H., CONCHA L., ARANDA R., ROJAS A., & ALFARO E., 1969. Experiência terapêutica com el Bay 2502 en la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24:66-69.

SCHENONE H. CONCHA L., ARANDA R., ROJAS A., KNIERIM F., ROJO M., 1972. Tratamiento de la infección chagásica crónica humana; experiencia in Chile. In: Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas, pp. 287-291, (Sociedad Argentina de Parasitología), Buenos Aires.

SCHWARZ D.E., 1975. Rate and route of excretion of C 14 benznidazole (Ro 7-1051) and its labelled metabolites in the rat, the Rhesus monkey and man. Dept Pesquisa F. Hoffmann-La Roche & Co, Brasileira, Suíça.

Segunda Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Tratamento específico. Araxá, MG, 21-11-1985. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19:102-103, 1986.

STOLF N.A.G., HIGUSHI L., BOCCHI E., BELLOT G., AULER J.O.C., UIP D., NETO V.A., PILEGGI F. and JATENE A.D. Heart Transplantation in Patients with Chagas' Disease Cardiomyopathy. *Journal of Heart Transplantation*, 6 (5): 307-312, 1987.

STOPPANI A.O.M., DOCAMPO R. BOISO J.F. & FRASCH A.E.E., 1980. Effect of inhibitors of electron transport and oxidative fosforilation on *Trypanosoma cruzi* respiration and growth. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2: 3-21.

TEIXEIRA A.R.L., JABUR E., CORDOBA J.C., SOUTO MAIOR I.C., SOLORZANO E., 1983. Cancerigênese em coelhos chagásicos tratados com benznidazol In: Programa e Resumos do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, p8.

TEIXEIRA A.R.L., CALIXTO M.A., RIZZO L.V., CORDOBA J.C., & TEIXEIRA M.L., 1985. Cancerigênese em camundongos tratados com composto nitroderivados In: Programa e Resumo do XXI Congresso de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, p. 48-49.

TEIXEIRA, A.R.L., SILVA R., CUNHA NETO, E., SANTANA J.M., RIZZO L.V., 1990. Malignant, non-Hodgkin's lymphomas in *Trepanosoma cruzi* - infected rabbits treated with nitroarenes. *Journal of Comparative Pathology*, 103:37-48.

TEXEIRA A.R.L., CORDOBA J.C., SOUTO MAIOR I, SOLÓRZANO E., 1990. Chagas' disease: Lymphoma growth in rabbits treated with benznidazole. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 43:146-158.

TEIXEIRA ARL, CALIXTO M.A. E TEIXEIRA M.L., 1994 Chagas' disease: Carcingenic activity of the antitypanosoma nitroarene in mice. *Mutation Research. Molecular Mechanism of Matagenesis*, 305:189-196.

VIOTTI R., VIGLIANO C., ARMENTI H. & SEGURA E., 1994. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and sorologic evaluation of patients with long term follow up. *Americal Heart Journal*, 127 (1): 151-162.

VOOGT C.E., 1981. On the mutagenicity of nitroimidazoles *Mutation Research*, 86: 243-277.

*Alejandro O. Luquetti**Celmo Celeno Porto*

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.O chagásico na admissão de emprego. 3.O chagásico e a Previdência. 4.O papel do médico do paciente chagásico. 5. O médico do trabalho e o trabalhador chagásico. 6.O Médico Perito do INSS (e Institutos de Previdência estatais) ou entidades congêneres e o segurado chagásico. 6.1.Avaliação Médico Pericial. 6.1.2.As Manifestações Digestivas. 6.2.Exemplos de situações do chagásico na Previdência. 7.Definições e Termos Empregados na Perícia Médica do INSS. 7.1.Conceito de incapacidade e de invalidez. Centro de Readaptação Profissional 7.2.Tipos de Benefício na Perícia Médica do INSS. 7.3.Tipos de Conclusão Pericial.. 8.Resumo e Conclusões.

1. Introdução

A doença de Chagas é muito freqüente em algumas regiões do Brasil. Segundo inquérito sorológico efetuado na década de 1980, existem no Brasil cerca de 4 a 5 milhões de chagásicos, distribuídos principalmente nos Estados de Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Goiás, Bahia, Piauí, nesta ordem de freqüência. Apesar da elevada prevalência, a doença se manifesta com maior intensidade em Goiás, Minas Gerais e Bahia, tanto em relação à gravidade da cardiopatia (Silveira e Sakamoto, 1983), como em relação às manifestações digestivas (megaesôfago e megacólon) (Rezende, 1979).

Outro fenômeno que contribui para aumento da demanda dos serviços de saúde é a migração interna, de regiões rurais para urbanas. O rurícola procura as cidades para melhorar suas condições de vida. Esta urbanização da doença de Chagas tem levado à procura de parâmetros para sua aferição. Em inquérito sorológico efetuado com trabalhadores braçais de instituições públicas, encontramos a prevalência de 12,5% em Goiânia (Zicker *et al.*, 1989).

Esta elevada prevalência, assim como a maior gravidade das manifestações clínicas, reflete-se de várias formas, tais como a aumento da prevalência da doença nos doadores de sangue, maior índice de transmissão congênita e acréscimo no número de atendimentos nos ambulatórios e de internações nos hospitais. A Previdência Social não foge à regra, e os Serviços do INSS (Instituto Nacional de Seguridade Social) nesses Estados atendem elevado número de chagásicos que solicitam diversos tipos de benefícios. Assim, o clínico defronta-se freqüentemente com solicitações do paciente em relação a atestados para "levar na Perícia Médica do INSS" ou a outras entidades de Previdência, municipais, estaduais ou federais. O Médico Perito destas instituições também examina com freqüência segurados portadores da doença de Chagas, que podem fazer jus ou não aos benefícios que pretendem.

Uma situação diferente diz respeito à admissão a um emprego. Existem algumas instituições, inclusive públicas, que solicitam exames sorológicos para detectar

tripanossomiase americana. Em caso de positividade, é possível prever que o candidato terá menor chance de sucesso.

Para o devido manejo destas situações, nós as descreveremos brevemente neste capítulo, assim como daremos exemplos práticos e noções sobre os tipos de benefício e de Conclusão Médico Pericial que afetam a relação médico-paciente em diferentes circunstâncias.

2. O chagásico na admissão de emprego

Embora seja comum solicitar-se uma série de exames laboratoriais para seleção de candidatos a empregos, a inclusão de sorologia para tripanossomiase americana (T.A.) é desnecessária e discriminatória, estigmatizando o candidato, conforme preconizado na II Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada em doença de Chagas (1986).

Muitas empresas particulares e organismos públicos incluem rotineiramente a reação de Guerreiro e Machado, um teste sorológico que detecta anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* pela fixação de complemento. Este procedimento está praticamente em desuso, e os laboratórios, quando recebem tal solicitação, fazem a mesma detecção pela técnica de hemaglutinação indireta ou pela imunofluorescência indireta, ou ainda por ambas as técnicas. (Vide capítulo de Diagnóstico Sorológico).

É fácil prever que um candidato com resultado positivo ao lado, por vezes, de dezenas de outros candidatos sem tal diagnóstico para o mesmo cargo, encontra-se em clara desvantagem por ser portador de doença para a qual não existe tratamento etiológico na fase crônica. Além de perder injustamente a oportunidade do emprego, há ainda dois agravantes: o exame pode ser falso positivo, ou, no caso de ser verdadeiro, o indivíduo pode estar tomando conhecimento da sua condição de chagásico nesse momento.

Não sendo a legislação clara neste sentido, e por não haver disposições em contrário, os empregadores continuam solicitando a sorologia para T.A. no intuito de desqualificar o candidato.

Na história natural da doença de Chagas, mais da metade dos indivíduos chagásicos com sorologia positiva encontram-se na fase crônica, forma indeterminada, ou seja, não apresentam alterações cardíacas nem digestivas detectáveis. Tratando-se de adultos na faixa etária acima dos 30 anos, esta forma é de bom prognóstico (I Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada na doença de Chagas, 1985), sendo improvável que no futuro imediato estes pacientes desenvolvam doença grave. Na verdade são indivíduos infectados, porém não doentes. Na forma indeterminada, não há praticamente restrições ao trabalho no exercício de nenhuma função (II Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada na doença de Chagas, 1986).

As formas digestivas (megaesôfago e megacólon) não contra-indicam em princípio a realização de nenhum tipo de trabalho, a não ser em casos extremos com desnutrição, raramente observados na época atual.

As Empresas que solicitam a sorologia para TA, na eventualidade de constatar sorologia positiva para T.A. em candidato para admissão, em vez de excluir o pretendente, deveriam solicitar um eletrocardiograma e só excluí-lo no caso de constatar anormalidades importantes no mesmo.

As restrições a trabalhos considerados pesados acontecem quando o candidato ao emprego é portador de cardiopatia leve: neste caso, pode executar tarefas leves, que não acarretem riscos para terceiros (por exemplo, não pode ser motorista de ônibus ou piloto de avião).

3. O Chagásico na Previdência

No caso do INSS, que não realiza exame pré-admissional nos segurados que ingressam na Previdência, tanto na categoria de autônomos, como de empregados em empresas, públicas ou particulares, o segurado chagásico pode chegar à Previdência de diferentes formas:

- a) O segurado é chagásico porém não sabe, ou não está solicitando benefício pela doença de Chagas. A queixa é outra, por exemplo pós-operatório de apendicite, fratura de punho ou hepatite. A doença de Chagas não é considerada no contexto do benefício;
- b) O segurado sabe ser chagásico e pretende um benefício (auxílio doença, aposentadoria por invalidez etc.), colocando o fato de ser chagásico como a causa da incapacidade para o trabalho. Nesta situação cabe ao Médico Perito Local (MPL) (funcionário da Perícia Médica) analisar a situação e determinar se existe ou não incapacidade-invalidez. A decisão poderá ser favorável (tipo 4) ou contrária (tipo 1).

Para avaliar o segurado, o MPL analisa todos os elementos que aquele traz (atestados, relatórios, exames de laboratório, traçados eletrocardiográficos, radiografias), registra suas queixas e as alegações acerca do motivo pelo qual julga não poder trabalhar, a profissão que exerce e o exame clínico. A seu critério, o encarregado da decisão poderá solicitar outros exames complementares.

Existem circunstâncias que não oferecem dúvidas, e também toda uma gama de situações intermediárias que geram problema, cuja definição pode tornar-se difícil. Assim, no caso de indivíduo chagásico, com sorologia positiva para TA, ECG normal e exame clínico normal, é evidente que não há incapacidade para nenhum tipo de atividade e a conclusão será contrária à concessão de benefício. Por outro lado, um segurado chagásico com bloqueio atrioventricular total (BAVT) e/ou extra-sístoles múltiplas de origem ventricular não provoca dúvidas quanto a sua aposentadoria, seja qual for a profissão e idade.

Vejam agora o exemplo de uma costureira autônoma, de 45 anos de idade, cuja única alteração é um bloqueio completo do ramo direito (BCRD) no ECG. Face à idade e à profissão, assim como ao caráter benigno da alteração eletrocardiográfica encontrada, a segurada é julgada capaz para realizar sua atividade laboral, embora fosse incapaz para outras profissões. Por outra parte, um segurado motorista de coletivo, de 32 anos, com as mesmas alterações (BCRD) faria jus ao auxílio doença e ao encaminhamento para o serviço de readaptação profissional, com a finalidade de ser aproveitado em função mais leve e de menor risco para terceiros, de preferência na mesma empresa.

No caso de profissões de certo risco – como carpinteiro ou armador, que deve andar em andaimes, por vezes, a 30-50 metros do solo – a presença dessa mesma alteração (BCRD) induz a solicitação de cicloergometria ou Holter, para determinar se existem alterações mais graves do ritmo cardíaco, não visíveis no curto espaço de tempo em que é feito o traçado do ECG.

4. O papel do médico assistente do paciente chagásico

A relação médico-paciente é a natural. O paciente apresenta as queixas ao médico de forma sincera, na tentativa de ser auxiliado na sua doença com medidas terapêuticas adequadas. Tenta ser o mais fidedigno possível, desejando esclarecer ao médico que o assiste acerca do que sente e, após obter resposta sob a forma de receita ou conselhos, o paciente pode vir a solicitar um “atestado para o INSS”. Por vezes é o próprio médico que insinua ou explica ao paciente, com a melhor das intenções, que deve passar na Perícia Médica. Até este ponto, não há nada a destacar. O médico assistente quer também o melhor para o seu cliente e o esclarece quanto à possibilidade de ser examinado na Perícia Médica. O erro viria depois: no entusiasmo por auxiliar, o médico pode julgar que o paciente deve ser aposentado e comunica-lhe esta possibilidade. A partir deste momento, o paciente no seu entender já está aposentado e sua aposentadoria aprovada. Este é um grande erro que pode trazer conseqüências desagradáveis para o Médico Perito. Quem deve verificar a incapacidade para o trabalho é o Médico especializado em Perícia Médica, que passou por especialização e concurso público, assim como por um longo treinamento. É a ele que compete verificar se existe incapacidade ou invalidez.

O que se deve fazer? Se o médico assistente ou o próprio paciente decide solicitar auxílio-doença ou aposentadoria por invalidez na Perícia, o médico pode e deve fornecer atestado médico que contenha dados relativos à doença apresentada pelo paciente, não fazendo referência a sua eventual incapacidade ou invalidez. Há também a possibilidade de incluir exames ou cópias dos mesmos (que não precisam ser autenticados, pois em caso de dúvida sobre a veracidade da fotocópia cabe ao MPL solicitar os exames pela própria Perícia Médica, para serem realizados onde ela indicar e em que se comprova a identidade do paciente).

A grande ajuda que o médico assistente proporciona ao MPL diz respeito ao diagnóstico preciso, o grau de comprometimento visceral, o tempo de evolução, a resposta terapêutica etc. As considerações que o médico fizer sobre a capacidade de seu paciente para o trabalho não serão levadas em conta pelo MPL, pois esta é a função que lhe cabe. Por outro lado, tais avanços indevidos podem dificultar a relação entre o segurado e a Perícia Médica, face às falsas expectativas criadas no paciente pelo médico assistente.

5. O médico do trabalho e o trabalhador chagásico

As empresas de certo porte são obrigadas a manter em seus quadros o Médico do Trabalho. Convênios com algumas Instituições (Banco do Brasil etc.) permitem a

este médico fazer o exame inicial do segurado, substituindo o MPL. Porém, a decisão quanto à incapacidade ou não é feita na Perícia Médica pelos médicos peritos supervisores, que podem concordar ou não com as recomendações acerca da incapacidade sugeridas pelo médico da empresa. Exames posteriores do segurado são realizados, em geral, na Perícia Médica.

Uma das funções do Médico do Trabalho contratado pela empresa é o de avaliar o paciente no momento da admissão. Nas empresas seguradoras há mecanismos semelhantes. É evidente que a relação médico-paciente neste caso difere da que existe com o médico assistente. Em muitos casos, o candidato tentará esconder doenças preexistentes, entre elas, a doença de Chagas. Caberá ao Médico do Trabalho, no exame do candidato, verificar seu estado de saúde e a possibilidade de exercer a função pretendida. Uma vez nesta admitido, sendo constatada a sua condição de chagásico, o médico poderá avaliar se existe cardiopatia ou não; no caso de existir, caberá fazer o seguimento correspondente e a adequação de função dentro da própria Empresa. Se for constatada cardiopatia grave, o Médico do Trabalho deverá indicar a suspensão das atividades do trabalhador e encaminhá-lo à Previdência.

Embora o Médico do Trabalho da Empresa seja o responsável pela avaliação de incapacidade para períodos curtos de até 15 dias, como reza a legislação vigente, os quais são cobertos pela própria empresa, não compete a ele estimar incapacidade para prazos além desse período. O MPL da Perícia Médica é que vai avaliar o segurado, concordando ou não com o afastamento do segurado das atividades profissionais e concedendo-lhe o benefício a que fizer jus.

6. O Médico Perito do INSS (e Institutos de Previdência estatais) ou entidades congêneres e o segurado chagásico

Quando o paciente vai a Perícia Médica do INSS (e congêneres), ele o faz como segurado da Previdência Social. É tratado como segurado, desde que pode nem estar doente. A rigor, de acordo com estatísticas nacionais, 25% dos segurados que pleiteiam benefícios no INSS são considerados aptos para o trabalho no exame inicial, ou seja, não estão doentes ou apresentam doenças preexistentes que não os incapacitam para o trabalho.

A relação médico-paciente é bem diferente da que o paciente tem com o seu médico. O segurado comparece à Perícia Médica porque se julga incapaz e pretende sempre demonstrar este estado. Caso realmente exista, não será difícil nem para o paciente nem para o Médico Perito sua comprovação. O problema é que uma parcela importante de segurados faz a tentativa de comprovar uma incapacidade inexistente. O MPL, por sua vez, segue uma série de parâmetros e normas, das quais não pode ficar alheio. Todo o seu trabalho é analisado por um médico supervisor, e o trabalho deste ainda é verificado pelo Médico Chefe do Posto. No caso de acidentes de trabalho, a verificação é ainda mais rigorosa.

6.1. Avaliação Médico Pericial

A mesma é realizada tendo em conta:

- doença alegada pelo segurado;
- profissão e tipo de trabalho realizado pelo segurado;
- tipo de empresa, tamanho, atividade;
- tempo de profissão e outras experiências profissionais;
- idade;
- condições sócio-econômicas e grau de instrução;
- exame clínico;
- subsídios além das alegações do segurado, isto é, atestados médicos, exames paraclinicos etc.

No caso de doença de Chagas

- exame comprovando a natureza chagásica (prescindível);
- ECG (imprescindível na maioria dos casos);
- Rx de tórax;
- Rx do esôfago e cólon (prescindível).

A doença de Chagas pode apresentar-se sob duas fases: a fase aguda (excepcionalmente diagnosticada e raramente vista na Perícia Médica) e a fase crônica. Esta é subdividida, por sua vez, na forma clínica indeterminada (ou assintomática), e nas formas sintomáticas: cardíaca, digestiva (alta: megaesôfago e baixa: megacólon) e associada (cardíaca e digestiva). A incapacidade decorre fundamentalmente da forma cardíaca.

A Cardiopatia Chagásica: manifesta-se basicamente sob três síndromes: arritmias, insuficiência cardíaca e tromboembolismo (Rassi *et al.*, 1992). As mais frequentes são as arritmias. Embora o exame clínico seja importante para avaliar objetivamente a existência de extra-sístoles, a origem e natureza das mesmas, assim como de outras alterações, podem ser evidenciadas na maioria das vezes pelo eletrocardiograma convencional (ECG), exame fundamental para avaliação do médico pericial. Obviamente, quando o segurado se apresenta ao exame clínico com manifestações de insuficiência cardíaca ou que indiquem claramente incapacidade, o ECG pode ser dispensável.

Se o exame clínico for normal, são consideradas alterações compatíveis com cardiopatia chagásica grave: alterações severas do ritmo cardíaco, tais como extrasístolia ventricular polimórfica, multifocal, freqüente, bloqueio atrioventricular total (BAVT) com ou sem cardiomegalia no exame radiológico torácico. Nestes casos, o segurado faz jus ao benefício por incapacidade e à aposentadoria por invalidez.

Por vezes, o médico assistente se pergunta porque a Perícia Médica não apresenta o segurado de vez. Existem dois motivos: o primeiro é que administrativamente o segurado pode não ter direito ao benefício, embora seja claramente incapaz para o trabalho. Em outras oportunidades, o segurado não tem noção clara da gravidade da sua cardiopatia. Ao receber um comunicado de aposentadoria, obtém um atestado da gravidade do seu estado, que só pode piorá-lo do ponto de vista psíquico. Sob a

perspectiva pericial, o bom senso indica que se pode poupar o segurado desta situação, submetendo-o a exames periódicos, a cada seis meses, por exemplo.

Na maioria das circunstâncias, o segurado é portador de cardiopatia leve, assim definida (II Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas, 1986): “..... sintomatologia moderada ou nula; área cardíaca normal; e eletrocardiograma evidenciando alterações, como: bloqueio de ramo direito (isolado ou associado a hemibloqueio anterior esquerdo), extra-sístoles ventriculares monomórficas, bloqueio AV de 1º grau, e alteração primária da repolarização ventricular”. Nestes casos “..... o candidato poderá exercer o trabalho em qualquer atividade que não exija maior esforço físico, desde que este não apresente risco para si ou para outros” (Conclusões da II Reunião anual sobre pesquisa aplicada em doença de Chagas, Araxá, MG, novembro de 1986).

6.1.2. As Manifestações Digestivas

Em geral, estes pacientes têm direito ao auxílio doença apenas quando se submetem a tratamento cirúrgico, situação que concede benefício até a recuperação do ato cirúrgico, em geral de 30 a 60 dias a partir da internação; por vezes, nos casos extremos em que há grave desnutrição, a incapacidade decorre desta última. Desde que existe associação de formas digestivas com alterações cardíacas, estas últimas devem ser avaliadas, porém são raros (5 a 10%) os casos de cardiopatia grave associada a megaesôfago e/ou megacólon (Luquetti, 1986).

6.2. Exemplos de Situações do Chagásico na Previdência

No caso da doença de Chagas, o perito se depara com situações similares à descrita no item (3):

- 1) a doença de Chagas como epi-fenômeno de outra doença que motivou a solicitação de auxílio. Neste caso, a não ser que o exame clínico detecte alterações do ritmo cardíaco, focaliza-se a atenção na doença que foi o motivo principal da incapacidade;
- 2) o segurado alega que é chagásico, pois fez uma sorologia que demonstrou isto, e se considera incapaz para o trabalho. Na ausência de alterações ao ECG, cabe ao MPL comprovar a veracidade da sorologia apenas no caso de o segurado exercer profissões de alto risco para si e para terceiros, como piloto de avião. São portanto situações excepcionais. No dia a dia, sorologia positiva não contra-indica trabalho de nenhuma espécie. A decisão pericial será de ausência de incapacidade, e o segurado não receberá auxílio de tipo algum. Para tal decisão torna-se necessário que o segurado traga um ECG recente ou que o mesmo seja solicitado (sem ônus) pelo MPL. Em caso de existirem alterações ao ECG, a deliberação vai depender da profissão do segurado, idade e tipo de perturbações. Pode estar indicado teste de esforço ou um Holter se a profissão exigir grande esforço ou puser em risco a vida do paciente ou de terceiros;

- 3) o segurado afirma apresentar cardiopatia chagásica e, por esse motivo, sente-se incapaz para o trabalho. Cabe ao MPL fazer uma análise pormenorizada da profissão, idade, dos exames trazidos ou solicitados pelo MPL e do tipo de alterações eletrocardiográficas manifestado. Isto porque alterações leves, como extrasístoles ventriculares isoladas (observáveis com frequência em indivíduos normais), bradicardia sinusal não acentuada, baixa voltagem, hemibloqueio anterior esquerdo, não incapacitam para profissões leves como caixa, vendedor, secretária, telefonista, vigia. No caso de profissões consideradas pesadas, tais como servente de pedreiro, carregador, está indicado um teste cicloergométrico, o qual pode demonstrar a presença de extra-sístolia ventricular frequente, multifocal. Neste caso é concedido o benefício e, de acordo com a evolução, a aposentadoria por invalidez, independentemente da idade. Esta é a decisão médica. Existe outra parte, administrativa, que pode ser desfavorável. É frequente que a decisão pericial seja de incapacidade, pela qual o segurado não pode (mesmo que deseje) retornar ao trabalho na empresa. Porém, segundo este ponto de vista, o segurado não pode receber o benefício, pois não contribuiu o tempo suficiente para a Previdência, para adquirir a condição de segurado. Ou a doença teve origem antes do início das contribuições, ou seja o segurado ingressou doente na Previdência. Nestes casos o segurado fica em situação difícil, pois por determinação médica não pode trabalhar, e por determinação administrativa não pode receber o benefício;
- 4) O segurado tem cardiopatia chagásica e exerce profissão incompatível com as alterações que apresenta. Por exemplo, apresenta bloqueio completo de ramo esquerdo do feixe de His e extra-sístoles ventriculares e é um motorista de caminhão de 30 anos de idade. O segurado é alfabetizado e completou o primeiro grau. A proposta correta do MPL será conceder o benefício por 90 dias, encaminhando o segurado ao Serviço de Readaptação Profissional para avaliação detalhada e com a recomendação de aprender nova profissão, leve, compatível com as alterações que apresenta, como por exemplo, digitador na mesma empresa de transporte;
- 5) O segurado apresenta cardiopatia chagásica, com ou sem marcapasso, evidenciando seu exame clínico alterações importantes do ritmo cardíaco (extra-sístoles frequentes). O atestado do médico assistente indica a existência de cardiopatia chagásica. Nestes casos, o exame clínico praticamente dispensa outros exames. A incapacidade é clara e evidente. A profissão é pesada, o segurado tem anos de carteira de trabalho assinada (ou contribui como autônomo por vários anos). A proposta médica pericial é de incapacidade laborativa durante 90-120 dias, com possível aposentadoria após este período. A idade em tais casos não é importante, sendo que os pacientes jovens com cardiopatia chagásica nestas condições têm prognóstico pior;
- 6) Segurada de 35 anos, portadora de megaesôfago grupo II, com disfagia, sem desnutrição. Alega que não pode trabalhar na sua profissão: lavadeira autônoma. O primeiro item que o MPL avalia é a presença de cardiopatia concomitante. Na sua

inexistência, provavelmente a segurada não fará jus ao benefício, a não ser que deva ser internada para tratamento. Neste caso receberá benefício por incapacidade pelos dias de internação;

- 7) Pós-operatório de cirurgia de megacólon (de etiologia chagásica): o segurado terá direito a auxílio doença pelo período pós-operatório necessário à cicatrização e melhora das condições funcionais, em geral de 60 a 90 dias.

7. Definições e Termos Empregados na Perícia Médica do INSS

7.1. Conceito de Incapacidade e de Invalidez

O Centro de Readaptação Profissional.

É preciso diferenciar incapacidade de invalidez. A incapacidade para o trabalho é definida como a limitação do segurado para exercer a profissão que desempenhava, podendo ser permanente ou transitória. Ao existir incapacidade para a sua profissão, o segurado faz jus ao auxílio-doença, em geral concedido por períodos de 15 a 90 dias, que pode ser renovado no final se for constatada a persistência do problema. O segurado incapaz não é inválido; ele pode recuperar as suas habilidades e retornar à profissão, ou, se for o caso, encaminhado ao Centro de Reabilitação Profissional (CRP) para ser reabilitado na mesma profissão ou readaptado em outra. O segurado que for encaminhado ao CRP, deve comparecer e submeter-se aos tratamentos e procedimentos que o CRP determinar; caso não o faça, trata-se de recusa pela qual o segurado deixa de perceber o benefício.

O conceito de invalidez é mais abrangente e implica incapacidade permanente, definitiva, para toda e qualquer atividade laborativa. O segurado que procura este tipo de benefício, (aposentadoria por invalidez) deve ser enquadrado como descrito acima, ou seja, incapaz para todo e qualquer tipo de atividade.

Com frequência, o segurado é incapaz, porém não inválido, pelo que não pode ser aposentado. O paciente chagásico inválido é o portador de cardiopatia chagásica grave, com alterações importantes do ritmo cardíaco e cardiomegalia ou insuficiência cardíaca.

7.2. Tipos de Benefício na Perícia Médica do INSS

O benefício mais freqüente é o auxílio-doença (espécie 31) para o trabalhador empregado cuja empresa é obrigada a contribuir para o INSS, e para o trabalhador que contribui como autônomo. Por meio deste benefício, que começa a vigorar após os primeiros 15 dias de afastamento do trabalho, o segurado, se aprovado pelo MPL, recebe seu salário pelo período que durar o benefício. Entre as causas mais freqüentes de recebimento deste benefício encontram-se os pós-operatórios em geral, fraturas, cardiopatia hipertensiva, cardiopatia chagásica, psicoses, câncer, osteoartrite, hanseníase, tuberculose, acidentes vasculares encefálicos, insuficiência renal, valvulopatias.

Outro benefício é o auxílio acidente, devido apenas a empregados que tiveram lesões decorrentes de acidente de trabalho (espécie 91). Não se aplica à doença de Chagas.

Também o benefício de aposentadoria por invalidez, em geral para pessoas idosas, com doenças graves, e que contribuíram em algum período para o INSS. Neste benefício (espécie 30) o segurado percebe 50% do salário mínimo vigente.

Existem outros tipos de benefício, tais como o auxílio reclusão, auxílio maternidade, os quais não se aplicam à doença de Chagas.

7.3. Tipos de Conclusão Pericial

Todo segurado após ser examinado no INSS recebe um impresso (CREM, Comunicação de Resultado de Exame Médico), no qual o MPL registra o tipo de Conclusão Pericial, que pode ser de três tipos:

- ⇒ **Tipo 1:** na qual o MPL não constata incapacidade. O segurado deverá retornar ao trabalho assim que possível, pois nada receberá do INSS em termos de dinheiro;
- ⇒ **Tipo 2:** há incapacidade por tempo limitado (não superior a 60 dias), após o qual o segurado deverá retornar ao trabalho, sem necessidade de novo Exame Médico Pericial. A data de retorno ao trabalho encontra-se marcada na CREM, que deve ser apresentada no emprego;
- ⇒ **Tipo 3:** há incapacidade por tempo limitado, anotado na CREM, após o qual o segurado deve retornar à Perícia Médica para ser submetido a novo exame.

8. Resumo e Conclusões

A doença de Chagas pode incapacitar para o trabalho, devido fundamentalmente à cardiopatia chagásica. O impacto desta em alguns Estados do Brasil em relação à força de trabalho, pode ser dimensionado ao nível da Previdência Social (INSS), que recebe grande contingente de segurados com esta doença candidatos a benefícios diversos, dando margem a conseqüências sócio-econômicas de grandes proporções que se somam aos gastos ocasionados pela assistência médica e pela falta de produção por parte dos portadores desta enfermidade, o que propicia elevado custo social e econômico.

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA O., MEIRELLES P., LAURENTYS DE L.L., MELO I.C., 1985. *Seguro Social. In: Cardiopatia chagásica*, Ed. J. Romeu Cançado & M. Chuster, Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Boletim Médico Pericial, Coordenadoria Regional de Perícias Médicas*, Nº.3, 1985. Belo Horizonte, p. 23-25.
- ELUF J.N., 1985. *Doença de Chagas em área urbana: avaliação da função cardíaca em trabalhadores industriais e implicações para a atividade laboral*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- LUQUETTI A.O., 1986. *Revisão de critérios para avaliação de cardiopatia chagásica*. Grupo Médico Pericial de Goiânia, Mimeo, p. 1 a 5.
- LUQUETTI A. O., 1986. *Contribuição ao estudo epidemiológico, sorológico e parasitológico do megasôfago chagásico*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás.
- PORTO C.C., 1963. *Contribuição do eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- PORTO C.C., RASSI A., FARIA G.H.D.C., 1985. *Aspectos Sócio-econômicos e Médico-Trabalhistas*. In: *Cardiopatia chagásica*, Ed. J. Romeu Cançado & M.Chuster. Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- REZENDE J.M., 1979. *Clínica: manifestações digestivas*. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*, ed. Z. BRENER & Z. ANDRADE, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- SILVEIRA C.A. E SAKAMOTO T., 1983. Importância médico-social da doença de Chagas no Brasil e seu controle. *Revista Brasileira de Malariologia e doenças tropicais*, 35: 127-134.
- RASSI A., LUQUETTI A.O., RASSI A. Jr., RASSI S.G., RASSI A.G., 1992. *Chagas´ disease-Clinical features*. In: *Chagas´ disease: its impact on transfusion and Clinical medicine*, Ed. Wendel S., Brener Z., Camargo M.E. & Rassi A., ISBT, São Paulo.
- Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas., 1985. Validade do conceito de forma indeterminada da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 18: 46.
- Reunião Anual sobre pesquisa aplicada em doença de Chagas., 1986. O problema médico trabalhista.. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19: 101-103.
- ZICKER F., 1985. *A cardiopatia chagásica como causa de incapacidade laborativa. Aspectos previdenciários em área urbana*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás.
- ZICKER F., OLIVEIRA R.M., LUQUETTI A.O., OLIVEIRA O.S. & SMITH P.G., 1989. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among unskilled urban workers in Central Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83: 511-513.

Marcelo Simão Ferreira

Sérgio de Andrade Nishioka

Ademir Rocha

Arnaldo Moreira Silva

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Anatomia patológica. 3.Estudos experimentais. 4.Doença de Chagas em imunodeprimidos. 4.1.Doença de Chagas e doenças hematológicas. 4.2.Doença de Chagas em transplantados. 4.2.1.Transplante cardíaco. 4.2.2.Transplante renal. 5.Doença de Chagas em pacientes com AIDS. 6.Reativação de doença de Chagas em outras situações de imunodepressão. 7.Considerações terapêuticas. 8.Considerações finais.

1. Introdução

A doença de Chagas, infecção parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi*, encontra-se amplamente distribuída na maior parte do continente americano, já tendo sido diagnosticada desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina, sendo que em 1990 estimava-se a existência de 16 a 18 milhões de infectados nas Américas Central e do Sul (Pan American Health Organization, 1990). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, calcula-se em cinco milhões o número de chagásicos, a maioria hoje vivendo nas grandes cidades em conseqüência do afluxo de indivíduos de baixa condição sócio-econômica desde as áreas rurais para os centros urbanos (Rocha *et al.*, 1994).

Situação similar tem sido observada nos Estados Unidos da América, país onde esta endemia não ocorre, mas que nos últimos anos tem recebido milhares de imigrantes procedentes de países da América Latina, particularmente do México e América Central, onde a tripanossomíase é comum, ocasionando o aparecimento da doença não só na sua forma cardíaca crônica (Hagar & Rahimtoola, 1991), mas também na forma aguda, inclusive adquirida por via transfusional (Grant *et al.*, 1989; Nickerson *et al.*, 1989). Estimativas recentes calculam a existência de 100 000 pessoas infectadas naquele país, mas suspeita-se que estas cifras sejam subestimadas (Navin *et al.*, 1985; Hagar & Rahimtoola, 1991).

Desde o final dos anos 60, vários autores verificaram a ocorrência de formas graves da moléstia, particularmente meningoencefalite, quando esta se encontrava associada a doenças que levavam a grave imunodepressão (Amato Neto *et al.*, 1968; França *et al.*, 1969; Queiroz, 1973). Descrições desta natureza foram relatadas não só no Brasil (Metze, 1991), mas em vários países da América Latina, onde a doença de Chagas é endêmica (Rivero *et al.*, 1974; Monteverde *et al.*, 1976; Pizzi *et al.*, 1982; Corona *et al.*, 1988), e nos Estados Unidos (Kohl *et al.*, 1982). A imunossupressão em pacientes com infecção pelo *T.cruzi* pode resultar em reativação da infecção com feições clínicas mais graves do que as habitualmente vistas nas formas agudas resultantes de transmissão por triatomíneos ou pós-transfusionalis. O percentual de indivi-

duos com alguma imunodepressão resultante de enfermidades ou uso de drogas, que reativarão a infecção ao longo do tempo, é desconhecido, e também não se conhece até o momento fatores capazes de predizer sua ocorrência (Barousse *et al.*, 1980; Kirchhoff, 1993).

O advento dos transplantes de órgãos, a partir dos anos 70, veio acrescentar à enorme lista de doentes imunodeprimidos já existentes um grande número de pessoas que são submetidas à terapia imunossupressora para controlar a rejeição do enxerto e, em muitos desses casos, em que a doença de Chagas, na sua forma crônica, coexistia por ocasião do transplante, observou-se a reativação da infecção sob a forma de encefalite ou miocardite graves, com alta letalidade (Mocelin *et al.*, 1977; Stolf *et al.*, 1987; Geiseler *et al.*, 1987). Outro grave problema que ocorreu com a realização dos transplantes foi a transmissão do *T.cruzi* através do próprio órgão do doador chagásico, fato que resultou em casos agudos da moléstia no receptor, às vezes meses após o transplante (Chocair *et al.*, 1985; Figueiredo *et al.*, 1990).

A partir de 1981 surge a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecção causada pelos vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2), que rapidamente se disseminou para todos os continentes, incluindo as zonas endêmicas de doença de Chagas nas Américas Central e do Sul. Sendo o *T.cruzi* um parasita intracelular cuja defesa imunológica é fundamentalmente mediada por linfócitos T, era esperado que reativações desta moléstia em sua fase crônica indeterminada ou cardíaca ocorresse naqueles indivíduos que eventualmente adquirissem algum dentre os retrovírus causadores da AIDS. Poucos casos desta associação estão hoje descritos, mas acreditamos que, no futuro, esta co-infecção tornar-se-á mais comum, uma vez que a epidemia de AIDS continua aumentando progressivamente em todo o mundo (Nishioka *et al.*, 1993; Rocha *et al.*, 1994).

Neste capítulo serão discutidos em detalhes a fisiopatologia, a anatomia patológica, o quadro clínico, o diagnóstico e a terapêutica da doença de Chagas associada às diversas condições imunodepressivas encontradas hoje na prática clínica.

2. Anatomia patológica

O conhecimento das alterações morfológicas em chagásicos crônicos imunodeprimidos fundamenta-se, especialmente, em relatos de casos; publicou-se recentemente trabalho sobre a anatomia patológica da associação doença de Chagas-AIDS, com casuística relativamente ampla e revisão da literatura (Rocha *et al.*, 1994).

O estudo de biópsias cerebrais e de material de necrópsia tem revelado, na tripanossomíase crônica com imunossupressão, sinais de infecção (e inflamação) aguda pelo *T.cruzi*, em especial no sistema nervoso central e no coração; lesões agudas de outros órgãos são descritas esporadicamente (Almeida *et al.*, 1974; Simões *et al.*, 1994).

Outros achados morfológicos que também podem ser observados nestes pacientes incluem:

- a) alterações devido à própria tripanossomíase crônica e que provavelmente já existiam antes que se instalasse a imunodepressão, tais como focos de cardite crônica (com ou sem fibrose), lesões neuronais em esôfago e intestino grosso etc.;

- b) alterações relacionadas diretamente à doença ou condição causadora da imunodepressão (infiltração leucêmica ou linfomatosa, lesões imputáveis ao HIV, sinais de rejeição de transplante etc.);
- c) infecções oportunistas por variados agentes, como *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* etc.

A meningoencefalite chagásica aguda representa a doença mais freqüentemente relatada na associação doença de Chagas-imunodepressão. Macroscopicamente, o encéfalo é aumentado de peso e volume, com alargamento dos giros e estreitamento dos sulcos. Aos cortes, observam-se áreas pseudotumorais amolecidas, em partes hemorrágicas, de limites imprecisos e medindo até vários centímetros de diâmetro (Figura 1). Tais lesões têm sido verificadas nos diferentes lobos dos hemisférios cerebrais e, com menor freqüência, no tronco cerebral e no cerebelo; atingem substância branca e cinzenta, parecendo predominar na primeira. Microscopicamente, especialmente nas áreas amolecidas (pseudotumorais), tem-se constatado encefalite associada a parasitismo de grau variável (usualmente intenso) pelo *T.cruzi*. A inflamação traduz-se por: exsudato perivascular e parenquimatoso de macrófagos, linfócitos, plasmócitos e, em menor grau, granulócitos neutrófilos; nódulos microgliais em substância branca e cinzenta; gliose astrocítica multifocal; necrose vascular e parenquimatosas; focos de hemorragia recente e antiga; edema e amastigotas do *T.cruzi* em células gliais e macrófagos, e livres no interstício (Figura 2). Meningite leve ou moderada, com exsudato mononuclear e neutrofílico, associa-se à encefalite (Rocha *et al.*, 1994).

Miocardite aguda pelo *T.cruzi*: constitui outro achado morfológico importante em chagásicos imunodeprimidos, todavia, menos freqüente que a meningoencefalite. Em um dos casos relatados (Tresoldi *et al.*, 1984), de criança de cinco meses de idade com doença de Chagas congênita submetida a corticoterapia, descreveu-se cardiomegalia acentuada, com hipertrofia do miocárdio e intensa dilatação das câmaras. Nos demais relatos, não havia alterações macroscópicas dignas de registro, exceto as relacionadas com a cardiopatia crônica. O exame microscópico do coração tem mostrado infiltração focal ou difusa do miocárdio por mononucleares (às vezes também por granulócitos neutrófilos e eosinófilos), necrose focal de miocardiócitos e ninhos de amastigotas de *T.cruzi* em miofibras; a inflamação também pode atingir o epicárdio e o endocárdio (Almeida *et al.*, 1974; Oddó *et al.*, 1992; Rosemberg *et al.*, 1992; Rocha *et al.*, 1993; Rocha *et al.*, 1994).

Em três pacientes com cardiopatia chagásica crônica submetidos a transplante cardíaco e tratamento imunossupressivo, relataram-se lesões cutâneas nos membros inferiores e tórax, caracterizadas macroscopicamente por eritema e infiltração e, histologicamente, por paniculite com edema, necrose focal e exsudato mononuclear e neutrofílico na tela subcutânea; formas amastigotas do *T.cruzi* eram numerosas nas lesões de dois pacientes e escassas em um deles (Stolf *et al.*, 1987). Ninhos de amastigotas foram relatados em células musculares lisas do esôfago (Almeida *et al.*, 1974) e do esôfago e do colo (Tresoldi *et al.*, 1984), respectivamente em paciente chagásico crônico portador de doença de Hodgkin, submetido a quimioterapia, e em criança com infecção chagásica congênita, submetida a corticoterapia após traumatismo craniano.

3. Estudos experimentais

Avaliações do efeito de diversas drogas imunossupressoras na doença de Chagas experimental vêm sendo realizadas há várias décadas. O tratamento de camundongos ou ratos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* com corticosteróides e/ou imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A) tem demonstrado, em geral, reativação da infecção crônica com aumento da parasitemia, agravamento da miocardite e aumento da mortalidade (Kumar *et al.*, 1970; Nery-Guimarães, 1971; Brener & Chiari, 1971; McCabe *et al.*, 1985; Meckert *et al.*, 1988; Sinagra *et al.*, 1993), embora este último efeito não tenha sido um achado constante (Okumura & Décourt, 1969). As diferenças observadas entre as várias publicações parece dever-se, pelo menos em parte, à cepa utilizada no experimento ou ao tipo de droga imunossupressora (Brener & Chiari, 1971; Nery-Guimarães, 1971). Em estudo com camundongos, o uso de um tripanossomicida (nifurtimox) associado aos agente imunossupressores preveniu a reativação da infecção e reduziu as alterações eletrocardiográficas características da doença (Meckert *et al.*, 1988), achado este que pode ser de relevância para a prática clínica.

4. Doença de Chagas em imunodeprimidos

Em pacientes imunodeprimidos o quadro clínico da doença de Chagas reativada é similar ao de uma infecção aguda pelo *T. cruzi*, com febre, linfadenopatia, erupção cutânea, miocardite e meningoencefalite, ocorrendo isoladas ou nas mais variadas combinações. Estes sinais e sintomas são freqüentemente associados, sendo às vezes mascarados por outros relacionados com a doença de base ou ao seu tratamento. Muitos dos casos de doença de Chagas em imunodeprimidos relatados na literatura não têm sido decorrentes de reativação da doença crônica, mas sim casos agudos transmitidos por transfusão de sangue ou derivados; a imunodepressão pode, nesses casos, exercer papel facilitador para que a infecção se manifeste como doença, por vezes com gravidade. Serão discutidos a seguir aspectos da doença de Chagas em diferentes situações de imunodepressão.

4.1. Doença de Chagas e doenças hematológicas

Relativamente, poucos casos de associação de doença de Chagas com neoplasias hematológicas foram descritos na literatura, a maioria ocorrendo em casos de leucemia aguda do tipo linfocítico (Tabela 1). À exceção de um, todos os pacientes receberam quimioterapia antineoplásica, associada ou não a corticosteróides. Em metade dos casos descritos houve doença aguda relacionada a transfusão sangüínea administrada por ocasião do diagnóstico da doença de base ou de seu tratamento, nos quais não se pode dizer que tenha havido reativação, mas onde a imunodepressão pode ter contribuído para o agravamento do quadro agudo. Nos demais, tanto a doença de base quanto o seu tratamento devem ter propiciado condições favoráveis à reativação da infecção crônica pelo *T. cruzi*.

As formas clínicas foram predominantemente cardite e meningoencefalite, tendo sido observados em estudos necroscópicos envolvimento esporádico de outros órgãos, tais como esôfago, fígado e medula óssea. Na maioria dos casos, o parasita foi encontrado no exame direto do sangue periférico, que também foi positivo no líquido pericárdico de um paciente que apresentou pericardite. Quando testes sorológicos estiveram disponíveis, observou-se negatividade das reações sorológicas em 3 de 12 casos, apesar do achado do *T. cruzi* no sangue ou nos tecidos. É importante ressaltar que, nos sete casos em que se instituiu terapêutica específica contra o *T. cruzi*, houve boa evolução, com sobrevida dos pacientes.

Tabela 1

Casos publicados na literatura de doença de Chagas em pacientes com doenças hematológicas

Caso	Idade/Sexo (anos)	Doença de base	Drogas	ME-E/ Cardite	Sorologia	<i>T. cruzi</i>		Sobrevida	Referência
						Fluido	Tecido		
1.*	16/F	LMA	N	N/S	+	Sangue	Coração Esôfago Fígado	N	Amato <i>et al.</i> , 1968
2.	65/M	LLC	QC	S/S	+	N	Cérebro Coração	N	França <i>et al.</i> , 1969
3.*	28/M	LLA	QC	NN	+	Sangue	N	S	Rivero <i>et al.</i> , 1972
4.	0/M	LLA	Q	N/S	Neg	Sangue	N	N	Rivero <i>et al.</i> , 1972
5.	26/M	D. Hodgkin	QC	N/S	Neg	NR	Coração Esôfago	N	Almeida <i>et al.</i> , 1974
6.	45/F	LLA	QC	S/N	NR	NR	Cérebro	N	Monteverde <i>et al.</i> , 1976
7.	30/M	D. Hodgkin	QC	S/N	NR	NR	Cérebro	N	Monteverde <i>et al.</i> , 1976
8.	14/F	LLA	Q	NN	+	Sangue	N	S	Kohl <i>et al.</i> , 1982
9.*	11/M	LLA	QC	S/N	+	N	Cérebro	S	Corona <i>et al.</i> , 1988
10*	4/F	LLA	Q	S/S	Neg	Sangue	N	S	Wanderley <i>et al.</i> , 1988
11*	11/F	D. Hodgkin	Q	S/S	+	Sangue	Medula Óssea	S	Grant <i>et al.</i> , 1989
12*	1/F	LLA	QC	N/S	+	Sangue Líquido Pericárdico	N	S	Nickerson <i>et al.</i> , 1989
13.	46/F	D. Hodgkin	QC	N/S	+	N	Coração	N	Metze <i>et al.</i> , 1991
14.	62/F	LLC	QC	S/N	NR	N	Cérebro	N	Almeida <i>et al.</i> , 1991
15.	42/F	Linfoma	Q	N/S	+	NR	Esôfago	S	Simões <i>et al.</i> , 1994

F: feminino; M: masculino; LLA: Leucemia Linfocítica Aguda; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; Q: Quimioterapia Antineoplásica; C: Corticosteróide; +: Positivo; Neg: Negativo; N: não; S: sim

* Forma aguda pós-transfusional

4.2. Doença de Chagas em transplantados

Vários trabalhos da literatura têm discutido a ocorrência de doença de Chagas em doentes que realizaram transplantes de diferentes órgãos. A maioria dos casos relatados ocorreu em transplantes de rim, sendo que em parte deles a infecção foi adquirida através do órgão proveniente de doador chagásico (Chocair *et al.*, 1981; Chocair *et al.*, 1985; Figueiredo *et al.*, 1990). O transplante cardíaco tem sido utilizado como modalidade terapêutica para o tratamento de pacientes com miocardiopatia chagásica crônica com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico. Estes pacientes são submetidos a terapia imunossupressora com finalidade de impedir a rejeição do enxerto, estando, portanto, sujeitos a reativarem a infecção chagásica, uma vez que o *T.cruzi* persiste no sangue e em outros órgãos do receptor. Já foi também relatado um único caso de doença de Chagas de evolução fulminante em um transplantado de medula óssea (Geiseler *et al.*, 1987).

Em seguida será discutido em maior detalhe o comportamento da infecção pelo *T.cruzi* em transplantados de coração e de rim.

4.2.1. Transplante cardíaco

Até 1993 haviam sido relatados na literatura casos de 18 pacientes com miocardiopatia chagásica submetidos a transplante cardíaco, dos quais 12 demonstraram quadro compatível com reativação da infecção pelo *T.cruzi*, tendo dois pacientes, inclusive, experimentado um segundo episódio (Stolf *et al.*, 1987; Bocchi *et al.*, 1993; Kirchhoff, 1993). Pelo menos 12 destes pacientes (informação não disponível para os demais) foram submetidos a terapia imunossupressora com ciclosporina A, azatioprina, corticosteróides e/ou globulina antilinfocítica. O tempo decorrido entre o transplante e os primeiros sinais e sintomas da reativação tem sido variável, podendo ser até maior que um ano (Stolf *et al.*, 1987). As manifestações clínicas predominantes foram febre, sinais de miocardite aguda, caracterizados por insuficiência cardíaca ou bloqueio atrioventricular, e lesões cutâneas eritemato-infiltrativas cujo estudo histopatológico revelou paniculite com intenso processo inflamatório do tecido subcutâneo e infiltrado celular, no qual se evidenciou a presença, por vezes em grande quantidade, do *T.cruzi* no interior dos macrófagos (Stolf *et al.*, 1987).

O diagnóstico de reativação da doença de Chagas em transplantados cardíacos tem sido feito através do achado do parasita em exame histopatológico de pele e do miocárdio, obtido por biópsia endocavitária (Libow *et al.*, 1991; Bocchi *et al.*, 1993). Curiosamente, o *T.cruzi* não tem sido encontrado no sangue periférico, a despeito de repetidas pesquisas realizadas por meio de diferentes técnicas parasitológicas, e nem as provas sorológicas têm sido de valia para o diagnóstico, embora elevação dos títulos de hemaglutinação possam ocorrer (Jatene, 1987; Stolf *et al.*, 1987; Bocchi *et al.*, 1993; Kirchhoff, 1993).

Nos primeiros casos de transplante cardíaco em chagásicos no Brasil optou-se pela não utilização do benzonidazol no pré ou pós-operatório, em função da gravidade dos pacientes e dos potenciais efeitos colaterais relacionados à droga. Como a taxa de reativação da tripanossomíase nestes pacientes foi elevada, em um segundo mo-

mento passou-se a administrar a droga antes ou no momento do transplante, mantendo-a por 12 semanas, estratégia esta que também não foi efetiva, confirmando que o benzonidazol não elimina o parasita do organismo. Não obstante, quando houve reativação, o tratamento com esta droga foi eficaz (Jatene, 1987; Bocchi *et al.*, 1993). Entretanto, dos cinco casos transplantados nos Estados Unidos, os três que receberam nifurtimox profilaticamente no pós-operatório, não apresentaram sinais de reativação, enquanto que os restantes, que não foram tratados naquele momento, tiveram reativação da parasitose, tendo então respondido ao tratamento com a mesma droga (Libow *et al.*, 1991; Kirchhoff, 1993).

A sobrevida aos cinco anos dos pacientes chagásicos transplantados no Brasil é próxima de 50%, sendo que os óbitos foram por complicações não relacionadas à reativação da tripanossomíase (rejeição do enxerto, outras infecções oportunistas, doença linfoproliferativa), embora se pense que esta possa haver contribuído para o óbito em dois casos (Kirchhoff, 1993).

4.2.2. Transplante renal

Diversos trabalhos da literatura têm discutido a problemática do transplante renal e a doença de Chagas. Manifestações clínicas de doença aguda podem ocorrer quando da transmissão do *T. cruzi* para receptores de rim de doador vivo ou cadáver através do próprio órgão transplantado, ou da transfusão de sangue ou derivados. Quadro clínico por vezes indistinguível da fase aguda da infecção que pode ocorrer devido à reativação da doença em portadores da tripanossomíase na sua fase crônica. Em todas estas situações, os pacientes recebem tratamento imunossupressor para evitar a rejeição do enxerto, o que certamente deve contribuir para o surgimento de manifestações clínicas.

Cantarovich *et al.* (1992) referem 26 pacientes, coletados em vários centros sul-americanos e em revisão da literatura, que receberam o rim de doadores soropositivos, dos quais 3 adquiriram a infecção pelo órgão transplantado, sendo que 2 desenvolveram parasitemia sem manifestação clínica, e o outro, acompanhada por febre e hepatoesplenomegalia. Chocair *et al.* (1985) e Figueiredo *et al.* (1990) relatam outros 6 casos, todos com sintomatologia clínica caracterizada por febre, mialgia e hepatoesplenomegalia, 3 deles tendo apresentado arritmias cardíacas. O intervalo entre o transplante e o início das manifestações clínicas secundárias à reativação da tripanossomíase variou de 1 a 14 meses (Chocair *et al.*, 1985). Em todos estes pacientes o parasita esteve presente no sangue periférico e também demonstrou-se, na totalidade deles, anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM no soro por imunofluorescência indireta.

Diversos casos de reativação de doença de Chagas em transplantados renais têm sido descritos, por vezes apresentando envolvimento do sistema nervoso central, ocasionalmente fatal (Jost *et al.*, 1977; Leiguarda *et al.*, 1990; Cantarovich *et al.*, 1992).

Em alguns dos casos da literatura não se consegue definir com certeza se ocorreu reativação ou primo-infecção pelo *T. cruzi* pela ausência da realização de testes sorológicos nos doadores e/ou receptores (Mocelin *et al.*, 1977; Pizzi *et al.*, 1982).

O tratamento antiparasitário utilizando nifurtimox ou benzonidazol nos doentes que adquiriram a doença de Chagas pelo transplante ou transfusão, assim como daqueles que reativaram a enfermidade pelo uso de imunossuppressores, tem sido em geral efetivo.

O acompanhamento a longo prazo de chagásicos transplantados renais mostra, contudo, que a grande maioria dos pacientes não reativa a doença mesmo sem receber tratamento profilático específico tanto no pré como no pós-transplante. Por este motivo recomenda-se atualmente que a doença de Chagas, tanto no doador, como no receptor, não seja contra-indicação formal ao transplante renal e que o uso de um tripanossomicida só deva ser iniciado se surgirem evidências de infecção aguda ou reativada (De Arteaga *et al.*, 1992; Lopez Blanco *et al.*, 1992; Lüders *et al.*, 1992).

5. Doença de Chagas em pacientes com AIDS

O surgimento, no início dos anos 80, da síndrome da imunodeficiência adquirida, doença que deprime a imunidade celular e predispõe ao aparecimento de inúmeras infecções oportunistas, despertou grande interesse nas áreas endêmicas de doença de Chagas devido à possibilidade do aparecimento de casos de reativação da doença em portadores das formas crônicas da moléstia. Del Castillo *et al.* (1990) detêm a primazia de ter descrito o primeiro caso da associação AIDS/doença de Chagas, embora já houvesse um caso anterior, apresentado em congresso, que só foi publicado posteriormente (Gluckstein *et al.*, 1992). As principais informações sobre os casos de reativação de doença de Chagas até agora reconhecidos estão contidas na tabela 2.

Tabela 2

Casos publicados de associação entre doença de Chagas e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Caso	Idade/Sexo (anos)	ME-E/ Cardite	CD4 (mm ³)	Sorologia	T. cruzi		Tratamento	Sobrevida	Referência
					Sangue	LCR			
1.	19/M	S/S	NR	+	NR	NR	Cirurgia/ Nifurtimox	>3 meses	Del Castillo <i>et al.</i> , 1990
2.	37/M	SN	NR	+	N	N	N	N	Ferreira <i>et al.</i> , 1992
3.	26/F	SN	NR	+	NR	S	Benznidazol	2 meses	Gallo <i>et al.</i> , 1992
4.	32/M	SN	45	+	N	NR	N	N	Gluckstein <i>et al.</i> , 1992
5.	31/M	SN	35	+	X	NR	Benznidazol/ Itraconazol/ Fluconazol	<6 meses	Oddó <i>et al.</i> , 1992
									Solari <i>et al.</i> , 1993
6.	40/M	N/S	NR	+	X	NR	N	N	Oddó <i>et al.</i> , 1992
7.	40/M	SN	NR	+	NR	S	N	N	Roseberg <i>et al.</i> , 1992
8.	52/M	S/S	NR	+	NR	NR	N	N	Rocha <i>et al.</i> , 1993
9.	33/M	S/S	382	+	S	S	Benznidazol	3 meses	Nishioka <i>et al.</i> , 1993
10.	48/F	SN	NR	+	S	S	Benznidazol	17 dias	Metze & Maciel, 1993

Além destes casos, Livramento *et al.* (1989), em análise relativa a anormalidades líquóricas em 170 portadores de AIDS, fazem referência ao encontro do *T. cruzi* no exame direto do líquido céfalo-raquidiano (LCR) de dois pacientes, e Rocha *et al.* (1994) enumeram mais 12 casos, ainda não publicados, ocorridos no Brasil e na Argentina. Recentemente observamos um caso de reativação da infecção pelo *T. cruzi* em paciente HIV positiva, em que, além da miocardite, constatamos tenso comprometimento pericárdico, com volumoso derrame, onde foram encontradas formas tripomastigotas do parasita; tal caso parece propiciar a primeira descrição do encontro deste protozoário neste líquido (Ferreira *et al.*, 1996, dados não publicados). Del Castillo *et al.* (1993) descrevem 5 outros portadores do HIV que reativaram a doença de Chagas sob a forma de meningoencefalite. Já foram detectados também dois casos de associação de doença de Chagas congênita com infecção perinatal pelo HIV confirmada pelo co-cultivo deste vírus no sangue e/ou liquor dos recém-nascidos (Altcheh *et al.*, 1993).

Dos 29 pacientes citados acima, exceto os congênicos, 26 (83%) desenvolveram quadro de meningoencefalite ou encefalite de natureza focal (uni ou multi) ou difusa, com necrose e hemorragia, cujo exame histológico, quando realizado, demonstrava quantidade de parasitas. Clinicamente, os doentes apresentavam cefaléia, febre, vômitos e distúrbios do sensório, por vezes evoluindo para o coma. Alguns pacientes mostraram sinais neurológicos focais. No exame do LCR costuma-se observar pleocitose discreta (menor que 100 células por mm³), com predomínio absoluto de linfomononucleares, hiperproteinorraquia leve ou moderada, mas ocasionalmente maior que 1 g/dl, e glicorraquia via de regra normal. Nos casos em que se fez a pesquisa do *T. cruzi*, esta mostrou alto grau de positividade, às vezes com quantidade de parasitas. O estudo tomográfico computadorizado do cérebro destes pacientes em geral mostra a presença de lesões hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral e localização variada, com ou sem reforço em anel após a injeção de contraste, usualmente acompanhadas de importante edema; o diagnóstico diferencial destas imagens tomográficas deve ser feito com a toxoplasmose e linfoma do sistema nervoso central, condições comumente observadas em pacientes com AIDS (Ferreira *et al.*, 1991).

O coração é o outro órgão que se mostra comprometido na reativação da doença de Chagas em pacientes com AIDS. O quadro é de miocardite aguda, podendo acometer todas as câmaras cardíacas ou, mais raramente, apenas uma delas (Rocha *et al.*, 1993). Clinicamente, a miocardite pode manifestar-se com taquicardia, outras arritmias, e/ou insuficiência cardíaca congestiva grave em algumas ocasiões (Del Castillo *et al.*, 1990; Nishioka *et al.*, 1993). Por vezes, só são observadas alterações eletrocardiográficas, ou ainda a existência de miocardite somente é verificada através de exame necroscópico.

Poucos casos da associação doença de Chagas-AIDS foram submetidos a terapêutica específica anti-*T. cruzi*, empregando-se benzonidazol, nifurtimox e compostos triazólicos (itraconazol e fluconazol), tendo um dos pacientes sido submetido à ressecção cirúrgica de uma lesão pseudotumoral do sistema nervoso central (Tabela 2). Aparentemente, quando um destes medicamentos é introduzido precocemente, há resposta satisfatória, com desaparecimento das manifestações clínicas, das alterações laboratoriais e eletrocardiográficas, e normalização das imagens tomográficas cranianas (Nishioka *et al.*, 1993). Devido ao risco de recidiva clínica e parasitológica nos casos em que houve sucesso terapêutico, à semelhança do que ocorre com outras infecções oportunistas na AIDS, é prudente considerar a possibilidade de profilaxia secundária com o uso de um tripanosso-

micida, sendo drogas candidatas para tal, pela sua menor toxicidade, os derivados triazólicos, já amplamente empregados em aidéticos para outros fins, e o alopurinol.

6. Reativação de doença de Chagas em outras situações de imunodepressão

Raros casos de reativação de doença de Chagas têm sido descritos em situações outras que não as abordadas acima. Um dos primeiros casos de reativação da doença foi relatado por Queiroz (1973), o qual descreveu uma lesão cerebral pseudotumoral que continha amastigotas do *T.cruzi*, com diagnóstico clínico de micose fungóide. Outro caso fatal, ocorrido em lactente de 5 meses de idade, portador de doença de Chagas congênita, até então não reconhecida, que reativou por uso de corticosteróide (dexametasona) utilizado em função de traumatismo craniano, foi relatado por Tressoldi *et al.* (1984). Leiguarda *et al.* (1990) descreveram um paciente com hipogamaglobulinemia que desenvolveu quadro de lesão cerebral de aspecto pseudotumoral, a qual foi extirpada cirurgicamente, e cujo exame histopatológico revelou meningoencefalite pelo *T.cruzi*.

7. Considerações terapêuticas

A terapêutica da reagudização da doença de Chagas em imunodeprimidos, em linhas gerais, não difere da utilizada nos casos agudos desta enfermidade, discutida em detalhe em outra seção deste livro. O nifurtimox e o benznidazol constituem as drogas de primeira escolha, sendo que no Brasil têm-se obtido melhores resultados com a segunda (Brenner, 1984). Os derivados triazólicos parecem ser alternativas promissoras em casos nos quais as drogas clássicas não estão disponíveis ou naqueles em que a toxicidade impede o seu uso (Solari *et al.*, 1992), o mesmo podendo-se dizer do alopurinol (Brenner, 1984). Existe um relato na literatura no qual interferon gama administrado por via subcutânea (30 g/m² de superfície corpórea) parece ter contribuído para o clareamento rápido do parasita em paciente imunossuprimido com meningoencefalite por *T.cruzi* que recebia nifurtimox (Grant *et al.*, 1989). Como já referido anteriormente, a eficácia terapêutica na reativação da parasitose tem sido satisfatória em todas as formas de imunossupressão, inclusive em pacientes com AIDS. É importante ressaltar que melhores resultados são obtidos quando o diagnóstico é realizado e o tratamento instituído precocemente. A duração do tratamento deve ser de no mínimo 60 dias, podendo então ser suspenso, desde que todo o quadro clínico e laboratorial tenha regredido. Não costuma estar indicada profilaxia secundária da doença de Chagas em imunodeprimidos, embora em doentes com AIDS esta possibilidade possa ser levada em consideração, o que ainda não está definido pela pequena experiência clínica relatada na literatura.

8. Considerações finais

Embora se diagnostique cada vez mais casos de reativação de doença de Chagas em imunodeprimidos na prática clínica diária, provavelmente muitos outros passam desa-

percebidos ou são confundidos com outras patologias oportunistas, o que pode acarretar má evolução destes pacientes, podendo culminar inclusive com o óbito. É de suma importância, portanto, incluir o *T. cruzi* na lista de patógenos oportunistas, particularmente naqueles indivíduos procedentes de zonas endêmicas da tripanossomíase. A possível transmissão desta protozoose por transfusão sanguínea ou pelo órgão transplantado em pacientes não chagásicos que estejam recebendo tratamento imunossupressor deve ser sempre levada em consideração, para que se possa fazer diagnóstico precoce e, em consequência, obter-se melhor resultado terapêutico.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, E.A.; ENGELMAN, D.E.S.; METZE, K.; TEIXEIRA, M.A.B.; TOSTES JR., S. & LOPES, E.R., 1991. Encefalopatia chagásica em imunodeprimido por tratamento quimioterápico em portador de leucose crônica: apresentação de caso com necropsia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24 (Supl. I): 33.

ALMEIDA, H.O. TAFURI, W.L.; BOGLIOLO, L. & CUNHA, J.C., 1974. Parasitismo incomum do miocárdio e do esôfago em chagásico crônico portador de doença de Hodgkin e em uso de imunodepressores. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 8: 117-121.

ALTCHER, J.; FREILIJ, H.; SOSA, C.; CAÑIZAL, A.M.; CAPURRO, O. & MUCHINIK, G., 1993. Chagas congênito y HIV. In: *Congreso Panamericano de Infectologia*, 6. Viña del Mar, Chile, 1993. Abstract 209.

AMATO NETO, V.; DOLES, J.; RASSI, A.; BORGES, A.P.; REZENDE, J.M. & GOMES, M.C.O., 1968. Relato de novos casos de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 10: 46-51.

BAROUSSE, A.P.; COSTA, J.A.; EPOSTO, M.; LAPLUME, H. & SEGURA, E.L., 1980. Enfermedad de Chagas e inmunosupresión. *Medicina (Buenos Aires)*, 40 (Supl. 1): 17-26

BOCCHI, E.A.; BELLOTTI, G.; UIP, D.; KALIL, J.; HIGUSHI, M.L.; FIORELLI, A.; STOLF, N.; JATENE, A. & PILLEGGI, F., 1993. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*, 25: 1329-1330.

BRENER, Z., 1984. Recent advances in the chemotherapy of Chagas' disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Supl.): 149-155.

BRENER, Z. & CHIARI, E., 1971. The effects of some immunosuppressive agents in experimental chronic Chagas's disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 65: 629-636.

CANTAROVICH, F.; VAZQUEZ, M.; DURO GARCIA, W.; ABBUD FILHO, M.; HERRERA, C. & VILLEGAS HERNANDEZ, A., 1992. Special infections in organ transplantation in South America. *Transplantation Proceedings*, 24: 1902-1908.

CORONA, S.; AMANALES, C.; AVARIA, M.L.A.; COLIN, E.; DONOSO, S.; ADVIS, P. & APT, W., 1988. Granuloma chagásico del cerebro en un paciente con leucemia linfoblástica. *Revista Médica de Chile*, 116: 676-680.

- CHOCAIR, P.R.; AMATO NETO, V.; SABBAGA, E. & TORRECILLAS, P.H., 1985. Aspectos clínico-diagnósticos relativos à fase aguda da doença de Chagas, em pacientes submetidos a transplante de rim e imunossuprimidos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 18: 43-45.
- CHOCAIR, P.R.; SABBAGA, E.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M. & GÓES, G.M., 1981. Transplante de rim: nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 23: 280-282.
- DE ARTEAGA, J.; MASSARI, P.U.; GALLI, B.; GARZÓN MACEDA, F. & ZLOCOWSKY, J.C., 1992. Renal transplantation and Chagas' disease. *Transplantation Proceedings*, 24: 1900-1901.
- DEL CASTILLO, M.; MENDOZA, G.; OVIEDO, J.; BIANCO, R.P.P.; ANSELMO, A.E. & SILVA, M., 1990. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *American Journal of Medicine*, 88: 693-694.
- DEL CASTILLO, M.E.; STECHER, D.; PÉREZ BIANCO, R.; DINERSTEIN, E. & LASALA, M.B., 1993. *Meningoencefalitis chagastica en pacientes con infección por HIV: una nueva causa de infección oportunista con lesiones de tipo seudotumoral*. In: *Congreso Panamericano de Infectología*, 6. Viña del Mar, Chile, 1993. Abstract 210.
- FERREIRA, M.S.; NISHIOKA, S.A.; ROCHA, A.; SILVA, A.M.; FERREIRA, R.G.; OLIVIER, W. & TOSTES JR., S., 1991. Acute fatal *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45: 723-727.
- FIGUEIREDO, J.F.C.; MARTINEZ, R.; DA COSTA, J.C.; MOYSÉS NETO, M.; SUAID, H.J. & FERRAZ, A.S., 1990. Transmissão de Chagas disease through renal transplantation: report of a case. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 61-62.
- FRANÇA, L.C.M.; FLEURY, R.N.; RAMOS JR., H.A.; LEMOS, S.; MELARAGNO FILHO, R. & PASTERNAK, J., 1969. Moléstia de Chagas crônica associada a leucemia linfática: ocorrência de encefalite aguda como alteração do estado imunitário. *Arquivos de Neuropsiquiatria (São Paulo)*, 27: 59-66.
- GALLO, P.; FABIÃO NETO, O.; SUAREZ, J.M.M. & BORBA, R.P., 1992. Acute central nervous system infection by *Trypanosoma cruzi* and AIDS. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria (São Paulo)*, 50: 375-377.
- GEISELER, P.J.; ITO, J.L.; TEGTMEIER, B.R.; KERNDT, P.R. & KRANCE, R., 1987. Fulminant Chagas' disease (CD) in bone marrow transplantation (BMT). In: *Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, 1987, p. 169. Washington, D.C.: American Society for Microbiology.
- GLUCKSTEIN, D.; CIFERRI, F. & RUSKIN, J., 1992. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Medicine*, 92: 429-432.
- GOTTESDIENER, K.M., 1989. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Annals of Internal Medicine*, 110: 1001-1016.
- GRANT, I.H.; GOLD, J.W.M.; WITTNER, M.; TANOWITZ, H.B.; NATHAN, C.; MAYER, K.; REICH, L.; WOLLNER, N.; STEINHERZ, L.; GHAVIMI, F.; O'REILLY, R.J. & ARMSTRONG, D., 1989. Transfusion-associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 111: 849-851.
- HAGAR, J.M. & RAHIMTOOLA, S.H., 1991. Chagas' heart disease in the United States. *New England Journal of Medicine*, 325: 763-768.

- JATENE, A.D., 1987. Transplante de coração em pacientes com miocardiopatia chagásica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 20 (Supl. II): C5-C6.
- JOST, L.; TURIN, M.; ETCHEGOYEN, F.; LEIGUARDA, R.; TORCUATO, A. & IOTTI, R., 1977. Meningoencefalitis chagastica en paciente con tratamiento inmunosupresor por transplante renal. *Revista Neurológica Argentina*, 3: 425-428.
- KIRCHHOFF, L.V., 1993. American trypanosomiasis (Chagas' disease) – a tropical disease now in the United States. *New England Journal of Medicine*, 329: 639-644.
- KOHL, S.; PICKERING, L.K.; FRANKEL, L.S. & YAEGER, R.G., 1982. Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 50: 827-828.
- KUMAR, R.; KLINE, I.K. & ABELMANN, W.H., 1970. Immunosuppression in experimental acute and subacute chagasic myocarditis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 19: 932-939.
- LEIGUARDA, R.; RONCORONI, A.; TARATUTO, A.L., JOST, L.; BERTHIER, M.; NOGUES, M. & FREILIJ, H., 1990. Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in immunosuppressed patients. *Neurology*, 40: 850-851.
- LIBOW, L.F.; BELTRANI, V.P.; SILVERS, D.N. & GROSSMAN, M.E., 1991. Post-cardiac transplant reactivation of Chagas' disease diagnosed by skin biopsy. *Cutis*, 48: 37-40.
- LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L.R. & SPINA_FRANÇA, A., 1989. Anormalidades do líquido cefalorraquiano em 170 casos de AIDS. *Arquivos de Neuropsiquiatria (São Paulo)*, 47: 327-331.
- LOPEZ BLANCO, O.A.; CAVALLI, N.H.; JASOVICH, A.; GOTLIEB, D. & GONZÁLEZ-CAPPA, S., 1992. Chagas' disease and kidney transplantation – follow-up of nine patients for 11 years. *Transplantation Proceedings*, 24: 3089-3090.
- LÜDERS, C.; CAETANO, M.A.; IANHEZ, L.E.; FONSECA, J.A. & SABBAGA, E., 1992. Renal transplantation in patients with Chagas' disease: a long-term follow-up. *Transplantation Proceedings*, 24: 1878-1879.
- MCCABE, R.E.; REMINGTON, J.S. & ARAÚJO, F.G., 1985. In vivo and in vitro effects of cyclosporin A on *Trypanosoma cruzi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 34: 861-865.
- MECKERT, P.M.C.; CHAMBO, J.G. & LAGUENS, R.P., 1988. Modification of the pattern of infection and evolution of cardiopathy in experimental Chagas' disease after treatment with immunosuppressive and trypanocidal drugs. *Medicina (Buenos Aires)*, 48: 7-11.
- METZE, K.; LORAND-METZE, I.; ALMEIDA, E.A. & MORAES, S.L., 1991. Reactivation of Chagas' myocarditis during therapy of Hodgkin's disease. *Tropical and Geographical Medicine*, 43: 228-230.
- METZE, K. & MACIEL JR., J.A., 1993. AIDS and Chagas' disease. *Neurology*, 43: 447-448.
- MOCELIN, A.J.; BRANDINA, L.; GORDAN, P.A.; BALDY, J.L.S. & CHIEFFI, P.P., 1977. Immunosuppression and circulating *Trypanosoma cruzi* in a kidney transplant recipient. *Transplantation*, 23: 163-165.
- MONTEVERDE, D.A.; TARATUTO, A.L. & LUCATELLI, N., 1976. Meningoencefalitis chagásica aguda en pacientes inmunosuprimidos. *Revista Neurológica Argentina*, 2: 260-266.

- NAVIN, T.R.; ROBERTO, R.R.; JURANELA, D.D.; LIMPAKARNJANRAT, K.; MORTENSON, E.W.; CLOWER, J.R.; YESCOTT, R.R.; TACLINDO, C.; STEURER, F. & ALLAIN, D., 1985. Human and sylvatic *Trypanosoma cruzi* infection in California. *American Journal of Public Health*, 75: 366-369.
- NERY-GUIMARÃES, F., 1971. Ação da betametasona na doença de Chagas experimental. IV – Agravamento de infecções crônicas e ausência de possíveis infecções congênicas e/ou transmitidas pelo leite, em ratos albinos. *O Hospital*, 79: 7-18.
- NICKERSON, P.; ORR, P.; SCHROEDER, M-L.; SEKLA, L. & JOHNSTON, J.B., 1989. Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Annals of Internal Medicine*, 111: 851-853.
- NISHIOKA, S.A.; FERREIRA, M.S.; ROCHA, A.; BURGARELLI, M.K.N.; SILVA, A.M.; DUARTE, M.I.S. & SCHMITT, F.C., 1993. Reactivation of Chagas' disease successfully treated with benznidazole in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 88: 493-496.
- ODDÓ, D.; CASANOVA, M.; ACUÑA, G.; BALLESTEROS, J. & MORALES, B., 1992. Acute Chagas' disease (Trypanosomiasis americana): in acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases. *Human Pathology*, 23: 41-44.
- OKUMURA, M. & DÉCOURT, L.V., 1969. Estudo de efeitos da administração de drogas imunodepressoras sobre a moléstia de Chagas experimental. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 24: 335-342.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1990. *Health conditions in the Americas*, Scientific Publication 524, Vol. I, p. 160. Washington, DC: Pan American Health Organization.
- PIZZI, T.; DE CROIZET, V.A.; SMOKY, G. & DIAZ, M., 1982. Enfermedad de Chagas en un paciente con transplante renal y tratamiento inmunosupresor. *Revista Médica de Chile*, 110: 1207-1211.
- QUEIROZ, A.C., 1973. Tumor-like lesion of the brain caused by *Trypanosoma cruzi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22: 473-476.
- RIVERO, I; MORA VENIK, M.; MORALES, J.; GOMEZ, M. DE ROSAS, J.M., 1974. Chagas's disease – another hazard in acute leukemia. *New England Journal of Medicine*, 290: 285.
- ROCHA, A.; FERREIRA, M.S.; NISHIOKA, S.A.; SILVA, M.; BURGARELLI, M.K.N.; SILVA, A.M.; MOURA, L.P.; UGRINOVICH, R. & RAFFIN, C., 1993. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis and myocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 35: 205-208.
- ROCHA, A.; MENEZES, A.C.O.; SILVA, A.M.; FERREIRA, M.S.; NISHIOKA, S.A.; BURGARELLI, M.K.N.; ALMEIDA, E.; TURCATO JR., G.; METZE, K. & LOPES, E.R., 1994. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50: 261-268.
- ROSEMBERG, S.; CHAVES, C.J.; HIGUSHI, M.L.; LOPES, M.B.S.; CASTRO, L.H.M. & MACHADO, L.R., 1992. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. *Neurology*, 42: 640-642.
- SIMÕES, M.V.; NONINO, A.; SIMÕES, B.P.; ALMEIDA-FILHO, O.C.; MACIEL, B.C. & MARINETO, J.A., 1994. Reagudização de cardiopatia chagásica provocando insuficiência ventricular direita exclusiva. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 62: 435-437.

SINAGRA, A.; RIARTE, A.; LAURICELLA, M. & SEGURA, E.L., 1993. Reactivation of experimental chronic *T.cruzi* infection after immunosuppressive treatment by cyclosporine A and betametasona. *Transplantation*, 55: 1431-1434.

SOLARI, A.; SAAVEDRA, H.; SEPÚLVEDA, C.; ODDÓ, D.; ACUÑA, G.; LABARCA, J.; MUÑOZ, S.; CUNY, G.; BRENGUES, C.; VEAS, F. & BRYAN, R.T., 1993. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 16: 255-259.

STOLF, N.A.G.; HIGUSHI, L.; BOCCHI, E.; BELLOTTI, G.; AULER, J.O.C.; UIP, D.; AMATO NETO, V.; PILLEGGI, F. & JATENE, A.D., 1987. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *Journal of Heart Transplantation*, 6: 307-312.

TRESOLDI, A.T.; BELANGERO, V.M.S.; SILVA, P.E.M.R.; NETTO, A.A.; MARQUES, M.C.; MEZZACAPPA, M.A.M.S. & ALTEMANI, A.M.A.M., 1984. Doença de Chagas congênita: reagudização pela corticoterapia. *Pediatria (São Paulo)*, 6: 207-210.

WANDERLEY, D.M.V.; CAMARGO, L.M.A. & CARVALHO, M.E., 1988. Doença de Chagas: registro de um caso agudo transfusional. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 30: 437-440.

Figura 1

Encéfalo mostrando extensa área de necrose e hemorragia no Lobo Parietal Direito. Outra área menor de necrose é vista em região subcortical na parte inferior. Edema do Hemisfério Direito.

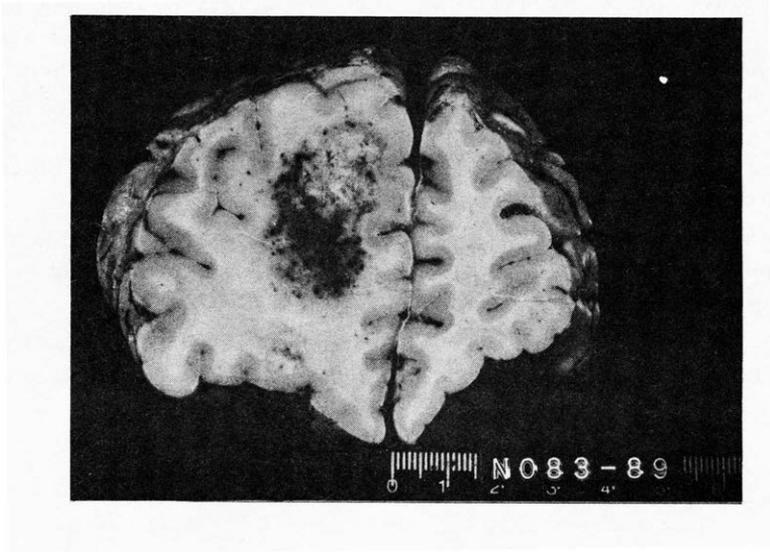


Figura 2

Encefalite Aguda com infiltrado leucocitário predominantemente mononuclear e numerosas células gliais parasitadas por formas amastigotas do T.cruzi (Setas) – H & E X 170. No canto inferior esquerdo pormenor de parasitas no interior de um célula glial (a identidade do T.cruzi foi confirmada por imunoperoxidase) H & E X 860.

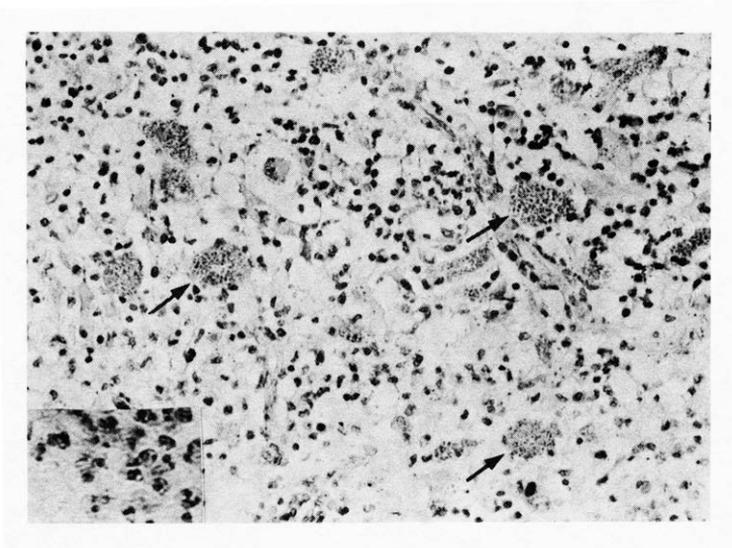


Figura 3

Miocardite aguda, difusa, com edema, intenso infiltrado leucocitário predominantemente mononuclear e numerosos ninhos de amastigotas do T.cruzi (Setas) - H & G X 85. No canto inferior direito pormenor de uma miocélula parasitada H & E X 860.

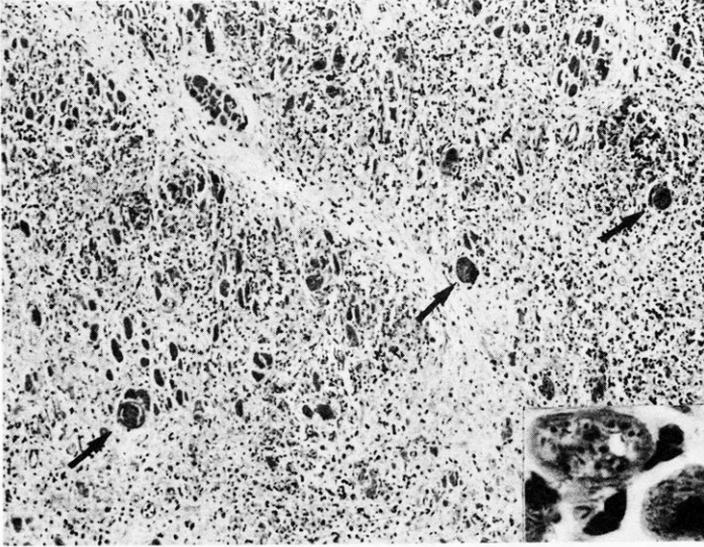
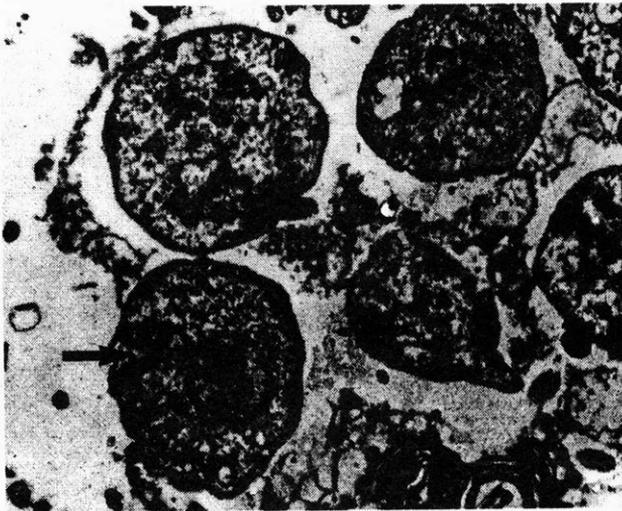


Figura 4

Microscopia Eletrônica - Célula glial parasitada por amastigotas do T.cruzi cinetoplasto assinalado por seta X 13.300.



*Pedro R. Moya**Edgardo R. A. Moretti*

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Aspectos Epidemiológicos. 3.Patologia e Patogênese. 4.Imunopatologia. 5.Manifestações Clínicas. 6.Aspectos Neonatais e Pediátricos. 7.Diagnóstico de Laboratório. 8.Métodos parasitológicos. 9.Tratamento. 10.Estudos de Seguimento em Crianças. 11.Aspectos cardiovasculares. 12.Estudos sobre o desenvolvimento. 13.Aspectos psicológicos. 14.Apêndices práticos ao capítulo.

1. Introdução

Carlos Chagas (1911) suspeitou claramente a possibilidade desta via de transmissão ao descrever seus primeiros casos clínicos. Estudos experimentais confirmaram posteriormente sua existência em animais que cursavam as fases aguda e crônica da infecção (Nattan-Larrier, 1921; Souza Campos, 1928). O primeiro caso humano incontestado foi referido por Dao em 1949, a partir do qual são numerosas as referências bibliográficas acerca de doença de Chagas congênita, sobretudo nos países endêmicos da esquistotripanose (Howard, 1962; Lisboa, 1960; Saleme *et al.*, 1971; Moya, 1977). Estes trabalhos levaram ao reconhecimento de múltiplos aspectos da doença de Chagas congênita (DCC) tanto em suas características epidemiológicas como naquelas clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

Estudos que realizamos nos últimos 20 anos sobre a DCC – em seus aspectos clínicos e perinatais (Moya, 1977), anatomopatológicos (Moya *et al.*, 1979), laboratoriais (Moya *et al.*, 1989), terapêuticos (Moya *et al.*, 1985), sobre os efeitos indesejáveis das drogas (Moya e Trombotto, 1988), a respeito da evolução cardiovascular (Moya *et al.*, 1984), neurológicos (Moya *et al.*, 1984-b) e acerca do crescimento e desenvolvimento (Moya, 1992) – permitiram-nos atualizar os conhecimentos sobre a doença em diferentes períodos, assim como estabelecer normas para um adequado manejo da mesma.

2. Aspectos Epidemiológicos

Cada uma das diferentes vias de transmissão da doença de Chagas ao homem apresenta distintos graus de importância conforme as circunstâncias epidemiológicas de ocorrência, comprometendo a criança em diferentes etapas de sua vida. A transmissão pré-natal depende diretamente dos indicadores epidemiológicos básicos: a taxa de prevalência da infecção chagásica em gestantes e a taxa de incidência da transmissão vertical. A primeira varia segundo as regiões estudadas, estando relacionada com o grau de endemicidade por região. Na Argentina, oscila entre 4,4 e 30,0% (Barousse *et al.*, 1978) e em regiões do Brasil entre 0,3 e 33,0% (Amato Neto *et al.*, 1965; Medina Lopes, 1983; WHO, 1991).

A passagem transplacentária do *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) alcança incidência que varia entre 0,5 e 3,5%, uma taxa de transmissão relativamente baixa, que coincide tanto em humanos como em modelos experimentais (Blank *et al.*, 1971; Bittencourt 1972 e 1976; Wasserman de Cunio, 1977). No entanto, existe evidência crescente de que a DCC se encontra mais difundida do que antes se pensava. Isto porque não se acha restrita apenas às áreas rurais, mas ocorre também em áreas urbanas sem transmissão vetorial, mercê de constantes migrações populacionais inclusive para países como os Estados Unidos, tradicionalmente não afetados pela endemia (Kirchoff, 1993).

Na transmissão pós-natal, o leite materno constitui uma via potencial, desde que nele se demonstrou a presença do parasito (Medina Lopes, 1983). No entanto, não existem publicações sobre a incidência desta forma de transmissão, provavelmente pelas dificuldades concernentes ao diagnóstico, inclusive diferencial com a rota congênita.

A via transfusional é importante durante o período neonatal e o primeiro ano de vida, etapas em que elevado número de doenças demanda terapia com sangue e/ou hemoderivados. A falta do controle adequado de tais elementos incrementa o risco da doença de Chagas transfusional. Adquirem particular importância no contexto da transmissão vertical as transfusões materno-fetais que se produzem em condições normais no momento do parto, sendo sua principal causa a efração dos vasos sanguíneos materno-feto-placentários.

A transmissão vetorial em zonas endêmicas tem forte impacto sobre a criança nos primeiros meses e anos de vida. Há consenso generalizado de que a maioria dos casos agudos ocorrem em idades pediátricas, antes dos 3 ou 4 anos de vida (Chagas, 1916; Mazza, 1949; Ledesma Pattiño, 1992). Por sua vez, os casos agudos que apresentam compromisso do SNC encontram-se geralmente no primeiro ano de vida.

Todos estes aspectos epidemiológicos relevam a importância da doença de Chagas na infância, particularmente a DCC, estabelecendo a necessidade de planificar e desenvolver ações específicas de prevenção e tratamento da infecção nesta fase da vida.

3. Patologia e Patogênese

Infecção Fetal

A maioria das gestantes infectadas cursam a gravidez na etapa crônica da doença, especialmente na forma indeterminada (Moya, 1977; Schmuñis e Szarfman, 1977; Chapadeiro *et al.*, 1967; Votta *et al.*, 1974). O efeito da gestação sobre a parasitemia materna é motivo de controvérsia: tem-se reportado aumento da positividade de xenodiagnósticos no terceiro trimestre da gestação, assim como também se observa maior positividade dos xenodiagnósticos entre mulheres grávidas frente a não-grávidas (WHO, 1991). Em casos de gravidez com infecção aguda da mãe (elevada parasitemia da gestante), os filhos podem nascer livres da transmissão vertical (Rassi, 1958). Há acordo de que a maior ou menor parasitemia materna apresenta pouca relação com o desenvolvimento da infecção congênita.

Quando não há compromisso fetal (97,5% dos casos) não se observam alterações na evolução da gravidez, tão pouco no crescimento e na viabilidade do feto; também não fica o recém-nascido mais exposto a apresentar patologias neonatais específicas (Moya, 1977). A doença de Chagas em gestantes apresenta baixo risco perinatal.

A infecção fetal é necessariamente produto do parasitismo materno. O parasito pode infectar o feto com ou sem compromisso placentário (Bittencourt *et al.*, 1977; Moya *et al.*, 1972), infectar a placenta sem compromisso fetal (Moya *et al.*, 1979; Rassi *et al.*, 1958) e, certamente, não afetar a placenta e não produzir infecção fetal.

As lesões placentárias (placentites chagásicas) foram extensamente documentadas em humanos (Bittencourt, 1963; Moya, 1977; Reis Lopes *et al.*, 1977) e em animais (Sousa Campos, 1928; Wasserman de Cunio, 1977; Cabeza Meckert *et al.*, 1980). O grau de compromisso pode variar, desde o achado de escassos infiltrados inflamatórios linfo-plasmocitários, com presença ou não de amastigotas, até graves lesões com destruição celular. Estas podem localizar-se na decídua, na placa âmnio-coriônica, nas vilosidades coriônicas e no cordão umbilical. As diferenças no grau de compromisso placentário observadas em estudos argentinos e brasileiros possivelmente expressam diferenças de cepas (Andrade 1982) e outras causas ainda desconhecidas.

Discute-se a influência das lesões placentárias na passagem do *T. cruzi* ao feto. Neste sentido foi sugerido que as alterações funcionais (Werner & Kunert, 1958) ou anatômicas (Apt, 1972) facilitariam o processo. Também se mencionou a penetração ativa do parasito nas vilosidades coriais (Bittencourt *et al.*, 1975). Outras associações aventadas têm sido com patologias maternas (eclâmpsia, polihidrâmnios), capazes de gerar hipóxias útero-placentárias.

Recentes estudos ultra-estruturais, enzimáticos e imunológicos, realizados em placentas humanas e de animais de experimentação geram hipóteses sobre mecanismos placentários de defesa e sugerido que o parasitismo ocorra através de um fenômeno de endocitose (Fabro *et al.*, 1980; Mocchiari de Hessel, 1982; Calderón *et al.*, 1983; Schneider *et al.*, 1981). Tais fatores e outros (maternos, do feto e do parasito) têm sido associados com a transmissão da DCC, mas os mecanismos patogênicos ainda não estão totalmente esclarecidos.

Produzida a infecção, o feto pode sofrer alterações em sua viabilidade e crescimento segundo o momento da agressão parasitária. Com isto se descrevem abortos, mortes fetais, prematuridade e desnutrição fetal (Bittencourt *et al.*, 1971; Howard, 1962). Outros estudos perinatológicos têm demonstrado, entretanto, que a maioria das crianças nasce a termo e não apresenta alterações do crescimento intra-uterino (Moya, 1977; Barousse *et al.*, 1984; Castilho *et al.*, 1976; Cunha Oliveira *et al.*, 1966). Tais evidências permitem inferir que a infecção fetal pode produzir-se tanto precoce como tardiamente na gestação, não existindo nenhum período isento de risco.

O feto infectado pode sofrer uma persistente agressão parasitária, com o conseqüente dano tissular (polivisceral) que pode levar à morte ou a importantes seqüelas. Entretanto, a maioria dos neonatos com DCC não apresentam enfermidade aparente ao nascer, o que revela possivelmente um equilíbrio nas relações hospedeiro-parasito.

Estudos anátomo-patológicos demonstraram que os órgãos mais freqüentemente afetados pela DCC são: o coração, o esôfago, o intestino, o músculo esquelético e o

cérebro. As lesões inflamatórias, geralmente localizadas em áreas peri-vasculares, são caracterizadas pela presença de células mononucleares e, freqüentemente, por leucócitos polimormonucleares. Amastigotas soem acompanhar tais lesões, ocupando fibras cardíacas ou esqueléticas e outras células, como as do sistema macrofágico-mononuclear, sendo freqüente o achado de células gigantes com núcleos hipercromáticos e citoplasma repleto de parasitos (WHO, 1991).

4. Imunopatologia

O processo patogênico caracterizado pela agressão multivisceral é conseqüência de sucessivos ciclos de replicação do parasito. Cada ciclo se inicia com a invasão celular, transformação em amastigotas e divisão binária. A lesão celular progressiva termina com a destruição da célula parasitada e a liberação de tripomastigotas viáveis, que, a partir da corrente sangüínea, irão repetir o processo em outros órgãos ou tecidos. Existe também outro fenômeno de dano local, por meio de formas do parasito que não chegam à circulação (Andrade & Andrade, 1979). O processo aqui sumariado se produz independentemente da via de transmissão (congênita, vetorial, transfusional), estando mais detalhado no Capítulo 5 (Anatomia Patológica da Doença de Chagas Humana).

As profundas alterações que o parasito causa no sistema imune do hospedeiro fizeram presumir que mecanismos auto-imunitários estariam envolvidos no dano tissular. Durante a fase aguda ocorre severa imunossupressão, mediada por múltiplos mecanismos (Ramos *et al.*, 1978), cujo significado a longo prazo ainda se desconhece. Nesta fase, talvez de maior importância no desenvolvimento ulterior da auto-agressão, o *T. cruzi* induz uma maciça proliferação policlonal de linfócitos, que afeta tanto a população de linfócitos B (LiB) quanto a de T (LiT) (D'Império Lima *et al.*, 1985 e 1986). Esta ativação linfocitária pode estimular a proliferação de clones celulares auto-reativos que, novamente estimulados por antígenos do hospedeiro ou modificados pelo parasito, poderiam induzir fenômenos de auto-agressão.

Em casos de agressão neonatal especulou-se recentemente que um tipo de LiB (LiB CD 5+) estaria implicado em alterações imunes provocadas pela infecção chagásica (Minoprio *et al.*, 1991). Na infecção experimental, o bloqueio desta subpopulação impediu o aparecimento de lesões crônicas.

Pode-se deduzir outros mecanismos possíveis de auto-imunidade a partir de observações acerca de antígenos celulares de *T. cruzi* capazes de se unirem a células de mamíferos em cultivos *in vitro* (Abrahamson *et al.*, 1980). Se isto sucedesse na infecção natural, tais células modificadas poderiam gerar reação auto-imune, reforçando a hipótese de envolvimento de exo-antígenos do parasita na patogenia da doença de Chagas (Araujo, 1976; Moretti *et al.*, 1985; Gruppi *et al.*, 1989).

Com relação ao SNC existem evidências do papel fisiopatogênico de mecanismos auto-imunes, como a existência de epitopos comuns entre o *T. cruzi* e o tecido nervoso (Khroury *et al.*, 1979). Posteriormente obteve-se um anticorpo monoclonal (imunizado com neurônios de mamíferos) capaz de reagir com o parasito (Wood *et al.*, 1982), obtendo-se também vários anticorpos monoclonais capazes de reagir indistintamente com o *T. cruzi* e com células do cérebro (Wood *et al.*, 1982).

Outros autores relatam a presença de antígenos do parasito nos locais de lesões crônicas (Santos *et al.*, 1976), sugerindo que a persistência dos mesmos seria um possível mecanismo de lesão.

O encontro de anticorpos e células auto-reativas não explica por si só sua ação patogênica; não obstante conseguiu-se a indução de lesões neuronais em animais através da transferência de linfócitos procedentes de camundongos infectados (Laguens *et al.*, 1981; Joskowics *et al.*, 1987). Tais lesões incluem extensa desmielinização, o que sugere uma base auto-imune para a neuropatologia da doença de Chagas (Petri *et al.*, 1989).

Não se conhece a influência que este e outros mecanismos imunológicos teriam na infecção humana, inclusive naqueles casos de forma indeterminada em que o parasita se comporta por longos períodos, aparentemente, como um comensal. É provável, no entanto, que o contato com o *T. cruzi* em etapas precoces do desenvolvimento imunológico (imaturidade imunológica do feto e da criança) possa marcar, de algum modo, a futura conformação e evolução da doença.

5. Manifestações Clínicas

Aspectos Perinatais

- a) **Saúde materna:** Embora tenham sido relatados alguns casos de gestantes com a doença de Chagas aguda, a grande maioria das grávidas chagásicas se encontram na etapa crônica, o mais das vezes na forma indeterminada. As manifestações clínicas são escassas e geralmente correspondem a alterações eletrocardiográficas e radiológicas (Puigbó *et al.*, 1992). Há ainda controvérsias acerca de a doença de Chagas ser capaz de interromper a gestação, sobretudo no 1º ou 2º trimestre da mesma. Estudos realizados por nós e outros autores demonstram que gestantes com sorologia positiva para *T. cruzi* não apresentam maior quantidade de abortamentos frente a grupos controles, mesmo considerando as pacientes chagásicas em que ocorreu infecção fetal (Moya, 1977; Castilho *et al.*, 1976). No entanto, Bittencourt *et al.* (1972) descreveram abortamentos em chagásicas com relativa frequência na Bahia, Brasil, mormente na vigência de compromisso fetal. Igualmente, não se observou em nossa experiência maior necessidade de intervenções médicas no parto de chagásicas (fórceps, cesáreas), frente a não-chagásicas, ainda que alguns autores as tenham mencionado (Oliveira *et al.*, 1962);
- b) **Saúde do feto e neonatal: malformações congênicas.** No período 1972-1991, estudamos, com a Dr^a Gladys Trombotto, 56.849 gestantes com sorologia para *T. cruzi*, sendo 8.830 (15,5%) positivas e 48.019 (84,5%) negativas. A incidência de malformações congênicas foi de 1,4% no grupo positivo contra 3,0% no negativo, mostrando que tanto a infecção materna como a materno-fetal não se encontram associadas a maior incidência de anomalias do desenvolvimento fetal. Não temos conhecimento de estudos similares que possam contestar estes resultados, assim como são pouquíssimas as descrições de malformações em recém-nascidos chagásicos. Em contraste com outras infecções congênicas (citomegalovirus, rubéola), a doença de Chagas tampouco apresenta efeitos teratogênicos sobre o SNC.

Estado nutricional

O estado nutricional (relação do peso ao nascimento com a idade gestacional) foi semelhante em RN sem infecção filhos de mães soropositivas frente aos controles filhos de não-chagásicas (Bataglia & Lubchenco 1967). Por outro lado, em nossos casos, a incidência de mal-nutridos fetais em RN com DCC foi de 3,2% (2/62 crianças), cifra superponível à nossa população hospitalar.

Idade gestacional

Em nossa casuística, 24,2% dos RN com DCC foram prematuros (menores de 38 semanas), nascendo 75,8% a termo. Esta taxa de prematuridade foi significativamente mais alta que a média de 13,8% observada em nosso hospital. Mesmo assim, não tiramos conclusões definitivas deste estudo por não termos analisado, neste material, outras variáveis de tipo biológico e social que também poderiam interferir nos resultados entre os dois grupos. Outros autores (Howard, 1968; Saleme *et al.*, 1971) referem maior incidência de prematuridade e também de alterações da nutrição em fetos com DCC. Acreditamos que tais eventos variam com a região, sendo mais alta sua incidência naqueles lugares em que as condições sócio-culturais e econômicas são piores. Há consenso, no entanto, que os estudos atuais demonstram menor frequência de partos prematuros na DCC que os referidos nas primeiras descrições da literatura a respeito deste tema.

Estado da criança ao nascer

Todos os nossos pacientes foram avaliados pelo escore de Apgar: somente em 3/63 o valor foi menor que 5 aos 5 minutos (hipóxia perinatal severa), proporção esta equivalente àquela observada na população geral de nossa unidade perinatal. Hipóxia perinatal e outras patologias associadas que apresentam estas crianças (síndrome de dificuldade respiratória, sepsis, hiperbilirrubinemias, anemias etc) devem ser consideradas como antecedentes muito importantes – sobretudo em estudos longitudinais – para não atribuir à infecção chagásica alterações neuro-psicológicas que possam ocorrer nestas crianças em função de outras causas.

6. Aspectos Neonatais e Pediátricos

As manifestações clínicas da DCC podem estar presentes desde o nascimento, já nos primeiros dias de vida ou aparecer mais tardiamente. Há também significativo número de casos em que a infecção é assintomática.

Manifestações clínicas

Hepatomegalia: Trata-se do sinal mais importante na DCC, geralmente presente desde o nascimento; surge antes da esplenomegalia e sua persistência costuma ser maior na evolução natural da doença, desaparecendo nos casos não-tratados entre

os 6 e 12 meses de idade. O aumento do volume hepático é variável, sendo em geral moderado (2 a 5 cm do rebordo costal) com superfície lisa, consistência firme, indolor à palpação. Têm sido descritas alterações estruturais em RN falecidos com DCC, consistindo em focos de necrose e fibrose intra-lobular.

Esplenomegalia: Menos freqüente que a hepatomegalia; o baço aumenta concomitantemente com o fígado e soe alcançar dimensões importantes, com superfície lisa e indolor à palpação. Hepato e/ou esplenomegalia constituem-se importantes elementos de suspeita de doença de Chagas em lactentes, sobretudo quando os antecedentes epidemiológicos são positivos (mãe chagásica, transfusões prévias sem controle, zona endêmica etc.).

Alterações cardiovasculares

- a) **Taquicardia:** é achado freqüente, que deve ser diferenciado de situações fisiológicas capazes de produzi-la (frio, fome, choro etc.). Na DCC é em geral persistente, podendo significar miocardite aguda chagásica.
- b) **Insuficiência cardíaca:** observada poucas vezes em nossa série, além de também não muito referida por outros autores. Quando ocorre, significa um grave quadro neonatal que pressupõe pronto tratamento não apenas com diuréticos e cardiotônicos, mas também tratamento etiológico.
- c) **Transtornos eletrocardiográficos:** os principais achados são as alterações de T e ST (achatamentos, inversão), alongamento do tempo de condução (principalmente PR) e redução da voltagem de QRS. Na maioria dos casos, entretanto, os ECG apresentam aspecto normal para a idade.

Alterações respiratórias: São geralmente pouco freqüentes na DCC; quando ocorrem na infecção congênita – sobretudo em crianças prematuras ou com hipóxia perinatal – sua etiologia obedece a outras causas.

Alterações digestivas: Inapetência, vômitos e diarréia têm sido descritas na DCC como componentes da fase aguda. Megaeosôfago e megacólon já foram referidos por alguns autores (Rubio, 1968; Urioste Antelo *et al.*, 1979).

Alterações neurológicas: Encefalite e meningite são importantes componentes da infecção aguda por *T. cruzi* em crianças. É difícil estabelecer o grau de compromisso e a localização das lesões tissulares apenas através dos elementos clínicos, especialmente nos primeiros meses de vida. Já os estudos patológicos em fetos, Rns e outras crianças, assim como o estudo de lesões residuais (calcificações intracranianas) em pacientes que cursaram a doença sem sinais neurológicos, têm permitido reconhecer os principais sítios lesados (Moya, 1992). As lesões podem estar localizadas em camadas profundas do córtex cerebral, em todos os lóbulos, no tronco cerebral, no cerebelo, nos núcleos da base, nas protuberâncias, no bulbo e na medula espinhal. Caracterizam-se pela presença de granulomas formados por pequenas células mononucleares e plasmáticas, mescladas com elementos da glia, principalmente em áreas peri-vasculares. Em geral, não há compromisso neuronal. A presença de amastigotas pode ocorrer nos focos inflamatórios. Nas meninges, as lesões mostram infiltrados moderados ou severos, com características similares (Howard, 1962; Bitten-court *et al.*, 1975).

O compromisso do SNC é importante causa de morte em crianças com doença de Chagas, especialmente abaixo de 1 ano de idade (Jorg *et al.*, 1980), produzindo-se durante a vida fetal e nos primeiros dias ou meses de vida. Provavelmente a neuro invasão pelo parasito e o dano do tecido neural na DCC ocorrem de maneira análoga à dos demais tecidos. Fatores relativos ao hospedeiro podem também favorecer as alterações neurológicas. Em particular, a imuno-imaturidade do feto e da criança nos primeiros meses poderia parcialmente explicar o encontro de quadros cerebrais quase que exclusivamente nestas idades. Por outro lado, tanto na transmissão vertical como na vetorial de pacientes pediátricos, alguns autores têm documentado um significativo número de casos sem manifestações clínico-neurológicas, apesar da detecção, nos mesmos, do parasito no LCR (Hoff *et al.*, 1978; Moya, 1992).

Manifestações cutâneo-mucosas: Palidez, cianose e icterícia têm sido descritas em crianças com DCC, mas são sinais pouco específicos desde que surgem em inúmeras outras patologias do RN. Quadros purpúricos, edemas discretos (raramente generalizados) e micro-poliadenopatias têm sido referidos. Um sinal específico da infecção chagásica são os chagomas metastáticos cutâneos, que se apresentam como placas eritematosas com pústula central, e que podem localizar-se em todo o corpo, mas preferem os membros inferiores. Eles evoluem lentamente e soem desaparecer aos 30 dias (Luque & Oliva Funes, 1940; Mazza *et al.*, 1941).

Alterações Gênitó-urinárias: Edema em genitais e hidrocele inflamatória, com detecção de *T.cruzi* por punção têm sido descritos, assim como piúria, hematúria e cilindrúria, existindo eventualmente a presença do parasito na urina (Howard, 1962). Estudos anátomo-patológicos em fetos e RN têm revelado a presença de mega-bexiga e mega-ureter.

Alterações hematológicas e bioquímicas: Vários autores descrevem anemia hipocrômica e microcítica de grau variável e leucocitose. Hiperbilirrubinemia (achado freqüente no período pós-natal) tem sido documentada na DCC, ocorrendo casos com elevações importantes que requerem mesmo exanguíneo-transfusão (Howard, 1962). Mais raramente se observa elevações nas transaminases e alterações no tempo de protrombina.

7. Diagnóstico de Laboratório

As infecções neonatais, quanto às possibilidades diagnósticas, podem dividir-se frente à factibilidade ou não do isolamento do parasito. De um lado estão a detecção e a identificação do agente, de outro, as alternativas do imunodiagnóstico*. A infecção chagásica no RN, contrariamente a outras entidades importantes como Rubéola, Citomegalovirose, Toxoplasmose e HIV, pende muito mais para o primeiro grupo, sendo geralmente viável detectar o *T.cruzi* no sangue circulante de neonatos e lactentes infectados. Na prática trata-se de um diagnóstico de certeza, que suprime as dúvidas de interpretação do imunodiagnóstico no RN, fundamentalmente devido à presença de anticorpos maternos.

* Nas modernas perspectivas, técnicas avançadas de biologia molecular abrem novos e estimulantes caminhos.

O RN chagásico se comporta caracteristicamente como um infectado agudo, desde que apresenta parasitemias geralmente constantes e elevadas. Por outro lado, comportam-se aparentemente como um paciente crônico, pela presença de anticorpos do tipo IgG, estes provenientes da mãe. Pelo lado clínico, os RN chagásicos são freqüentemente assintomáticos ou oligossintomáticos, fato que dificulta sua detecção, desde que crianças de aspecto hígido, via de regra são menos exaustivamente examinadas.

A importância do correto e precoce diagnóstico da DCC corresponde a uma grande oportunidade de efetivar o tratamento específico e, com boa probabilidade, de atingir cura total da infecção. Por outro lado, ao descartar a infecção chagásica, o pediatra pode evitar a ingestão inútil de fármacos que apresentam efeitos secundários. Felizmente, os métodos e técnicas de diagnóstico hoje disponíveis são simples e factíveis o suficiente para serem realizados nos níveis de atenção primária à saúde, desde que se disponha de pessoal capacitado e mínima estrutura laboratorial.

A descrição detalhada dos procedimentos laboratoriais encontra-se em outro capítulo deste livro, assim como na literatura (Camargo & Funayama, 1979), sendo que a experiência de nosso grupo frente à DCC será sumariada abaixo.

8. Métodos parasitológicos

a) Diretos:

Exame a fresco: bastante simples e antigo, pode viabilizar o diagnóstico em poucos minutos. Consiste em examinar ao microscópio uma gota de sangue entre lâmina e lamínula (aumento 400x), reconhecendo-se os tripomastigotas de *T. cruzi* por sua mobilidade característica.

Gota espessa: também simples e antiga, tem a vantagem de conservar os preparados para exame posterior e mais detalhado. Coloca-se uma gota de sangue sobre uma lâmina, desfibrinando-a com um bastonete de vidro, repetindo-se 3 ou 4 vezes o procedimento para aumentar o volume examinado. Fixa-se com Metanol e cora-se com Giemsa diluído, para exame ao microscópio, onde se vê o parasito com sua morfologia típica. O inconveniente é que exige muita prática no preparo e exame, sendo hoje, por isto, pouco empregada.

Método de concentração de Strout: bastante utilizado na Argentina, consiste em colher sangue venoso sem anticoagulante, deixando-se que coagule, e centrifugasse a baixa rotação durante 1 a 2 minutos para separar o coágulo. O soro, contendo leucócitos, plaquetas e algumas hemácias é então centrifugado a maior rotação por 5 minutos, observando-se o sedimento entre lâmina e lamínula, ao microscópio, em busca do *T. cruzi*. Método simples e muito sensível, possibilita ainda o uso do soro para imunodiagnóstico.

Tríplice centrifugação: É outro método de concentração, baseado na propriedade dos tripomastigotas de *T. cruzi* de sedimentar-se junto aos leucócitos quando centrifugados a baixa rotação. Em sangue colhido com anticoagulante, o creme leucocitário é colhido e centrifugado por duas vezes mais, assim ficando aumentada a possibilidade de visualizar os parasitos.

Centrifugação diferencial em gradiente de densidade: baseado na propriedade acima mencionada, este método consiste em colocar-se o sangue numa solução de Ficoll-Hypaque de densidade 1077, centrifugar-se por 20 a 30 minutos a 400 x g, para efetuar pesquisa do parasito ao microscópio no creme leucocitário (capa de células mononucleares).

Método do micro-hematócrito (ou dos capilares): preconizado por Woo (1969), foi por nós ensaiado para pesquisa de tripanossomos em roedores silvestres (Basso *et al.*, 1977). É conveniente em Neonatologia, por empregar sangue capilar. Carregam-se vários capilares heparinizados, levados à centrifugação por alguns minutos em baixas rotações. Cortam-se então os capilares na interface glóbulos-plasma, para exame entre lâmina e lamínula ao microscópio. Torna-se necessário ter bastante cuidado com a execução deste método, em especial no momento de corte dos capilares, pelo alto risco de contaminação do técnico.

b) Métodos indiretos: são aqueles que permitem, em uma primeira etapa, a multiplicação dos parasitos eventualmente coletados. Com isso aumenta-se a sensibilidade do exame, devendo-se recorrer a eles em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, quando os métodos diretos forem negativos.

Hemocultura: em nosso grupo tem-se mostrado particularmente útil na DCC. Um de nós (Beatriz Basso) otimizou a técnica, que hoje está na rotina clínica do Serviço. Mostra vantagens sobre o xenodiagnóstico, conservando a mesma sensibilidade (Paolasso & Basso, 1979). Entre as vantagens, mencione-se a menor agressão ao paciente, resultados precoces (até em uma semana) e infra-estrutura laboratorial mínima. Em contrapartida, há que dispor-se de pessoal bem treinado, principalmente para evitar contaminações por bactérias e fungos (que geralmente crescem muito mais depressa que o *T. cruzi*). Como cuidado adicional, uma vez que há freqüentemente massas de amastigotas em reprodução, os cultivos devem ser corados com Giemsa para melhor reconhecimento do parasito (Basso & Moretti, 1984).

Xenodiagnóstico: Emprega-se o triatomíneo vetor como meio de reprodução de parasitos isolados do sangue. Geralmente pouco usado em DCC ou doença de Chagas aguda, apesar da sua alta sensibilidade nestes casos, pois o diagnóstico é mais simples através dos métodos diretos, combinados ou não com hemoculturas.

Outras alternativas diagnósticas, inclusive por técnicas de Biologia Molecular (PCR=Reação de Polimerase em Cadeia) e de pesquisa de antígenos circulantes (Araujo, 1976; Moretti *et al.*, 1985) vêm sendo ensaiadas com sucesso, mas ainda sem perspectiva concreta de uso em rotina.

Imunodiagnóstico: para a interpretação da sorologia do RN deve-se levar em conta dois conceitos básicos: 1) praticamente, a totalidade das imunoglobulinas de tipo G provém da mãe infectada, através de passagem transplacentária, e 2) a primeira imunoglobulina sintetizada pelo feto ou pelo RN é de tipo M.

Pelo primeiro conceito explica-se porque quase a totalidade dos RN de mães chagásicas têm sorologia convencional positiva, o que não implica, necessariamente, em infecção da criança. Se tal positividade é devido somente à passagem de IgG materna ao RN, os níveis da mesma irão decrescendo com o tempo decorrido, de acordo com o catabolismo normal das IgG, que é de 21 dias. Isto resultará em negatividade espontânea e normal da sorologia da criança entre os 3 e os 6 meses de vida extra-uterina. O contrário ocorre quando o RN está infectado, subindo ou se mantem-

do os níveis de IgG às expensas da produção própria desta imunoglobulina. O conhecimento destes simples fatos é fundamental e permite realizar o diagnóstico da DCC com técnicas simples, acessíveis a qualquer laboratório de baixa complexidade.

O segundo conceito, em princípio permitiria chegar a um diagnóstico mais precoce, como ocorre na toxoplasmose (Remington *et al.*, 1990), na lues congênita (Alford *et al.*, 1969; Moretti *et al.*, 1973) e infecções virais em geral. No entanto, a determinação de IgM em DCC está sujeita a muitas causas de erro, tanto biológicas como metodológicas. Entre as primeiras, que dão origem freqüentemente a resultados falso-positivos, encontram-se, entre outras, a passagem anormal de IgM materna ao feto, o chamado “derrame placentário” (Mc Craken *et al.*, 1969) e a presença de anticorpos tipo Fator Reumatóide, que reagem com a IgG materna quando existem diferentes alótipos na mãe e no feto (Reimer *et al.*, 1975).

Há maneiras e procedimentos para descartar estas causas de erro, mas exigem laboratórios aparelhados com complexa estrutura imunoquímica, que escapam à realidade da rotina dos Sistemas de Saúde latino-americanos. Implica também em freqüentes resultados falso-negativos. Uma causa de origem metodológica é a competição que a IgG materna (que está altamente concentrada) produz por união nos sítios antigênicos. Segundo Remington *et al.* (1990), empregando-se imunofluorescência com IgM em toxoplasmose, somente se detectam entre 25% e, no máximo, 50% dos casos de toxoplasmose congênita. A sensibilidade melhora quando são utilizados métodos de “captura de IgM” através da técnica de ELISA, mesmo assim nunca se alcançando sensibilidade de 100%. Outra fonte de erro, neste caso biológica, é a possibilidade de contágio materno-fetal no decorrer do período próximo ao parto ou mesmo durante o parto. A primeira possibilidade é válida para toxoplasmose, com maiores possibilidades de transmissão no último período de gestação (Remington & Desmond 1990). Embora não haja estudos que o demonstrem inequivocamente, é possível que o mesmo suceda na DCC. Dados que apóiam esta idéia são, por exemplo, o fato de os níveis de IgM não serem tão elevados em DCC como em outras patologias congênitas (Moya, 1977) e, fundamentalmente, a observação de que, em certas ocasiões, a parasitemia seja muito baixa no sangue de cordão e nos primeiros dias de vida extra-uterina, aumentando durante as primeiras semanas sem que existam outras causas de infecção.

Em resumo, na nossa experiência, o diagnóstico de DCC e de doença de Chagas aguda perinatal deve realizar-se durante os primeiros 6 meses de vida mediante a detecção do parasito por qualquer dos métodos acima descritos e de acordo com a experiência de cada laboratório; isto coincide com as normas de diagnóstico e tratamento da doença de Chagas, expressas oficialmente pelo Ministério de Saúde da Argentina. Após os 6 meses, quando desaparecem da circulação da criança as IgG maternas, o diagnóstico pode realizar-se pela positividade das reações sorológicas convencionais, empregando-se no mínimo duas técnicas diferentes, para aumento da sensibilidade e da especificidade. Detalhamentos dos métodos e técnicas sorológicas são encontrados em outro capítulo, cabendo a cada laboratório, diante de suas possibilidades e conveniências, implementar a rotina mais apropriada, com isto tornando-se possível confirmar o diagnóstico na imensa maioria dos casos.

Do ponto de vista acadêmico é possível estabelecer a origem da infecção, de acordo com a Tabela 1 (Moya *et al.*, 1985).

Tabela 1

Interpretação diagnóstica em doença de Chagas do RN e do lactente segundo o perfil parasitológico e sorológico da criança.

Grupo Parasitol. Sorologia por idades (meses) Interpretação diagnóstica
RN 3-5 6-12

GI	+a	+c	+	+	Infecção congênita
GII	+b	+	+	+	Infecção de origem não confirmada
GIII	-	+	+	+	Infecção de origem não confirmada
GIV	-	+	-	-	Ausência de infecção
GV	-	+	+/-/d	-	Ausência de infecção

a: no momento do nascimento

b: durante o primeiro ano de vida

c: mínimo de 2 reações positivas

d: títulos francamente inferiores aos da sorologia do RN

Observação dos Ed.: Um sexto grupo com exames sorológicos e parasitológicos negativos ao nascimento e com positividade posterior, provavelmente significará ausência de transmissão congênita e ocorrência de transmissão adquirida (em geral, transfusional ou vetorial) especialmente diante de sorologia negativa da mãe.

Como se pode notar, a certeza de DCC só pode ser assegurada quando os parasitas são detectados em sangue de cordão ou durante os primeiros dias de vida. A partir de então, a presença do *T. cruzi* não reflete necessariamente a via de infecção transplacentária, devendo-se descartar outras possíveis rotas de contágio (amamentação, vetorial, transfusional). De qualquer maneira, é discreta a relevância desta determinação, uma vez que dos pontos de vista prático (tratamento) e ético a conduta médico-assistencial será a mesma, independentemente da via de transmissão.

Embora o encontro do parasito no sangue de cordão ou no RN confirme o diagnóstico de DCC, resultados negativos não excluem a possibilidade da mesma. Por isto, diante de suspeitas clínicas e/ou epidemiológicas, pesquisas negativas do parasito devem ser refeitas pelo menos 2 ou 3 vezes mais, marcando-se revisão aos 3 meses de vida, para nova repetição do estudo clínico laboratorial (inclusive sorológico). Se mesmo assim ainda não se detectam parasitos e a sorologia convencional continua positiva, o estudo se repetirá aos 6 meses; neste momento, então, a simples positividade sorológica fecha o diagnóstico e indica o tratamento específico. Temos portanto, com um protocolo simples, a possibilidade de diagnosticar a DCC no período neonatal, aos 90 e aos 180 dias, podendo instalar o tratamento apenas naqueles casos com segura indicação.

9. Tratamento

O tratamento específico da doença de Chagas continua sendo um desafio e uma das principais preocupações sanitárias nos Países afetados. Trata-se de encontrar uma droga plenamente segura e tolerável, com boa eficácia nas etapas aguda e crônica

ca da enfermidade. Dentre os fármacos hoje disponíveis, o Nifurtimox e o Benznidazol são os de melhor efetividade na doença de Chagas da infância.

Ambos são eficazes no tratamento da doença aguda, logrando negativas sorológicas e parasitológicas a longo prazo. Em crônicos, os resultados são controversos. Por seus efeitos colaterais e contra-indicações (ver Capítulo correspondente) faz-se necessária uma constante supervisão médica durante o tratamento.

No RN com DCC a dose recomendada de Nifurtimox é de 10 mg./kg./dia, administrada em duas tomadas por dia, durante 60 dias. Para o Benznidazol sugerimos 5 mg./kg./dia, em duas tomadas, por 30 dias.

Sinais de intolerância têm sido observados em ambas as drogas: exantema morbiliforme, anorexia, irritabilidade, convulsões, insônia, intolerância digestiva (vômitos, diarreia) e, particularmente, perda de peso são relatados. Uma curva ponderal achatada em lactentes pode levá-los a desnutrição, não parecendo, no caso, dependente da anorexia. O crescimento ponderal retoma sua normalidade ao findar-se a terapêutica. É consenso uma melhor tolerância de crianças menores aos dois fármacos, mas, no conjunto, uma proporção importante de crianças tratadas apresenta alguma intolerância (ver o Capítulo "Terapêutica Específica").

Num estudo longitudinal, por nós realizado, de 20 anos pós-tratamento, observou-se a grande eficácia na DCC, resultando na negativação completa e persistente das provas parasitológicas e imunológicas de todos os pacientes que foram tratados antes dos 3 anos de idade com Nifurtimox ou Benznidazol. No entanto, naqueles com transmissão vertical, mas cujo tratamento só ocorreu após os 3 anos de idade, a resposta não alcançou elevado nível de cura, semelhantemente ao tratamento de crônicos, como se encontra na literatura (Moya *et al.*, 1985).

Menção especial merecem nossos achados sobre os riscos de efeitos clastogênicos em ambas as drogas (Moya & Trombottó, 1988), corroborando outros autores (Navarro *et al.*, 1984). Neste sentido observamos que, durante o tratamento, se produzem metáfases pulverizadas, assim como micro-núcleos e aumento numérico de sítios frágeis (SF), ao nível citogenético. Estes SF situam-se em áreas cromossômicas fronteiriças com proto-oncogenes ou com pontos de rotura específica de câncer. Com a suspensão das drogas desaparecem estes achados e os estudos citogenéticos revertem à normalidade. Embora a associação entre pacientes chagásicos tratados e o desenvolvimento neoplásico não tenha sido documentado em adultos e infantes, os achados acima reforçam no sentido de sempre estabelecer rigorosas indicações terapêuticas, assim como de serem mantidos controles prolongados pós-terapêuticos.

10. Estudos de Seguimento em Crianças

Apesar das muitas informações disponíveis sobre a doença aguda em idades perinatal e pediátrica, são escassos os informes sobre o seguimento a longo prazo de crianças chagásicas com e sem doença aparente. Numerosas possibilidades evolutivas podem depender de fatores epidemiológicos diversos, interrogando-se, em especial, sobre a interferência da terapêutica específica sobre a história natural da infecção. Crianças tratadas e não tratadas na fase aguda podem ter evolução diferente e, entre

as primeiras, há que diferenciar entre as que negativaram suas provas sorológicas e parasitológicas e as que não responderam à terapêutica.

11. Aspectos cardiovasculares

Na evolução natural da doença, superada a etapa aguda, os pacientes cursam uma fase de latência (forma indeterminada), em que persistem positivas as reações sorológicas e estão ausentes as manifestações clínicas e funcionais (elétricas, contráteis e disautonômicas). Alguns autores entendem que este período se caracteriza por multiplicação bastante lenta dos parasitos intracelulares, com oligo-parasitemia (Madoery & Madoery, 1992). Estudos anátomo-patológicos em pacientes chagásicos de forma indeterminada, falecidos por outras causas, revelaram freqüentes focos isolados e focais de miocardite, embora não demonstrassem alterações cardíacas maiores (Lopes *et al.*, 1981). A duração deste período é desconhecida e é provável que a maioria dos casos de DCC passe assintomática na infância e na adolescência, vindo a surgir alterações crônicas em alguns deles na idade adulta.

Em pacientes com DCC tratados e curados, um de nós, Dr. Tibaldi M., pesquisou os aspectos cardiovasculares: em 46 pacientes, compreendendo jovens de 13 a 16 anos de idade, estudados por clínica, ECG, RX, Ecocardiograma e ventriculograma radioisotópico com Tc 99m em repouso e esforço, não tendo sido detectado nenhum caso de compromisso cardiovascular.

12. Estudos sobre o desenvolvimento

Considerando crianças com a evolução natural da doença, em zona endêmica da Argentina, Jorg *et al.* (1972) compararam, entre os 6 e os 12 anos de idade, dois grupos de crianças: um com meningoencefalite chagásica diagnosticada no primeiro ano de vida e, o outro, sem infecção chagásica; ambos os grupos eram comparáveis em suas características sócio-culturais e econômicas. Verificou-se que 18 dentre 31 crianças chagásicas apresentaram disfunção cerebral mínima (dificuldade de aprendizagem, dispraxia operativa e distúrbios de conduta) frente a 3 dentre 32 controles. Outro estudo entre crianças com infecção crônica e um grupo controle, avaliando as áreas psico-intelectuais através de provas específicas, não encontrou diferenças significativas entre os 2 grupos (Barrera Moncada, 1987). Estudando crianças tratadas mas não curadas, Oliveira Vieira *et al.* (1983) e Pehrson *et al.* (1982) descreveram evolução psico-neurológica desfavorável, com alguns quadros de paralisia cerebral e retardo mental. Já em crianças tratadas e curadas também se observou distúrbios do desenvolvimento (Rubio *et al.*, 1969; Howard, 1975). Atente-se, porém, que os estudos acima referidos foram realizados através de cortes seccionais em diferentes idades, com isto apresentando valor relativo. Impõe-se, assim, estudos longitudinais prospectivos que sejam capazes de excluir outras causas de problemas do desenvolvimento (hipóxia perinatal, prematuridade, síndromes de dificuldade respiratória, sepsis, desnutrição etc.), portanto, capazes de discriminar a influência específica do fator etiológico exclusivamente chagásico nesta evolução.

Nossos próprios estudos contemplando tanto os antecedentes perinatais e nutricionais como os aspectos neuro-psicológicos em crianças com DCC, que foram tratadas e curadas, demonstraram que, nestes casos, um compromisso neurológico atribuível à doença de Chagas apresenta prevalência extremamente baixa (Moya, 1992). No entanto, consideramos importante destacar alguns dados de estudos por imagens que realizamos em 47 pacientes com passado de DCC (tomografia cerebral computadorizada e RX de crânio): a tomografia revelou a presença de calcificações intracranianas em 12 crianças, das quais em apenas 6 o RX revelou o problema. Importa ressaltar a questão da idade, pois de 25 crianças menores de 10 anos, apenas um caso de calcificação foi encontrado, frente a 11 casos entre 30 crianças maiores de 10 anos. Houve 2 crianças com exames normais aos 6 e 9 anos de idade e que apresentaram calcificações intracranianas aos 14 e 17 anos. Tais achados confirmam a existência de lesões subclínicas do SNC em épocas precoces do desenvolvimento (encefalite). A localização das mesmas em diferentes regiões encefálicas poderia explicar alterações funcionais observadas em alguns casos. Quanto aos focos encefalíticos, únicos ou múltiplos, não há informação sobre o seu grau de progressão. Com base nas descrições acerca do desenvolvimento neuro-psíquico na infância, a evolução das lesões poderia apresentar-se estática (não progressivas) ou dinâmica, sendo motivo de controvérsia os fatores determinantes de cada tipo.

13. Aspectos psicológicos

Em nossos estudos longitudinais da DCC avaliamos 33 crianças quanto ao seu estado psicológico entre os 5 e 13 anos de idade, mediante entrevistas familiares e baterias de testes aplicadas em 29 dos pacientes: testes da figura humana, de Bender para a maturidade viso motriz, CAT projetivo, escala métrica de inteligência (Renee Zazzo para QI) e Marcel Graffar para avaliação do nível sócio-econômico). Para a maioria das crianças foram detectados distúrbios intelectuais, emocionais e familiares. De 31 crianças avaliadas, 23 apresentavam rendimento intelectual deficitário. Dentre estes, 19 eram fronteiros, nos quais não pudemos descartar componentes sociais ou familiares como causas principais da deficiência. Dos 4 restantes, em 3 foi identificada outra patologia neonatal (não chagásica) como causa direta da injúria ao SNC.

No que diz respeito à personalidade e aspectos emocionais, predominam crianças tímidas, inseguras, imaturas, com conflitos ante ao crescimento. Sentem-se indefesas e sem recursos internos para resolver problemas, sendo comum entre elas o temor referido a diferentes fatos, como à morte, ao crescimento, à agressão e à solidão. É destacável a elevada freqüência de elementos perturbadores no contexto familiar, tanto objetivos (alcoolismo, agressão, ausência) como subjetivos (sensação de rechaço, exclusão, necessidade de evadir-se da realidade, rebeldia).

A atitude das mães frente ao diagnóstico da DCC poderia somar-se como elemento frenador ou perturbador nas etapas do desenvolvimento da personalidade. Do total de 31 mães analisadas, 24 mostraram temor, 6 negação e 1 ansiedade (preocupação).

Os transtornos de conduta observados (Tabela 2) emergem como sinais objetivos do severo conflito estabelecido entre o estado psico-emocional da criança, as relações familiares e a atitude materna ante a doença.

Tabela 2
Doença de Chagas na Infância: Transtornos de conduta em 33 pacientes estudados em Córdoba, Argentina.*

Transtorno	Nº	%	Transtorno	Nº	%
Submissão	15	45,5	Hipercinesia	6	18,2
Temores	12	36,4	Dores abdominais	5	15,2
Voracidade	12	36,4	Dificuldade na linguagem	4	12,2
"Tics" nervosos	9	27,3	Terroros noturnos	3	9,1
Choro reiterado	9	27,3	Sonambulismo	3	9,1
Inapetência	8	24,3	Fobias	2	6,1
Soluços espasmódicos	6	18,2	Desmaios	2	6,1
Cefaléias	6	18,2	Insônia	1	3,0
Enurese	6	18,2	-	-	-

(*) – Aspectos fenomenológicos segundo relatos paternos.

Não pudemos atribuir diretamente à doença de Chagas, ou às drogas utilizadas, as alterações descritas, incluindo as dificuldades de aprendizado encontradas em 13 crianças.

Finalmente considere-se que esta experiência confirma a importância de um enfoque global em Saúde Materno-Infantil, particularizando para o tratamento da DCC não apenas os cuidados médicos, mas também educação sanitária, estimulação precoce e apoio individual e familiar.

14. Apêndices práticos ao capítulo

Apêndice 1: Esquemas de Diagnóstico e Terapêutica da DCC

(Serviço de Neonatologia da Universidade Nacional de Córdoba)

14.1. Identificação do RN e criança infectados

Estudar os seguintes grupos de risco:

- Filhos de mães com sorologia positiva;
- Filhos de mães com epidemiologia sugestiva;
- Filhos de mães com sintomatologia atribuível à doença de Chagas;
- Filhos de mães com antecedentes de transmissão anterior de DCC;
- RN ou lactentes que apresentem hepato e/ou esplenomegalia;
- RN ou lactentes que receberam transfusões de sangue ou derivados sem controle sorológico*.

* Especialmente em região endêmica, para excluir e tratar transmissão transfusional (Nota dos Ed.)

14.2. Diagnóstico de infecção chagásica em RN e lactentes

Os seguintes sinais estão associados a infecções precoces (< de 30 dias) ou tardias (> de 30 dias) de vida, nas infecções por *T. cruzi* nas principais vias de transmissão:

- a) Viscerais: Hepatomegalia, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia;
- b) Cardiovasculares: taquicardia persistente, insuficiência cardíaca, bloqueios de condução, edemas;
- c) Neurológicos: Meningoencefalite (considerar os quadros subclínicos);
- d) Muco-cutâneos e linfáticos: erupções edemas, chagomas, linfo-adenopatias;
- e) Digestivos: vômitos, diarréias, transtornos funcionais (megaesôfago);
- f) Síndrome febril: geralmente associada às Transmissões transfusional e vetorial.

14.3. Estudos de laboratório

- a) **Parasitológicos:** realizar em forma seqüencial: exame a fresco, Strout ou micro-hematócrito, hemocultura ou xenodiagnóstico. Havendo possibilidade, pesquisa de amastigotas na placenta e cordão umbilical.
- b) **Sorológicos:** realizar dois dos seguintes testes (se possível, titulados): hemaglutinação indireta, imunofluorescência, ELISA, aglutinação direta e fixação de complemento ao nascer, aos 3 e aos 6 meses de vida (ver Tabela 1).

14.4. Manejo da criança

- a) **RN filho de mãe infectada, assintomático:** se possível, iniciar os estudos parasitológicos e sorológicos durante o período neonatal. O resultado parasitológico positivo confirma o diagnóstico de infecção, **o negativo não o descarta**. A sorologia neonatal apenas subsidia estudos posteriores, pois um resultado positivo pode refletir somente uma passagem de IgG materna. Se não foi possível confirmar o diagnóstico, ou caso os estudos não tenham sido realizados, iniciar os mesmos no controle dos 3 meses de vida. Novamente, o encontro do parasito indica infecção aguda; sendo negativa esta pesquisa, fazer a sorologia e comparar os títulos com valores precedentes (se houve o exame) e posteriores (repetição aos 6 meses).
 - b) **RN e menores de 3 meses sintomáticos:** iniciar os estudos ante a suspeita de doença de Chagas. Se não é possível demonstrar a presença do parasito, realizar curva sorológica. Em crianças infectadas, os títulos de anticorpos se mantêm ou se elevam. Naquelas não-infectadas a sorologia torna-se negativa entre os 3 e os 6 meses de vida, o que corresponde à desativação de IgG de transferência materna.
- ATENÇÃO:**

ANTES DOS 6 MESES DE VIDA SOMENTE TRATAR AS CRIANÇAS EM QUE SE COMPROVE A PRESENÇA DO PARASITO. A MULHER GRÁVIDA COM SOROLOGIA POSITIVA NÃO DEVE RECEBER TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA A DOENÇA DE CHAGAS.

- c) **Crianças maiores de 6 meses de vida:** realizar 2 provas sorológicas. Em caso de positividade, se possível, realizar pesquisa do parasito (principalmente por hemoculturas e xenodiagnóstico), para melhor confirmação.

ATENÇÃO: DUAS PROVAS SOROLÓGICAS POSITIVAS – MESMO COM PARASITOLOGIA NEGATIVA – INDICAM TRATAMENTO ESPECÍFICO. PARA CRIANÇAS INCLUÍDAS NOS GRUPOS DE RISCO E QUE NÃO TENHAM SIDO CONTROLADAS DESDE O NASCIMENTO, RECOMENDA-SE O CONTROLE SOROLÓGICO E PARASITOLÓGICO AOS 12 E 24 MESES DE IDADE, POIS O TRATAMENTO É BASTANTE EFICAZ ANTES DOS 3 ANOS DE VIDA.

14.5. Critérios de internação:

- crianças com insuficiência cardíaca, manifestações meningoencefálicas e outras situações de maior risco*.

14.6. Tratamento específico:

- Empregar uma das duas drogas: NIFURTIMOX 10 mg/kg/dia, VO cada 12 horas, durante 60 dias, ou BENZNIDAZOL 5 mg/kg/dia VO cada 12 horas, durante 30 dias**.

14.7. Controles de tratamento.

- Toda criança tratada deve ser controlada semanalmente por meio do controle pondo-estatura, cardiológico e reações adversas. Exames sorológicos e parasitológicos apenas ao final do tratamento.

14.8. Controles de longo prazo.

- Sorológico e parasitológico anual. Cardiovascular na periodicidade indicada pelos sinais presentes em cada caso. Neurológicos por RX de crânio, tomografia computadorizada, fundo de olho e EEG. Psicológicos e psicomotores.

14.9. Critérios de cura:

- negatificação sorológica e parasitológica ao menos em 2 controles sucessivos. Considerar que podem ocorrer reinfecções em crianças habitantes de zonas endêmicas ou submetidas a transfusões e a transplantes. Se durante os controles pós-tratamento uma ou duas reações sorológicas se mantêm positivas, assegurar que a droga tenha sido corretamente administrada. No caso de positividade comprovada, considerar a resistência do parasito à droga empregada e iniciar o tratamento com a outra droga disponível.

* Prematuridade e infecções concorrentes, por exemplo (Nota dos Ed.)

** Praticamente não mais se encontra o Nifurtimox (Lampit®) no comércio latino-americano. Ver também o Capítulo "Tratamento Específico".

Apêndice 2: Posicionamento da IX Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas sobre a DCC (Novembro, 1993)

“Ficou demonstrada a importância desta forma de transmissão do *Trypanosoma cruzi* ao homem nos distintos informes, estimando-se taxas de risco de transmissão entre 1 e 4% da doença de Chagas congênita (DCC) para conceptos de mulheres chagásicas nos Países relatados (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile e Uruguai).

Ressaltou-se que a placenta está sempre envolvida no processo de transmissão e que os índices de incidência e morbi-mortalidade da DCC podem variar segundo circunstância bio-epidemiológicas ainda não bem definidas e que requerem maior investigação.

Ressaltou-se que muitas crianças com DCC, provavelmente a maioria, são assintomáticas ou álogo-sintomáticas ao nascer, o que dificulta o diagnóstico e exige uma abordagem formal e armada do problema a nível de Saúde Pública, nas áreas endêmicas da tripanossomíase americana.

Em particular, demonstrou-se a grande efetividade do tratamento específico nos recém-nascidos com DCC, bem como a grande tolerabilidade dos mesmos aos fármacos disponíveis. Seguintes destas crianças até 9 anos têm indicado:

- que a cura parasitológica, quando ocorre, é permanente;
- que a evolução clínica é bastante satisfatória;
- que o tratamento específico, neste prazo de observação, não produziu efeito indesejável de maior importância.

Tudo indica que a eficácia do tratamento específico é tanto maior quanto mais precocemente instalado, sendo portanto ideal que este diagnóstico seja feito o mais próximo possível ao parto.

O diagnóstico da DCC apresenta problemas técnicos de sensibilidade e especificidade com as ferramentas hoje disponíveis, particularmente na proximidade do parto, a saber:

- na maioria dos casos a gestante chagásica é assintomática ou óligo-sintomática, a infecção só sendo detectada por sorologia;
- o aspecto macroscópico da placenta não é um bom marcador da infecção chagásica;
- os fetos com DCC são freqüentemente assintomáticos ou óligo-sintomáticos;
- a sorologia convencional não detecta a ocorrência da DCC nas proximidades do parto, inclusive a pesquisa de anticorpos do tipo IgM, que carece de maior sensibilidade;
- os métodos de pesquisa direta do parasito são os mais indicados, no momento do nascimento. Entretanto, embora simples e exequíveis, ainda carecem de sensibilidade. O mais indicado, no momento, é o micro-hematócrito, que deve ser repetido para aumento da sensibilidade. Há dificuldades importantes para a disseminação do xenodiagnóstico e da hemocultura, em termos de Saúde Pública.

A médio-prazo, o mais seguro é fazer-se o seguimento sorológico dos filhos de mães chagásicas até os 6 meses de idade, quando a detecção de anticorpos específicos da classe IgG indica inequivocamente a ocorrência de infecção ativa pelo *T. cruzi*.

Em termos práticos, a mesa propõe alternativas simples e exequíveis de estratégias de detecção da DCC nas áreas endêmicas, para serem incorporadas nos programas regionais, nacionais ou internacionais de controle da doença de Chagas, conforme as características epidemiológicas e as disponibilidades técnicas e epidemiológicas de cada um:

- a) Sorologia convencional de sangue de cordão umbilical (ou de mulheres em pré-natal), com repetição – aos 6 meses de idade – nas crianças correspondentes aos soros positivos. Sendo possível, fazer sorologia mensal titulada dessas crianças, do nascimento aos 6 meses de idade;
- b) O procedimento acima acrescido do estudo imediato ao parto, das crianças filhas de mães infectadas, através do arsenal clínico-laboratorial disponível, priorizando a pesquisa direta do parasito pelo método do micro-hematócrito ou, mesmo através do exame de sangue a fresco, repetido ao menos durante 3 dias consecutivos.

Em decorrência das questões acima levantadas, a mesa enfaticamente recomenda que as investigações sobre o diagnóstico da DCC sejam estimuladas e priorizadas pelas instituições de pesquisa e financiamento.

Não existem razões técnico-científicas ou éticas para o tratamento específico de gestantes soro-positivas, inclusive em fase aguda. Estas gestantes devem ser acompanhadas clínica e laboratorialmente na gravidez e no parto, podendo ou não ser tratadas após o parto segundo as normas já estabelecidas pela Comunidade Científica.

Finalmente, a Mesa recomenda que o presente tema seja incluído como prioritário na Iniciativa do Cone Sul para a eliminação do *Triatoma infestans* e eliminação da transmissão transfusional da doença de Chagas, com vistas à implantação do controle da DCC ao nível deste Programa”.

Apêndice 3: Texto prático de informação às mães e familiares sobre a DCC.¹

Estado:..... Município:..... Estabelecimento:.....

“Futura Mamãe:

É muito importante que tratemos de sua saúde e de seu futuro bebê. Por isto, pedimos-lhe que leia esta mensagem. Não há pressa, você deve fazê-lo tranquilamente, pensando a respeito.

Todos nós devemos empenhar-nos para que a doença de Chagas não nos traga maiores danos. Isto diz respeito a todos, inclusive você e sua família. Convidamos para que você participe deste esforço da comunidade e dos setores de saúde. A partici-

¹ Publicação avulsá do Instituto Mario Fatala Chaben, de Buenos Aires, com permissão da Dra. Elza L. Segura, Diretora (tradução dos Editores).

pação é poder discutir e agir em conjunto, mas também é organizar-se para compartilhar tarefas que foram previamente identificadas como de possível solução para os problemas que mais preocupam às pessoas de nossa Comunidade.

Como participar?

Você pode fazê-lo começando com um exame de sangue. Este exame mostrará se você alguma vez entrou em contato com o micróbio que produz a doença de Chagas.

Se, por acaso, você tiver esta infecção, poderá ser tratada segundo o critério médico, da maneira e no momento mais indicados. Em casos muito raros existirá a possibilidade de que tal infecção passe ao seu bebê, durante a gestação. Para verificar isto, você e nós poderemos controlar o seu bebê depois de nascido, o que será tanto mais eficaz quanto mais próximo ao nascimento ele for examinado.

Onde e quando fazer os exames?

Se você está matriculada em serviços de pré-natal, solicite-os ao seu médico.

Se você não fez pré-natal, pode solicitar os exames na época do parto ou, posteriormente, nos controles da criança, nas vacinações ou nos serviços de doação de leite.

Que fazer com os resultados dos exames da mamãe?

Você deve entregar estes resultados ao seu médico e seguir as indicações dele para cuidar de sua saúde. Em geral os procedimentos que o médico indicará serão aproximadamente os seguintes:

- examinar bem e fazer testes no seu bebê ao nascer, ou
- você levar seu bebê para exames de laboratório depois do nascimento, para ver se por acaso contraiu a infecção chagásica. Manter sempre consigo os resultados destes exames da criança; se tiver outros filhos maiores, levá-los também para fazer os exames de laboratório.

Que iremos fazer com o resultado dos testes do bebê?

SE, POR ACASO, ELE ESTIVER INFECTADO COM A DOENÇA DE CHAGAS, PODERÁ SER CURADO COM O TRATAMENTO ESPECÍFICO! NÃO DEIXE PASSAR MAIS DE 6 (SEIS) MESES PARA QUE SEU FILHO SEJA EXAMINADO !!!!

Referências bibliográficas

- ABRAHAMSON I. & KLOETZEL J. 1980. Presence of *T.cruzi* antigens on the surface of both infected and uninfected cells in tissue culture. *Parasitology*, 80: 147-150.
- ALFORD JA, POLT SS., CASSADY, GE, STRAUMFJORD JV & REMINGTON JS 1969. Fluorescent treponemal antibody in the diagnostic of congenital syphilis. *New England Journal of Medicine*, 280: 1086.
- AMATO NETO V, MARTINS JEC, OLIVEIRA L & TSUZUKI E., 1965. Incidência da doença de Chagas entre gestantes, no Hospital das Clínicas de São Paulo. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 7: 156-159.
- ANDRADE SG., 1982. The influence of strains of *Trypanosoma cruzi* in placental infections in mice, Transactions of the Royal Society of Tropical *Medicine and Hygiene*, 76: 123-128.
- ANDRADE ZA & ANDRADE SG., 1979. Patologia. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Brener Z & Andrade ZA Ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 199-248.
- Apt W., 1972. Transmisión congénita de protozoos parásitos. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 72: 517-546.
- ARAUJO F., 1976. Immunology of Chagas´ disease. I. Circulating antigens in mice experimentally infected with *T.cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 18: 433-438.
- ARAUJO F., 1976a. Detection of circulating antigens of *T.cruzi* by enzyme immunoassay. *Anal of Tropical Medicine Parasitology*, 76: 25-36.
- BAROUSSE AP, ESPOSTO MO, MANDEL S & SOUZA MARTINEZ F., 1978. Enfermedad de Chagas congénita en area no endémica. *Medicina (Buenos Aires)* 38: 611-615.
- BARRERA MONCADA G., 1987. Desarrollo mental de niños con infección chagásica crónica. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 50: 106-111.
- BASSO B & MORETTI E., 1984. Detección del *Trypanosoma cruzi* por hemocultivos en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)*, 44: 41-47.
- BASSO E, ERASO A, MORETTI E, ALBESA I & KRAVETZ J., 1977. Infección natural de *Calomys musculinus* (Rodentia, Cricetidae), por *Trypanosoma cruzi*. *Revista de la Asociación Argentina de Microbiología*, 9: 11-15.
- BATAGLIA FC & LUBCHENCO LO., 1967. Practical classification of new-born infant by weight and gestational age. *Journal of Pediatrics*, 71: 159.
- BITTENCOURT AL., 1976. Congenital Chagas´ disease, a review. *American Journal diseases of children*, 130: 97-110.
- BITTENCOURT AL., 1963. Placentite chagásica e transmissão congênita da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 5: 62-67.
- BITTENCOURT AL, BARBOSA HS, ROCHA T, SODRÉ I & SODRÉ A., 1972. Incidência da transmissão da doença de Chagas em partos prematuros na Maternidade Tsylla Balbino (Salvador, Bahia). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 14: 131-134.
- BITTENCOURT AL, SADIGURSKY M & BARBOSA HS., 1975. Doença de Chagas congênita. Estudo de 29 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 17: 146-159.

BLANK B, BONET A, CICHERO J, ORTIZ S, DEL BOCA J, VILLAGRA L, MOSQUERA J & PAOLASSO R., 1971. La infección chagásica fetoneonatal en relación con la infección materna. *Revista de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires*, 50: 324-334.

BRACE RA., 1992. *Fluid distribution in the fetus and neonate*. In Polin R & Fox W Eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, p. 1288-1298.

CABEZA MECKERT P, CHAMBO GL & LAGUENS RP., 1980. Enfermedad congénita secundaria a la infección crónica del ratón con *Trypanosoma cruzi*. Modelo experimental. *Medicina* (Buenos Aires), 40: 40-44.

CALDERÓN RO & FABBRO SP., 1983. *Trypanosoma cruzi*: fusogenic ability membranes from cultured epimastigotes in interaction with human syncytiotrophoblast. *Experimental Parasitology*, 56: 169-179.

CAMARGO ME & FUNAYAMA TAKEDA GK., 1979. Diagnóstico de laboratório. In Brener Z & Andrade ZA Ed *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,

CASTILHO EA & SILVA GR., 1976. Maternal Chagas infection and pre-maturity. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 18: 258-260.

CHAGAS CRJ., 1911. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 3: 219-275.

CHAGAS CRJ., 1916. Processos patogênicos da tripanozomíase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 8: 5-36.

CHAPADEIRO E, OLIVEIRA FC, LOPES, ER ALONSO MT, PEREIRA FEL, BONATELLI APF & HIAL W., 1967. Doença de Chagas e gravidez. IV. Ocorrência de natimortalidade entre filhos de chagásicas crônicas. *Hospital*, 71: 63-65.

DAO LL., 1949. Otros casos de enfermedad de Chagas en el estado Guárico (Venezuela). Formas agudas y crónicas. Observación sobre enfermedad de Chagas congénita. *Revista Policlínica de Caracas*, 17: 17-32.

FABBRO SP, GOLDEMBERG L, SCHNEIDER NO & CALDERÓN O., 1980. Modificaciones enzimáticas producidas por la enfermedad de Chagas en embarazadas y el niño. *Medicina* (Buenos Aires), 40: 240-241.

GRUPPI A, MORETTI E, GEA S, BASSO B & VOTTERO CIMA E., 1989. Antibodies to *T.cruzi* exoantigens recognizing parasite surface and human heart tissue components. *Journal of Allergy and Applied Immunology*, 90: 119-123.

HOFF R, TEIXEIRA RS, CARVALHO JS & MOTT KE., 1978. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, 298: 604-606.

HOWARD JE., 1962. La enfermedad de Chagas congénita. *Collección de Monografías Biológicas*, Nº 16, Santiago, Standler Ed.

HOWARD JE., 1975. *Clinical aspects of congenital Chagas' disease*. *New Approaches on American Trypanosomiasis Research*. PAHO Scientific Publication Nº 318, Washington/Belo Horizonte, p. 212-215.

HOWARD JE & RUBIO M., 1968. Congenital Chagas' disease. I. Clinical and epidemiological study for thirty cases. *Boletín Chileno de Parasitología*, 23: 107-112.

- JOSKOWICZ M, SAID G, MILTON G, MARSHAL G & EISEN H., 1987. L3Y4 cells able to mediate parasite-specific delayed-type hypersensitivity play a roll in the pathology of experimental Chagas´ disease. *European Journal of Immunology*, 17: 1027-1033.
- JORG ME, BUSTAMANTE AG & PELTIER YA., 1972. Disfunción cerebral mínima como consecuencia de meningoencefalitis aguda por *Trypanosoma cruzi*. *Prensa Médica Argentina*, 59: 1658-1669.
- KIRCHHOFF L., 1993. American trypanosomiasis (Chagas´ disease). A tropical disease now in the United States. *New England Journal of Medicine*, 329: 639-644.
- KROURY E, RITACCO V & COSSIO P., 1979. Circulating antibodies to peripheral nerve in american trypanosomiasis (Chagas´ disease). *Clinical and Experimental Immunology*, 36: 8-15.
- LAGUENS R, CABEZA MECKERT P, CHAMBO G & GELPI RJ., 1981. Chronic Chagas´ disease in the mouse. II. Transfer of the heart diseese by means of inmunocompetent cells. *Medicina* (Buenos Aires), 41: 40-43.
- LEDESMA PATIÑO O, RIVAS MENECLIER CA, KALALO E, LUGONES H, MARTELEUR A, & BARBIERI G., 1992. *Epidemiología, clínica y laboratorio de la enfermedad de Chagas aguda en Santiago del Estero*. In Madoery RJ & Madoery C (Eds) Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas. Córdoba, Congreso Nacional de Medicina, p. 39-49.
- LIMA MRI, JOSKOWICZ M, COUTINHO A, KIPNIS T & EISEN H., 1985. Very large and isotypically atypical poloclonal plaqueforming cell responses in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Immunology*, 15: 201-203.
- LIMA MRI, EISEN H, MINOPRIO P, JOSKOWICZ M & COUTINHO A., 1986. Persistence of policlonal B cell activation with undetectable parasitemia in late stages of experimental Chagas´ disease. *Journal of Immunology*, 14: 353-356.
- LISBOA AC., 1960. Sobre a forma congênita da doença de Chagas. Estudo anatomopatológico de 6 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2: 319-334.
- LOPES ER, CHAPADEIRO E, CUNHA MBR, & FONSECA MA., 1977. Doença de Chagas congênita no Triângulo Mineiro. Relato de um caso. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 19: 165-169.
- LUQUE P & OLIVA FUENTES E., 1940. La enfermedad de Chagas en la primera infancia. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 13: 357-368.
- LOPES ER, CHAPADEIRO E, ANDRADE ZA, ALMEIDA HO & ROCHA A., 1981. Anatomia patológica de corações de chagásicos falecidos de modo violento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 76: 189-197.
- MADOERY RJ & MADOERY C., 1992. Periodo intermedio de la enfermedad de Chagas In Madoery RJ, Madoery C & Cámara M (Eds) Actualizaciones en Enfermedad de Chagas. Córdoba, Congreso Nacional de Medicina, p. 51-56.
- MAZZA S., 1949. La enfermedad de Chagas en la República Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 47: 273-288.
- MAZZA S, BASSO G, BASSO R, FREIRE R, HERRERA J, JORG ME & MIYARA S., 1941. Investigaciones sobre la Enfermedad de Chagas. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la Enfermedad de Chagas. *MEPRA*, 51: 187-189.

- MCCRACKEN GH, HARDY JB, CHEN TC, HOFFMAN LS, GILKESON MR & SERVER JL., 1969. Serum immunoglobulin levels in newborn infants. II. Survey in follow-up sera from 123 infants with congenital rubella. *Journal of Pediatrics*, 74: 383-384.
- MEDINA LOPES MA., 1983. *Transmissão materno-infantil da doença de Chagas*. Tese (Mestrado). Brasília, Universidade de Brasília, 124 p.
- MINOPRIO P, CURY M, ROSS D, COUTINHO A, EISEN H & JOSKOWICS M., 1991. Chagas' disease: consequence of unbalanced immune system. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86: 39-40.
- MOCCIARO DE HESSEL MI, 1982. *Variaciones citológicas y citoquímicas de los tejidos placentarios en embarazos chagásicos*. Tesis (doctoral). Córdoba (Argentina), Universidad Nacional de Córdoba, 98 p.
- MORETTI E, ULLOQUE J & YANTORNO C., 1973. Diagnóstico inmunoquímico y serológico de la sífilis congénita. *Bioquímica clínica*, 7: 357-365.
- MORETTI E, BASSO B & VOTTERO CIMA C., 1985. Exoantigens of *T. cruzi*. I. Conditions for their detection and immunoproperties in experimental infections. *Journal of Protozoology*, 32: 150-153.
- MOYA PR., 1977. *El hijo de madre chagásica*. Tesis. Córdoba (Argentina), Universidad Nacional de Córdoba, 128 p.
- MOYA PR., 1992. Chagas' disease in children: neeurological and psychological aspects. In Chagas' Disease and the nervous system. PAHO publication, Washington.
- MOYA PR, VILLAGRA L & RIESCO J., 1979. Enfermedad de Chagas congénita: hallazgos anatómopatológicos en la placenta y cordón umbelical. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 37: 21-27.
- MOYA PR, MORETTI E, PAOLASSO R, BASSO B, BLANCO S, SANMARTINO C & CURA A., 1989. Enfermedad de Chagas neonatal. Diagnóstico de laboratorio en el primer año de vida. *Medicina* (Buenos Aires) 49: 595-599.
- MOYA R, PAOLASSO R, BLANCO S, LAPASSET M, SANMARTINO C, BASSO B, MORETTI E & CURA A., 1985. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina* (Buenos Aires). 45: 553-558.
- MOYA PR & TROMBOTTO GT., 1988. Enfermedad de Chagas: efecto dastogénico de Nifurtimox y Benznidazol en niños. *Medicina* (Buenos Aires), 48: 487-491.
- MOYA PR, LAPASSET M, BLANCO S & BALESTRINNI C., 1984. *Enfermedad de Chagas congénita. Efectos cardiovasculares en enfermedad de Chagas. Aportes del Programa Nacional de Investigación en Enfermedades Endémicas, 1979-1983*, Secretaria de Ciencia y Técnica, Buenos Aires (Argentina): 114-119.
- MOYA PR, FLORES E, DI RIENZO L, BEZIER N, DURÁN R & BLANCO S., 1984. *Enfermedad de Chagas congénita: estudios de seguimiento neurológico y psicológico en pacientes que recibieran tratamiento*, Actas del 1º Congreso Internacional de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, Hospital de Niños: 44-46.
- MOYA PR & BAROUSSE AP., 1984. *Enfermedad de Chagas congénita. Aportes del Programa Nacional de Investigaciones en Enfermedades Endémicas. 1979-1983*, Secretaria de Ciencia y Técnica, Buenos Aires (Argentina): 51-65.

- NAVARRO LM, DAIN L & MIGLIORINI AM., 1984. Plastogenic activity of two antichagasic drugs. *Comunicaciones biológicas*, 3: 25.
- NATTAN -LARRIER ML., 1921. Hérité des infections expérimentales a *Schizotrypanum cruzi*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 14: 232-238.
- Oliveira FC, Chapadeiro E, Alonso MT, Lopes ER & Pereira FEL., 1966. Doença de Chagas e gravidez. I. Incidência da tripanossomose e abortamento espontâneo em gestantes chagásicas crônicas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 184-185.
- OLIVEIRA FC, LOPES ER, ALONSO MT, SALUM R, BILHARINHO MR & CHAPADEIRO E., 1968. Doença de Chagas e gravidez. *A Folha Médica* 56: 165-177.
- OLIVEIRA VIEIRA E, MAGUIRE J, BITTENCOURT AL & FONTES JA., 1983. Doença de Chagas congênita. Apresentação de um caso com paralisia cerebral. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 24: 305-309.
- PAOLASSO R & BASSO E., 1979. Hemocultivo en la Enfermedad de Chagas-Mazza neonatal. *Prensa Médica Argentina*, 66: 594-596.
- PEHRSON P, WAHLGREN M & BENESTSSON E., 1982. Intracranial calcifications probably due to congenital Chagas' disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 34: 449-451.
- PETRY K & EISEN H., 1989. Chagas' disease: a model for study of auto-immune diseases. *Parasitology Today*, 5: 449-451.
- PUIGBÓ JJ, GIORDANO C, SUAREZ HA & COMBEIAS I., 1992. Aspectos clínicos en la enfermedad de Chagas. In Madoery RJ, Madoery C & Cámara M (Eds) Actualizaciones en Enfermedad de Chagas. Córdoba (Argentina), Congreso Nacional de Medicina, p. 27-38.
- RAMOS C, LAMOYI E, FEOLI M, RODRIGUEZ M, PEREZ M & ORTIZ ORTIZ L., 1978. *Trypanosoma cruzi*: immune response to different antigens in the infected mouse. *Experimental Parasitology*, 45: 190-199.
- RASSI A, BORGES C, KOEBERLE F & PAULA OH., 1958: Sobre a transmissão congênita da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 4: 319-332.
- REIMER C, BLACK C & PHILLIPS D., 1975. The specificity of fetal IgM: antibody or antibody? *Annals of New York Academy of Science*, 254: 77-78.
- REMYINGTON JS & DESMOND G., 1990. Toxoplasmosis. In Remington J & Klein J (Eds.) *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*. New York, Saunders Company, p. 89-195.
- RUBIO M., 1968. Compromiso del esófago en 2 casos de enfermedad de Chagas congénita. *Boletín Chileno de Parasitología*, 23: 157-163.
- RUBIO M & DONOSO F., 1969. Enfermedad de Chagas en niños con Bay 2502. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24: 43-48.
- SALEME A, YANICELLI GL, IÑIGO LA, VALPERGA SM, ALONSO E, ERIMBAUE AP, MORENO A, ZERDAN AC, HATEN J & TORO AG., 1971. Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Tucumán. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 69: 162-169.
- SANTOS RR, OLIVEIRA R & KOBERLE F., 1976. Aspectos imunopatológicos da destruição neuronal na moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 22: 235-239.
- SCHMUÑIS GA & SZARFMAN A., 1977. La enfermedad de Chagas congénita. *Medicina* (Buenos Aires), 37: 47-53.

- SCHNEIDER NO & CALDERÓN RO., 1981. Isolation and characterization of cell membranes from human placenta. *Acta Physiologica Latinoamericana*, 31: 283-289.
- SOUZA CAMPOS E., 1928. Transmissão intra-uterina do *Trypanosoma cruzi* na infecção experimental do cão. *Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 3: 35-39.
- URIOSTE ANTELLO JA, VALDIVIA J, ZUNA H, AZOUGUE E, ROMERO A, BERMUDEZ H & CABRERA H., 1979. *Primeros casos de Chagas congénita en Santa Cruz de la Sierra (Bolivia)*. Anales del II Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, FLAP, p. 343.
- VOTTA RA, MARCHESI CA & SOUZA MARTINEZ F., 1974. La enfermedad de Chagas en embarazada y el recién nacido. *Revista de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires*, 53: 56-57.
- WASERMAN DE CUNIO R., 1977. *Chagas Mazza congénito: estudio de un modelo experimental*. Tesis doctoral. Tucumán, Argentina, Universidad de Tucumán, 98 p.
- WERNER H & KUNERT H., 1958. Ueber die ursache von congenitale protozoen infektionen. *Ztschrache Toponmed Parasitologie*, 9: 17-21.
- WHO., 1991. Basic information on Chagas Disease. In Control of Chagas Disease. Geneva. WHO Technical Report Series 811, p. 2-10.
- WOO PT., 1969. The haematocrit centrifuge for the detection of trypanosomes in blood. *Canadian Journal of Zoology*, 47: 921-924.
- WOOD JN, HUDSON L, JESSEL TM & YAMAMOTO M., 1982. A monoclonal antibody defining antigenic determinants on subpopulation of mamalian neurones and *Trypanosoma cruzi* parasites. *Nature*, 296: 34-38.

SUMÁRIO: 1.Histórico. 2.O doador de sangue infectado. 3.Prevalência de doadores infectados. 4.Aspectos Clínicos do doador infectado. 5.Aspectos Sócio-Econômicos. 6.Transmissão por Componentes Sangüíneos. 7.Doença de Chagas Transfusional: Quadro Clínico. 8.Fatores de Risco e Probabilidade de Infecção. 9.Métodos de Prevenção

1. Histórico

Após a descrição da Tripanossomíase Sul-americana por Carlos Chagas em 1909, foi apenas em 1936 que Salvador Mazza, na Argentina, aventou a possibilidade da sua transmissão por via transfusional; posteriormente, Emmanuel Dias, no Brasil, e Bacigalupo, na Argentina, reforçaram independentemente essa hipótese, em 1945, seguidos por Talice, no Uruguai, em 1947.

Durante a década de 40, o código sanitário argentino definia que os doadores acometidos de "Sífilis, Febre Recorrente, Icterícia infecciosa, Tuberculose, Lepra, Doença de Nicholas-Favre, Malária, Leishmaníase, Tripanossomíase ou qualquer outra doença cujo agente viva ou circule pela corrente sangüínea devam ser rejeitados", sendo esta a primeira referência ao assunto (BATTAGLIA, 1949).

Os primeiros casos de doadores infectados foram descritos em 1949, em Belo Horizonte, por Pellegrino, que usava testes de Fixação de Complemento. Esses achados iniciais também foram observados em 1951, por Faria, em São Paulo. Nessa mesma cidade, os primeiros casos de transmissão transfusional foram descritos em 1952 por Pedreira de Freitas; em paralelo, iniciou-se a pesquisa de um agente quimiofilático a ser adicionado ao sangue colhido, culminando com a descrição da atividade tripanossomicida do cristal violeta (azul de genciana) por Nussenzweig, em 1953. Posteriormente, outros casos de transmissão hemoterápica foram descritos no país, assim como na Argentina (BERGOGLIO, 1965; PÉREZ & SEGURA, 1989), Venezuela (SALAZAR *et al*, 1962), Chile (NIDO *et al*, 1981), Bolívia (ZUNA *et al*, 1979) e, paulatinamente, em toda a América Latina. Recentemente, casos transfusionais foram reportados no Canadá (NICKERSON *et al*, 1989), Estados Unidos (CIMO *et al*, 1993; GEISELER *et al*, 1987; GRANT *et al*, 1989) e Espanha (VILLALBA *et al*, 1992), tornando evidente, assim, que a Doença de Chagas transfusional não se trata mais de um problema Latino-Americano (READ *et al*, 1994).

2. O doador de sangue infectado

Embora a maioria dos doadores tenha se infectado pela via vetorial, estudos epidemiológicos mostram que outras vias podem ser responsáveis pela contaminação de doadores, tais como: transfusões prévias, infecções congênitas ou por amamentação e, mais raramente, por manipulação laboratorial. Qualquer que seja a via, signifi-

cativo número de doadores não tem consciência da sua infecção; um estudo argentino (DAÍN, 1973) mostrou que menos do que 20% dos mesmos relatavam alguma forma de infecção ou contato com triatomíneos.

3. Prevalência de doadores infectados

Vários estudos mostram grande variação na prevalência de doadores infectados pelo *T. cruzi* nas Américas, indo de menos de 0,01% até 60% em certas cidades bolivianas. Atualmente, áreas até então consideradas isentas de risco transfusional passaram a reportar a presença de doadores infectados, como ocorre na Califórnia (EUA), onde 40% dos doadores são de origem latina (APPLEMAN *et al*, 1990), com prevalência entre 0,1 a 1,1%; adicionalmente, um estudo multicêntrico norte-americano, com mais de 7.000 doadores mostrou um índice de prevalência de 0,166% entre doadores latinos (PAN *et al*, 1992). A Tabela I mostra uma compilação dos estudos mais recentes de prevalência em vários países do continente americano, onde pelo menos 1000 doadores tinham sido estudados, ao passo que a figura 1 mostra a prevalência média entre os doadores de sangue de quase todos os países do continente americano.

Em paralelo tem-se observado uma redução contínua na prevalência de indivíduos infectados (doadores de sangue ou membros da população em geral) à medida que várias ações tenham sido implantadas. Esses mecanismos de redução progressiva podem ser divididos em 4 grupos:

- a) **Programas sanitários de erradicação de vetores** – Fazendo com que as gerações mais novas apresentem menor taxa de prevalência do que aquelas mais velhas (efeito coorte) (ZICKER *et al*, 1990). Esse fenômeno tem sido observado tanto em escolares quanto em jovens candidatos ao alistamento militar (MARZOCCHI, 1981) ou em doadores de sangue. Um estudo recente em São Paulo, (WENDEL & BIAGINI, 1995) mostrou prevalência 2,5 vezes maior ($p < 0,001$) em doadores com mais de 55 anos quando comparados àqueles com idade inferior a 26 anos (Figura 2).
- b) **Abolição de doadores remunerados** – Desde 1980 não é mais permitido o uso de remuneração aos doadores de sangue no Brasil. Esse talvez tenha sido um dos fatos importantes que contribuíram para a drástica redução da prevalência de doadores infectados nos grandes centros hemoterápicos brasileiros. Infelizmente, essa medida ainda não é adotada em todos os países da América Latina.
- c) **Adoção de doadores de repetição (altruístas)** – Em hemoterapia, podemos classificar os doadores voluntários (não-remunerados) como aqueles que doam pela primeira vez ou os que o fazem repetidamente. O primeiro grupo, em geral está doando como reposição à utilização de unidades para parente ou conhecido e apresenta altos índices de rejeição sorológica (próximos aos relatados na tabela I), pois refletem, de certo modo, a situação observada na população em geral. O segundo grupo é formado por doadores previamente selecionados, que já se submeteram a triagens clínicas e sorológicas em doações anteriores e, portanto, apre-

sentam possibilidade bem mais reduzida de infecção, podendo-se observar, em alguns centros, índices de prevalência até 10 vezes menores do que doadores que doam pela primeira vez. Dessa forma, serviços que estimulam a doação a partir de doadores de repetição, encontrarão sempre taxas de prevalência menores do que aqueles que dependem de doadores de primeira vez.

- d) **Características de desenvolvimento em áreas endêmicas** – Uma vez que áreas endêmicas – rurais, em geral – tornam-se mais desenvolvidas, observa-se naturalmente uma redução na taxa de emigração para locais não endêmicos; além disso, a fixação do homem em regiões mais desenvolvidas faz com que melhore naturalmente as características de habitação, fato que, associado a programas de erradicação do vetor, proporciona menores índices de infecção. Atualmente observa-se que há várias cidades em que o número de doadores nascidos em áreas urbanas é maior do que o usual há apenas 20 anos atrás.

4. Aspectos Clínicos do doador infectado

A probabilidade de encontrar um doador infectado durante a fase aguda da Doença de Chagas é muito remota, pela enfermidade acometer principalmente crianças e por ser sintomática. Dessa forma, os doadores infectados encontram-se, na sua grande maioria, na fase crônica da doença; os achados clínicos ligados a doadores podem ser divididos em 3 grupos:

- a) **Doença de Chagas Sorológica** – Compreendendo aqueles doadores que apenas apresentam testes sorológicos de triagem reativos, mas sem evidências de nenhum sinal ou sintoma pertinente, representando de 60 a 80% do total de doadores.
- b) **Latentes crônicos** – Este grupo é representado por doadores com alguma anomalia visceral, detectados por vários testes (Raio X, ECG, Ultra-sonografia, Tomografia Computadorizada etc.), porém sem apresentar qualquer sintomatologia, necessitando monitorização contínua realizada por equipes especializadas a fim de detectar futuras alterações.
- c) **Doadores sintomáticos** – Este grupo é raramente observado e os sintomas, quando presentes, nem sempre são persistentes ou específicos.

As manifestações clínicas mais freqüentes encontradas entre doadores infectados encontram-se na tabela II.

5. Aspectos Sócio-Econômicos

Estudos efetuados durante a década de 80 mostram que a grande maioria de doadores contaminados pertencem ao sexo masculino, com idade média de 20 a 35 anos. A pesquisa de Gontijo (1989), em Belo Horizonte, revelou que 93% dos doadores eram operários e que 87% não haviam ultrapassado o nível elementar de educação. O contato prévio com triatomíneos é relatado em 68 a 75% dos doadores, sendo que 66% atestam haver morado em casebres ou choupanas no passado. Histórico da doença em outros membros da família é

observado entre 75% e 42%, e observa-se em 40% a presença de morte súbita entre membros familiares. Apenas 4,4% desses doadores atestam haver recebido transfusões prévias no passado.

Outro estudo, mais recente, mostra que, dentre 55 doadores reativos em apenas um teste de triagem sorológica, 34% afirmam ser, ou outro membro familiar, portador da Doença de Chagas ou haver morado em choupanas infestadas por triatomíneos.

6. Transmissão por Componentes Sangüíneos

Com exceção do plasma liofilizado (AMATO NETO *et al*, 1966) e derivados sangüíneos expostos a procedimentos industriais de esterilização (albumina, gama-globulina ou fatores industriais de coagulação), todos os componentes hemoterápicos são infectantes. O *Trypanosoma cruzi* permanece viável a 4°C por 18 dias, pelo menos, ou até 250 dias se mantido à temperatura ambiente (SULLIVAN, 1994) A viabilidade do parasita está um pouco reduzida em componentes congelados, embora vários hemofílicos tratados apenas com crioprecipitado tenham sido infectados (BERGOLIO, 1984; CERISOLA *et al*, 1972; HAMERSCHLAK *et al*, 1990; NIDO *et al*, 1981) em toda a América Latina.

Em muitos locais, a transfusão de sangue é reconhecida como a segunda via em importância para a transmissão da Doença de Chagas; por outro lado, ela pode ser considerada como a principal fonte de transmissão em países industrializados (Canadá, Espanha, Estados Unidos) ou em países latino-americanos que tenham ou estejam em processo de erradicação completa do vetor (triatomíneo).

O número real de casos descritos na literatura é claramente subestimado, pois não mais de 291 casos foram recentemente publicados (SCHMUNIS, 1994; WENDEL *et al*, 1992; WENDEL, 1993). Esse fator decorre de vários aspectos como: a falta de conhecimento ou percepção da doença (especialmente observada em áreas não endêmicas e mais desenvolvidas), ausência de interesse – ou recursos limitados – em proceder a uma avaliação médica mais detalhada de um suposto caso transfusional e, finalmente, certa relutância em relatar casos bem definidos, pois podem, de certa forma, refletir a baixa qualidade transfusional do serviço hemoterápico implicado. Por outro lado, um fator positivo que tem sido recentemente observado na América Latina refere-se ao decréscimo real dos casos observados nos principais centros hemoterápicos, particularmente da Argentina, Brasil, Chile e Uruguai, cujas políticas transfusionais estão passando por grandes desenvolvimentos.

Embora o número de casos descritos no hemisfério norte seja muito baixo – três nos Estados Unidos (CIMO *et al*, 1993; GEISELER *et al*, 1987; GRANT *et al*, 1989), um no Canadá (NICKERSON *et al*, 1989) e um na Espanha (VILLALBA *et al*, 1992) – a recente e intensiva emigração para esses países faz surgir alguma preocupação. Estima-se atualmente que pelo menos 7.000.000 dos imigrantes latino-americanos estejam legalmente nos Estados Unidos (SCHMUNIS 1994), 250.000 na Europa, 150.000 no Japão e 80.000 na Austrália (WENDEL *et al*, 1992). Embora muitos deles não representem grande percentagem do total de doadores, é possível que alguns doado-

res infectados já estejam doando sangue regularmente, pois estima-se que existam pelo menos de 50.000 a 150.000 imigrantes infectados apenas nos Estados Unidos (KIRCHHOFF *et al*, 1985; KIRCHHOFF, 1993). Esses aspectos contribuem lenta e progressivamente para que a Doença de Chagas mude os seus limites geográficos naturais, colocando em risco outros países que até há poucas décadas não se deparavam com tais problemas.

7. Doença de Chagas Transfusional: Quadro Clínico

Na fase aguda da Doença de Chagas transfusional, os sinais e sintomas clínicos são praticamente idênticos aos encontrados pela transmissão por triatomíneos, exceto pela ausência do chagoma de inoculação (AMATO NETO, 1958). O período de incubação varia de 20 a 40 dias – um pouco mais prolongado do que o observado por transmissão vetorial – embora períodos bem mais curtos (8 dias) (WENDEL *et al*, 1992) ou longos (120 dias) (AMATO NETO *et al*, 1969) tenham sido descritos.

A febre é o sintoma mais freqüente, acometendo de 80 a 100% dos casos e, muitas vezes, é a única sintomatologia encontrada (AMATO NETO, 1958; BERGOGLIO, 1984; SCHMUNIS, 1994; WENDEL *et al*, 1992; WENDEL & GONZAGA, 1993). Ela costuma não responder a antibióticos e dura de 6 a 8 semanas se não for administrada terapia específica tripanomicida, sendo muitas vezes confundida com febre de origem bacteriana, especialmente em pacientes cirúrgicos. A Doença de Chagas deve ser sempre aventada em casos de febre de origem indeterminada, em particular se o paciente tiver sido transfundido em regiões remotas ou hiperendêmicas (SCHMUNIS, 1985).

A linfadenopatia e esplenomegalia são observadas também com freqüência, enquanto que palidez cutânea, edema periorbital e perimaleolar, exantemas ou hepatomegalia aparecem em menos de 50% dos casos.

Os distúrbios cardíacos (alterações eletrocardiográficas, taquicardia ou redução da fração de ejeção), com ou sem derrame pericárdico ou insuficiência cardíaca podem ser observadas, sendo em geral mais grave ou fatal nos pacientes imunossuprimidos.

O sistema nervoso central é raramente acometido, sendo a sonolência, fadiga ou tremores os sintomas mais comuns. Nos imunossuprimidos, a progressão para convulsões tônico-clônicas decorrentes de meningoencefalite está associada a um pior prognóstico.

O acometimento do sistema gastrointestinal na fase aguda é extremamente raro. Por fim, em cerca de 20% dos casos nenhum sintoma é observado (infecções assintomáticas).

Nos pacientes não tratados, a recuperação espontânea comumente leva de 6 a 8 semanas, podendo-se prolongar por até 4 meses. A partir de então, a doença segue o curso natural para a fase indeterminada ou crônica (com alterações principalmente no coração, esôfago e cólon). As manifestações crônicas da Doença de Chagas serão discutidas mais detalhadamente nos capítulos pertinentes.

8. Fatores de Risco e Probabilidade de Infecção

A probabilidade de infecção por componentes sangüíneos depende de vários fatores como: o volume de sangue transfundido, a presença de parasitemia no momento da doação e o estado imune do receptor. Além disso, a possibilidade de infecção é altamente dependente da execução ou não de testes de triagens no sangue doado.

Componentes não triados – Em 1972, Cerisola e cols. (1972) relataram que o risco da Doença de Chagas transfusional poderia ser estimada a partir da distribuição binomial de Newton – $P = 1 - (1 - f)^n$ – onde f equivale à prevalência de doadores infectados na população e n corresponde ao número de unidades transfundidas no receptor. Todavia, a fórmula inicial não se ateu à probabilidade de que a infectividade de apenas uma unidade contaminada não é de 100%, mas variando de 12 a 25% em estudos chilenos e brasileiros (COURA *et al*, 1966; ROSENSTEIN *et al*, 1969) (embora índices elevados – 47,6% – tenham sido descritos em zonas hiperendêmicas na Bolívia – ZUNA *et al*, 1985). Dessa forma, parece ser mais prudente adicionar um fator “ k ” à fórmula original de Cerisola, concernente à infectividade de um produto infectado. Por outro lado, estudos relacionados à AIDS introduziram, na última década, novo conceito epidemiológico-transfusional, o qual se relaciona à taxa de sobrevivência (SR) dos receptores após um a dois anos da transfusão, estimada em 50% e 40%, respectivamente. Dessa forma, é altamente provável que o risco final estimado para a Doença de Chagas transfusional possa então ser calculado a partir da fórmula final: $P = 1 - (1 - f)^n \times k \times SR$.

Componentes triados sorologicamente – Atualmente há vários testes de triagem para a detecção de anticorpos anti-*T.cruzi* (ver capítulo 7 deste Livro). Embora um estudo efetuado no Centro-Oeste brasileiro (ANDRADE *et al*, 1992) tenha demonstrado que, apesar de testes sorológicos, a transmissão ainda seja possível, porquanto 12 em 1.513 (0,79%) amostras analisadas tenham apresentado resultados falso-negativos, se os testes forem elaborados adequadamente, o risco residual da transmissão será muito baixo. As chances tornam-se ainda menores quando dois procedimentos distintos são executados, estratégia requerida tanto pela Organização Mundial da Saúde como pela Organização Pan-Americana de Saúde (CURA & WENDEL, 1994) ou pelo Ministério da Saúde do Brasil. Utilizando-se dois testes sorológicos, estima-se a sensibilidade da triagem em torno de 99,7% (TAKEI, 1982).

Baseando-se na fórmula previamente elaborada e com sensibilidade aproximada de 99,7% para os testes de triagem, numa população de doadores com prevalência média de 1,0% de infecção pelo *T.cruzi*, pode-se calcular que o risco esperado de observar um caso agudo de Doença de Chagas transfusional (até 2 a 4 meses após a transfusão) está ao redor de 1:200.000 unidades. Embora estimativas oficiais do Ministério da Saúde no início da década apresentassem cifras de 4.500.000 transfusões anuais (BRASIL, 1993), é bem provável, por dados mais recentes, que não mais de 2.500.000 unidades sejam coletadas no país e que, portanto, o risco teórico de transmissão transfusional, caso **todas as unidades** sejam apropriadamente transfundidas, estaria em torno de 10 a 15 casos anuais. Naturalmente, a taxa de sobrevivência (SR) também deve ser aplicada ao seguir-se prospectivamente os receptores por longos períodos.

Apesar de serem teóricas essas estimativas, e de nenhum estudo epidemiológico prospectivo ter ainda confirmado (ou rejeitado) semelhantes dados, outros estudos mais limitados têm tentado fortalecer as hipóteses iniciais. A análise de um painel selecionado de 192 soros (WENDEL *et al*, 1992), derivado de um total de 105.536 doações testadas por imunofluorescência indireta (IF), hemaglutinação passiva reversa (HA) e ELISA, e subseqüentemente avaliado por teste Western blot (WENDEL *et al*, 1992), chegou à conclusão final de que o risco de transfundir uma unidade infectada e previamente triada como negativa apenas pela IF seria de 0,00096% (95% IC = 0,0017% e 0,00024%) ou 1:104.000 unidades (95% IC = 1:60.000 a 1:416.000 unidades). Por outro lado, ao usar-se a HA, o risco calculado foi de 0,08% (95% IC = 0,25% e 0,085%) ou 1:1250 unidades (95% IC = 1:400 a 1: 1.170 unidades). Finalmente, se ambos os métodos fossem simultaneamente empregados, o risco final seria de 0,00074% (95% IC = 0,0014% e 0,00015%) ou 1: 135.000 unidades (95% IC = 1: 71.000 a 1: 666.000 unidades). Outro estudo prospectivo (NUKUI *et al*, 1992), que seguiu 627 receptores cronicamente transfundidos apenas com componentes triados por 2 metodologias sorológicas não evidenciou nenhum caso infectado pelo *T.cruzi*.

Por outro lado, sabe-se que a cobertura sorológica para *T.cruzi* ainda não atingiu 100% de todo o território nacional. Mesmo no Estado de São Paulo, em 1990, a triagem sorológica era de 95,3%, fazendo com que uma situação intermediária entre os cálculos acima apresentados, porém mais próxima do real, possa ocorrer. Dessa forma, recentemente Amato Neto (AMATO NETO, 1969) calculou que o número anual de doadores no Brasil com testes sorológicos reativos para *T.cruzi* seria de 55.000 e que cerca de 11.00 deles não seriam triados no país, estimando que entre 1.500 a 3.000 receptores poderiam adquirir anualmente a doença de Chagas transfusional. Deve-se ressaltar que esses cálculos só seriam válidos para regiões com hemoterapia mais primitiva e não cumpridora das normas preconizadas pelo Ministério da Saúde, ocorrendo em regiões menos desenvolvidas do país. De qualquer maneira, essas estimativas estão decrescendo, e espera-se muito em breve que a doença de Chagas transfusional venha a ser extremamente rara no país.

9. Métodos de Prevenção

A prevenção da Doença de Chagas transfusional pode ser obtida mediante três diferentes estratégias (WENDEL, 1993):

- **Anamnese e questionário aos doadores** – Doadores remunerados não são mais aceitos no Brasil, embora ainda sejam observados em alguns países da América Latina (especialmente na Bolívia). No início da década de 80, a simples substituição de doações remuneradas por voluntárias acarretou um decréscimo de 70% de doadores infectados. Em regiões endêmicas, questionários específicos são aplicados, rejeitando-se aqueles doadores que alegam já terem sido picados pelo barbeiro, que moraram em choupanas infestadas pelo triatomíneo ou com testes sorológicos prévios positivos.
- **Testes sorológicos** – Vários métodos são disponíveis para a triagem sorológica. A fixação de complemento está sendo gradualmente substituída pela HA, IF ou ELI-

SA, embora nenhum método possa ser considerado como 100% sensível. Por outro lado, resultados falso-positivos também são relatados, na ordem de 0,1 a 4,0% para HA e ELISA e até 30% para IF (CARVALHO *et al*, 1993; WENDEL *et al*, 1993).

A possibilidade de outros marcadores sorológicos atualmente em uso em Bancos de Sangue (por ex.: HBsAg, HCV, HIV, HTLV I/II, Anti-HBc, ALT ou Sífilis) podem vir a ser usados como teste indireto para *T.cruzi* foi recentemente avaliado em 26.365 doadores brasileiros (WENDEL & BIAGINI, 1995) Uma pequena associação foi observada apenas entre Sífilis em doadores do sexo feminino, contudo, o pequeno número de casos (n = 4) impediu os autores de afirmar que haveria boa associação entre esses marcadores, pois o mesmo efeito não foi observado em doadores do sexo masculino ou quando toda a população estudada foi avaliada conjuntamente.

- **Quimioprofilaxia** – Embora mais de 1.000 compostos já tenham sido testados (ver em 65), apenas o Cristal Violeta (Violeta de Genciana) é o único agente “*in vivo*” realmente reconhecido como eficaz. O cristal violeta é um corante fenilmetânico que elimina totalmente a viabilidade do *T.cruzi* em 24 horas de exposição numa concentração de 1:4000 ou 200g/ml. A potencialização com luz e ácido ascórbico reduz tanto o tempo de exposição (20 minutos) quanto a concentração final (1: 16.000) com a mesma eficácia (DOCAMPO, 1988; RAMIREZ *et al*, 1995). Alguns efeitos moderados sobre os eritrócitos (Rouleaux) são observados, mas sem alteração sobre a hemoglobina, pO₂, pCO₂, pH, Na⁺ e K⁺. Quanto aos controles, os níveis de ATP e 2,3 DPG estão levemente modificados, mas sem diferenças estatisticamente significativas. A principal alteração do Cristal Violeta ocorre sobre as plaquetas, talvez por ação direta sobre o metabolismo do cálcio em mitocôndrias (DOCAMPO *et al*, 1993). Finalmente, uma leve coloração purpúrica é observada nos receptores por cerca de 24 horas após a transfusão, mas que não deve ser considerada como obstáculo no seu uso em áreas endêmicas e remotas, particularmente quando serviços hemoterápicos bem organizados não sejam disponíveis.

Tabela I

Soroprevalência entre doadores de sangue para anticorpos anti-T.cruzi em vários países da América. Os dados referem-se a testes de triagens

(IFI, HA, FC, AD ou ELISA) e uma percentagem de resultados falso-positivos não pode ser descartada, pois inexistem dados sobre a aplicação de métodos confirmatórios a essas amostragens de doadores (ver texto). Modificado de Schmunis e Wendel.

PAÍS	Nº DE DOAÇÕES	% POSITIVOS	REF.	OBSERVAÇÕES
Argentina	194.752	6,7	Rosenstein, 1993	
Bolívia	1.298	25,0	Carrasco, 1990	
Brasil	835.764	0,44	Brasil, 1993	
Minas Gerais	62.559	0,14	Brener, 1993	
São Paulo	105.506	1,97	Wendel, 1992	
São Paulo	27.709	0,92	Wendel & Biacini, 1995	
Chile	17.233	2,58	Schmunis, 1991	
Colômbia	1.716	1,5	Schmunis, 1994	
Equador	7.920	0,15	Schmunis, 1994	
	11.878	0,33	Schmunis, 1994	
Paraquai	1.000	6,8	Schmunis, 1994	
Peru	1.481	2,9	Guevara et al. 1994	
Uruguai	80.465	0,97	Franca, 1986	
Venezuela	529.883	4,0	Mækkelt, 1973	
	1.782.014	1,20	Ache, 1993	
Estados Unidos	7.835	0,16	Pan et al. 1992	doadores hispânicos
	5.474	0,0	Pan et al. 1992	doadores não hispânico
	2.405	0,04	Kerndt et al. 1991	

Tabela II

Manifestações clínicas e eletrocardiográficas observadas entre doadores de sangue com testes sorológicos para anticorpos anti-Trypanosoma cruzi.

NR = Não Relatado

Manifestações cardíacas					
Autor	Doadores (N)	Alterações Eletrocardiográficas	Sintomas Clínicos		
			Cardíacos	Esfágicos	Cólon
Cunha et al, 1987	251	35,7 %	16,3 %	8,45 %	12,35 %
Dain, 1973	330	16,7 %	20,1 %	8,51 %	NR
Gontijo, 1989	291	NR	38 %	18 %	18 %

Figura 1

Prevalências estimadas entre doadores de sangue de 16 países diferentes do continente Americano, baseadas em dados da tabela I e considerando-se o país por completo, embora diferenças regionais possam ser observadas. Os países estão ilustrados de acordo com a prevalência estimada como:

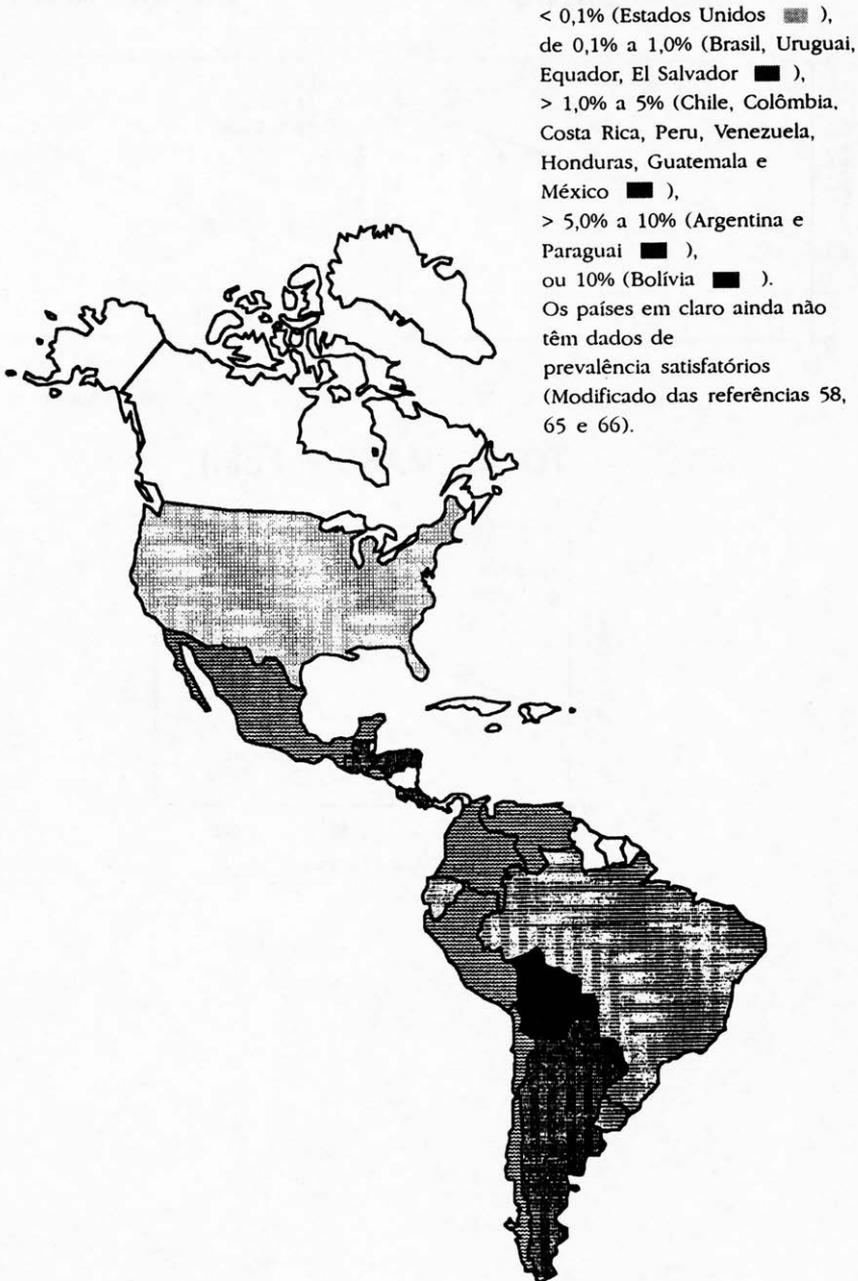
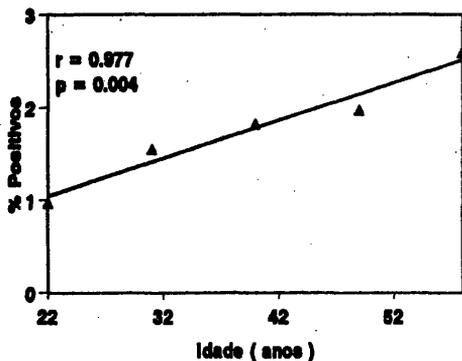


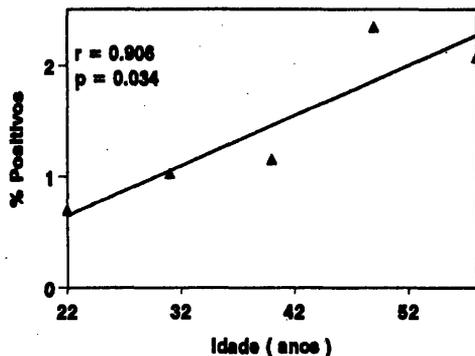
Figura 2

Correlação entre a presença de anticorpos Anti-T.cruzi e idade entre doadores de sangue (masculino, feminino ou total).

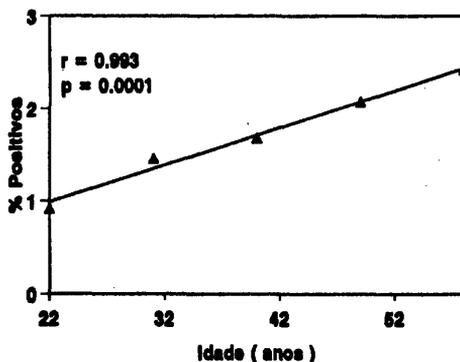
MASCULINOS



FEMININOS



TOTAL (MASC + FEM)



Referências Bibliográficas

- ACHÉ, A.; 1993. Prevalencia de infección humana por *Trypanosoma cruzi* en bancos de sangre en Venezuela. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 35: 443-448.
- AMATO NETO, V.; 1958. *Contribuição ao conhecimento da forma aguda da Doença de Chagas* – Tese: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- AMATO NETO, V.; 1993. Conduta frente ao doador chagásico. *Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical*; 79 (Suppl II): 86-87.
- AMATO NETO, V.; LEONHARDT, H.; SOUZA, H.B.W.T.; 1966. Liofilização do plasma: Medida capaz de evitar a transmissão da Doença de Chagas em Bancos de Sangue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 122-124.
- AMATO NETO, V.; DIAS, A.F.; 1969. Comentários sobre caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue e longo período de incubação. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 3: 273-275.
- ANDRADE, A.L.S.S.; MARTELLI, C.M.T.; LUQUETTI, A.O.; OLIVEIRA, O.S.; SILVA, S.A.; ZICKER, F.; 1992. Serologic screening for *Trypanosoma cruzi* among blood donors in central Brazil. *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 26: 157-164.
- APPLEMAN, M.D.; SHULMAN, I.A.; SAXENA, S.; KIRCHHOFF, L.V.; 1990. *Trypanosoma cruzi* infection among blood donors in Los Angeles, California. Book of Abstracts ISBT & AABB, Los Angeles, California, pg. 189.
- BACIGALUPO, J.; 1945. Enfermedad de Chagas y transfusión sanguínea – *El Día Médico*, 20: 425.
- Battaglia, A.; 1949. Enfermedades infecciosas transmissibles por la hemoterapia – *El Dia Médico*, 28: 1086-1091.
- BERGOGLIO, R.M.; 1965. Enfermedad de Chagas Post-Transfusional. *Revista Medica de Cordoba*, 53: 266-271.
- BERGOGLIO, R.M.; 1984. Enfermedad de Chagas Post-Transfusional. Experiência clínica de 48 casos. *Prensa Medica Argentina*, 71: 49-52.
- Brasil – Ministério da Saúde, 1993. Sangue – *Boletim Epidemiológico*, Ano I Nº 3, Semana 01 a 39/93.
- BRENER, S.; 1993. O controle das doenças passíveis de transmissão através da transfusão de sangue. O papel da fundação Hemominas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26 (Suppl II): 72-73.
- CARRASCO, R.; MIGUEZ, H.; CAMACHO, C.; ECHALAR, L.; ROVOLLO, S.; AMPUERO, T.; DEDET, J.P.; 1990. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood banks of seven departments of Bolivia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85: 69-73.
- CARVALHO, M.R.; KRIEGER, M.A.; ALMEIDA, E.; OELEMANN, W.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; FERREIRA, A.W.; PEREIRA, J.B.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.F.; GOLDENBERG, S.; 1993. Chagas' disease diagnosis: evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion*, 33: 830-834.

- CERISOLA, J.A.; RABINOVICH, A.; ALVAREZ, M.; DI CORLEHO, C.A.; PRUNEDA, J.; 1972. Enfermedad de Chagas y la transfusión de sangre. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 63: 203-221.
- CHAGAS, C.; 1909. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um *Trypanosoma* (*Trypanosoma cruzi*): Nota prévia. *Brasil Médico*, 23: 161.
- CHAGAS, C.; 1909. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n.s.p., agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1:159-218.
- CIMO, P.L.; LUPER, W.E.; SCOUROS, M.A.; 1993. Transfusion-associated Chagas' disease in Texas: Report of a case. *Texas Medical*, 89: 48-50.
- COURA, J.R.; NOGUEIRA, E.S.; SILVA, J.R.; 1966. Índices de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue de doadores na fase crônica da doença. *O Hospital*, 69: 115-122.
- CUNHA, T.C.; SOUTO, P.E.; BONINI, N.; DALCIN, R.M.P.; LONDERO, M.A.S.; BARBA, D.M.D.; 1987. Megaesofago, megacolon e alterações eletrocardiográficas em candidatos a doadores de sangue com reações sorológicas positivas para Doença de Chagas, no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Revista Goiana de Medicina*, 33: 17-24.
- CURA, E.; WENDEL, S.(eds), 1994. Manual de Procedimientos de Control de Calidad para los Laboratorios de Serología de los Bancos de Sangre.PAHO/HPC/HPT/94.21, Washington D.C. USA.
- DAÍN, A.L.; 1973. Enfermedad de Chagas: Aspectos Epidemiológicos, clínicos y electrocardiográficos en 330 donadores de sangre con serología positiva. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 31: 227-235.
- DIAS, E.; 1945. *Um ensaio de profilaxia de moléstia de Chagas*. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro.
- DIAS, J.C.P.; BRENER, S.; 1984. Chagas' disease and blood transfusion. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: 139-147.
- DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J.; CRUZ, F.; 1988. Enhancement of the cytotoxicity of crystal violet against *Trypanosoma cruzi* in the blood by ascorbate. *Molecular Biochemistry & Parasitology*, 27: 241-248.
- DOCAMPO, R.; GADELHA, F.R.; MORENO, S.N.J.; BENAÏM, G.; HOFFMAN, M.E.; VERCASI, A.E.; 1993. Disruption of Ca²⁺ homeostasis in *Trypanosoma cruzi* by crystal violet. *Journal of European Microbiology*, 40: 311-316.
- FÁRIA, P.; 1951. Sífilis, Maleita, Doença de Chagas e Transfusão. *Folia Clínica et Biológica*, 17: 113-117.
- FRANCA, M.E.; 1986. Chagas' disease in Uruguay in the last twenty-years. *Revista Médica de Uruguay*, 2: 125-131.
- FREITAS, J.L.P.; AMATO, V.; SONNTAG, R.; BIANCALANA, A.; NUSSENZWEIG, V.; BARRETO, J.G.; 1952. Primeiras verificações de transmissão acidental da moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. *Revista Paulista de Medicina*, 40: 36-40.
- GEISELER, P.J.; ITO, J.I.; TEGTEMEIER, B.R.; KERNDT, P.R.; KRANCE, R.; 1987. Fulminant Chagas' disease in bone marrow transplantation. 27th Intersc Conf on Antimicro Agents and Chemoter. Washington, *American Society for Microbiology* (Abstract): 418.

- GONTIJO, E.C.D.; 1989. Doença de Chagas Transfusional na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínico-epidemiológicos e a questão institucional. Tese. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 179 p.
- GRANT, I.; GOLD, J.W.H.; WITTNEE, M.; TANOWITZ, M.B.; NATHAN, C.; MAYER, K.; et. al.; 1989. Transfusion – associated acute Chagas' disease acquired in the United States – *Annals of Intern Medicine*, 111: 849-851.
- GUEVARA, L.; TORRES, M.; PÉREZ, R.; MONTES, D.; RAMOS, J.; PAREDES, A.; et. al.; 1994. Serology of Chagas disease in potential blood donors from peruvian endemic regions of the disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 89(Suppl I): 160, Abstract IM-064.
- HAMERSCHLAK, N.; MONTEZUMA, M.P.; SOUZA, A.M.; CARVALHO, M.B.; CAVAGNOLI, K.; et. al.; 1990. Marcadores de doenças infecciosas por transfusões em portadores de coagulopatias hereditárias. Resumo T44. XIX Congresso Brasileiro de Hematologia. *Bol SBHH*, 12: 25.
- KERNDT, P.R.; WASKIN, H.A.; KIRCHHOFF, L.V.; STEURER, F.; WATERMAN, S.H.; NELSON, J.M.; GELLERT, G.A.; SHULMAN, I.A.; 1991. Prevalence of antibody to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion*, 31: 814-818.
- KIRCHHOFF, L.V.; NEVA, F.A.; 1985. Chagas' disease in Latin American immigrants. *Journal of American Medical Association*, 254: 3058-3060.
- KIRCHHOFF, L.V.; 1993. American trypanosomiasis (Chagas disease) – A tropical disease now in the United States. *New England Journal of Medicine*, 329: 639-644.
- LORCA, M.; LORCA, J.; CHILD, R.; ATIAS, A.; CONALES, M.; et. al.; 1988. Prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes politransfundidos. *Revista Médica de Chile*, 116: 112-116.
- MAEKELT, G.A.; 1973. Aspectos seroepidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitología Médica*, 5: 95-105.
- MARZOCHI, M.C.; 1981. Doença de Chagas como um problema urbano. *Cadernos Saúde Pública*, 2: 7-12.
- MAZZA, S.; MONTANA, A.; BENITEZ, C.; JUZIN, E.; 1936. Transmisión de "*Schizotrypanum cruzi*" al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *Publ. MEPPRA*, 28: 41-46.
- NICKERSON, P.; ORR, P.; SCHOEDER, M.C.; SEKLA, L.; JOHNSON, J.; 1989. Transfusion associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non endemic area. *Annals of Intern Medicine*, 111: 851-853.
- NIDO, C.N.; ACUÑA, J.C.; SEPULVEDA, B.S.; MARTINEZ, T.M.S.A.J.; 1981. Enfermedad de Chagas pós-transfusional. *Revista Chilena de Pediatría*, 52: 318-322.
- NUKUI, Y.; KUTNER, J.M.; ROBERTI, M.R.F.; SAÉZ-ALQUÉZAR, A.; CORREA, N.S.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.A.F.; 1992. Prevalence of Chagas disease in multitransfused patients. *Transfusion*, 32: Suppl, Abstract S160: 42S..
- NUSSENZWEIG, V.; SONNTAG, R.; BIANCALANA, A.; FREITAS, J.L.P.; AMATO NETO, V.; et al.; 1953. Ação da Violeta de Genciana sobre o *T.cruzi* in vitro: sua importância na esterilização do sangue destinado à transfusão. *Revista Paulista de Medicina*, 42: 57-58.
- NUSSENZWEIG, V.; SONNTAG, R.; BIANCALANA, A.; FREITAS, J.L.P.; AMATO NETO, V. et al.; 1953. Ação de corantes tri-fenil-metânicos sobre o *Trypanosoma cruzi* "in vitro". Emprego da Violeta de Genciana na profilaxia da transmissão da Moléstia de Chagas por transfusão de sangue. *O Hospital*, 44: 731-744.

- PAN, A.A.; BRASHEAR, J.; SCHUR, J.D.; WINKLER, M.A.; HALL, H.; SHIH, J.; DECKER, R.; 1992. Prevalence study and confirmation of seropositive antibodies to *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in Hispanic and Non-Hispanic blood donors in the United States. *Revista Paulista de Medicina*, 110(5): (suppl.) Abstract TTD-18.
- PELLEGRINO, J.; 1949. Transmissão da doença de Chagas pela transfusão de sangue. Primeiras comprovações sorológicas em doadores e candidatos a doadores de sangue. *Revista Brasileira de Medicina*, 6: 297-301.
- PÉREZ, A.; SEGURA, E.L.; 1989. Blood transfusion and transmission of Chagas' infection in Argentina. *Revista Argentina de Transfusión*, 15: 127-132.
- RAMIREZ, L.E., LAGES-SILVA, E; PIANETTI, G.M.; REBELO, R.M.C.; BORDIN, J.O.; SOUZA, H.M.; 1995. Prevention of transfusion – associated Chagas'disease by sterilization of *T.cruzi* – infected blood with gentian violet, ascorbic acid and light. *Transfusion*, 35, 226-30.
- READ, E.J.; LEIBY, D.A.; DODD, R.Y.; 1994. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) in blood donors with and without risk infection. *Blood*, 84 (Suppl 1): Abstract 1853.
- ROHWEDDER, R.W.; 1969. Infección chagásica en doadores de sangre y las probabilidades de transmitirla por medio de la transfusión. *Boletín Chileno de Parasitología*, 24: 88-93.
- ROSENSTEIN CAMPANINI, A.; BLANCO, S.; ALVAREZ, M.; DE RISSIO, A.M.; LANSETTI, J.C.; SEGURA, E.L.; 1993. Transmisión del *Trypanosoma cruzi* por transfusión de sangre. In: Madoery R.M.; Madoery, C.; Camera, M.I.; eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Simposio satélite, Córdoba, Nov 1992. Congreso Nacional de Medicina; 237-241.
- SALAZAR, J.; ARENDS, T.; MAEKELT, G.A., 1962 – Comprobación en Venezuela de la transmisión del *Schizotrypanum cruzi* por transfusion de sangre. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitología Médica*, 4: 355-363,1962.
- Schlemper Jr, B.R.; 1978. Estudos experimentais de quimioprofilaxia de transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea. *Revista de Patologia Tropical*, 7: 55-111.
- SCHMUÑIS, G.A.; 1985. Chagas' disease and blood transfusion – *Program of Clinical Biologic Research*, 182: 127-145.
- SCHMUÑIS, G.A.; 1991. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion*, 31: 547-557.
- SCHMUNIS, G.A.; 1994. American Trypanosomiasis as a Public Health Problem, in PAHO: Chagas' disease and the Nervous System – *Scientific Publication*, No. 547, pg. 3-29, Washington DC, USA.
- SOUZA, H.M.; WANDERLEY, D.M.V.; BRENER, S.; NASCIMENTO, R.D.; ANTUNES, C.M.F.; DIAS, J.C.P.; 1994. Hemoterapia e doença de Chagas transfusional no Brasil. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 116: 406-418.
- SULLIVAN, T.S.; 1944. Viability of *Trypanosoma cruzi* in citrated blood stored at room temperature. *Journal of Parasitology*, 30: 200.
- TAKEI, K.; 1982. *Estudo da eficiência relativa dos diferentes testes sorológicos utilizados no diagnóstico da doença de Chagas. Resultados observados na análise de 10.181 soros; doctoral thesis.* São Paulo Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 1982.
- TALICE, R.V.; 1947. *Curso de Hemoterapia*. Montevideo.

- VILLALBA, R.; FORNÉS, G.; ALVARES, M.A.; ROMÃO, J.; RUBIO, V.; FERNÁNDEZ, M.; GARCIA, J.M.; VIÑALS, M.; TORRES A.; 1992. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. *Clinical & Infectious Diseases*, 14: 594-95.
- WENDEL, S.; BRENER, Z.; CAMARGO, M.; RASSI, A. (eds.); 1992. Chagas disease (American Trypanosomiasis): *its impact on transfusion and clinical medicine*. ISBT, Brasil '92, SBHH.
- WENDEL, S.; GONZAGA, A.L.; 1993. Chagas' disease and blood transfusion: a new world problem? *Vox Sang*, 64: 1-12.
- WENDEL, S.; NEITZERT, E.; LOPESV.H.G.; BATEMARCHI, M.V.; 1992. Evaluation of different screening tests for *T.cruzi* antibodies and correlation with immunoblotting technique. *Revista Paulista de Medicina*, 110: Abstract TTD17.
- WENDEL, S.; SIQUEIRA, R.V.; LOPES, V.H.G.; BATEMARCHI, M.V.; NEITZERT, E.; ANTUNES, M.F.; MEJIAS, S.; 1992. Assessing the performance of *Trypanosoma cruzi* antibody detection currently in use in Brazilian blood centres: a few answers from a large prevalence study. *Revista Paulista de Medicina*, 110(5) Abstract TTD 16.
- WENDEL, S.; LOPES, V.H.G.; BATEMARCHI, M.V.; TAKAOKA, D.T.; NEITZERT, E.; 1993. High levels of false positive reaction for *Trypanosoma cruzi* antibodies tests used for blood donors screening. *Transfusion*, 33(suppl.) Abstract S155: 41S.
- WENDEL, S.; 1993. Chagas disease: an old entity in new places (Editorial). *International Journal Art Organs*, 16:117-119.
- WENDEL, S.; 1993. Blood Banking preventive approaches for Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 88 (suppl.): 59-60.
- WENDEL, S.; BIAGINI, S.; 1995. Absence of serological surrogate markers for *Trypanosoma cruzi*-infected blood donors. *Vox Sang*, 69: 44-49.
- World Health Organization, 1975. Parasite antigens. *Bulletin of WHO* 52: 237-249.
- World Health Organization (WHO) report, 1982. *Newsletter*, 18: 7.
- ZICKER, F.; MARTELLI, C.M.T.; ANDRADE, A.L.S.S.; SILVA, S.A.; 1990. Trends of *T.cruzi* infection based on data from blood bank screening. *Revevista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 39: 132-137.
- ZUNA, H.; RECACOECHEA, M.; BERMUDEZ, H.; ROMERO, A.; CASTEDO, J.; 1979. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía transfusional en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. *Boletín Informativo del CENETROP*, 5: 49-56.
- ZUNA, H.; LA FUENTE, C.; VALDEZ, E.; RECACOECHEA, M.; FRANCO, J.L.; *et al.*; 1985. Estudio prospectivo de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* por vía sangüínea, en Bolivia. *Annales de la Société Belge. Med. Trop.*, 65: Suppl 1: 107-113.

DOENÇA DE CHAGAS TRANSFUSIONAL: MEDIDAS DE CONTROLE

Helio Moraes de Souza

Luiz Eduardo Ramirez

José Orlando Bordin

SUMÁRIO: 1. Introdução. 2. Triagem Clínica. 3. Triagem Sorológica. 4. Quimioprofilaxia. 5. Outras medidas alternativas. 5.1. Resfriamento do Sangue e Componentes. 5.2. Liofilização do Plasma. 5.3. Irradiação. 5.4. Filtração do Sangue.

1. Histórico

A transmissão da doença de Chagas (DC) pela transfusão de sangue, sugerida por Mazza *et al* (1936) e confirmada por Freitas *et al* (1952), vem assumindo nos últimos anos crescente importância, em especial nos centros urbanos de regiões onde se conseguiu o controle dos triatomíneos, vetores naturais do *Trypanosoma cruzi*. Em países nos quais as medidas profiláticas de combate à transmissão natural da infecção se mostraram realmente eficazes, como o Brasil, o aparecimento de novos casos humanos da doença tem como principal mecanismo a transfusão de sangue (Dias, 1992).

O principal fator envolvido na disseminação desta forma de transmissão da DC é a chamada "urbanização da doença". Estima-se que, nos dias atuais, 60% dos 16 a 18 milhões de portadores da infecção chagásica migraram da área rural para os maiores centros urbanos de regiões e/ou países endêmicos e não endêmicos (Schmuñis, 1991; Moncayo, 1992). Como a maioria destes indivíduos são portadores da forma indeterminada e/ou assintomática da doença, eles são potenciais doadores e podem comprometer o suprimento de sangue das comunidades em que vivem (Schmuñis, 1991. Kirchhoff, 1993).

A prevalência de infecção pelo *T. cruzi* em doadores de sangue na América Latina está próxima de 3%, variando de 0,05% em Machala, Equador a 62% em Santa Cruz, Bolívia. (Schmuñis, 1991; Moraes-Souza *et al*, 1994).

Nos Estados Unidos (USA), onde atualmente vivem cerca de 100.000 imigrantes chagásicos, Kerndt *et al* (1991) observaram em um banco de sangue que 11, dentre 988 doadores voluntários, apresentaram sorologia positiva para *T. cruzi* (1,1%) e dois casos de doença de Chagas transfusional foram relatados naquele país (Geiseler *et al*, 1987; Grant, 1989). Também no Canadá (Nickerson *et al*, 1989) e na Espanha (Vilalba *et al* 1992) têm sido relatados casos de D.C. relacionados à transfusão de sangue.

No sentido de controlar a doença de Chagas associada à transfusão de sangue (DC-AT), diversas políticas vêm sendo incrementadas em diferentes regiões do continente americano.

O sistema oficial de sangue e hemoderivados do Brasil, implantado a partir de 1980 e que já conta com aproximadamente três centenas de unidades instaladas em todos os estados da federação, foi responsável por 30% das 4.695.000 transfusões estimadas para o ano de 1991 e por 1.038.174 daquelas realizadas em 1993. Apesar do sensível sucesso do programa em uma década, não se registrou aumento da cobertura nesses dois últimos anos (COSAH, 1993).

Criada pelos Ministros da Saúde dos países do Cone Sul em julho de 1991, a Comissão Intergovernamental para a Eliminação do *Triatoma infestans* e a Interrupção da Tripanossomíase Americana Transfusional vem desenvolvendo grande esforço para mudar o quadro da hemoterapia nos países signatários (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai). As conclusões da 3ª reunião desta Comissão, realizada em março de 1994 em Montevidéu (Uruguai), são de que os avanços foram notáveis. Entretanto, registraram o fato de que o Chile não conta ainda com dispositivos legais para controle da atividade hemoterápica; de que o Paraguai, apesar de dispor de tais dispositivos, tem baixa cobertura sorológica dos seus doadores e de as ações de controle são ainda incipientes que na Bolívia (OPS, 1994).

No que diz respeito a esta séria endemia – considerando a situação ainda preocupante dos países do Cone Sul, mesmo nos mais avançados quanto às medidas de controle da doença de Chagas transfusional –, as estimativas da PHAO (Pan American Health Organization) são de que 90 milhões de indivíduos estão sob risco de contrair a infecção nos dezoito países latino-americanos endêmicos, e ainda, tendo em vista os grandes contingentes de migrantes para países do primeiro mundo, fica fácil concluir que a DC-AT continua sendo um grave e universal problema, com milhares de indivíduos sendo infectados anualmente através da via transfusional (Schmuñis, 1991; Appleman *et al*, 1993).

Para prevenir a DC-AT merecem destaque: triagem clínica e sorológica dos doadores e inativação do *T. cruzi* no sangue coletado.

2. Triagem Clínica

A triagem clínica do doador de sangue, com vistas à exclusão de portadores de infecção chagásica, deve merecer abordagens diferentes conforme se trate de país endêmico ou não endêmico.

Considerando a extensão da endemia, a triagem clínica dos doadores nos países endêmicos pode comprometer seriamente, ou mesmo inviabilizar, a atividade hemoterápica em muitas regiões. A conduta mais adotada consiste na exclusão do indivíduo que informa ser chagásico ou ter sido picado pelo triatomíneo (barbeiro ou chupança). Portanto, o controle da doença de Chagas transfusional na América Latina deve ser centrado na triagem sorológica dos doadores e/ou na esterilização do sangue a ser transfundido.

Nos países não endêmicos que recebem grande número de imigrantes, o controle da DC transfusional deve merecer outro enfoque. Estima-se que 2 milhões de latino-americanos vivem hoje nos Estados Unidos, 300.000 na Europa, 150.000 no Japão e 80.000 na Austrália (Schmuñis, 1991; Nakabaiashi, 1989). Kirchoff (1992) acredita que, nos Estados Unidos, entre 100.000 e 150.000 dos imigrantes da América

Latina sejam chagásicos. Nestes países, em especial nos USA, a simples exclusão de doadores provenientes de países endêmicos pode não só comprometer o suprimento de sangue, como também criar sérios problemas de discriminação de minorias. Por outro lado, a inexistência de teste sorológico 100% sensível e específico cria o risco de determinar em países não endêmicos e, portanto, com baixa prevalência de indivíduos infectados, um significativo número de reações falso-positivas, resultando em valor preditivo positivo extremamente alto e na identificação de indivíduos sadios como se fossem chagásicos. Acresce ainda o fato de que os Estados Unidos, há apenas pouco tempo, conta com um teste sorológico para doença de Chagas aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA).

Uma medida alternativa para reduzir o risco de transmissão da DC-AT em regiões não endêmicas – a exemplo da que foi empregada para prevenção da malária transfusional – é a triagem epidemiológica dos doadores. Através da aplicação de um questionário baseado nos critérios de elegibilidade da Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB), FDA e do Estado da Califórnia, Appleman *et al* (1993) desenvolveram um estudo no qual foram inventariados 3.492 candidatos a doadores. Nesta pesquisa procurou-se identificar e excluir candidatos provenientes de zonas endêmicas com dados epidemiológicos positivos para infecção chagásica, sendo que quarenta e cinco de 72 indivíduos considerados de risco foram avaliados sorologicamente e dois (2.8%) apresentaram sorologia positiva.

Aqueles autores concluíram que o emprego do questionário foi eficiente para selecionar indivíduos considerados de alto risco para infecção chagásica e que sua exclusão reduzia de modo sensível a probabilidade da DC transfusional, sem contudo comprometer o suprimento de sangue. Entretanto, o desenvolvimento e/ou a implementação de um teste sorológico automatizado e com altas sensibilidade e especificidade continua sendo preconizado. Prossegue, porém, a discussão acerca de esta sorologia dever ser realizada em todo sangue coletado ou apenas no de doadores provenientes de países endêmicos (Dodd, 1995).

3. Triagem Sorológica

O diagnóstico da fase crônica da doença de Chagas pode ser feito pelos dados clínicos e epidemiológicos, associados à identificação do parasita (xenodiagnóstico, hemocultura e inoculação em camundongos) e/ou através de testes sorológicos.

O diagnóstico parasitológico apresenta baixa eficácia na fase crônica (em particular, no que diz respeito à triagem do doador de sangue) devido à escassez do parasita na corrente sangüínea com, conseqüentemente, menor sensibilidade dos métodos utilizados e, ainda, a demora na obtenção dos resultados. Por tal motivo, a exclusão de indivíduos infectados pelo *T.cruzi* pelos serviços de hemoterapia deve ser orientada pela história epidemiológica de uma provável exposição, pelos achados clínicos e pelos resultados dos testes sorológicos.

Apenas seis países da América Latina promulgaram leis que tornam obrigatório o uso do teste sorológico nos bancos de sangue para detectar o *T.cruzi* entre os doadores: Argentina, Brasil, Honduras, Uruguai, Venezuela e, muito recentemente, a Bolívia (OPS, 1994; Dias, 1992). Entretanto, mesmo nestes países, os próprios gover-

nos não assumem com freqüência a decisão política de fazê-las cumprir ou não dispõem de condições técnicas e/ou econômicas para implementá-las.

Deve-se a Pellegrino (1949) o primeiro estudo sugerindo a triagem sorológica dos doadores de sangue para prevenir a DC-AT. Desde então, os seguintes testes foram ou têm sido empregados pelos serviços de hemoterapia para exclusão de indivíduos chagásicos: fixação do complemento (FC), látex, imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI), aglutinação direta (AD), enzyme immunoassay (EIA) e enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Mais recentemente, outras técnicas têm sido empregadas, como: radio imunoprecipitação (RIPA), imunodifusão, ELISA "dot blott", ELISA por captura, e a reação em cadeia por polimerase (PCR), em especial como exames confirmatórios.

A reação de FC, posta em prática em 1913, foi durante décadas o único teste disponível para o diagnóstico sorológico da DC. Apesar de ainda empregada por diversos serviços, as dificuldades de standardização da técnica têm contribuído para sua substituição por outras de mais fácil padronização.

Desenvolvidas nos anos de 1959 e de 1970, as reações de IFI e HAI passaram a ser, até há pouco tempo, os testes de escolha dos bancos de sangue para exclusão dos doadores chagásicos, pela alta sensibilidade e especificidade que alcançam. Um inquérito nacional, realizado no Brasil a partir de 1988, revelou que estas reações eram empregadas por, respectivamente, 67,8% e 72,2% dos 850 serviços que faziam sorologia, entre os 1532 inventariados naquele inquérito (Moraes-Souza *et al*, 1994).

O emprego da técnica de ELISA para o diagnóstico da doença de Chagas data de 1975. Empregando de início extratos de *T.cruzi* como antígeno, a técnica, apesar da alta sensibilidade, perde em especificidade pela possibilidade de reações cruzadas, em especial com leishmaniose visceral e *T.rangeli*. Mais recentemente, com o emprego de proteínas purificadas e antígenos recombinantes, tem-se conseguido melhorar a especificidade sem comprometer a sensibilidade. A escolha desta técnica para triagem sorológica dos doadores vem aumentando no Brasil, como atesta o estudo realizado por Wanderley *et al* (1993). O referido estudo demonstrou que, entre 1988 e 1990, o índice de adesão à técnica no estado de São Paulo passou de 14,3% para 60,2%.

Outra técnica sorológica que se firma rapidamente e que se assemelha a de ELISA, é a de enzima imunoensaio (EIA). Estudos recentes de Brasher *et al* (1995) – comparando a sensibilidade e especificidade deste método com os de ELISA, IFI e HAI, frente a um painel de 130 soros de chagásicos crônicos e 13.309 amostras de doadores – mostraram que a EIA apresentou melhor desempenho, com sensibilidade de 100% e especificidade de 99,98%. Estudaram ainda a eficácia de um método de EIA confirmatório que faz uso de três subfrações de *T.cruzi* (GP 60/50, GP 90 e liposfosfopeptideoglicano-LPPG), evidenciando ser este um método bastante sensível, em particular quando associado ao de radio imunoprecipitação (RIPA) (Winkler *et al*, 1995).

Outros métodos laboratoriais confirmatórios da moléstia de Chagas têm sido preconizados, como o Western blot e a reação por cadeias de polimerase (PCR). O primeiro revela-se pouco específico, talvez pelo fato de empregar frações antigênicas muito pequenas, favorecendo a sua desnaturação pelo detergente utilizado na reação e, em consequência, o aparecimento de reações cruzadas com outras patologias (Wong *et al*, 1986). A PCR, por outro lado, apesar de ser capaz de comprovar a presença de

um parasita em 20 ml de sangue (Diaz *et al*, 1992), em diversas ocasiões foi reiteradamente negativo a despeito de xenodiagnóstico positivo (Sandler, 1989).

Apesar dos incontestáveis avanços no diagnóstico sorológico da doença de Chagas, um dos grandes desafios, ao lado dos problemas com a sensibilidade e especificidade inerentes às diferentes técnicas, é com a reprodutibilidade destas, demonstrada pela disparidade dos índices de sensibilidade e especificidade obtidos pelos diversos laboratórios (geralmente considerados de referência), como se vê no quadro que segue (Quadro 1).

Quadro 1

Sensibilidade e especificidade das diversas técnicas sorológicas, segundo diferentes laboratórios.

Autor(es)	Ano	Técnica	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Zuna & De-Muyck	1979	Látex	70	92
		HD	100	98.5
		FC	93	99.5
		HAI	98.2 - 100	99.5 - 99.9
		IFI	99	100
Andrade <i>et al</i>	1992	HAI e FC	50 - 100	-
Lorca <i>et al</i>	1992	IFI e IP*	64 - 97	93-100
Wendel (Mod. Takey, 1982)	1993	HAI	99	99.14
		IFI	99	99.32
		FC	98.91	99.43
		HD	99	98.52
Carvalho <i>et al</i>	1993	ELISA	98 - 100	95 - 100
Brashear <i>et al</i>	1995	EIA	100	99.98

* IP = Imuno-peroxidase

Outro fator que interfere sensivelmente nos resultados de uma reação sorológica para doença de Chagas é o antígeno empregado. Privamera *et al* (1990), pesquisando o comportamento das três diferentes formas de *T. cruzi* (amastigota, epimastigota e tripomastigota), observaram, na reação de IFI IgG, que a sensibilidade oscilou de 80,4% a 97,4%, recomendando o emprego das formas amastigotas como antígeno pela maior sensibilidade.

Além da variabilidade nos índices de sensibilidade obtidos por diferentes laboratórios, outro aspecto complicador do diagnóstico sorológico desta endemia é quanto à reprodutibilidade ou índice de concordância entre diferentes laboratórios. Camargo *et al* (1987), num amplo estudo continental para normatização do diagnóstico sorológico da doença de Chagas, obtiveram índices de concordância tão baixos quanto 0,56. Deve-se ainda levar em consideração que a reprodutibilidade de uma técnica sorológica está na dependência da procedência dos reagentes utilizados, das condições de transporte e conservação dos mesmos e da capacitação técnica de quem a executa.

Tais fatos nos levam a seguinte indagação: se em laboratórios de referência são detectadas tais discrepâncias, qual a confiabilidade que se deve depositar nos resultados emitidos por pequenos serviços de hemoterapia espalhados pela imensa zona endêmica de toda a América Latina?

Diante do exposto, e considerando as características dos diversos métodos sorológicos, bem como as exigências da legislação brasileira quanto ao emprego de duas técnicas de princípios diferentes para o diagnóstico da doença de Chagas, recomendamos:

- a) as técnicas de HAI e IFI para os pequenos bancos de sangue;
- b) as técnicas de HAI e EIA, ou HAI e ELISA, para os médios e grandes serviços de hemoterapia. Deve-se entretanto enfatizar a obrigatoriedade da adoção de controles de qualidade interno e externo, além de reagentes padronizados e de boa procedência, visando a obtenção de resultados mais confiáveis e reprodutíveis.

4. Quimioprofilaxia

A baixa sensibilidade e reprodutibilidade das técnicas empregadas no passado, somadas aos altos índices de prevalência da infecção chagásica entre os doadores, comprometendo desse modo o suprimento de sangue, suscitaram a procura de uma substância que, adicionada ao sangue, destruísse o *T. cruzi*.

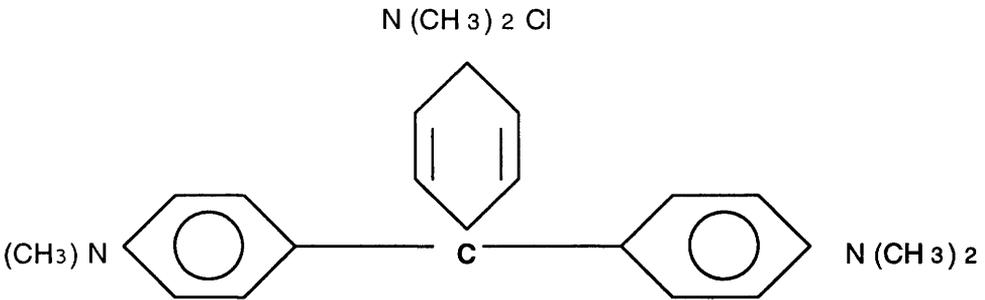
Esses estudos foram iniciados em 1952, quando Freitas *et al* avaliaram a atividade tripanossomicida do Merthiolato ®. Apesar de observarem alteração e mesmo imobilização do parasita, julgaram necessárias observações mais minuciosas para tirar conclusões definitivas sobre o seu emprego. Um ano mais tarde, o mesmo grupo de pesquisadores, testando a ação dos corantes trifenilmetânicos, evidenciou a eficiente ação tripanossomicida da violeta de genciana (VG) a 1:4000, após 24 a 48 horas de estocagem em geladeira, e preconizou o emprego deste sal na quimioprofilaxia da doença de Chagas transfusional (Nussenzweig *et al*, 1953).

Os trabalhos subseqüentes destes e de outros pesquisadores (Nussenzweig *et al*, 1954, 1959; Amato Neto & Mellone, 1959; Rezende *et al*, 1965; Vilaseca *et al*, 1966; Moraes-Souza *et al*, 1988; Moraes-Souza, 1989), ao demonstrarem a eficácia e conveniência da V.G., influenciaram de modo positivo a difusão do seu emprego pelos bancos de sangue a partir da década de 60, tanto no Brasil como em outros países da América Latina. A experiência acumulada por três destes serviços, somando mais de 50.000 unidades de sangue transfundido, confirmou a eficiente ação tripanossomicida do sal e a boa tolerância pelo receptor e para o eritrócito preservado (Rezende *et al*, 1965; Vilaseca *et al*, 1966; Moraes-Souza, 1989).

Por outro lado, efeitos colaterais como: coloração arroxeadada da pele e mucosas, eventuais episódios de hipotensão arterial, zumbidos, cefaléia, dores abdominais, vômitos e mutagenicidade, além de cancerogenicidade têm limitado o emprego da V.G., praticamente abolido a partir da década de oitenta (Rezende *et al*, 1965; Vilaseca *et al*, 1966; Docampo & Moreno, 1985). Quanto à mutagenicidade (descrita em bactérias) e cancerogenicidade (descrita em roedores), parece estarem relacionadas a altas

doses do corante e ao uso prolongado, não tendo sido registradas em seres humanos (Rezende *et al*, 1965; Vilaseca *et al*, 1966; Docampo & Moreno, 1985; Luquetti *et al*, 1992). Tais possibilidades suscitaram a procura de novas substâncias, entretanto, após pesquisadas centenas de drogas da farmacopéia e produtos naturais, a VG continua sendo a única substância disponível para a quimioprofilaxia da doença de Chagas associada a transfusão de sangue (Hammond *et al*, 1984; Santos Filho *et al*, 1982; OMS, 1984; Chiari *et al*, 1991). Recentemente, Chiari *et al* (1996) demonstraram que uma quinolina (WR6026) apresenta eficiente ação tripanossomicida *in vitro* à concentração de 0,6mmol/l. Contudo, estudos complementares são necessários para determinar a possibilidade do seu emprego na prática hemoterápica.

A violeta de genciana, cristal violeta, cloreto de hexametilpararosanilina é um corante trifenilmetânico, do grupo das rosanilinas, com a seguinte fórmula estrutural:



Comercialmente, a VG pode conter até 4% de mistura com compostos tetra e pentametilados (cloreto de tetrametilpararosanilina e cloreto de pentametilpararosanilina) (Stecher, 1968), sendo que VG e cristal violeta são hoje considerados o mesmo produto.

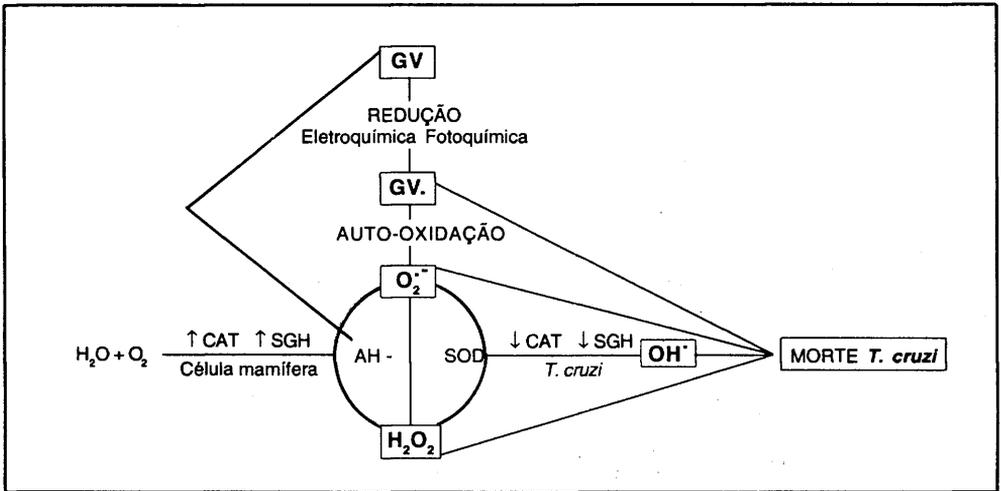
Apesar de ter seu uso preconizado desde 1953, o metabolismo da V.G. no parasita e na célula do hospedeiro, bem como sua ação tripanossomicida, passaram a ser desvendados apenas no início da última década (Docampo *et al*, 1983). Estes autores demonstraram que o sal pode sofrer oxidação ou redução no citoplasma da célula. Com a oxidação ocorre dimetilação mediada por peroxidase, prostaglandina sintetase e citocromo p-450, com formação de pentametil pararosanilina e liberação de formaldeído. Esta pode chegar até à formação de tetrametil pararosanilina. Acredita-se que tais metabólitos exerçam efeitos tóxicos mais acentuados e até carcinogênicos (Docampo & Moreno, 1990).

Por outro lado, a VG sofre redução em presença de NAD(P)H, transformando-se em radical livre do carbono central, com liberação de anion superóxido (O₂⁻) e superóxido de hidrogênio (H₂O₂). No citoplasma de mamíferos, estes metabólitos, frente às altas concentrações de catalase e glutation GSH (GSH), se convertem respectivamente em violeta de leucogenciana, O₂ e H₂O, não causando dano ao hospedeiro. No *T.cruzi*, a deficiência em catalase e GSH, desencadeia fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria, através do desacoplamento do transporte de elétrons no está-

gio 3 da respiração celular (citocromos C1, A e A3), levando o parasita à morte (Docampo & Moreno, 1990; Gadelher *et al*, 1992).

Observou-se ainda que a fotossensibilização da V.G. com luz visível e ascorbato de sódio, acelera o tempo de esterilização do sangue chagásico. Isto se deve ao fato de que a fotoativação, por ser antioxidante, desvia o metabolismo da V.G. para a via redutora, aumentando a toxicidade para o parasita e protegendo o hospedeiro (Gadelher *et al*, 1992; Docampo *et al*, 1988).

Figura 1
Metabolismo e modo de ação da V.G. segundo Docampo, modificado por Ramirez *et al*. (1995)



Os estudos básicos de Docampo *et al* (1988) sobre a fotoativação da V.G., permitiram demonstrar que a redução da concentração da V.G., de 0.6 para 0.4 mM, quando associada ao ascorbato de sódio e luz, era capaz de esterilizar o sangue chagásico em 20 minutos.

A necessidade de tornar tal procedimento aplicável à prática hemoterápica levou Ramirez *et al* (1995) a desenvolver protocolos que simulassem as condições às quais a hemoterapia é praticada nas pequenas comunidades de vastas regiões da América Latina, onde se transfunde basicamente sangue total fresco e em condições de urgência. Após uma série de experimentos, evidenciaram que a VG, quando associada ao ascorbato de sódio e luz, esteriliza o sangue infectado em 30 minutos, mesmo quando empregada numa concentração quatro vezes inferior à classicamente preconizada. Esta redução no tempo de esterilização e na concentração (250 para 62,5ng/ml), além da sua praticidade, seguramente minimiza, ou mesmo elimina, os efeitos colaterais imputados à VG, em especial a teratogenicidade e mutagenicidade. Entretanto, como experimentos em animais não reproduzem necessariamente uma condição clínica, estudos de campo estão sendo iniciados para apurar os resultados das pesquisas até então realizadas.

Por outro lado, considerando os altos índices de prevalência da doença de Chagas e a inexistência de serviços hemoterápicos devidamente estruturados em vastas áreas da América Latina, o emprego da V.G. deve ser incentivado, por ser, nestas regiões, o único método aplicável e capaz de controlar a DC-AT. Nestas localidades, a triagem sorológica dos doadores, além da sua discutível segurança (em especial, em mãos pouco hábeis), acarretaria a eliminação de grande quantidade de sangue coletado, comprometendo não só o suprimento, como também a viabilidade financeira dos programas estatais de sangue dos respectivos países.

5. Outras medidas alternativas

Como medidas alternativas, eventualmente passíveis de serem efetivas no controle da doença de Chagas associada à transfusão de sangue, merecem referência:

5.1. Resfriamento do Sangue e Componentes.

A tentativa de destruir o *T.cruzi* através da refrigeração do sangue total e concentrado de hemácias e pelo congelamento do plasma não se mostrou promissora. Estudos de Amato Neto *et al* (1966) demonstraram que o *T.cruzi* é capaz de sobreviver por vários dias tanto em geladeira (entre +20 e +80°C) quanto em freezer (entre -200°C e -800°C).

5.2. Liofilização do Plasma.

Amato Neto *et al* (1966) evidenciaram, por outro lado, que a liofilização do plasma foi eficiente para esterilizar o plasma de indivíduos soropositivos para doença de Chagas. Entretanto, tal procedimento tem aplicação muito limitada nos dias atuais.

5.3. Irradiação.

Estudo desenvolvido por Takeda *et al* (1986), empregando camundongos inoculados com sangue chagásico, expôs que a irradiação gama é capaz de esterilizar o sangue, sem transmissão da doença a estes animais. Entretanto, tal medida não apresenta praticidade para implementação na rotina hemoterápica.

Estudos mostrando a inativação de vírus intracelulares – tais como o HIV, influenza, herpes simples etc. – através da associação de drogas radioativas, como amino-metil trimetil psoralen (AMT) à luz ultravioleta (UV-A), nos levou a testar o efeito desta associação (AMT – UVA) sobre o *T.cruzi*. Os resultados, empregando concentrado de plaquetas contaminados com tripomastigotas, evidenciaram, entretanto, que a luz ultravioleta isolada ou associada ao AMT não se mostrou ativa sobre o parasita (Morales-Souza *et al*, 1994).

5.4. Filtração do Sangue.

O conhecimento de que os filtros de leucócitos (FL) são eficientes para remover vírus e bactérias de produtos sanguíneos, abriu a perspectiva para avaliar seu emprego no controle da DC-AT. Moraes-Souza *et al* (1995), usando filtros capazes de remover de 99,5 a 99,999% dos leucócitos de uma unidade de sangue, submetem à filtração sangue total infectado com duas diferentes concentrações de *T.cruzi* da cepa Y (2 e 150 parasitas/ml). Demonstraram, por meio de métodos parasitológicos indiretos (inoculação em camundongos e hemocultura), que os FL foram capazes de reduzir o número de tripomastigotas de *T.cruzi* do sangue infectado e que esta diminuição é dependente da concentração do parasita. Os autores concluíram que os filtros de leucócitos, associados a outras estratégias poderão vir a ser uma medida alternativa para controle da DC-AT.

Como corolário desta revisão, somos levados a concluir que, ainda hoje, a DC-AT continua sendo um problema universal, devendo ser tratado com determinação e objetividade não somente pelos prestadores de serviços hemoterápicos, mas sobretudo pelas autoridades responsáveis pela política de sangue de seus respectivos países.

Acreditamos que, dentro do contexto atual, tanto a triagem clínico-epidemiológica quanto a sorológica e a quimioprofilaxia com V.G. têm seu lugar assegurado no controle da transmissão transfusional da doença e que a adoção de uma ou outra depende de situações específicas de cada país ou região. Temos a convicção, ainda, que todas estas medidas de controle merecem maior aprofundamento e/ou aprimoramento e que a busca de novos métodos deve continuar merecendo a nossa preocupação até que a total erradicação desta forma de transmissão da doença de Chagas se torne realidade universal.

Referências Bibliográficas

- AMATO NETO, V. & MELLONE, O., 1959. Estudo sobre a eficácia da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da doença de Chagas em bancos de *José Orlando Bordin*3 sangue: Investigação em voluntário, receptor de sangue de caso agudo, ao qual foi adicionado o corante. *O Hospital*, 55(3): 37-40.
- AMATO NETO, V.; LEONHARDT, H. & SOUZA, H.B.W.T., 1966. Liofilização do plasma: Medida capaz de evitar a transmissão da doença de Chagas em bancos de sangue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8(3): 122-124.
- ANDRADE, A.L.S.S.; MARTELLI, C.M.T.; LUQUETTI, A.O.; OLIVEIRA, O.S.; SILVA, S.A. & ZICKER, F., 1992. Triagem sorológica para o *Trypanosoma cruzi* entre doadores de sangue do Brasil Central. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 113: 19-26.
- APPLEMAN, M.D.; SHULMAN, I.A.; SAXENA, S. AND KIRCHHOFF, L.V., 1993. Use of a questionnaire to identify potential blood donors at risk for infection with *Trypanosoma cruzi*. *Transfusion*, 33: 61-64.
- BRASHER, R.J.; WINKLER, M.A.; SCHUR, J.P.; LEE, H.; BURCZAK, J.D.; HALL, H.J. & PAN, A.A., 1995. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the southwestern and western United States. I. Evaluation of the sensitivity and specificity of an enzyme immunoassay for detecting antibodies to *T.cruzi*. *Transfusion*, 35: 213-218.

- BRITTO, C.; CARDOSO, M.A.; WINCKER, P. & MOREL, C.M., 1993. A simple protocol for the physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas' disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 88(1): 171-172.
- CAMARGO, M.E.; SEGURA, E.L.; KOGAN, I.G.; SOUZA, J.M.P.; CARVALHEIRO, J.R.; YANOVSKY, J.F. & GUIMARÃES, M.C.S., 1987. Normalización del diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en las Américas: Evaluación de tres años de colaboración. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 102: 449-463.
- CAMARGO, M.E., 1992. Serological diagnosis – An appraisal of Chagas' disease serodiagnosis. In: WENDEL, S., BRENER, Z.; CAMARGO, M.E.; RASSI, A., eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical medicine*. ISBT Brazil' 92. SBHH, Brazil.
- CAMARGO, M.E.; SEGURA, E.L.; KOGAN, I.G.; SOUZA, J.M.P.; CAVALHEIRO, J.R.; YANOVSKY, J.F. & GUIMARÃES, M.C.S., 1987. Normalización del diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en las Américas: Evaluación de tres años de colaboración. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 102: 449-63.
- CARVALHO, M.R.; KRIEGER, M.A.; ALMEIDA, E.; OELEMANN, W.; SHIKANAI-YASSUDA, M.A.; FERREIRA, A.W.; PEREIRA, J.B.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.F. & GOLDENBERG, S., 1993. Chagas' disease diagnosis: evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion*, 33: 830-834.
- CHIARI, E.; OLIVEIRA, A.B.; RASLAN, D.S.; MESQUITA, A.A.L.; TAVARES, K.G., 1991. Screening *in vitro* of natural products against blood forms of *Trypanosoma cruzi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85: 372-41.
- CHIARI, E.; OLIVEIRA, A.B.; PRADO, M.A.F.; ALVES, R.J.; GALVÃO, L.M.C. & ARAÚJO, F.G., 1996. Potential use of WR6026 as prophylaxis against transfusion-transmitted American Trypanosomiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(3): 613-615.
- CHURCHMAN, J.W., 1912. The selective bactericidal action of gentian violet. *Journal of Experimental Medicine*, 16: 211.
- COSAH – Coordenação de Sangue e Hemoderivados., 1993. *Análise quantitativa da produção de serviços na hemorede pública*. MS/SAS/DPROG: 1-27.
- CRAIG, C.F. & FAUST, E.C., 1945. *Clinical Parasitology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 871p.
- DIAS, J.C.P.; BRENER, S., 1984. Chagas' disease and blood transfusion. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Suppl): 139-47.
- DIAS, J.C.P. , 1992. Chagas' disease and blood transfusion in endemic areas. In: WENDEL, S., BRENER, Z.; CAMARGO, M.E.; RASSI, A., eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical medicine*. ISBT Brazil' 92. SBHH, Brazil.
- DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J.; MUNIZ, R.P.A.; CRUZ, F.S.; MASON, R.P., 1983. Light-enhanced free radical formation and trypanocidal action of gentian violet (Crystal violet). *Science*, 220: 1292-4.
- DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J., 1985. *Biochemical toxicology of antiparasitic compounds used in the chemotherapy and chemoprophylaxis of American trypanosomiasis (Chagas' disease)*. In: HODGSON, E.; BEND, J.R.; PHILPOT, R.M., eds. Reviews in biochemical toxicology, Vol.7. New York: Elsevier, p.159-204.

- DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J. & CRUZ, F.S., 1988. Enhancement of the cytotoxicity of crystal violet against *Trypanosoma cruzi* in the blood by ascorbate. *Molecular Biochemistry & Parasitology*, 27: 241-248.
- DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J., 1990. The metabolism and mode of action of gentian violet. *Drug Metabolism Review*, 22: 161-78.
- DODD, R.Y., 1995. Scaling the heights. *Transfusion*, 35: 186-8 (Editorial).
- DRINKWATER, D. & AUST, N.Z., 1990. Gentian violet – Is it safe? *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 30: 65-6.
- FERREIRA, A.W., 1992. *Serological diagnosis – tests for Chagas disease serodiagnosis*: A review. In: WENDEL, S., BRENER, Z.; CAMARGO, M.E.; RASSI, A., eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical medicine*. ISBT Brazil' 92. SBHH, Brazil.
- FIFE JR, E.H.; MUSHEL, L.H., 1959. Fluorescent antibody technique for serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Proc Soc Exp Biol* (NY), 101: 540-543.
- FREITAS, J.L.P.; BIANCALANA, A.; AMATO NETO, V.; NUSSENZWEIG, V.; SONNTAG, R. & BARRETO, J.G., 1952. Moléstia de Chagas em bancos de sangue na capital de São Paulo. *O Hospital*, 41: 229-283.
- GADELHER, F.R.; HANNA, P.M.; MASON, R.P. & DOCAMPO, R., 1992. Evidence for free radical formation during horseradish peroxidase-catalyzed N-demethylation of crystal violet. *Chemistry & Biological Interactions*, 85: 35-48.
- GEISELER, P.J.; ITO, J.I.; TEGTMEIER, B.R.; KERNDT, P.R.; KRANCE, R., 1987. Fulminant Chagas' disease (CD) in bone marrow transplantation (BMT). Abstracts of the 1987 *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 169 (Abstracts).
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A., 1970. *The pharmacological basis of therapeutics*. 4th Edition, New York: Mac Millan, 1056.
- GRANT, I.H.; GOLD, J.W.M.; WITTNER, M.; TANOWITZ, H.B.; NATHAN, C.; MAYER, K.; REICH, L.; WOLLNER, N.; STEINHERZ, L.; GHAVIMI, F.; O'REILLY, R.J.; ARMSTRONG, D., 1989. Transfusion-associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 111: 849-851.
- GUERREIRO, C.; MACHADO, A., 1913. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. *Brasil Médico*, 27: 225-226.
- HAMMOND, D.J.; COVER, B. & GUTTERIDGE, W.E., 1984. A novel series of chemical structures active *in vitro* against the trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*. *Soc. Transactions of Tropical Medicine & Hygiene*, 78: 91-95.
- KERNDT, P.R.; WASKIN, H.A.; KIRCHHOFF, L.V.; STEURER, F.; WATERMAN, S.H.; NELSON, J.M.; GELLERT, G.A.; SHULMAN, I.A., 1991. Prevalence of antibody to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion* 31: 814-818.
- KIRCHHOFF, L.V., 1992. *Chagas' disease in non-endemic countries*. In: WENDEL, S., BRENER, Z.; CAMARGO, M.E.; RASSI, A., eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical medicine*. ISBT Brazil' 92. SBHH, Brazil.
- KIRCHHOFF, L.V., 1993. American trypanosomiasis (Chagas' disease) – A tropical disease now in the United States. *New England Journal of Medicine*, 329(9): 639-44.
- KNIERIM, F.; RUBINSTEIN, P., 1970. The detection of Chagas' disease. *Vox Sang*, 18: 280-286.

LORCA, M.; CHILD, R.; GARCIA, A.; SILVA, M.; OSORIO, J. & ATIAS, M., 1992. Evaluación de reactivos comerciales empleados en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en bancos de sangre de Chile. I Selección de reactivos. *Revista Médica de Chile*, 120: 420-426.

LUQUETTI, A.O.; SOUZA, D.O., SANTOS, E.T.; PERILLO, M.J.; REZENDE, J.M.; RASSI, A. 1992. Chagas' disease and blood transfusion. The use of gentian violet in Brazil between 1962 and 1984. *Revista Paulista de Medicina*, 110(5): TTP14.

MAZZA, S.; MONTAÑA, A.; BENITEZ, C. & JANZI, E.Z., 1936. Transmisión del *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *MEPRA*, 28: 41-6.

MONCAYO, A., 1992. Chagas disease: Epidemiology and prospects for interruption of transmission in the Americas. *World Health. Statistical Quarter*. 45: 276-9.

MORAES-SOUZA H, KERBAUY J, BARRETO OCOP, PUHLER GMP, NONOYAMA K & JULIANO Y., 1988. Metabolism and preservation of fresh and stored erythrocytes in blood treated with gentian violet. *Brazilian Journal of Medical. Biology Research*, 21: 241-246.

MORAES-SOUZA, H., 1989. The present state of chemoprophylaxis in transfusion Chagas' disease. *Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical*, 22(1): 1-3.

MORAES-SOUZA, H.; WANDERLEY, D.M.V.; BRENER, S.; NASCIMENTO, R.D.; ANTUNES, C.M.F. & DIAS, J.C.P., 1994. Hemoterapia e doença de Chagas transfusional no Brasil. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 116(5): 406-418.

MORAES-SOUZA, H.; BORDIN, J.O.; BARDOSSY, L. AND BLAJCHMAN, M.A., 1996. Treatment of *T.cruzi* infected human platelet concentrates with aminomethyltrimethyl psoralen (AMT) and ultraviolet A (UV-A) light. *Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical*, 29(1): 47-49.

MORAES-SOUZA, H.; BORDIN, J.O.; BARDOSSY, L. & BLAJCHMAN, M.A., 1995. Prevention of transfusion-associated Chagas' disease: Efficacy of white cell-reduction filters in removing *Trypanosoma cruzi* from infected blood. *Transfusion*, 35(9): 723-726.

MUNIZ, J.; FREITAS, G., 1944. Contribuição para o diagnóstico da Doença de Chagas pelas reações de imunidade. I. Estudo comparativo entre as reações de aglutinação e de fixação do complemento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 41: 303-333.

NAKABALASHI, T., 1989. Imported protozoan infections in Japan: The current status and countermeasure. *Japan Journal of Clinical Medicine*, 47: 112-117.

NICKERSON P, ORR, P, SCHROEDER, M.L.; SEKLA, L.; JOHNSTON, J.B., 1989. Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Annals of Intern Medicine*, 111: 851-3.

NUSSENZWEIG, V.; SONNTAG, R.; BIANCALANA, A.; PEDREIRA DE FREITAS, J.L.; AMATO NETO, V. & KLOETZEL, J., 1953. Ação de corantes tri-fenil-metânicos sobre o *Trypanosoma cruzi in vitro*. Emprego da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da moléstia de Chagas por transfusão de sangue. *O Hospital*, 44(6): 731-744.

NUSSENZWEIG, V.; NUSSENZWEIG, R.; PEDREIRA DE FREITAS, J.L.P.; AMATO NETO, V.; BIANCALANA, A. & KLOETZEL, J., 1954. Ação dos agentes físicos e químicos sobre o *Trypanosoma cruzi in vitro*. *O Hospital*, 45(5): 589-599.

NUSSENZWEIG, V.; AMATO NETO, V. & MELLONE, O., 1959. Novos dados sobre o emprego da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *O Hospital*, 55(2): 183-188.

OMS – Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases., 1984. *Meeting on development on trypanocidal compounds for sterilization of blood*. TDR/CHA/BS/84.3; 1-14.

OPS – , 1994. *IIIa. Reunión de la Comisión Intergubernamental para la Eliminación del Triatoma infestans y la Interrupción de la tripanosomiasis Americana Transfusional*. OPS/HPC/HCT/94-37:1-21, Montivideo, Uruguay, mar.

PELLEGRINO, J., 1949. Transmissão da doença de Chagas pela transfusão de sangue. Primeiras comprovações sorológicas em doadores e em candidatos a doadores de sangue. *Revista Brasileira de Medicina* 6: 297-301.

PRIMAVERA, K.S.C.; UMEZAWA, E.S.; PERES, B.A.; CAMARGO, M. & HOSHINO-SHIMIZO, S., 1990. Chagas' disease: IgA, IgM and IgG antibodies to *T.cruzi* amastigote, Trypomastigote and epimastigote antigens in acute and in different chronic forms of the disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 32: 172-80.

RAMIREZ,L.E.; LAGES-SILVA, E.; PIANETTI, G.M.; RABELO, R.M.C. & MORAES-SOUZA, H., 1992. Quimioprofilaxia da doença de Chagas transfusional através da associação da violeta de genciana, ascorbato de sódio e luz. Boletim da *Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 14(161): 265-270.

RAMIREZ,L.E.; LAGES-SILVA, E.; PIANETTI, G.M.; RABELO, R.M.C.; BORDIN, J.O. & MORAES-SOUZA, H., 1995. Prevention of Transfusion-Associated Chagas' Disease by Sterilization of *T.cruzi*-infected blood with Gentian Violet, Ascorbic Acid and Light. *Transfusion*, 35(3): 226-230.

REZENDE, J.M.; ZUPELLI, W. & BAFUTTO, M.G., 1965. O problema da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. Emprego da violeta de genciana como medida profilática. *Revista Goiana de Medicina*, 11(1/2): 35-47.

SALLE, A.J., 1960. *Tintes y soluciones colorantes*. In: Bacteriologia. 2ed. Barcelona, Ed.G. Gili, . cap.3, p.42-73.

SANTOS FILHO, D.; SARTI, S.J.; SILVA, J.S. & SANTOS, R.R., 1982. Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas: Avaliação de drogas isoladas a partir de produtos naturais vegetais. In: *Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 18. Ribeirão Preto (SP),. ref. 093, p.42.

SCHAMBERG, J.L. & COLEMAN, J.A., 1922. Studies in the chemotherapy of fungus infection. I. The fungistatic and fungicidal activity of various dyes and medicaments. *Archives of Dermatology & Syphilis*. 6: 746.

SCHMUÑIS, G.A., 1991. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion* 31: 547-557.

STECHEP, P.G., 1968. *The Merck index – An encyclopedia of chemicals and drugs*. In: *Gentian Violet*. 8ed. Rahway, U.S.A.,. p.485-486.

TAKEDA, G.K.F.; CAMPOS, R.; KIEFFER, J., 1986. Ação de raios gama sobre formas sanguíneas de *Trypanosoma cruzi*. Estudo experimental em camundongos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 28: 15-18.

VILALBA,R.; FORNÉS, G.; ALVAREZ, M.A.; ROMÁN, J.; RUBIO, V. *et al*, 1992. Acute Chagas' disease in a recipient of a Bone Marrow Transplant in Spain. *Clinical & Infectious Diseases*, 14: 594-595.

VILASECA, G.C.; CERISOLA, J.A.; OLARTE, J.A. & ZOTHENER, A., 1966. The use of crystal violet in the prevention of the transfusional transmission of Chagas' disease. *Vox Sang.*, 11: 711-716.

VOLLER, A.; DRAPER, C.; BIDWELL, D.E.; BARTLETT, A., 1975. A micro-plate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Chagas disease. *Lancet*, 1: 426-429.

WENDEL, S.; GONZAGA, A.L., 1993. *Chagas' disease and blood transfusion: a new world problem?* *Vox Sang*, 64(1): 1-12.

WINKLER, M.A.; BRASHER, R.J.; HALL, H.J.; SCHUR, J.D. & PAN, A.A., 1995. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the southwestern and western United States. II. Evaluation of a supplemental enzyme immunoassay and radioimmuno-precipitation assay for confirmation of seroreactivity. *Transfusion*, 35: 219-25.

YOUNG, H.H. & HILL, J.H., 1924. The treatment of septicemia and local infection by intravenous infections of mercurochrome 200 soluble and gentian violet. *JAMA*, 82: 669-675.

ZUNA, A. & DE-MUYNCK, A., 1979. *Sensibilidad y especificidad de las pruebas serologicas de la enfermedad de Chagas*. In: Romero, A. ed. *Enfermedad de Chagas*, Cochabamba, La Paz, Bolivia.

*Eliane Dias Gontijo**Maria Elena Guariento**Eros Antônio de Almeida*

O desenho de um modelo de Atenção ao Chagásico na Rede Pública de Serviços de Saúde pressupõe a existência das condições necessárias para o seu desenvolvimento, através do fortalecimento técnico e gerencial das instituições envolvidas no planejamento, coordenação, execução e avaliação desses serviços em todos os níveis, com o objetivo de oferecer melhor assistência à população.

A atenção médica deve ser repensada, estimando-se em cinco milhões o número de chagásicos existentes. Dados recentes mostraram que em Belo Horizonte, Minas Gerais, somente 80% dos óbitos por doença de Chagas, ocorridos em 1989, receberam assistência médica, indicação de que, provavelmente, a atenção dos doentes menos graves deve ter sido ainda menor (GONTIJO & DIAS, 1994).

O modelo de crescimento econômico adotado pelos países latino-americanos, inclusive o Brasil, contribuiu para o êxodo rural, com a migração dos indivíduos para centros maiores, em busca de melhores oportunidades de empregos. Desse significativo contingente migratório participaram indivíduos provenientes de regiões endêmicas para a infecção pelo *T. cruzi*, agente causal da moléstia de Chagas, o que foi interpretado como fenômeno de "urbanização" de uma patologia restrita às zonas rurais (DIAS e DIAS, 1979). Esse processo acarretou o surgimento de questões relevantes na esfera médico-trabalhista (MARINS, 1985; PORTO e cols., 1985; CANÇADO, 1987), associadas principalmente ao potencial arritmogênico da cardiopatia chagásica (JUNQUEIRA, 1993; MENDOZA e cols., 1994). Também constitui-se em problema a transmissão transfusional da tripanossomíase americana, representando o portador da doença de Chagas o elo de uma cadeia epidemiológica artificial no que concerne aos centros urbanos (PELLEGRINO, 1949; COURA, 1985; OMS, 1991; DIAS, 1993). Outra questão não menos importante e atual refere-se ao atendimento do portador da doença de Chagas dentro de determinado sistema de saúde (DIAS, 1986).

Segundo CAMPOS (1989), a conceituação de Modelo Assistencial deve considerar o modo como são produzidas ações de saúde e a maneira como os serviços de saúde e o Estado se organizam para produzi-las e distribuí-las. Pode ser identificado, no Brasil, um momento transicional, com a coexistência de dois modelos assistenciais contraditórios, que competem entre si e são decorrentes de políticas de saúde diferentes.

No modelo liberal privativista é o mercado que organiza a produção de serviços de saúde. Investe-se onde há possibilidade de lucro. Assim, cabe ao Estado, além do financiamento e da compra de serviços, em geral executados com atendimento impessoal e de pequena resolutividade, a manutenção de ações de Saúde Pública, usualmente trabalhando com alguns programas considerados necessários ao controle de endemias ou da mor-

talidade infantil e materna. Há anos esse modelo encontra-se em crise por falta de recursos do Estado e pela ineficácia em resolver os problemas de saúde.

No modelo do Sistema Único de Saúde (SUS) aprovado na Constituição de 1988, a organização e distribuição dos serviços são definidas pelo **planejamento** e não pelo **mercado**. O modelo segue o princípio da saúde como direito social e diretrizes que prevêm a articulação do cuidado individual com as ações de saúde de caráter coletivo: *a hierarquização das ações segundo a complexidade da atenção, a regionalização conforme a distribuição populacional e do quadro de morbimortalidade, a integração interinstitucional, a resolutividade, o compromisso com a preparação de recursos humanos e a participação de representantes dos usuários por meio de suas entidades organizadas* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

PAIM (1993) aponta uma contradição básica em relação à proposta dos Sistemas Locais de Saúde, que estabelece como objeto a resolução dos problemas de saúde da população e a opção pela manutenção de um modelo de organização da assistência centrado no consumo individual de consultas, sob a forma de demanda espontânea, individualista e parcializada de cuidado médico.

Em contraposição, o modelo centrado na análise da situação da saúde define a situação-objetivo, desenha estratégias e estabelece as ações programáticas para as necessidades de saúde epidemiologicamente identificadas, capazes de atender o paciente ou encaminhá-lo devidamente, mediante mecanismos formalizados de referência e contra-referência. A “oferta organizada” das ações voltadas para o controle dos agravos reconhecidos como problemas, incluiria o conjunto de pacientes captados pela demanda espontânea e, em especial, os segmentos da população submetidos a “screening” como, por exemplo, a triagem sorológica nos Serviços de Hemoterapia ou Inquéritos Sorológicos.

Diagnosticado **um chagásico**, espera-se que o sistema de saúde esteja capacitado a prover o **tratamento** e **acompanhamento** do paciente, incluindo a **reabilitação** seja em nível de cuidado primário, seja nos níveis secundário, terciário e quaternário e nas **ações de caráter preventivo**.

A preparação de Recursos Humanos constitui etapa indispensável da viabilização do SUS, justificada pela especificidade do conhecimento técnico demandado e pelas características da nova abordagem do processo saúde-doença proposta. Tem como objetivo, portanto, a formação de equipe multiprofissional bem preparada tecnicamente e comprometida com o desenvolvimento de ações integradas de saúde, capaz de atender o chagásico em sua globalidade, enfoque que transcende o biologicista tradicional. Faz parte essencial desse modelo a preocupação com a consciência sanitária dos usuários representados nos Conselhos de Saúde.

A existência de efetivo controle social em todas as instâncias governamentais ao nível das ações de saúde e o acesso às informações e dados em saúde adquirem particular importância. Nesse sistema, a população tem meios de averiguar a transmissão da doença, seja pela via transfusional, requerendo um controle de qualidade nos serviços de hemoterapia, à semelhança daquele que está sendo instalado no Estado de São Paulo (WANDERLEY e cols., 1993), seja pela transmissão vetorial (o mais importante mecanismo de transmissão do *T. cruzi*), requerendo dos órgãos de vigilância epidemiológica uma avaliação periódica dessa fonte de infecção (OMS, 1991; WANDERLEY, 1994). Para esse

fim, a divulgação de boletins epidemiológicos com dados relativos a eventuais casos de forma aguda da moléstia de Chagas, bem como a notificação feita às secretarias de saúde, do número de doadores de sangue impedidos e o motivo do impedimento (SILLA e cols., 1988), pode contribuir significativamente, permitindo um conhecimento mais próximo da realidade acerca da transmissão da tripanossomíase sul-americana.

Outro aspecto relevante, no que se refere ao controle social, diz respeito à saúde do trabalhador, tendo em vista as implicações de ordem médico-trabalhista da doença de Chagas, sobretudo nos grandes centros urbanos. A discriminação contra o trabalhador chagásico, muitas vezes associada apenas à soropositividade para a infecção pelo *T. cruzi*, já foi evidenciada (ALMEIDA e cols., 1983; ZICKER, 1985; GUARIENTO e cols., 1992). A participação das organizações representativas dos trabalhadores junto às instâncias de gerenciamento das ações de saúde, pode trazer contribuição significativa no sentido de desestimular a prática discriminatória contra o trabalhador chagásico, além de permitir a real adequação do mesmo às atividades laborais.

A informação em saúde constitui um instrumento essencial para a gestão dos serviços, reforçada, no contexto da atenção aos chagásicos, pela interface entre o setor saúde e a Previdência Social. O profissional de saúde deve, ao atender um chagásico, informá-lo a respeito da doença, dos riscos existentes em seu trabalho e do impacto sobre a evolução do quadro clínico, além de conscientizá-lo da necessidade de que não doe sangue. É fundamental utilizar a consulta médica como momento privilegiado de prover o chagásico de informação científica decodificada sobre sua doença, o que lhe pode ser útil para transformação e melhoria das condições de vida e trabalho. Entretanto, é recomendável que alguns cuidados sejam tomados ao informá-lo sobre a doença, para que este momento, por si penoso, não se transforme em mais um fardo para o paciente.

A atenção ao chagásico no Sistema Único de Saúde exige para sua implantação o desenvolvimento de ampla rede hierarquizada de serviços que, distribuída geograficamente segundo a endemicidade da região, deve prover o atendimento ambulatorial básico às intercorrências clínicas de todas as faixas etárias e, de modo concomitante, desenvolver ações de Saúde Pública. As necessidades da população são diagnosticadas pela análise das características da área em que o Serviço será implantado, englobando dados demográficos, de morbi-mortalidade, incapacidade, soropositividade em Serviços de Hemoterapia e levantamento da capacidade operativa da rede de serviços de saúde. Municípios com maior capacidade instalada e com características de pólo regional devem organizar-se para o atendimento integral do chagásico, em todos os níveis de complexidade para serem utilizados como referência nos demais Municípios da região.

A organização das unidades, a partir dessa lógica, exige radical alteração dos mecanismos de gestão e financiamento da rede básica (CAMPOS, 1989).

Considerando o quadro clínico do chagásico, o atendimento deve contemplar os indivíduos agendados e, ao mesmo tempo, garantir o atendimento das intercorrências e emergências. Também não se pode esquecer a importância do pronto atendimento dos casos agudos e dos indivíduos sujeitos a acidentes transfusionais e laboratoriais, reagudizações ou reativações e outras infecções recentes, para os quais existe a possibilidade de cura, através do tratamento específico.

A organização da rede de serviços integrados de saúde deve contemplar a articulação dos níveis de atenção com distinta complexidade de atendimento e hierarquizá-los entre si, com a finalidade de manter a unidade funcional do sistema. Todos os pacientes devem ter acesso aos vários níveis de atenção que lhes assegurem a realização de métodos propedêuticos especializados e sensíveis, inclusive avaliação ergométrica, ecocardiográfica e por eletrocardiografia dinâmica, tratamento adequado, relatório circunstanciado sobre a condição clínica observada e encaminhamento à Previdência Social, quando cabível. A hierarquização exige um fluxo e contrafluxo de pacientes e de informações gerenciais e técnico-científicas dentro da rede de serviços. Estas últimas são básicas para a qualidade dos serviços e funcionam como elemento motivador da equipe de saúde, especialmente do pessoal técnico.

Para que seja possível a resolução de pelo menos oitenta por cento dos problemas dos chagásicos (DIAS, 1985), e acatando o princípio de que os pacientes devem sair o mínimo possível da sua região, o nível primário deve contar com recursos humanos qualificados e apoio diagnóstico e terapêutico para fornecer sorologia de boa qualidade e fazer a avaliação inicial e de seguimento dos pacientes em relação às repercussões orgânicas e funcionais do sistema cardiocirculatório. Nesse sentido, é preciso valorizar a *anamnese*, sobretudo quanto aos antecedentes epidemiológicos e aos sintomas na esfera dos aparelhos cardiovascular e digestivo; o exame físico, para avaliação da frequência cardíaca e pressão arterial, averiguação de sinais de insuficiência cardíaca direita e esquerda, pesquisa de arritmia e de desdobramento patológico das bulhas cardíacas (para o que se recomenda a ausculta de pelo menos três minutos de duração), bem como a palpação dos cólons; os exames complementares devem priorizar pelo menos duas reações sorológicas *positivas* para infecção pelo *T.cruzi*, o *eletrocardiograma convencional*, de doze derivações, dando especial atenção aos distúrbios de condução e de ritmo, a *radiografia de tórax* em posição pósterio-anterior (PA).

Ao nível secundário devem ser encaminhados cerca de 15% dos pacientes, com indicação de avaliação cardiológica especializada e/ou estudos radiológicos do sistema digestivo. Este plano deve ser considerado em termos de acompanhamento de pacientes chagásicos mesmo sem evidência de enfermidade, mas que exerçam atividade laboral considerada de risco para acidente cardiovascular, pois o seguimento desses indivíduos supõe a realização de *teste de esforço anual*. Nesse nível também devem ser avaliados os pacientes com ou sem evidência de distúrbio de ritmo e/ou distúrbio de condução e que apresentem queixas de palpitações e/ou tonturas e/ou perda de consciência relacionadas ou não a esforço, para se submeterem a *estudo por eletrocardiografia dinâmica e/ou teste de esforço*; os pacientes com dispnéia aos esforços e/ou antecedente de acidente trombo-embólico, para realização de *ecocardiografia*; os pacientes com disfagia, para *estudo radiológico do esôfago e endoscopia*; os pacientes com obstipação intestinal, para realização de *enema opaco*. Após a definição do quadro e orientação terapêutica, os indivíduos devem retornar ao nível anterior.

O nível terciário tem as atribuições de servir como referência ao encaminhamento de indivíduos dos outros níveis do Sistema (primário e secundário) que necessitem de cuidados de saúde mais complexos ou com maior incorporação de tecnologia. Estima-se que em torno de 5% dos indivíduos demandam atendimento mais especializado para esclarecimento de quadros clínicos complicados ou confirmação diagnóstica. Ao nível

terciário – considerando-se principalmente os hospitais de referência – deve-se privilegiar o atendimento de pacientes chagásicos com isquemia ao teste de esforço e/ou à eletrocardiografia dinâmica, para realização do *teste de esforço concomitante ao estudo cintilográfico do miocárdio e/ou cateterismo cardíaco*; os pacientes com períodos de pausas, bradicardia sinusal sintomáticas ou não e/ou distúrbios de condução atrioventricular intermitente ou não, para *estudo por cardioestimulação transesofágica e/ou estudo eletrofisiológico do feixe de His* (tendo em vista a estimulação artificial); nos pacientes com disfagia e sem evidência de alteração ao estudo radiológico, para realização de *esofagomanometria*. Cabe ainda ao nível terciário a padronização de condutas e normas de aplicação de métodos propedêuticos para efetiva avaliação do grau de morbidade que possibilite controle médico adequado e orientação trabalhista pertinente, além da proposição de critérios que ampliem o grau de cobertura atual, amparando o chagásico grave.

Ao encaminhar o indivíduo, o Serviço deve fornecer uma guia de referência que contenha sua história clínica, exames realizados, o diagnóstico firmado e um atestado de capacidade ou incapacidade laborativa.

A ação integral à saúde significa que, a partir do atendimento de um paciente, as ações são desdobradas para o grupo com a organização de práticas preventivas coletivas, como a vigilância epidemiológica dos serviços de Hemoterapia, as ações da Previdência Social, o acionamento do Núcleo de Vigilância Sanitária e o trabalho educativo e de assessoria às organizações sociais envolvidas. Ao mesmo tempo, após a identificação de algum problema coletivo, deve ser iniciado, quando necessário, o atendimento ambulatorial de casos individuais.

A integração interinstitucional é uma característica básica na operacionalização do modelo de Atenção à Saúde do chagásico, como forma de recuperar a inadequação e a fragmentação das ações, somar recursos materiais e humanos e evitar duplicidade e paralelismo de ações.

A organização de uma rede de Laboratórios e de Centros de Diagnóstico por imagens e de registros gráficos, ao nível municipal ou estadual, garantiria a eficácia das ações voltadas para o indivíduo e aumentaria o grau de resolutividade, entendida como a capacitação do serviço para dar respostas eficazes aos problemas de saúde encontrados. O apoio laboratorial deve ser articulado através da Rede de Laboratórios de Referência em Sorologia de Doença de Chagas, principalmente para realizar exames comprobatórios de alta especificidade e sensibilidade.

O controle de qualidade dos exames já é realizado pelo Laboratório de Referência da Fundação Ezequiel Dias – FUNED/MG, de acordo com as normas orientadoras do protocolo específico de controle de qualidade estabelecido pela Rede.

Concluindo, constata-se que muito ainda deve ser feito. A realidade não corresponde ao modelo idealizado, embora persista a crença na construção de sistemas de saúde comprometidos com a redução do sofrimento humano.

Quadro

Manejo do Paciente Chagásico

NÍVEL PRIMÁRIO (80% dos pacientes)

- ◆ Sorologia de boa qualidade (mínimo de dois testes)
- ◆ Recursos humanos qualificados e apoio diagnóstico e terapêutico para:
 - avaliação inicial e seguimento dos pacientes:
- ⇒ anamnese: antecedentes epidemiológicos/sintomas cardiovasculares e digestivos;
- ⇒ exame físico: frequência cardíaca/pressão arterial/pesquisa de sinais de insuficiência cardíaca, de arritmia e de desdobramento patológico das bulhas cardíacas/palpação dos cólons;
- ⇒ exames complementares: eletrocardiograma convencional/radiografia de tórax em PA;
- ⇒ revisões médicas anuais (semestrais, se houver indício de cardiopatia)

NÍVEL SECUNDÁRIO (15% dos pacientes)

- ◆ Pacientes exercendo atividade laboral de risco para acidente cardiovascular: **Teste de esforço anual.**
- ◆ Pacientes com ou sem evidência de distúrbio de ritmo e/ou de condução e queixas de palpitações e/ou tonturas e/ou perda de consciência: relacionadas ou não a esforço: **Estudo por Holter e/ou Teste de esforço.**
- ◆ Pacientes com dispnéia aos esforços e/ou antecedente de acidente tromboembólico: **Ecocardiografia;**
- ◆ Pacientes com disfagia: **Estudo radiológico do esôfago/Endoscopia.**
- ◆ Pacientes com obstipação intestinal: **Realização de Enema opaco.**
- ◆ Após a definição do quadro e orientação terapêutica, os pacientes retornam ao nível anterior.

NÍVEL TERCIÁRIO (5% dos pacientes)

- ◆ Referência para o encaminhamento de pacientes dos níveis primário e secundário, que necessitem de cuidados de saúde mais complexos ou com maior incorporação de tecnologia;
- Chagásicos com isquemia ao teste de esforço e/ou Holter: **Realização do Teste de esforço concomitante ao Estudo cintilográfico do miocárdio e/ou Cateterismo cardíaco.**
- Pacientes com períodos de pausas, bradicardia sinusal sintomáticas ou não e/ou distúrbios de condução atrioventricular intermitente ou não: **Estudo por cardioestimulação transesofágica (CETE) e/ou; Estudo eletrofisiológico do feixe de Hiss.**
- Pacientes com disfagia e sem evidência de alteração ao estudo radiológico: **Esofagomanometria.**
- Padronização de condutas e normas de aplicação de métodos propedêuticos para efetiva avaliação do grau de morbidade possibilitando controle médico adequado e orientação trabalhista pertinente. Treinamento de recursos humanos

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, O.; MEIRELLES, P. & DE LAURENTYS, L.L., 1983. Aspectos previdenciários da doença de Chagas. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 11(44): 70-73.
- CAMPOS, Gastão W.S.; MERHY, Emerson E.& NUNES, Everardo D. 1989. *Planejamento sem normas*. Hucitec, São Paulo, 134p;
- CANÇADO, J.R., 1987. Aspectos clínico-terapêuticos e trabalhistas da doença de Chagas. *Ars Curandi Cardiologia*, março/abril: 26-32.
- COURA, J.R., 1985. Doença de Chagas como endemia urbana. In: *Cardiopatia Chagásica* (J.R. Cançado & M. Chuster, orgs.), p. 356-361, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- DIAS, J.C.P. & DIAS, R.B., 1979. Aspectos sociais da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 25: 257-268.
- DIAS, J.C.P., 1985. História natural. In: *Cardiopatia Chagásica*. (J.R. Cançado & M. Chuster, orgs.), p. 99-113, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.
- DIAS, J.C.P., 1986. Integração das ações de controle das endemias com a rede básica de saúde: doença de Chagas. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 38:77-85.
- DIAS, J.C.P., 1993. A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades. *Cadernos de Saúde Pública*, 9: 201-209.
- GONTIJO, Eliane D.,1993. Atenção ao chagásico no SUS. *Rev. Bras. Med. Trop.* 26 (2): p.83-85, 1993.
- GONTIJO, Eliane D. & Dias, João Carlos, 1994. Mortalidade por doença de Chagas em Minas Gerais: análise preliminar do período de 1978-1989. *Anais X Reunião Anual Pesq. Doença de Chagas* p.77-9, Uberaba.
- GUARIENTO, M.E.; CAMILO, M.V.F. & CAMARGO, A.M.A., 1992. A questão médico-trabalhista na doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 25(III): 81.
- JUNQUEIRA JR., L.F., 1993. Disfunção autonômica cardíaca, arritmogênese e morte súbita chagásica: perspectiva fisiopatológica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26(II): 30-35.
- MARINS, N., 1985. Os chagásicos e as leis sociais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 44(6): 369-371.
- MENDOZA, I.; GUINIGER, A.; KUSHNIR, E.; SOSA, E.; VELASCO, V.; MARQUES, J.; PIMENTA, J.; MOLEIRO, F. & SGAMMINI, H., 1994. Consenso do comitê de eletrofisiologia da “ USCAS “ sobre o tratamento das arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 62(1): 41-43;
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 1993. *Descentralização das ações e serviços de saúde: a ousadia de cumprir e fazer cumprir a lei*, p.9-10, Brasília: Ministério da Saúde – Sistema Único de Saúde.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1991. Control de la enfermedad de Chagas. *Serie de Informes Técnicos*, 811: 34.
- PAIM,Jairnilson,1993. A reorganização da práticas de saúde em Distritos Sanitários. In: MENDES, Eugênio (org.). *DISTRITO SANITÁRIO*. HUCITEC, São Paulo, 310p.p.187-220.

PELLEGRINO, J., 1949. O perigo da transmissão da doença de Chagas pela transfusão de sangue. Primeiras comprovações sorológicas de esquizotripanose em doadores e em candidatos a doadores de sangue. *Brasil Médico*, 63: 65-71.

PORTO, C.C.; RASSI, A. & FARIA, G.H.D.C., 1985. Aspectos sócio-econômicos e médico-trabalhistas. In: *Cardiopatía Chagásica* (J.R. Caçado & M. Chuster, orgs.), pp. 362-366, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas.

SILLA, L.M.R.; ACHUTTI, A.L.R.; DALMAZ, A.; BREIDENBACH, M. & FERRARI, R., 1988. Controle da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue no Rio Grande do Sul: 1985-1986. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 62(5): 357-360.

ZICKER, F., 1985. Avaliação médico-trabalhista do cardiopata chagásico. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 13(52):68-71.

WANDERLEY, D.M.V., 1994. Epidemiologia da doença de Chagas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 4(2): 77-84.

WANDERLEY, D.M.V.; GONZALES, T.T.; PEREIRA, M.S.C.A.; NASCIMENTO, R.D. & MORAES-SOUZA, H., 1993. Controle da hemoterapia e da doença de Chagas transfusional no Estado de São Paulo: 1988 e 1990. *Revista de Saúde Pública de São Paulo*, 27 (6): 1-6.

SUMÁRIO: 1.Introdução. 2.Controle da transmissão do *T. cruzi* ao homem. 2.1.Controle do vetor. 2.2.Ação sobre os reservatórios vertebrados. 2.3.Controle da transmissão transfusional. 2.4.Controle da transmissão congênita. 2.5.Controle de transmissão em transplantes de órgãos com doador infectado. 2.6.Controle da transmissão acidental. 2.7.Vacinação e doença de Chagas. 2.8.Quimioprofilaxia. 3.Atenção ao chagásico. 3.1.Tratamento específico. 3.2.Tratamento sintomático na fase crônica. 3.2.1.Cardiopatia crônica. 3.2.2.Formas digestivas. 3.3.Atenção previdenciária e laboral. 3.4.Reintegração do chagásico na comunidade

1. Introdução

Já nos primórdios de sua genial descoberta, Carlos Chagas enfatizou as perspectivas do controle como prioritárias, no âmbito do que vislumbrava como uma enorme tragédia latino-americana. Ao contextualizar a dimensão do problema, discernindo com extrema clareza os principais determinantes da endemia, Chagas colocava como fundamental a luta implacável contra o inseto vetor e a busca de moradia digna para os indivíduos expostos ao mal, tudo isto na dependência de uma firme vontade política, com base na dignidade humana e nos deveres e responsabilidades do Estado (Chagas, 1911).

Ainda hoje, frente a sérias limitações em seu tratamento, especialmente na fase crônica, é consenso que a doença de Chagas será em definitivo controlada mediante ampla reformulação social nas áreas endêmicas e através de ações preventivas específicas nos diversos níveis de atenção e promoção da saúde. Em outras palavras, a superação da doença de Chagas humana passa por mudanças sócio-políticas, de um lado, e por medidas pontuais e específicas, de outro, sendo ideal que estas duas vertentes se combinem (Dias, 1991).

Neste sentido, ao médico e ao profissional de saúde cabem as duas perspectivas, sem choques, discussões estéreis e ambigüidades: de um lado, como cidadãos e pela natural liderança, estudar as causas, denunciar os problemas e, mesmo, propor medidas de reformulação social vinculadas à endemia; de outro, como técnicos, propor e executar a luta antichagásica específica, principalmente em termos do controle do vetor e da transmissão vetorial. Na prática, ambas as coisas têm acontecido, de forma mais ou menos simultânea, o que se pode avaliar em vários exemplos. Melhorias evidentes no sistema de produção de algumas áreas de São Paulo, Brasil, com imediata repercussão na qualidade das casas rurais, indubitavelmente promoveram grande decréscimo na endemia chagásica, mesmo antes da implantação definitiva do controle químico do vetor pelo Estado (Caldas Jr., 1980; Dias, 1978; Litvoc, 1985).

Já em áreas pobres e sem grandes câmbios estruturais, o adequado controle dos vetores através basicamente da luta química racionalizada e do controle do sangue a transfundir também foi capaz de interromper a transmissão da doença, como em Bambuí, MG (Dias, 1958; Dias, 1987), em São Paulo (Wanderley, 1994) e no Uruguai (Dias, 1993). De fato, fazendo-se uma avaliação da história e das perspectivas do controle da doença de Chagas no Continente, verifica-se que as principais estratégias e ferramentas já estão disponíveis desde os anos 50, tendo basicamente faltado vontade política para implementá-las, ao lado de descontinuidade operacional e problemas financeiro-administrativos dos países afetados pela endemia (Dias, 1993).

Na perspectiva deste livro, a discussão presente enfoca as ações médico-sanitárias específicas, ações estas primeiramente voltadas para o controle das diversas formas de transmissão do *Tripanossoma cruzi* ao homem, o que constitui a **prevenção primária** da doença. A **prevenção secundária** ocorre já com a infecção instalada, dirigida à prevenção da mortalidade precoce (especialmente na fase aguda) e do agravamento da doença, entendendo-se como **terciárias** as ações e estratégias de limitação das incapacidades e de reintegração do indivíduo na sociedade (Dias 1993).

Com base nos dados epidemiológicos, as ações de controle devem ser adaptadas às circunstâncias históricas e geográficas de cada área ou região endêmica, buscando-se racionalidade e eficiência (Dias, 1958, Dias, 1987, Rocha e Silva, 1979).

O presente capítulo é essencialmente prático e enfoca aqueles aspectos mais ligados ao dia-a-dia do profissional de saúde das áreas endêmicas. A questão político-contextual não será diretamente abordada, mas ficará subentendida como também de responsabilidade do médico, na medida em que este se insere nas esferas de diagnóstico situacional, planejamento e execução das ações locais e regionais de saúde, hoje uma perspectiva concreta no Brasil e tendência esperável em grande parte da América Latina¹. Neste enfoque terão prioridade as informações sobre aqueles setores mais vulneráveis às ações específicas de controle da doença de Chagas, em particular aquelas de controle do vetor. Elementos de controle da transmissão transfusional e da via congênita serão aqui simplesmente sumariados, assim como a questão da atenção médica ao infectado, desde que constituem objeto de outras seções deste livro.

2. Controle da transmissão do *T.cruzi* ao homem.

O controle da transmissão constitui-se na estratégia básica de superação da doença de Chagas, sendo até há relativamente pouco tempo a única realmente exequível e eficaz. Priorizam-se a luta contra o inseto vetor e a prevenção da transmissão transfusional, não somente pela muito maior importância epidemiológica como também por sua grande eficácia e pelas limitações e dificuldades de controle de outros níveis da história natural da doença. Como acentuado por Schofield & Dias (1991), a tripanossomíase americana humana é pouco vulnerável a clássicos procedimentos que são altamente eficientes em outras doenças endêmicas, como vacinação, quimioprofilaxia e tratamento específico. A seguir serão brevemente discutidos os principais

¹. Ver o Capítulo 24 deste Livro, sobre a doença de Chagas e o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

elementos e estratégias de controle da esquistosomiose, levando em conta as possibilidades e as indicações de cada um.

2.1. Controle do vetor

Compreende a medida básica contra a doença de Chagas na maioria das áreas endêmicas, sendo ainda hoje prioridade em várias regiões latino-americanas (Dias, 1993; Schmunis, 1991; WHO, 1991). Ao nível individual e familiar, a imensa maioria dos chagásicos existentes foi contaminada pelas fezes do triatomíneo infectado, no interior de uma vivenda humana. Neste quadro, o enfoque preventivo prevê o afastamento dos triatomíneos da moradia, e uma ação efetiva e constante para que estes insetos não voltem a colonizar a casa.

De modo bastante prático, a luta anti-triatomínica usual envolve três bases igualmente importantes: a) Luta direta contra o vetor; b) Melhoria habitacional, e, c) Ações de educação e organização social. Numa perspectiva programática, estas bases se complementam e devem ser manejadas de forma integrada, inclusive contemplando outros problemas e agravos que abranjam a área e as populações em questão. Participação comunitária, envolvimento extensivo do setor educacional e acionamento das instâncias de controle e mobilização social (conselhos municipais e estaduais), assim como ação política específica integralizam esta proposta na perspectiva do SUS que se formata para o Brasil.

De cerca das 120 espécies reconhecidas de triatomíneos, apenas pouco mais de meia dúzia apresenta hoje importância em Saúde Pública, já que são as únicas que colonizam o domicílio humano e se acercam o suficiente do homem suscetível para transmitir-lhe o *T.cruzi* (Schofield & Dias, 1991, WHO, 1991). As demais espécies permanecem restritas ao âmbito silvestre, eventualmente invadindo casas e muito raramente formando pequenas e transitórias colônias em seu interior. Desta forma, o alvo básico da luta anti-chagásica é o triatomíneo domiciliado, constituindo aquelas espécies "secundárias" objeto de ações principalmente de vigilância epidemiológica.

Historicamente, e por influência dos grandes programas contra a malária e a febre amarela que se desenvolveram de forma heróica em toda a América neste século, a luta contra a doença de Chagas sempre assumiu caráter de programa nacional e priorizou o combate ao vetor, em especial nos quatro países em que esteve mais presente: Argentina, Brasil, Venezuela e Uruguai (Dias, 1993; WHO, 1991). Nestes países deu-se primazia à luta química em três, ficando a Venezuela com um programa misto de vivenda e inseticida. A opção brasileira foi tomada desde os anos 50, encabeçada pelo Estado de São Paulo, que sempre teve programa próprio. Tudo indica que a luta química contra o vetor era a mais acessível aos órgãos de Saúde encarregados do controle das grandes endemias, isolados orgânica e administrativamente de possíveis programas habitacionais e sem recursos para enveredar nesta área. Acresce ainda o momento histórico da época, quando o País se definia por um modelo desenvolvimentista de tipo urbano-industrial, com isto penalizando as atividades rurais e agrícolas: o problema era a habitação urbana, não a rural, praticamente inviabilizando um programa mais significativo de melhoria de habitações em zonas rurais, em especial as mais pobres (observe-se que nunca se logrou, no Brasil, a implantação de um BNH rural).

De modo geral, a seqüência programática das ações anti-vetoriais com inseticidas abrange as três fases clássicas da luta anti-anofelínica: a) *preparatória* (reconhecimento e planejamento), b) *ataque* e, c) *vigilância*. Estas etapas devem ser seguidas de forma contínua, em áreas geográficas contíguas, sendo estes os pressupostos fundamentais para um programa eficaz (Dias, 1958).

Na primeira, faz-se o reconhecimento geográfico e o mapeamento da área, ao lado de um levantamento triatomínico (casa por casa) e, sempre que possível, um inquérito sorológico para definir-se a prevalência da doença de Chagas na área. No Brasil estas programações são feitas por regiões (geralmente chamadas “Distritos”) e particularizadas por municípios, onde se identificam as localidades e, finalmente, cada casa.

No “ataque” são realizadas as ações maciças de aplicação racionalizada de inseticida, se possível acompanhadas de melhoria habitacional, programadas município por município. Até aqui, reconhecimento e ataque têm sido realizados por equipes federais ou estaduais (provinciais, na Argentina), funcionando o esquema com a rapidez e a boa capacidade de ação que caracteriza os programas verticais. Pouco a pouco, no entanto, caminha-se para uma descentralização dessas atividades, que podem ser assumidas por Estados e Municípios, especialmente na etapa final que é a de vigilância.

Na prática, o trabalho de desinsetização contempla cada unidade domiciliar como um conjunto formado pela “casa” (intradomicílio) e seus “anexos” (peridomicílio). Via de regra, na fase inicial do “ataque” são borrifadas todas as unidades domiciliares de uma localidade positiva para triatomíneos, sendo que na vigilância o são apenas aquelas unidades que apresentarem captura de triatomíneos. O “ataque” se consolida através de avaliações subseqüentes ao primeiro rociado em cada localidade, que podem ser anuais ou semestrais, provendo-se com isto os dados para novos expurgos ou para implantação da fase e da estratégia de vigilância (Dias, 1987). Em geral, a vigilância se implanta quando as taxas de infestação domiciliar (casas positivas/pesquisadas x 100) descem abaixo de 5%, sabendo-se que no Brasil, em 1992, mais de 86% dos Municípios se encontravam abaixo deste limiar (Dias, 1991; Dias, 1993).

Figura 1

Equipe da Fundação Nacional de Saúde preparando-se para expurgar vivenda infestada por Triatoma sordida no Norte de Minas Gerais (original, J.C.P. Dias).



Uma desinsetização racional pressupõe o uso de inseticida adequado, em dose e periodicidade corretas, aplicados de forma tecnicamente certa. Trata-se de empregar produtos que tenham boa eficácia contra os triatomíneos e um mínimo de impacto negativo sobre o ser humano e todo o ambiente, logrando-se reduzir ao máximo o contato homem-triatomíneo, em particular no interior dos domicílios (Dias, 1957, Rocha e Silva, 1979, Silveira & Rezende, 1994).

Primeiros inseticidas eficazes: Historicamente se buscou o inseticida ideal desde os anos 40, em especial os que agissem por contato e apresentassem efeito residual maior que 30 dias. Os primeiros produtos com estas qualidades foram clorados do tipo BHC e Dieldrin, que foram largamente usados até os anos 80 na Argentina, no Brasil, no Uruguai e na Venezuela, com resultados relativamente muito bons. Usaram-se também, mais posteriormente, fosforados como o Malation e carbamatos como o Propoxur, também com boa ação sobre os “barbeiros”, mas de custo mais alto e também com maiores riscos à saúde da população e dos rociadores. O BHC, principal produto usado à época, era um inseticida clorado, formulado com 30% do isômero gama (a molécula ativa), em forma de pó-molhável, devendo ser aplicado à dose de 500 mg do ingrediente ativo por metro quadrado de superfície. Desta forma, o BHC apresentava efeito residual entre 30 e 60 dias, capaz de eliminar grandes colônias de triatomíneos. Mesmo não tendo ação sobre os ovos, seu efeito durava o suficiente para eliminar as pequenas ninfas que eclodem entre 21 e 30 dias após a postura dos ovos (Dias, 1957). Não se detectou resistência ao BHC; no entanto, na Venezuela houve resistência importante ao Dieldrin, em dois estados, sendo este problema resolvido através do uso de carbamatos (Propoxur). Pouco a pouco, com inúmeros problemas e limitações no uso agrícola, os clorados foram sendo abandonados, inclusive para Saúde Pública, sendo cada vez mais difícil sua aquisição nos anos 80. Hoje, os clorados estão proibidos por lei em vários países.

Panorama atual: os piretroides e seu uso. Nos anos 70 surgiram os modernos *piretroides*, que são derivados sintéticos do ácido crisantêmico, um inseticida potente exalado por muitas plantas e altamente eficaz contra os triatomíneos e outros artrópodes. Os piretroides de maior ação residual são aqueles que apresentam um radical alfa-ciano-substituição na molécula base. O produto básico desta série foi a *permetrina*, sendo a partir dela desenvolvidos a *ci-permetrina*, a *deltametrina*, a *lambda-cialotrina* e a *ciflutrina*, que são os mais empregados na luta anti-chagásica. Estes produtos podem apresentar-se em formulação de pó-molhável flowable, de suspensão “flowable” e de concentrado emulsionável, sendo em geral mais eficazes as duas primeiras. Ultimamente alguns produtos têm sido apresentados em formulação micro-encapsulada, que teoricamente proporciona maior efeito residual. Desde que aplicados de forma correta, os citados piretroides têm efeito residual entre 90 e 270 dias no intra-domicílio e entre 30 e 90 dias no peri-domicílio, não dispondo de ação ovicida (Dias, 1987). Existe correlação de atividade entre estes produtos, que é importante na sua aplicação adequada e na estimativa de custo-benefício. No Brasil, após testes de campo e longa experiência em vários estados, existe um virtual consenso de que nas seguintes doses ocorre a equivalência de atividade para os piretroides em apreço, considerando-se a dose de ingrediente ativo por metro quadrado de superfície tratada (Tabela 1):

Tabela 1

Tipo de piretroide e quantidade de seu ingrediente ativo por metro quadrado de superfície tratada, no controle químico de triatomíneos no Brasil.

Tipo de piretroide:	Mg de ingrediente ativo/metro quadrado:
Permetrina	400 a 500
Cipermetrina	125
Ciflutrina	50
Lambdacialotrina	30 a 35
Deltametrina	25

O controle químico dos triatomíneos tem-se mostrado factível e eficaz, quando executado com um mínimo de apuro técnico e com a continuidade operativa necessária. O impacto ambiental e humano é bastante discreto, em especial com o emprego dos piretroides, que são biodegradáveis e não têm apresentado toxicidade aguda importante. Também não se tem registrado resistência dos “barbeiros”, depósitos na natureza e casos de toxicidade crônica (Dias, 1993 e 1994). Naturalmente há um custo ecológico e social para o uso de inseticidas em larga escala, que deve ser contemplado no planejamento das ações de Saúde Pública; não resta dúvida, entretanto, que o mesmo é altamente compensador no controle da doença de Chagas, até porque o custo e o volume de pesticida dos primeiros ciclos sempre deve decrescer rapidamente nos ciclos subseqüentes, em particular na etapa de vigilância (Schofield & Dias, 1991). Pode-se afirmar que o inseticida não é a medida única ou ideal contra os “barbeiros”, e que sempre deve ser complementada por outras de maior alcance social, como a melhoria da habitação e a educação sanitária. Não resta dúvida, entretanto, que, mesmo quando aplicado isoladamente, o inseticida pode ser altamente benéfico e produzir em curto prazo o controle da transmissão vetorial do *T. cruzi* ao homem (Dias, 1957, Rocha e Silva, 1979, Caldas Jr., 1980).

Como aplicar: A aplicação destes inseticidas se faz geralmente com bombas manuais de capacidade entre 10 e 20 litros – tipo “Hudson”, de pressão constante (a mesma do DDT da malária) ou costais de agitação interna e menor pressão (“Jacto”, “Excelsior” etc). A média de consumo do inseticida preparado – em água – varia, no Brasil, entre 15 e 30 litros por unidade domiciliar, nas aplicações da Fundação Nacional de Saúde. O inseticida vem em geral dentro de pequenos “containers”, com a medida padrão para sua preparação em 10 litros de água, devendo ser aspergido com técnica padronizada de tempo e distância da superfície, para que se obtenha a quantidade estipulada do princípio ativo por m².

Segurança na aplicação: Os cuidados necessários à aplicação dos piretroides envolvem a segurança do borrifador – uso de manga comprida, luvas e máscara –, a proteção dos moradores – não borrifar pessoas, alimentos e roupas, inclusive de

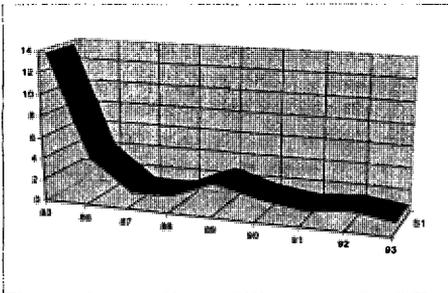
cama: rociar a casa com os moradores e alimentos retirados, voltando à casa 2 horas depois -, e o ambiente - não rociar mananciais, não lavar bombas e baldes em águas correntes, dispor adequadamente os "containers" usados - etc.

Cuidados médicos ocorrer intoxicação: normalmente os piretroides usados contra os "barbeiros" são bastante menos tóxicos que os antigos pesticidas: por exemplo, em experimentos com abelhas, a deltametrina e a cipermetrina mostraram-se 2.500 vezes menos tóxicas que o lindane (isômero gama do BHC) e 4.800 vezes menos que o fosforado malathion (Roussel Pharmaceuticals, 1986). Limitam-se os acidentes a irritações dolorosas, superficiais e passageiras, de pele, mucosas e olhos, quando o contato é direto. Uma situação particular envolve rociadores que, se contaminam suas mãos - este contato geralmente é indolor -, ao manipularem sua genitália para micção acabam irritando bastante a glândula, o prepúcio e o tegumento escrotal. Em geral é suficiente uma lavagem imediata com água e abundante e sabonete neutro. Havendo lesão dérmica, lavar com soro fisiológico e proteger com cremes evanescentes neutros, usando anestésicos cutâneos se necessário. Caso sejam ingeridos os piretroides em pequenas quantidades, deve-se hidratar e aquecer o paciente; se em grande quantidade, fazer lavagem gástrica logo que possível e usar produtos na base de carvão ativado ou atapulgita. Havendo convulsões, transferir o paciente para unidade de terapia intensiva, assistir sua respiração e empregar barbitúricos por via intramuscular (Roussel Pharmaceuticals, 1986).

Com o ataque maciço inicial já ocorre drástica redução da população triatomínica, em especial a intra-domiciliar: geralmente, em áreas muito infestadas, este ataque promove o desaparecimento dos casos agudos da doença de Chagas e, a médio prazo, além da redução do número de insetos capturados, sua taxa de infecção natural por *T.cruzi* também decresce. Quando a área apresenta maior proporção de vetores domiciliados (caso típico de *Triatoma infestans*), o rociado é muito mais eficaz e de efeito mais duradouro; se, ao contrário, prevalecem espécies ubíquistas e muito dispersas no meio ambiente natural (caso de *Triatoma sordida* e *Triatoma brasiliensis*), as reinfestações tornam-se uma regra e o peri-domicílio fica sendo um grande problema (Dias, 1957, Dias, 1987, Rocha e Silva, 1979).

Figura 2

Percentual de capturas de *T.infestans* em relação ao total de triatomíneos capturados, Brasil, 1983-1993.



(in Silveira & Rezende, 1994)

Número de exemplares capturados			
Ano	Todas as espécies	<i>T.infestans</i>	<i>T.infestans</i> (%)
1983	622.822	84.334	13,54
1986	516.816	21.087	4,08
1987	496.563	5.687	1,15
1988	600.050	7.144	1,19
1989	598.700	16.891	2,82
1990	520.286	8.793	1,69
1991	386.830	4.418	1,14
1992	397.096	5.580	1,41
1993	292.630	2.573	0,88

Fonte - GT Chagas\CCDTV\DEOPE\FNS

Em geral havendo a necessária continuidade das ações, uma área tratada pode passar à etapa de vigilância em um prazo que varia entre 2 e 5 anos: a taxa de infestação domiciliar cai abaixo do limiar de 5% e as ações, justificando-se daqui por diante uma nova estratégia de trabalho, horizontalizada, permanente e participativa (Dias, 1993-A).

A *vigilância*, modernamente, envolve participação comunitária e engloba outros parâmetros epidemiológicos além do simples controle entomológico. No Brasil, o modelo vigente centraliza agentes em cada município, vinculados aos sistemas locais de saúde, e a população coopera ativamente indicando a ocorrência de triatomíneos em suas casas. Ao contrário das ações verticais periódicas, este esquema viabiliza um pronto atendimento (inclusive com borrifação) a cada foco notificado. Para complementação da vigilância, também são implementados pequenos postos de notificação em áreas estratégicas do município, assim como, pouco a pouco, vão sendo realizados inquéritos sorológicos entre populações escolares dos municípios trabalhados, como forma de medir o impacto das ações de controle.

De maneira geral, os resultados destas atividades no Brasil têm sido satisfatórios: praticamente desapareceram os casos agudos da esquistosomose em toda a área endêmica e os dados entomológicos têm baixado muito, em particular quando as ações apresentam continuidade. Em especial, os inquéritos sorológicos têm demonstrado a virtual interrupção da transmissão na maioria das áreas trabalhadas. Os dois grandes desafios, presentemente, são, de um lado, a manutenção político-administrativa do programa e, de outro, as dificuldades que apresenta a luta anti-vetorial no peri-domicílio (Dias, 1993). Quanto ao primeiro, espera-se que a municipalização das ações de saúde logre uma consolidação do programa, naturalmente com o respaldo da FNS (Brasil) e da SUCEN (S.Paulo), municipalização esta que tem que ser implantada com determinação e responsabilidade. Quanto ao peri-domicílio, duas alternativas se apresentam: de um lado, o manejo racional deste espaço, com limpeza e organização periódica; de outro, quando possíveis, borrifações sistemáticas semestrais têm se mostrado eficazes em reduzir substancialmente os focos residuais ou adventícios de barbeiros, inclusive de espécies como o *T.sordida* (Dias, 1991 e 1993-A).

Além do inseticida, outras medidas contra o vetor são pertinentes. A **melhoria da habitação** não tem sido assumida pelos governos brasileiros como prioridade de programa para as áreas rurais, mas seria altamente desejável. Casas de alvenaria sem frestas, limpas e arejadas, por si mesmas já oferecem grande resistência à colonização triatomínica, fato constatado no programa venezuelano, hoje, lamentavelmente desativado (Dias, 1991, Schofield, 1994). A modernização rural e a lenta, mas progressiva, mecanização das áreas agro-pastoris, mais a redução das densidades populacionais rurais são fatores que progressivamente também reduzem as chances de domiciliação dos "barbeiros". Exemplo típico ocorreu na Costa Rica, onde o triatomíneo prevalente, *Triatoma dimidiata*, se origina dos bosques e invade as casas transportado em lenha doméstica, colonizando-as quando o piso das mesmas é de terra nua. Com a evolução sociocultural do país, a progressiva substituição da lenha por gás de cozinha e a troca de pisos de terra por ladrilho ou cimento acabaram por reduzir enormemente o número de casas infestadas, mesmo na ausência de insetici-

da (Dias, 1993, Zeledón, 1981). Outro dos pilares da luta anti-triatomínica sem dúvida é a **educação para a saúde**, a ser realizada de modo permanente nas áreas endêmicas: reconhecer a doença e suas formas de transmissão, organizar da casa, manejar de forma adequada o peri-domicílio, reconhecer, capturar e notificar triatomíneos etc. são objetivos importantes a serem perseguidos nas práticas escolares e comunitárias (Briceño-León, 1993, Dias, 1987, WHO, 1991).

A luta básica contra os triatomíneos ocorre, e apenas faz sentido, no ambiente domiciliar. Ao nível do ciclo silvestre do parasito, a intervenção humana praticamente não se justifica, seja através de desmatamentos ou, principalmente, por meios químicos. Quando muito, o manejo ambiental racionalizado, afastando da periferia do domicílio possíveis criadouros silvestres, como montes de pedras, árvores ocas, pequenos matagais. A filosofia e a racionalidade da vigilância justamente se escudam na avaliação específica de cada caso e na atenção permanente sobre o panorama epidemiológico. Podemos no Brasil erradicar o *T. infestans*, espécie introduzida e essencialmente domiciliar. Já para as espécies nativas, como *T. sordida*, *T. vitticeps*, *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata*, *Panstrongylus megistus* e *Rhodnius* sp, por exemplo, devemos pausar-nos por ações de controle para impedir sua domicialização (Dias, 1994, Schofield, 1994).

Como **alternativas aos inseticidas usuais**, vários produtos naturais (em particular, extratos de plantas) vêm sendo experimentados, lamentavelmente sem resultados convincentes ao nível de Saúde Pública. Hormônios juvenilizantes e precoces podem produzir importantes câmbios na biologia dos triatomíneos, resultando indivíduos estéreis, mas sua aplicação é destituída de eficiência e praticidade. O controle biológico tem sido tentado com nematóides e algumas vespas parasitas, assim como através de fungos entomófagos, mas ainda sem conseguir impacto em maior escala (Dias, 1993, Schofield, 1994). Em larga experiência contra o *T. infestans*, na Argentina, há alguns anos vêm sendo usados produtos que exalam uma fumaça inseticida ("potes fumígenos") na base de piretroides, fosforados e DDVP. São práticos e de fácil uso. Embora sem efeito residual, sua melhor indicação é para o intra-domicílio, onde a fumaça penetra facilmente em frestas e outros abrigos dos insetos. No Brasil teriam menor aplicabilidade, desde que nos dias atuais, em sua maioria, os focos são peri-domiciliares (Dias, 1993-A).

Outra alternativa, também em experiência, são as **pinturas inseticidas**, em que um inseticida convencional (lindane, malathion) é incorporado a uma matriz de látex (PVA), para aplicação em paredes. Esta formulação apresenta a vantagem de longo efeito residual, que alcança 2 anos ou mais, assim protegendo a casa de uma colonização intra-domiciliar por triatomíneos por longo tempo, o que economizaria trabalhos de pesquisa e borrifações em períodos menores (WHO, 1991).

Profilaxia anti-vetorial defensiva. Trata-se de usar substâncias ou artefatos que previnam o contato do indivíduo suscetível com o vetor. Os mais efetivos são a boa limpeza da habitação e o uso adequado de cortinados individuais, em regiões infestadas. O emprego de substâncias repelentes, seja na pele, seja no ambiente (fumaças e aerossóis químicos), tem valor apenas relativo, segundo várias experiências realizadas (Dias, 1990).

2.2. Ação sobre os reservatórios vertebrados

Praticamente não faz sentido uma ação específica neste sentido, seja sobre os reservatórios domésticos (cão, gato, roedores, coelhos), seja sobre os silvestres (gambás, roedores, primatas, morcegos, canídeos, felídeos etc.). O que se deve, objetivamente, é impedir ou dificultar a presença desses animais dentro da casa, o que diminui o risco de circulação do parasito e também reduz a quantidade de alimento disponível para eventuais triatomíneos. Esta segunda assertiva vale também para as aves, que mesmo não sendo reservatórios, constituem-se nas principais fontes alimentares dos triatomíneos na natureza (Dias, 1990, Rocha e Silva; 1979, Schofield, 1994).

2.3. Controle da transmissão transfusional

Este tópico, desenvolvido em outra parte deste livro, poderia ser aqui sumariado conforme as estratégias básicas disponíveis: a) a correta e contínua seleção de todos os doadores de sangue do País, através de dupla sorologia dotada de alta sensibilidade e, b) o emprego de violeta de genciana a 1:4.000 em bolsas de sangue estocado, por um período mínimo de 24 horas. Ambas são muito eficazes e já de larga experiência, sendo mais indicada a quimioprofilaxia para aquelas situações em que a sorologia não for viável (ou confiável), ou em que a prevalência de doadores chagásicos for muito alta, sobrepassando os 20 % (Dias, 1993, Schmuñis; 1991, WHO, 1991). Complementam-se estas medidas com outras de caráter mais geral e da maior importância, como a cobertura total de exames dos doadores, a correta indicação do procedimento hemoterápico, a cobertura de lei para transfusões de boa qualidade, ampla disponibilidade de hemoderivados, ablação da figura de doadores remunerados, estimulação de práticas como a auto-hemo-transfusão, correta notificação de acidentes transfusionais etc.

2.4. Controle da transmissão congênita

Também este é um tópico tratado em capítulo à parte, cujo resumo seria: não há presentemente medida preventiva para a transmissão do parasito ao feto de gestante ou abortamento profilático. O que cabe é o diagnóstico precoce da infecção em recém nascidos de mães infectadas, com o tratamento específico imediato das crianças contaminadas (ver os capítulos “Doença de Chagas congênita” e “Tratamento específico”).

2.5. Controle de transmissão em transplantes de órgãos com doador infectado.

Fazer a sorologia do doador e do receptor. Sendo imperioso o transplante, estando aquele infectado e este suscetível, o ideal é tratar-se especificamente o doador com os fármacos disponíveis durante os 10 dias imediatamente anteriores ao ato cirúrgico e o receptor nos 10 dias imediatamente subseqüentes, com isto baixando-se

a parasitemia no primeiro e prevenindo-se a instalação do parasito no segundo (Dias, 1990). Nos casos em que tal método não foi possível, identificar precocemente a ocorrência de transmissão e tratar especificamente o receptor como um caso agudo comum. Tal procedimento é igualmente válido para aqueles casos de indivíduos já chagásicos que têm sua infecção re-agudizada em transplantes e outras situações de imunodepressão.

2.6. Controle da transmissão acidental

As normas básicas de segurança física e operacional nos laboratórios que lidam com *T. cruzi* devem seguir-se à risca, a começar com um programa contínuo de treinamento e conscientização do pessoal envolvido. Estes laboratórios devem ser de entrada restrita, incluindo os insetários, os biotérios e as salas de cultivo. Luvas, máscaras, anteparos óculo-faciais, mangas largas, meias e sapatos fechados são imprescindíveis na lida com material e/ou animais infectados. Monitorização sorológica periódica do pessoal é indicada. Em caso de acidente, desinfecção imediata do local atingido, notificação e monitorização clínico-laboratorial do caso. Sugere-se ainda, em caso de maior risco, quimioprofilaxia imediata com nifurtimox ou benznidazol, nos 10 dias imediatos ao acidente (resumido de WHO, 1991).

2.7. Vacinação e doença de Chagas

Várias formas de imunização têm sido testadas, seja com cepas atenuadas, frações de *T. cruzi*, formas inativadas do parasito, uso de outros tripanossomatídeos semelhantes etc. Entretanto, e infelizmente, não se dispõe ainda de nenhuma vacina que assegure proteção total (caso especialmente de vacinas “mortas”) ou que seja totalmente destituída de risco de provocar uma lesão (vacinas “vivas”). A própria publicação da OMS sobre o controle da doença de Chagas, em 1991, não traz nenhuma referência à vacinação como profilaxia então viável da doença de Chagas (WHO, 1991). Seguem vários grupos pesquisando, com maiores expectativas para vacinas mortas preparadas através de engenharia genética e biologia molecular.

2.8. Quimioprofilaxia

Os casos básicos são aqueles acima relatados para acidentes e transplantes. Não existe, infelizmente, uma droga que se pudesse administrar preventivamente para viajantes, soldados e outras pessoas que fossem viajar ou morar em áreas de maior endemicidade, como o caso da Pentamidina, para a doença do sono.

3. Atenção ao chagásico

Não se trata, evidentemente, do elemento básico de prevenção da doença, mas envolve aspectos muito concretos em termos de minimização do dano e prevenção da incapacidade. Em termos práticos, se conseguirmos deter a transmissão do parasito (o que já está acontecendo de modo concreto em várias regiões

da América), restará um horizonte de 16 a 18 milhões de pessoas já contaminadas a requerer atenção e tratamento, trabalho considerável para as próximas 3 ou 4 décadas (Dias, 1993; WHO, 1991). Em termos sumários, os parágrafos seguintes servirão como roteiro inicial ao profissional de saúde, devendo ser complementados nos capítulos correspondentes deste livro, assim como na bibliografia específica anotada em cada capítulo.

3.1. Tratamento específico

Indicado basicamente para os casos agudos, congêntos e recentes, persegue a cura parasitológica radical, com isto evitando a morte na fase aguda e o desenvolvimento das lesões crônicas. A grande pergunta é sobre a validade do tratamento nos casos de forma crônica indeterminada, com o objetivo de cortar ou minimizar sua progressão para as “patias” crônicas. Hoje há alguns indícios de que tal procedimento pode apresentar alguns benefícios, mas a questão permanece em aberto e deve ser avaliada pelo médico, conjuntamente com o paciente, em cada caso em particular (Dias, 1990; WHO, 1991).

3.2. Tratamento sintomático na fase crônica

Faz sentido, em especial para a prevenção do agravamento das principais lesões, assim como na prevenção de eventos graves como a morte súbita, as tromboembolias e os volvos da sigmóide. Pressupõe atenção médica contínua, com a periodicidade que indica cada estágio da moléstia. Em princípio, indivíduos em forma crônica indeterminada necessitam não mais que uma ou duas visitas ao médico por ano, regime que aumentará na conformidade do agravamento da doença. Pode-se afirmar que uma rede básica de saúde bem estruturada e competente absorverá entre 80 e 85% dos casos de doença de Chagas, quedando os demais para níveis superiores de complexidade (Dias, 1990).

3.2.1. Cardiopatia crônica

Controle das arritmias e de seus fatores de risco, através de diagnóstico correto e precoce, adequação de vida, uso judicioso de modernos anti-arrítmicos, implante de marcapassos etc. A prevenção da insuficiência cardíaca é fundamental, devendo ser feita já aos primeiros sinais e sintomas de agravo cardíaco. ICC instalada é sinal de cardiopatia grave, a exigir muito maior cuidado no sentido de prevenir sua evolução para as formas finais e refratárias. Em particular, os casos de ICC e de grandes cardiomegalias sempre envolvem maior risco de fenômenos trombo-embólicos, o que leva o médico a agir preventivamente através da administração rotineira de aspirina ou dicumarínicos. Depois de outros recursos mais simples e factíveis, restará o do transplante cardíaco para corações já totalmente insuficientes e tomados pela fibrose avançada. Embora sua grande evolução técnica, os transplantes cardíacos na doença de Chagas, por problemas de custo e de doadores, devem apenas ser entendidos como recurso extremo e de mui difícil acesso aos pacientes em geral.

3.2.2. Formas digestivas

O tratamento deve ser conservador nas fases iniciais da esôfago ou colopatia. Os procedimentos cirúrgicos reservam-se para os casos mais avançados, lembrando-se que, especialmente nas cirurgias de megacólon, a mortalidade não é desprezível. Nos casos de volvos da sigmóide, a assistência deve ser a mais precoce possível, objetivando-se prevenir a necrose da alça e a morte do paciente.

3.3. Atenção previdenciária e laboral

Aqui despontam dois aspectos capitais, ambos enraizados na pobreza e na costumeira marginalidade social da grande maioria dos chagásicos: o primeiro é o direito (e a necessidade) ao trabalho que tem o infectado e que, freqüentemente lhe é negado por empresas e instituições, frente a uma simples sorologia positiva; o segundo é a necessidade imperiosa de atenção social (em particular a aposentadoria) àqueles chagásicos com cardiopatia já avançada. Ambos estes aspectos passam pelo médico, contemplando as questões básicas de acesso, competência e a necessária criteriologia. Trata-se de definir, frente a um chagásico, sua perspectiva de vida e de capacidade laborativa, especialmente levando em conta o perfil da sua profissão e o contexto psicossocial de cada caso. Como regra geral, o caso deve ser avaliado muito objetivamente, evitando-se desesperar o paciente ou dar-lhe esperanças falsas ou irreais.

Mais detalhadas no capítulo específico, os dois aspectos acima envolvem, de um lado a grande massa de chagásicos que migram para os espaços urbanos justamente à busca de trabalho. Em sua maioria são indivíduos na forma crônica indeterminada (ou nas formas cardíaca e digestivas iniciais), portanto aptos à realização da imensa maioria das profissões. No outro lado estão aqueles indivíduos cuja cardiopatia instalada e progressiva pressupõe, entre outras medidas, uma redução objetiva de esforço físico como forma de prevenção da morte súbita e da evolução da ICC; como, em sua maioria, estes chagásicos vivem de seus braços e não têm nenhuma outra perspectiva de trabalho, o benefício previdenciário é justo e necessário, cabendo ao médico sua viabilização. Em contrapartida, o mesmo médico deve ser capaz de negar a aposentadoria em casos desnecessários, assim evitando ônus indevidos para a Previdência Social.

3.4. Reintegração do chagásico na comunidade

Ao saber-se infectado, o paciente muitas vezes entra em pânico ou em profunda depressão, seja porque pensa que está contaminado por doença fatal e sem cura, seja porque tem parentes ou conhecidos que já morreram com a mesma. Trata-se de uma visão fatalista da doença, na verdade incorporada na população de forma insidiosa através apenas das informações restritas aos casos mais graves (que não são a maioria). O infectado em geral necessita saber do resultado de sua sorologia, principalmente para não doar sangue e para cuidar-se de modo adequado. O médico, a escola e os meios de comunicação devem passar às populações das áreas endêmicas

uma visão objetiva e não sensacionalista da enfermidade, ressaltando sua história natural e as principais formas de prevenção. Frente ao paciente, cabe ao médico uma avaliação cuidadosa e a discussão franca e compreensiva de seu caso.

Na verdade, a imensa maioria dos infectados encontra-se bem, sem perspectivas de morte a curto-médio prazo. Importa ainda notar que hoje são muito maiores e mais factíveis os recursos de manejo das formas mais severas da doença, e que uma boa relação médico-paciente é muito importante nestes casos. A comunidade precisa saber que a infecção não é contagiosa e que os maiores riscos do chagásico são doar sangue e, principalmente nos casos de cardiopatia, dirigir aviões, coletivos e máquinas pesadas. A adequação de atividades e da vida, em geral, são objetivos que o médico tem que perseguir com o paciente. Há também o fato específico de que o chagásico crônico é geralmente um indivíduo de comportamento hiper-reator simpático (pelo predomínio de desnervação parassimpática), portanto mais estressado e assustado que as pessoas não infectadas, reagindo com muito mais intensidade aos estímulos ambientais do dia-a-dia (Dias, 1990).

O chagásico em estágios mais avançados, principalmente da cardiopatia; se compensado deve reelaborar profundamente sua maneira de viver não apenas poupando sua carga física, mas também buscando novas formas de relacionar-se com a sociedade. Deve ainda, conscientizar-se de que sua sobrevivência irá depender muito de uma atenção médica e do esforço pessoal e da compreensão dos limites que a doença lhe impõe. Do lado da sociedade, o acolhimento deste indivíduo é um princípio básico para dar-lhe o justo atendimento médico-assistencial e previdenciário.

Referências Bibliográficas

- BRICEÑO-LEÓN, R., 1993. La enfermedad de Chagas: una construcción social. In: *Las enfermedades tropicales en la sociedad contemporánea*. R. Briceño-León & J.C.P. Dias (orgs.) Caracas, Acta Científica de Venezuela.
- CALDAS Jr., A.L., 1980. *Epidemiologia e controle da doença de Chagas: relação com a estrutura agrária na região de Sorocaba, SP*. Tese de Mestrado, São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- CHAGAS, C.R.J., 1911. Segunda conferência realizada na Academia Nacional de Medicina, em agosto de 1911. In: *Carlos Chagas: coletânea de trabalhos científicos* (A.R. Prata, org.), pp.167-192, Brasília: Universidade de Brasília.
- DIAS, E., 1957. Profilaxia da doença de Chagas. *O Hospital*, 51: 285-298.
- DIAS, J.C.P., 1978. Doença de Chagas. In: *Saúde e Medicina no Brasil* (R. Guimarães, org.), pp. 53-76, Rio de Janeiro, Graal Ed.
- DIAS, J.C.P., 1987. Control of Chagas disease in Brazil. *Parasitology Today*, 3: 336-341.
- DIAS, J.C.P., 1990. *Doença de Chagas: Clínica e Terapêutica*. Brasília, Ministério da Saúde (SUCAM).
- DIAS, J.C.P., 1991. Chagas disease control in Brazil: which strategy after the attack phase? *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 71 (Suppl.1): 75-86.

- DIAS, J.C.P.D., 1993. Situación actual de la enfermedad de Chagas en las Américas. In: *Actualizaciones en Enfermedad de Chagas* (R.J. Madoery, C. Madoery & M. Cámara, orgs.), pp. 1-12, Córdoba (Argentina), Congreso Nacional de Medicina.
- DIAS, J.C.P., 1993-A. Vigilância epidemiológica contra *Triatoma infestans*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 26 (Supl. 3): 39-44.
- DIAS, J.C.P., 1994. Ecological aspects of the vectorial control of Chagas'disease in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 10 (Supl. 2): 352-358.
- LITVOC, J., 1985. *Doença de Chagas e estrutura social: infestação domiciliar e infecção humana em áreas submetidas a ações de controle*. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- ROCHA e SILVA, E.O., 1979. Profilaxia. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*(Z. Brener & Z.A. Andrade, orgs.), pp. 425-449, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ed.
- ROUSSEL PHARMACEUTICALS, 1986. *Deltamethrin in Vector Control*. Nova Delhi, Agrovet Division.
- SCHMUÑIS, G.A., 1991. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas'disease: status in the blood supply in endemic and non-endemic countries. *Transfusion*, 31: 547-557.
- SCHOFIELD, 1994. *Triatominae: biologia y control*. London, Eurocommunica Publications.
- SCHOFIELD, C.J. & DIAS, J.C.P., 1991. A cost-benefit analysis of Chagas disease control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86: 285-295.
- SILVEIRA, A.C. & REZENDE, D.F., 1994. Epidemiologia e controle da transmissão vetorial da doença de Chagas no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27 (Suplemento III): 11-22.
- WANDERLEY, D.M.V., 1994. *Perspectivas de controle da doença de Chagas no Estado de São Paulo*. Tese de doutoramento, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- WHO, 1991. *Control of Chagas Disease*. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, WHO Technical Report Series, Nº 811.
- ZELEDÓN, R., 1981. *Triatoma dimidiata y su relación con la enfermedad de Chagas*. San José (Costa Rica), EUNED.

A descoberta da doença de Chagas foi uma das mais completas e bem sucedidas da história da biologia, da ecologia e da patologia parasitária humana. Pela primeira vez na história, um mesmo pesquisador descobriu a doença, bem como seu agente etiológico, vetor, reservatórios doméstico e silvestre e animais de laboratório susceptíveis à infecção.

Em 1907 o Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (Carlos Chagas), Assistente do Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, foi designado pelo então Diretor, Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz, para controlar a malária entre os trabalhadores na construção do prolongamento da Estrada de Ferro Central do Brasil, na região do Rio das Velhas, entre Corinto e Pirapora, no Norte do Estado de Minas Gerais.

Instalando em um vagão de trem, ao mesmo tempo, sua residência e laboratório e utilizando como ambulatório o alpendre de uma casa abandonada na pequena localidade de Lassance, Carlos Chagas iniciou o trabalho de controle da malária. Como médico e pesquisador não se limitou ao tratamento dos doentes. Nas horas vagas capturava, classificava e estudava os hábitos dos anofelinos e de outros mosquitos locais, examinava o sangue de animais domésticos e silvestres, procurando esclarecer aspectos nosológicos e ecológicos desconhecidos.

Em 1908, Chagas encontrou no sangue de um pequeno macaco, comum na região – *Callitrix penicillata* (marmoset) –, um tripanossomo que denominou *Trypanosoma minasense* (Chagas, 1908). Nesse mesmo ano, o engenheiro Cantarino Mota, da Estrada de Ferro, chamou a sua atenção para a presença de grandes hematófagos, chamados de “barbeiros” pelos residentes da região, nas choupanas. Examinando-as, Chagas encontra nas frestas das paredes grande quantidade desses insetos, os quais classifica provisoriamente como *Conorrbinus sanguisuga*, verificando no conteúdo intestinal deles a presença de numerosos flagelados que identificou como “Chrithidias”, hoje designados epimastigotas (Hoare, 1972). Formulou na ocasião duas hipóteses: os flagelados seriam parasitos do próprio inseto ou formas evolutivas de um parasito de vertebrados, talvez o *Trypanosoma minasense* ou outro parasita do próprio homem.

Não tendo condições laboratoriais seguras em Lassance, Chagas mandou exemplares dos insetos, infectados com os flagelados, para o seu mestre, Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. Este os fez alimentar em *Callitrix* de laboratório, limpos, os quais apresentaram três semanas depois tripanossomos no sangue. Chamado por Oswaldo Cruz, Chagas veio ao Rio de Janeiro e verificou que o tripanossomo dos macacos era completamente diferente do *Trypanosoma minasense* por ele estudado anteriormente. Apresentava morfologia diversa, formas finas e largas com blefaroplasto grande, infectava

com facilidade animais de laboratório como o macaco, o cão, o coelho e o gato e era cultivado em meio de agar-sangue. Ao novo tripanossomo, Chagas deu o nome de *Trypanosoma cruzi* em homenagem ao seu mestre e diretor, Oswaldo Cruz. Os insetos trazidos por Chagas foram então classificados por seu colega do Instituto, com maior experiência em Entomologia, Arthur Neiva, como *Conorrbhinus megistus* (Neiva, 1910), hoje *Panstrongylus megistus* (Burmeister, 1835).

Conhecendo o ciclo do novo tripanossomo quase por completo e convencido de que se tratava de uma infecção de transmissão intradomiciliar de animais domésticos e do homem, em face dos hábitos alimentares dos insetos, Chagas voltou a Lassance no início de abril de 1909. Em menos de quinze dias, descobriu um gato com o tripanossomo no sangue e, logo depois, uma criança de nome Berenice, com dois anos de idade, febril, com o mesmo parasito no sangue periférico, em uma casa infestada por “barbeiros” infectados com o parasito. Descreveu as manifestações clínicas sumárias da fase aguda e mandou uma nota prévia sobre a descoberta, com data de 15 de abril de 1909, para publicação em revistas médicas na Alemanha e no Brasil (Chagas 1909a, 1909b).

Na sessão da Academia Nacional de Medicina de 22 de abril de 1909, no Rio de Janeiro, o Dr. Oswaldo Cruz, apresentou uma súmula do trabalho de Carlos Chagas, também datada de 15 de abril daquele ano. A convite de Oswaldo Cruz, uma comissão de cinco ilustres médicos brasileiros presidida pelo Presidente da Academia Nacional de Medicina, foi designada para verificar “in loco” a descoberta de Chagas. Depois de uma viagem de 26 horas de trem e após ouvir detalhada exposição de Carlos Chagas, examinar doentes e todo o material existente, a comissão ficou tão impressionada com a descoberta que Miguel Couto, membro da comissão e um dos maiores clínicos brasileiros, propôs o nome de Doença de Chagas para a moléstia.

Ainda em 1909, Chagas tornou público um sumário da sua descoberta, mediante o *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique*, da França, (Chagas, 1909c) e o seu trabalho completo foi publicado em agosto de 1909, nas *Memórias* do Instituto Oswaldo Cruz (Chagas, 1909d), em português e alemão. Nessa ocasião identificou o agente etiológico da nova entidade mórbida como novo gênero, *Schizotrypanum cruzi*, pensando haver um ciclo esquizogônico em sua evolução. Embora não reconhecido como gênero por não ter sido confirmada a esquizogonia, o *Schizotrypanum* foi situado como subgênero por Hoare (1972), designando-se o parasito como *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* (Chagas, 1909).

Vianna (1911) complementou a descrição da patologia da doença de Chagas e demonstrou claramente que a única forma de reprodução do *T. cruzi* nos mamíferos era por divisão binária das formas tissulares em “Leishmania”, hoje denominadas “amastigotas” (Hoare, 1972). Chagas (1913) reviu o ciclo do parasita, mas não admitiu de modo evidente que a esquizogonia não fazia parte do ciclo do *T. cruzi*. Reconheceu, entretanto, que a esquizogonia vista por ele em animais de laboratório e em um caso humano pudesse ter surgido devido à infecção pelo *Pneumocystis carinii*.

A partir de 1910, Chagas publicou uma série de trabalhos em português, espanhol, inglês, francês e alemão, confirmando sua descoberta e ampliando os conhecimentos sobre a infecção e a doença, os quais foram reeditados em coletânea pela Universidade de Brasília (1981), sob a coordenação de Aluizio Prata. Entre eles destacam-se os escritos iniciais acerca da descoberta e o resumo geral das pesquisas (Chagas, 1911).

A repercussão nacional e internacional da descoberta e da obra de Carlos Chagas foi tão notável que ele foi agraciado com o título e empossado como Membro Titular Extraordinário da Academia Nacional de Medicina, independentemente de vaga, em 16 de outubro de 1910, ocasião em que pronunciou sua magistral conferência “Nova Entidade Mórbida do Homem” (Chagas, 1910). Em 1912 recebeu o prêmio Schaudin, concedido a cada quatro anos ao melhor trabalho mundial sobre Parasitologia e Medicina Tropical, até então somente outorgado a três famosos cientistas europeus: Hartmann, Reichnow e D’Herelle, este último descobridor do bacteriófago. Foi também designado membro honorário da Societé de Pathologie Exotique da França, da Royal Society of Tropical Medicine da Inglaterra e das Academias de Medicina de Paris, Bruxelas, Roma e Nova York.

Ainda durante o ano de 1912, Chagas descobriu que o tatu (*Dasyptus novemcinctus*) é um reservatório silvestre do *Trypanosoma cruzi*. Concomitantemente verificou, no mesmo ecótipo, a presença de ninfas e adultos do *Triatoma geniculatus* infectados com *T. cruzi*, concluindo que essa espécie era um dos vetores silvestres da infecção. Com a nova descoberta Chagas completou o estudo de todo o ciclo da doença que leva seu nome. As descrições clínicas, anatomopatológicas e patogênicas de Chagas (1916a, 1916b) sobre a forma aguda, bem como as de Chagas e Villela (1922) sobre a forma crônica, complementaram os conhecimentos sobre a doença.

Finalmente, Chagas (1924) confirmou como *T. cruzi* os tripanossomos isolados por Aben-Athar em macacos naturalmente infectados no Estado do Pará, Norte do Brasil, onde não existia a doença humana. Este fato confirmou a hipótese de Chagas de que a doença por ele descoberta era primariamente uma enzootia silvestre que podia adaptar-se ao parasitismo humano e vice-versa (Chagas, 1912).

Em seus estudos iniciais, Chagas pensou que as formas metacíclicas do *Trypanosoma cruzi* se desenvolvessem nas glândulas salivares do vetor e que a transmissão fosse por inoculação. Entretanto, Brumpt (1912a) demonstrou que o desenvolvimento do tripanossomo era completado no intestino posterior do inseto e que a transmissão era efetuada por contaminação da mucosa ocular do vertebrado (Brumpt, 1912b). Dias (1933, 1934), em excelente estudo experimental, reviu criticamente o assunto e demonstrou de modo definitivo o ciclo do *T. cruzi* e sua transmissão através da eliminação do parasito pelo intestino posterior do inseto no padrão *Stercoraria* de Hoare (1964, 1972).

Dois grandes avanços do conhecimento sobre o diagnóstico da infecção chagásica, estabelecidos pouco depois da sua descoberta, foram a aplicação da reação de fixação do complemento por Guerreiro & Machado (1913) e o xenodiagnóstico por Brumpt (1914), permitindo, respectivamente, o diagnóstico sorológico e o isolamento do *T. cruzi*, importantes principalmente na fase crônica da infecção, quando o encontro do parasito no exame direto é quase impossível e a hemocultura é bastante pobre. O trabalho de Magarinos Torres (Torres, 1917) acerca da patologia da forma aguda da doença de Chagas, completando a descrição de Vianna (1911) e os estudos eletrocardiográficos pioneiros de Evandro Chagas (Chagas, 1930, 1932), filho mais velho de Carlos Chagas, também constituíram avanços do conhecimento sobre a doença antes da morte do seu descobridor, ocorrida em 1934.

Após a morte de Oswaldo Cruz, em 1917, Carlos Chagas assumiu a direção do Instituto Oswaldo Cruz, função em que permaneceu até 8 de novembro de 1934, quando faleceu. Em 1919 assumiu cumulativamente o cargo de Diretor do Departamento

mento Nacional de Saúde Pública, incumbência que tomava grande parte do seu tempo. Estes fatos, associados às campanhas de descrédito sobre a veracidade e a importância da doença de Chagas como problema de saúde pública – movidas na Argentina, em 1914/1919, pelo eminente bacteriologista alemão R. Kraus e no Brasil, de 1922 a 1925, por alguns membros da Academia Nacional de Medicina –, embora respondidas por Chagas de forma veemente e cientificamente irrefutável, abalaram o interesse pelo estudo da doença durante um quarto de século.

No início da década de 1930, Salvador Mazza instalou na Argentina um grupo para estudos epidemiológicos e clínicos da patologia regional (MEPRA), publicando numerosos trabalhos com a descrição de vários casos agudos da doença de Chagas (Mazza, 1937), inclusive na região onde Kraus negara a sua existência. Vários aspectos epidemiológicos e clínicos da área endêmica da Argentina foram estudados, como a distribuição geográfica da doença e as manifestações da fase aguda, entre as quais a do complexo oftalmo-ganglionar (Romaña, 1935) e das “Esquizotripanides” (Mazza, 1941). A nona reunião da Sociedade de Patologia Regional da Argentina foi organizada por Mazza, em 1935, na cidade de Jujuy, em homenagem a Carlos Chagas, que havia falecido há um ano. Os representantes do Brasil nesse Congresso, Evandro Chagas, Emmanuel Dias e Magaminos Torres, propuseram para o complexo oftalmo-ganglionar o nome de “Sinal de Romaña”, de grande valor para o reconhecimento da fase aguda da doença em outros países do continente.

Três acontecimentos básicos estimularam o interesse pelo estudo e pela renovação dos conhecimentos sobre a doença de Chagas no Brasil, a partir da metade da década de 1940:

- a) a criação do “Centro de Estudos e Profilaxia” da doença de Chagas do Instituto Oswaldo Cruz, em Bambuí, em plena área endêmica de Minas Gerais, o qual foi entregue à dinâmica direção de Emmanuel Dias;
- b) a criação das Faculdades de Medicina de Ribeirão Preto, Goiânia e Uberaba no “triângulo endêmico” da doença, nos Estados de São Paulo, Goiás e Minas Gerais, principalmente a influência científica da Escola de Ribeirão Preto;
- c) o Congresso Internacional comemorativo do cinquentenário da descoberta da doença de Chagas, realizado no Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, em 1959, sob a organização de Carlos Chagas Filho, cujos trabalhos foram publicados em cinco volumes, com um total de 1886 páginas.

A partir de 1944, no Centro de Estudos e Profilaxia da doença de Chagas do Instituto Oswaldo Cruz, em Bambuí, Minas Gerais, uma série de trabalhos foi desenvolvida, principalmente por Dias (1945, 1949) e por Laranja *et al.* (1951, 1956), acerca da epidemiologia, profilaxia e clínica da doença, com técnicas mais modernas. Pela primeira vez realizou-se experiências de campo com inseticidas residuais (Dias e Pellegrino, 1948) e estudos epidemiológicos e clínicos com grupo controle e interpretação eletrocardiográfica padronizada (Laranja *et al.*, 1951, 1956).

No Instituto Oswaldo Cruz, em Manguinhos, foram criados novos métodos de diagnóstico sorológico (Muniz e Freitas, 1944, 1946 e Muniz, 1947); produziu-se tam-

bém uma concepção inédita da patogenia da doença de Chagas (Muniz e Azevedo, 1947) com base no conceito de hipersensibilidade e imunidade celular, muito atual na moderna imunologia.

O cultivo do *Trypanosoma cruzi* em cultura de tecido – realizado, pela primeira vez, no Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, por Herta Meyer e Oliveira (1944-1948), e estudos posteriores de Meyer *et al.* (1954, 1958) com microscopia eletrônica do *T.cruzi* – exerceram enorme influência, possibilitando a atual e futura evolução dos conhecimentos sobre a biologia do parasito.

Na Universidade de São Paulo, novas técnicas de diagnóstico laboratorial da doença de Chagas foram desenvolvidas (Freitas, 1947 e Freitas e Almeida, 1949). Também aí se expôs os primeiros casos de doença de Chagas por transfusão de sangue (Freitas *et al.*, 1952) e comprovou a ação da violeta de genciana como profilático neste caso (Nussenzweig *et al.*, 1953).

A nova e moderna Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no interior de São Paulo, congregou um notável grupo de pesquisa em doença de Chagas, o qual criou, como modelo epidemiológico e de controle de vetores, em Cassia de Coqueiros (Freitas, 1946 e Freitas *et al.*, 1959a), uma nova linha de estudos ecológicos de reservatórios e vetores, desenvolvendo técnicas sorológicas originais (Almeida *et al.*, 1959 e Freitas *et al.*, 1959b), bem como inéditos estudos clínicos e epidemiológicos (Ramos *et al.*, 1949) e de patogenia e patologia da doença de Chagas (Köberle, 1957, 1959).

Em Goiás, os estudos de Rassi *et al.* (1956, 1958), sobre as formas cardíaca crônica e aguda, e de Rezende (1956, 1959) acerca da forma digestiva, fizeram despontar um vigoroso grupo. Na Bahia, Andrade (1956, 1958 e 1959) e Prata (1959) abriram campos originais de estudos na patologia e no prognóstico da cardiopatia chagásica crônica.

O Congresso Internacional sobre doença de Chagas – realizado no Rio de Janeiro em 1959, com mais de 500 participantes de vários países do Mundo – abriu uma perspectiva diferente para o desenvolvimento da pesquisa em doença de Chagas nas próximas décadas.

Ainda em 1959 foi obtido um dos maiores avanços para o diagnóstico da doença de Chagas com a aplicação da técnica de imunofluorescência, por Fife Muschel (1959), na pesquisa de anticorpos contra o *Trypanosoma cruzi*. No diagnóstico clínico destacou-se o trabalho de Rezende *et al.* (1959) com a prova de retenção do contraste na avaliação do megasôfago.

Durante os últimos 30 anos, uma série de trabalhos científicos sobre o *Trypanosoma cruzi* e a imunologia, a patogenia, a epidemiologia, o diagnóstico, o tratamento e o controle da doença de Chagas foi desenvolvida no Brasil e em outros países do Continente Sul-americano e do Mundo, ampliando os conhecimentos obtidos sobre a doença nas cinco décadas anteriores, a partir da sua descoberta e do seu agente etiológico, reservatórios e vetores. Paralelamente, várias reuniões científicas foram realizadas, alguns livros publicados e, pelo menos, três bibliografias importantes – duas internacionais e uma brasileira – foram levantadas sobre o assunto.

Nos anos sessenta, diversos trabalhos sobre aspectos imunológicos, morfológicos, patogênicos e terapêuticos do *T.cruzi* marcaram a evolução do seu conhecimento. No início dessa década, Brener (1961) demonstrou pela primeira vez que era

possível curar parasitologicamente a doença de Chagas experimental, fato que abriu toda uma perspectiva de tratamento para a fase aguda da doença e estimulou trabalhos na área de terapêutica específica. Coura *et al.* (1961, 1961, 1962) reviram o problema da terapêutica específica em seres humanos e aplicaram, pela primeira vez, o nitrofurazona em casos crônicos da doença de Chagas humana.

Nussenzweig *et al.* (1962, 1963a, 1963b) encontraram diferenças antigênicas de cepas de *T.cruzi* isoladas do homem, de morcegos, de triatomíneos, de gambá e de roedor silvestre, classificando-as em pelo menos três tipos imunológicos. Na mesma época, Brener e Chiari (1963), pela análise de sete amostras de *T.cruzi* de procedências diversas, puderam agrupá-las em três padrões morfológicos, de acordo com a largura das formas predominantes – finas e largas – descritas anteriormente por Chagas (1909) como dimorfismo sexual – e muito largas ou “stout forms”. Deane *et al.* (1963), entretanto, não encontraram diferenças patogênicas em relação à morfologia e procedência de cepas do *T.cruzi* de animais silvestres. Posteriormente Brener (1965) relacionou algumas dessas variações morfológicas com a fase da infecção, fato já observado por Silva (1959). Hoare (1964) efetuou uma importante revisão morfológica e taxonômica dos tripanossomos de mamíferos e enquadrou o *T.cruzi* no grupo *Stercoraria*, subgênero *Schizotripanum*.

Considerando a diversidade dos aspectos morfológicos, imunológicos e patogênicos com que o *T.cruzi* se apresenta, segundo o hospedeiro que o alberga e outros fatores até então não determinados, bem como as variações regionais e individuais da doença humana e da infecção natural e experimental, Coura (1965) e Coura *et al.* (1966) propuseram a designação de “complexo cruzi” para esse conjunto etiopatogênico, em analogia à designação dada por Hoare (1961) à *Entamoeba histolytica*, protozoário que também apresenta variações morfológicas, imunológicas e patogênicas.

Dois trabalhos de revisão foram de muito interesse para o conhecimento dos reservatórios do *Trypanosoma cruzi* no Brasil (Deane, 1964) e nas Américas (Barreto, 1964). O primeiro pela longa experiência do autor a respeito dos reservatórios do *T.cruzi*, em especial na região amazônica, e o segundo, porque abriu uma extensa linha de mais de 30 trabalhos com seus colaboradores sobre “Reservatórios e vetores silvestres do *Trypanosoma cruzi*”, que se estendeu até a década de setenta.

Uma completa revisão de todos os aspectos relacionados ao *Trypanosoma cruzi* e à doença de Chagas, inclusive o seu histórico por Carlos Chagas Filho, foi apresentada em curso, em Belo Horizonte, Minas Gerais, no ano de 1964, abrangendo 31 tópicos abordados por 34 autores, tendo sido editada sob a forma de livro por Cançado (1968) com o título de “Doença de Chagas”.

Em relação ao diagnóstico, os maiores avanços da década foram o desenvolvimento do método de Strout (1962) para concentração de hemoflagelados no sangue e a modificação da técnica de imunofluorescência por Camargo (1966), empregando formas de cultura do *T.cruzi* preservadas, inclusive utilizando o exame do sangue colhido em papel de filtro e eluído (Souza e Camargo, 1966), de destacada importância para os estudos epidemiológicos de campo.

Dos pontos de vista clínico e patológico destacaram-se na década de sessenta a classificação do megaesôfago chagásico estabelecido por Rezende *et al.* (1960); os trabalhos sobre hemibloqueio, por Rosebaum *et al.* (1967), na Argentina; os estudos

de hemodinâmica, por Amorim *et al.* (1968); e do valor prognóstico do eletrocardiograma na cardiopatia chagásica, por Porto (1964) e Dias e Kloetzel (1968), no Brasil. Prata (1965) estabeleceu uma relevante área de campo para pesquisas evolutivas da doença, em São Felipe, Bahia, e Puigbó *et al.* (1969) apresentaram os primeiros resultados de estudos evolutivos de campo realizados na Venezuela.

Coura e Petana (1967), em trabalho de campo, descreveram pela primeira vez a doença em Honduras Britânica (hoje Belize), único país da América onde a moléstia ainda não havia sido descrita. A sistematização do estudo da placentite chagásica por Bittencourt (1963) e da transmissão congênita da doença – aventada por Chagas (1911), Nattan-Larrier (1921) e definitivamente comprovada por Dao (1949), na Venezuela –, abriu um importante campo para a análise dessa forma clínica.

As décadas de setenta e oitenta foram marcadas por uma série de avanços dos conhecimentos, em especial nas áreas da imunologia e da imunopatologia da doença de Chagas e da bioquímica, ultra-estrutura e interação do *T. cruzi* com as células do hospedeiro, sintetizados por Brener (1973, 1980) com excelentes revisões sobre a biologia e a imunologia do parasito. Um completo levantamento sobre a doença de Chagas, desde o parasito até a profilaxia, foi feito por 16 autores brasileiros e publicada em livro com o título de *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, editado por Brener e Andrade (1979).

No Brasil foram organizadas as “Reuniões Anuais de Caxambu”, a partir de 1974, e as “Reuniões Anuais de Araxá”, desde 1984, depois transferidas para Uberaba, as quais revêm as pesquisas básica e aplicada sobre a doença de Chagas, cujos resumos são publicados a cada ano, respectivamente, nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz e na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Foram desenvolvidos também programas especiais de apoio à pesquisa sobre a doença de Chagas, desde 1974, no Brasil, pelo Conselho Nacional de Pesquisa do Brasil (PIDE-CNPq) e, internacionalmente, pelo TDR (Tropical Disease Research Program) da Organização Mundial da Saúde, com área específica de apoio à pesquisa em Tripanossomíases/Doença de Chagas.

Na história recente da evolução dos conhecimentos sobre a doença de Chagas destacam-se os trabalhos de Cossio *et al.* (1974) e Szarfman *et al.* (1977) sobre os anticorpos EVI – que não reagem especificamente com o *T. cruzi*, mas com estruturas do tecido conjuntivo, principalmente a laminina – pesquisas expostas posteriormente por Szarfman *et al.* (1982). Teixeira e Santos-Buch (1975) e Teixeira *et al.* (1975) mostraram por experimentação, pioneiramente, que mecanismos de hipersensibilidade retardada através de linfócitos sensibilizados com *T. cruzi* podiam produzir em coelhos lesões semelhantes às da doença de Chagas crônica humana. De grande relevo – tanto pelo seu potencial para teste específico de diagnóstico como para produção da vacina contra a doença de Chagas – foi a caracterização de glicoproteínas de superfície do *T. cruzi* por Snary e Hudson (1979); vários outros aspectos relacionados foram examinados recentemente por Nogueira e Coura (1990). Da mesma forma, Brener e Kretzli (1990) analisaram criticamente os avanços na imunologia da doença de Chagas, incluindo os mecanismos de defesa do hospedeiro, a imunopatologia e as perspectivas de uma vacina.

Do ponto de vista do diagnóstico sorológico, os testes de hemaglutinação e ELISA – aplicados à infecção chagásica, respectivamente, por Neal e Miles (1970) e

por Voller *et al.* (1975) – foram de grande importância, em particular nos inquéritos epidemiológicos. A descrição dos chamados “anticorpos líticos” por Krettl e Brener (1982), com implicações principalmente no controle de cura pelo tratamento específico e na avaliação de efeitos da possível eficiência de uma vacina, constitui um marco na imunologia e no diagnóstico da atividade da infecção chagásica. Andrade *et al.* (1991), entretanto, demonstraram a presença de antígenos do *T. cruzi* no baço de camundongos “curados” pelo tratamento específico, mas com sorologia positiva convencional, possivelmente pela atividade das células de memória.

A caracterização bioquímica de cepas do *T. cruzi* de animais e do homem através de análise de isoenzimas (zimodemas), feita por Miles *et al.* (1977), e do DNA do cinetoplasto por clivagem com endonuclease de restrição (Esquizodemas), estabelecida por Mattei *et al.* (1977) e por Morel *et al.* (1980), constituiu uma das maiores ferramentas nos últimos anos, não somente para verificação das variações intra e interespecíficas do *T. cruzi*, mas, em especial, como perspectivas de estudos epidemiológicos e de técnicas de diagnóstico.

Os mecanismos de interação, penetração e escape do *T. cruzi* nas células do sistema imune do hospedeiro estudados por Dvorak e Schmunis (1972), Dvorak e Hyde (1973), Nogueira e Cohn (1976), Krettl e Eisen (1980), Nogueira *et al.* (1980), bem como da ação de drogas e morte do parasita intracelular verificado por Do Campo *et al.* (1981) conformaram marcos de extremo relevo na compreensão da biologia e da patologia da interação parasita-célula do hospedeiro.

Os trabalhos de ultra-estrutura dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestino na Doença de Chagas experimental e humana, desenvolvidos por Tafuri (1974) na década de setenta, e o modelo experimental canino aprofundado por Andrade e Andrade (1980) e por Andrade *et al.* (1980,1984,1987), inclusive com associação de imunossuppressores, trouxeram vários novos conhecimentos sobre a patogenia da doença de Chagas.

A evolução dos conhecimentos sobre os triatomíneos vetores da doença de Chagas, sua biologia e distribuição geográfica foram muito bem sintetizadas nos trabalhos de Sherlock (1979) e de Lent e Wigodzinsky (1979); uma revisão da sua longa história seria inadequada neste espaço. Vale lembrar, entretanto, como síntese, os trabalhos de Forattini (1980) acerca da biogeografia, origem e distribuição dos triatomíneos no Brasil e de Zeledon (1983) sobre características ecofisiológicas dos vetores da doença de Chagas, destacando-se como de grande profundidade os estudos de Perlowagora-Szumlewicz (1982,1987,1988) a respeito do xenodiagnóstico e inter-relação *T. cruzi*-triatomíneos.

No campo da epidemiologia e da morbidade destacam-se, nas últimas décadas, os trabalhos de Macedo (1973), Lopes *et al.* (1975), Dias (1982,1987), Maguire *et al.* (1983), Prata e Macedo (1984), Coura (1975,1983,1988), Coura *et al.* (1984,1985) e Pereira *et al.* (1985), que traçam de forma marcante o perfil evolutivo da infecção e da doença de Chagas, anteriormente pouco conhecido.

A descoberta feita por Deane *et al.* (1984,1986), complementada por Lenzi *et al.* (1984), de um duplo ciclo do *T. cruzi* nas glândulas anais do gambá, *Didelphis marsupialis*, apresentando no mesmo hospedeiro formas de desenvolvimento do parasito encontradas em vertebrados e invertebrados, foi certamente o fato de maior repercussão no conhecimento do ciclo do parasito e na epidemiologia da doença, desde sua descoberta.

Por outro lado, a epidemiologia e os riscos de endemização da doença de Chagas na Amazônia brasileira como uma antroponose foram recentemente reavaliados por Coura *et al.* (1994a,b; 1995a,b).

Do final da década de 80 até 1996 houve vários avanços no campo do diagnóstico da doença de Chagas por técnicas moleculares, usando-se antígenos recombinantes para o diagnóstico sorológico, como sumariados por Silveira (1992), e a detecção de parasitas na doença de Chagas crônica pela amplificação do DNA do cinetoplasto do *T. cruzi* pela reação da polimerase em cadeia (PCR), como descrito por Sturm *et al.* (1989), Avila *et al.* (1991), Brito *et al.* (1993,1995), Wincker *et al.* (1994) e Junqueira *et al.* (1996).

Quanto à profilaxia da doença de Chagas humana, o maior impacto atual refere-se sem dúvida às perspectivas do controle dos vetores domiciliados da endemia através de luta racional com inseticidas de longa ação residual e de melhoria habitacional, em paralelo com as ações de controle da transmissão transfusional, principalmente mediante a seleção prévia de doadores em Bancos de Sangue (Dias, 1987). Hoje, a transmissão da doença de Chagas humana está virtualmente interrompida em extensas regiões do Brasil, do Uruguai, da Argentina e do Chile, o que se comprova por índices de prevalência próximos a zero em repetidos inquéritos sorológicos entre escolares (ver Capítulo 26 deste Livro). Em particular, destaca-se a eliminação (erradicação) do *Triatoma infestans* em vastas áreas do Continente, mercê de uma política integrada entre Países do Cone Sul, definida em reunião dos Ministros da Saúde com a OPS, em 1990.

Enfim, sabemos muito sobre a doença, mas quase nada sobre a evolução da infecção chagásica! Berenice, a criança na qual Chagas detectou e descreveu a doença aguda pela primeira vez, em 1909, estava viva 70 anos depois (Salgado, 1980), tinha o *T. cruzi* no sangue circulante e não apresentava nenhum sintoma ou sinal da doença!

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA JO, FREITAS JLP, SIQUEIRA AF. , 1959. Capacidade reativa específica do antígeno em reações de complemento para moléstia de Chagas. *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas*, Rio de Janeiro, 1: 51-62.
- AMORIM DS, GODOY RA, MANÇO JC, TANAKA A & GALLO Jr. L., 1968. Hemodynamics in Chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 21: 1-20
- ANDRADE SG, FREITAS LAR, PEYROL S, PIMENTEL AR, SADIGURSKY M., 1991. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitologically cured mice. *Bulletin of the World Health Organization*, 69: 191-197.
- ANDRADE Z.A., 1956. Lesão apical do coração na miocardite crônica chagásica. *Hospital* (Rio de Janeiro), 50: 803-812.
- ANDRADE Z.A., 1958. Anatomia patológica da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 4: 103-119.
- ANDRADE Z.A., 1959. Fenômeno trombo-embólico na cardiopatia crônica chagásica. *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas*, Rio de Janeiro, 1: 73-84.

- ANDRADE Z.A. & ANDRADE S.G., 1980. A patologia da doença de Chagas experimental no cão. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 75: 77-95.
- ANDRADE SG, ANDRADE Z.A. & SADIGURSKY M., 1980. Combined treatment with nitrofuranic and a corticoid in experimental Chagas' disease in the dog. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 29: 766-773.
- ANDRADE Z.A., ANDRADE S.G & SADIGURSKY M., 1984. Damage and healing in the conducting tissue of the heart (an experimental study in dogs infected with *Trypanosoma cruzi*). *Journal of Pathology*, 143: 93-101.
- ANDRADE Z.A, ANDRADE S.G & SADIGURSKY M., 1987. Enhancement of chronic *Trypanosoma cruzi* myocarditis in dogs treated with low doses of cyclophosphamide. *American Journal of Pathology*, 127: 467-473.
- AVILA H, SIGMAN D.S., COHEN L.M., MILLIKAN RC, SIMPSON L., 1991. Polymerase chain reaction amplification of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA isolate from blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease. *Molecular Biochemical Parasitology*, 48: 211-222.
- BARRETO MP., 1964. Reservatórios do *Trypanosoma cruzi* nas Américas. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 16: 527-552.
- BITTENCOURT AL., 1963. Placentite chagásica e transmissão congênita da doença de Chagas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 5: 62-67.
- BRENER Z., 1961. Atividade terapêutica do 5-nitro-2-furaldeído-semicarbazona em esquemas de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 3: 43-49.
- BRENER Z., 1965. Comparative studies of different strains of *Trypanosoma cruzi*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 59: 19-26.
- BRENER Z., 1973. Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annual Review of Microbiology*, 27: 347-382
- BRENER Z., 1980. Immunity to *Trypanosoma cruzi*. *Advanced Parasitology*, 18: 247-292
- BRENER Z & ANDRADE Z. (Editores), 1979. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 463p.
- BRENER Z & CHIARI E., 1963. Variações morfológicas observadas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 5: 220-224.
- BRENER Z & KRETTLI AU., 1990. *Immunology of Chagas' disease*. In Wyler DJ. Modern Parasite Biology, WF Freeman and Company, New York, p.247-261.
- BRITTO C, CARDOSO MA, WINCKER P, MOREL CM., 1993. A simple protocol for the physical clivage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in the blood samples and it use in polymerase chain reaction (PCR) based diagnosis of chronic Chagas' disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 88: 171-172.
- BRITTO C, CARDOSO MA, RAVEL C, SANTORO A, BORGES PEREIRA J, COURA JR, MOREL CM, WINCKER P., 1995. *Trypanosoma cruzi*: Parasite detection and strain discrimination in chronic chagasic patients from northeastern Brazil using PCR amplification of kinetoplast DNA and nonradiative hybridization. *Experimental Parasitology*, 81: 462-471.
- BRUMPT E., 1912a. Le *Trypanosoma cruzi*, évolué chez *Conorbinus megistus*, *Cimex lectularius*, *Cimex boueti* et *Ornithodoros moubata*. Cycle évolutif de ce parasite. *Bulletin de la Societé dePathologie Exotique*, 5: 360-367.

- BRUMPT E., 1912b. Pénétration du *Schizotrypanum cruzi* a travers la muqueuse oculaire saine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 5: 723-724.
- BRUMPT E., 1914. Le xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosome de Chagas. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 7: 706-710.
- CAMARGO ME., 1966. Fluorescent antibody test for the diagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 227-234.
- CANÇADO JR. (Editor)., 1968. *Doença de Chagas*. Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, 666 p.
- CHAGAS C., 1908. *Trypanosoma minasense*. Nota preliminar. *Brazil Médico*, 22: 471.
- CHAGAS C., 1909a. Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. *Archiv. für Schiffs und Tropen-Hygiene*, 13: 351-353.
- CHAGAS C., 1909b. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um *trypanosoma*, *Trypanosoma cruzi*. Nota prévia. *Brazil Médico*, 23, N. 16.
- CHAGAS C., 1909c. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2: 304-307.
- CHAGAS C., 1909d. Nova tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen.n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1: 159-218.
- CHAGAS C., 1910. *Nova entidade morbida do homem*. Conferência. Academia Nacional de Medicina. Rio de Janeiro, 26 de outubro.
- CHAGAS C., 1911. Nova entidade morbida do homem. Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 3: 219-275.
- CHAGAS C., 1912. Sobre um trypanosoma do tatu, *Tatusia novemcincta*, transmitido pelo *Triatoma geniculata* Latr (1811). Possibilidade de ser o tatu um depositário do *Trypanosoma cruzi* no mundo exterior. Nota prévia. *Brazil Médico*, 26: 305-306.
- CHAGAS C., 1913. Revisão do cyclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*. *Brazil Médico*, Anno 27: N. 23, 15 de junho.
- CHAGAS C., 1916a. Processos patojenicos da tripanozomíaze americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 8: 5-35.
- CHAGAS C., 1916b. Tripanosomiase americana. Forma aguda da molestia. (American Trypanosomiasis. The acute form-reprinted). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 8 : 37-65.
- CHAGAS C., 1924. Infection naturelle des singes du Pará. (*Chrysotrix sciureus*) par *Trypanosoma cruzi*. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et des Ses Finales*, 90: 873-876.
- CHAGAS C. & Villela E., 1922. Forma cardíaca da Tripanosomiase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 14: 5-61.
- CHAGAS E., 1930. *Estudo eletrocardiográfico da Trypanosomíaze americana*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 39p.

- CHAGAS E., 1932. Novos estudos sobre a forma cardíaca da Trypanosomiase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 26: 329-338.
- COSSIO PM, DIEZ C, SZARFMAN A, KREUTZER E, CANDIOLO B & ARANA RM., 1974. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endothelium and vascular structures. *Circulation*, 49: 13-21.
- COURA JR., 1965. *Contribuição ao estudo da doença de Chagas no Estado da Guanabara*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 143p.
- COURA JR., 1975. *Evolutive pattern in Chagas' disease and life-span of Trypanosoma cruzi in human infection*. New Approaches in American Trypanosomiasis. PAHO Scientific Publications, 318: 378-383.
- COURA JR., 1988. Determinantes epidemiológicos da doença de Chagas no Brasil: a infecção, a doença e sua morbi-mortalidade. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 83 (Suppl.I): 392-402.
- COURA JR, ABREU LL, DUBOIS LEG, CORREIA-LIMA FG, ARRUDA JR. E. WILLCOX HPF, ANUNZIATO N & PETANA W., 1984. Morbidade da doença de Chagas. II. Estudos seccionais em quatro áreas de campo no Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: 101-124.
- COURA JR, ABREU LL, PEREIRA JB & WILLCOX HPF., 1985. Morbidade da doença de Chagas. IV- Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 80: 73-80.
- COURA JR, ANUNZIATO N & WILLCOX HPF., 1983. Morbidade da doença de Chagas. I. Estudo de casos procedentes de vários estados do Brasil, observados no Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 78: 363-372.
- COURA JR, ARBOLEDA MN, WILLCOX HPF., 1995a. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. II. A serological survey. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 37: 103-107.
- COURA JR, BARRETT TV, ARBOLEDA MN., 1994a. Ataque de populações humanas por triatomíneos silvestres no Amazonas: uma nova forma de transmissão da infecção chagásica? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27: 251-253.
- COURA JR, FERREIRA LF, SILVA JR., 1962. Experiências com nitrofurazona na fase crônica da doença de Chagas. *O Hospital*, 62: 957-964.
- COURA JR, FERREIRA LF, RUBENS J, PEREIRA NC & SILVA JR., 1966. Tripanossoma do "complexo cruzi" em reservatório silvestre no Estado da Guanabara. Estudo de sua patogenicidade. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 125-133.
- COURA JR, JUNQUEIRA ACV, GIORDANO CM, FUNATSU IRK., 1994b. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. I. A short review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 36: 363-368.
- COURA JR & PEREIRA JB., 1984. A Follow-up evaluation of Chagas' disease in two endemic areas in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Suppl. I): 107-112.
- COURA RJ & PETANA WB., 1967. American Trypanosomiasis in British Honduras. The prevalence of Chagas' disease in Cayo District. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 61: 244-250.
- COURA JR & SILVA JR., 1961. Aspectos atuais do tratamento da doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 51: 283-290.
- COURA JR, WILLCOX HPF, ARBOLEDA MN, FERNANDES O, PAIVA DD., 1995b. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. III. A cross-sectional study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 37: 415-420.

- DAO L., 1949. Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guarico (Venezuela). Formas agudas e crónicas. Observación sobre enfermedad de Chagas congênita. *Revista Policlínica, Caracas*, 17: 17-32.
- DEANE LM., 1964. Animal reservoirs of *Trypanosoma cruzi* in Brazil. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 16: 27-48.
- DEANE MP, BRITO T & DEANE LM., 1963. Pathogenicity to mice of some strains of *Trypanosoma cruzi* isolated from wild animals of Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 5: 225-235.
- DEANE MP, LENZI HL & JANSEN AM., 1984. *Trypanosoma cruzi*: vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal host, the opossum *Didelphis marsupialis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79: 513-515.
- DEANE MP, LENZI HL & JANSEN AM., 1986. Double development cycle of *Trypanosoma cruzi* in the opossum. *Parasitology Today*, 2: 146-147.
- DIAS E., 1933. *Estudos sobre o Schizotrypanum cruzi*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 115p.
- DIAS E., 1934. Estudos sobre o *Schizotrypanum cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 28: 1-110.
- DIAS E., 1945. *Um ensaio de profilaxia da molestia de Chagas*. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 116p.
- DIAS E., 1949. Considerações sobre a doença de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 47: 679-692.
- DIAS E. & PELLEGRINO J., 1948. Alguns ensaios com o gammexane no combate aos transmissores da doença de Chagas. *Brazil Médico*, 62: 185-191.
- DIAS JCP., 1982. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. *Estudo clínico epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982*. Thesis. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 376p.
- DIAS JCP., 1987. Control of Chagas' disease in Brazil. *Parasitology Today*, 3: 336-341.
- DIAS JCP & KLOETZEL K., 1968. The prognostic value of eletrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 10: 158-162.
- DO CAMPO R, MASON RP, MOTLEY C. & MUNIZ R., 1981. Generation of free radicals induced by Nifurtimox in mammalian tissue. *Journal of Biology Chemotherapy*, 256: 10930-10933.
- DVORAK JA New England Journal of Medicine SCHIMUNIS GA., 1972. *Trypanosoma cruzi*: interaction with mouse peritoneal macrophages. *Journal Experimental Parasitology*, 32: 289-300.
- DVORAK JA & HYDE TP., 1973. *Trypanosoma cruzi*: interaction with vertebrate cells in vitro. I. Individual reaction at cellular and subcellular level. *Journal Experimental Parasitology*, 34: 268-283.
- FIFE EH & MUSCHEL LH., 1959. Fluorescent antibody technic for serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Proceedings. Society of Experimental Biology*, 101: 540-543.
- FORATTINI OP., 1980. Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. *Revista de Saúde Pública de São Paulo*, 14: 265-299.

- FREITAS JLP. ., 1946. Inquérito preliminar sobre doença de Chagas no município de Cajuru, Estado de São Paulo. *Hospital*, 29: 155-165.
- FREITAS JLP., 1947. *Contribuição para o estudo da moléstia de Chagas por processos de laboratório*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 160p.
- FREITAS JLP & ALMEIDA JO., 1949. Nova técnica de fixação do complemento para moléstia de Chagas (reação quantitativa com antígeno gelificado de cultura de *Trypanosoma cruzi*). *Hospital*, 35: 787-800.
- FREITAS JLP, BIANCALANA A, AMATO NETO V, NUSSENZWEIG V, SONNTAG R & BARRETO G., 1952. Primeiras verificações de transmissão acidental da moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. *Revista Paulista de Medicina*, 40: 36-40.
- FREITAS JLP, FERREIRA DA, GARCIA G & HADDAD N., 1959a. Resultados do combate intensivo dos triatomíneos domiciliares em uma área restrita no estado de São Paulo (Distrito de Cassia de Coqueiros, município de Cajuru). *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro*, 2: 543-569.
- FREITAS JLP, SIQUEIRA AF & FERREIRA OA., 1959b. Investigações epidemiológicas sobre triatomíneos de hábitos domésticos e silvestres com auxílio da reação de precipitina. *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro*, 2: 525-556.
- GUERREIRO C & MACHADO A., 1913. *Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Chagas como elemento diagnóstico*. Nota prévia. *Brazil Médico*, 27: 225-226.
- HOARE CA., 1961. Considerations sur l'etiologie de l'amebiase d'après de rapport hôte-parasite. *Bulletin de la Societé de Pathologie. Exotique*, 54: 429-441.
- HOARE CA., 1964. Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes. X revision of the systematics. *Journal of Protozoology*, 2: 200-207
- HOARE CA., 1972. *The Trypanosomes of mammals*. A zoological monograph. Blackwell Scientific Publication Oxford-Edinburgh, 749p.
- JUNQUEIRA ACV, CHIARI E, WINCKER P., 1996. Comparison of the polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas' disease in an endemic region of north-eastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90: 129-132.
- KÖBERLE F., 1957. Patogenia da moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 3: 155-180.
- KÖBERLE F., 1959. Moléstia de Chagas – Enfermidade do sistema nervoso. *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro*, 2: 691-716.
- KRETTLI AU & EISEN H., 1980. *Escape mechanisms of Trypanosoma cruzi from the host immune system*. Semaine Iserm Seillac, France.
- KRETTLI AU & BRENER Z., 1982. Resistance against *Trypanosoma cruzi* associated to antiliving trypomastigote antibodies. *Journal of Immunology*, 128: 2009-2012.
- LARANJA FS, DIAS E, DUARTE E, PELLEGRINO J., 1951. Observações clínicas e epidemiológicas sobre a moléstia de Chagas no Oeste de Minas. *Hospital*, 40: 137-192.
- LARANJA FS, DIAS E, NOBREGA G, MIRANDA A., 1956. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035-1060.

- LENT A WYGODZINSKY P., 1979. Revision of the triatominae (Hemiptera, reduvidae) and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bulletin American Museum of Natural History*, 1963 Articles 3, New York 520p.
- LENZI HL, JANSEN AM, DEANE MP., 1984. The recent discovery of what might be a primordial escape mechanism for *Trypanosoma cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Suppl.I): 13-18.
- LOPES ER, CHAPADEIRO E, ALMEIDA HO & ROCHA A., 1975. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 9: 269-282.
- MACEDO VO., 1973. *Influência da exposição a reinfeção na evolução da doença de Chagas. Estudo longitudinal de cinco anos*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 125p.
- MAGUIRE JH, MOTT KE, HOFF R, GUIMARÃES A, FRANÇA JT, SOUZA JAA, RAMOS NB & SHERLOCK IA., 1982. A three-year follow-up study of infection with *Trypanosoma cruzi* in Northeast Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 31: 42-47.
- MATTEI DM, GOLDENBERG S, MOREL C, AZEVEDO HP & ROITMAN I., 1977. Biochemical strain characterization of *Trypanosoma cruzi* by restriction endonuclease cleavage of kinetoplast DNA. *FEBS Letters*, 74: 264-268.
- MAZZA S., 1937. Nota a propósito de 240 casos da forma aguda da enfermidade de Chagas comprovados en el país por la MEPRA. *Prensa Medica Argentina*. 24: 1394-1396.
- MAZZA S., 1941. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la enfermedad de Chagas. *Publicaciones MEPRA*, 51: 3-1+2.
- MEYER H & OLIVEIRA MX., 1948. Cultivation of *Trypanosoma cruzi* in tissue cultures. A four years study. *Parasitology*, 39: 91-94.
- MEYER H & PORTER KR., 1954. Study of *Trypanosoma cruzi* with the electron microscope. *Parasitology*, 44: 16-23.
- MEYER H, MUSACHIO MO & MENDONÇA IA., 1958. Electron microscopic study of *Trypanosoma cruzi* in sections of infected tissue cultures and blood agar forms. *Parasitology*, 48: 1-8.
- MILES MA, TOYÉ PJ, OSWALD SC & GODFREY DG., 1977. The identification by isoenzyme pattern of two distinct strain groups of *Trypanosoma cruzi* circulating independently in a rural area of Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71: 217-225.
- MOREL CM, CHIARI E, PLESMAN CAMARGO E, MATTEI DM, ROMANHA AJ & SYMPSON L., 1980. Strain and clones of *Trypanosoma cruzi* can be characterized by restriction endonuclease fingerprinting of kinetoplast DNA minicircles. *Proceedings of National Academy of Science USA.*, 77: 6810-6814.
- MUNIZ J., 1947. Do valor da reação de precipitina no diagnóstico das formas agudas e subagudas da doença de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 45: 537-549.
- MUNIZ J & FREITAS G., 1944. Contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas pelas reações de imunidade. I. Estudo comparativo das reações de aglutinação e fixação do complemento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 41: 303-333.
- MUNIZ J & FREITAS G., 1946. Estudo sobre a imunidade humoral na doença de Chagas. *Brazil Médico*, 60: 337-341.

- MUNIZ J & AZEVEDO AP., 1947. Novo conceito da patogenia da doença de Chagas. *Hospital*, 32: 165-183.
- NATTAN-LARRIER L., 1921. Hérité des infections experimentales a *Schizotripanum cruzi*. *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique*, 14: 232-238.
- NEAL RA & MILES MA., 1970. Indirect hemagglutination test for Chagas' disease with a simples method survey work. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 12: 325-332.
- NEIVA A., 1910. Informações sobre a biologia do *Conorbinus megistus* Burm. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2: 206-212.
- NOGUEIRA N & COHN Z., 1976. *Trypanosoma cruzi*: mechanism of entry and intracellular fate in mammalian cells. *Journal of Experimental Parasitology*, 143: 1042-1420.
- NOGUEIRA N, CHAPLAN S & COHN Z., 1980. *Trypanosoma cruzi*: factors modifying and fate of blood form trypomastigotes. *Journal of Experimental Parasitology*, 152: 447-451.
- NOGUEIRA N & COURA JR., 1990. *American Trypanosomiasis* (Chagas' disease). In Warren KS & Mahmoud AAF, *Tropical and Geographical Medicine*, 2nd Ed. McGraw-Hill Information Services Company New York, p.281-296.
- NUSSENZWEIG V, SONNTAG R, BIANCALANA A, FREITAS JLP, AMATO NETO V & KLOETZEL J., 1953. Ação de corantes tri-fenil-metânicos sobre o *Trypanosoma cruzi* "in vitro". Emprego da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da moléstia de Chagas por transfusão de sangue. *Hospital*, 44: 731-744.
- NUSSENZWEIG V, DEANE LM & KLOETZEL J., 1962. Diversidade da constituição antigênica de amostras de *Trypanosoma cruzi* isoladas do homem e de gambás. Nota preliminar. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 4: 409-410.
- NUSSENZWEIG V, DEANE LM & KLOETZEL J., 1963a. Differences in antigenic constitution of strains of *Trypanosoma cruzi*. *Experimental Parasitology*, 14: 221-232.
- NUSSENZWEIG V, KLOETZEL J & DEANE LM., 1963b. Acquired immunity in mice infected with strains of immunological types A and B of *Trypanosoma cruzi*. *Experimental Parasitology*, 14: 233-239.
- PEREIRA JB, WILLCOX HP & COURA JR., 1985. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal de seis anos em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 80: 63-71.
- PERLOWAGORA-SZUMLEWICZ A & MULLER CA., 1982. Studies in search of a suitable experimental insect model for xenodiagnosis of host with Chagas' disease. 1. Comparative xenodiagnosis with nine triatominae species of animals with acute infection by *Trypanosoma cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 77: 37-53.
- PERLOWAGORA-SZUMLEWICZ A & MULLER CA., 1987. Studies in search of a suitable experimental insect model for xenodiagnosis of host with Chagas' disease . 2. Attempt to upgrade the reability and the efficacy of xenodiagnosis in chronic Chagas'disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 82: 259-272.
- PERLOWAGORA-SZUMLEWICZ A, MULLER CA & MOREIRA CJC., 1988. Studies in search a suitable experimental insect model for xenodiagnosis of host with Chagas' disease. 3. On the interaction of vector species and parasite strain in the reaction of bugs to infection by *Trypanosoma cruzi*. *Revista de Saúde Pública de São Paulo*, 22: 390-400.

- PORTO CC., 1964. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 17: 313-346.
- PRATA A., 1959. Prognóstico e complicações da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 5: 87-96.
- PRATA A., 1965. Informação Pessoal sobre o projeto São Felipe.
- PRATA A & MACEDO V., 1984. Morbidity of Chagas heart disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 79 (Supl.) :93-96.
- PUIGBÓ JJ, RHODE JRN, BARRIOS HG & YEPAS CG., 1969. Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemicidad chagásica. *Boletín de Oficina Sanitaria Panamericana*, 66: 112-120.
- RAMOS J, FREITAS JLP & BORGES S., 1949. Moléstia de Chagas. Estudo clínico e epidemiológico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2: 111-162.
- RASSI A, BORGES C, REZENDE JM, CARNEIRO O, SALUM J, RIBEIRO IB & PAULA OH., 1958. Fase aguda da doença de Chagas: aspectos clínicos observados em 18 casos. *Revista Goiana de Medicina*, 4: 161-190.
- RASSI A & CARNEIRO O., 1956. Estudo clínico, eletrocardiográfico e radiológico da cardiopatia chagásica crônica. *Revista Goiana de Medicina*, 2: 287-296.
- REZENDE JM., 1956. Megaesôfago por doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 2: 297-314.
- REZENDE JM., 1959. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, 5: 193-227.
- REZENDE JM, OLIVEIRA R & LAUAR KN., 1959. Valor do tempo de esvaziamento esofageano no diagnóstico da esofagopatia chagásica (prova de retenção). *Revista Goiana de Medicina*, 5: 97-102.
- REZENDE JM, OLIVEIRA R & LAUAR KM., 1960. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, 12: 247-262.
- ROMAÑA C., 1935. Acerca de un sintoma inicial de valor para el diagnostico de forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanófica unilateral (Hipotesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad). Publicaciones *MEPRA*, 22: 16-28.
- ROSENBAUM MB, ELIZARI MV & LAZZARI JO., 1967. *Los hemibloqueos*. Editorial Paidós, Buenos Aires.
- SALGADO JA., 1980. O centenário de Carlos Chagas e a menina Berenice. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 75: 193-195.
- SCHERLOCK IA. In BRENER Z & ANDRADE Z., 1979. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Editora Guanabara Koogan, p.42-88.
- SILVA LHP., 1959. Observações sobre o ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1: 99-118.
- SILVEIRA JF., 1992. *Trypanosoma cruzi* recombinant antigens for serodiagnosis. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. (Editores). Chagas' disease (American Trypanosomiasis): *Its impact on transfusion and clinical medicine*. Cartgraf Ed. Ltda, (ISBT, Brazil'92), pp.207-218, São Paulo, Brazil.

- SNARY D & HUDSON L., 1979. *Trypanosoma cruzi* cell surface protein: identification of one major glycoprotein. *FEBS Letters* 100: 166-170.
- SOUZA SL & CAMARGO ME., 1966. The use of filter paper blood smears a practical fluorescent test for American Trypanosomiasis serodiagnosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8: 255-258.
- STROUT RG., 1962. A method for concentrating hemoflagellates. *Journal of Parasitology*, 48: 100.
- STURM N, DEGRAVE W, MOREL CM, SIMPSON L., 1989. Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast DNA sequence: use in diagnosis of Chagas' disease. *Molecular Biochemistry Parasitology*, 33: 205-214.
- SZARFMAN A, COSSIO PM, KOURY EL, RITACCO V, ARAÑA RM & SCHMUNIS GA., 1977. Tissue reacting Ig in children parasitaemic with *Trypanosoma cruzi*. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 71: 455.
- SZARFMAN A, TERRANOVA VP, RENARD SI, FOIDART JM, LIMA MF, SHEIMANN I & MARTIN GR., 1982. Antibodies to laminin in Chagas' disease. *Journal of Experimental Medicine*, 155: 1161-1171.
- TAFURI WL., 1974. *Alterações ultraestruturais dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestino na doença de Chagas experimental e humana*. Thesis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- TEIXEIRA ARL & SANTOS-BUCH CA., 1975. The immunology of experimental Chagas' disease. II. Delayed hypersensitivity to *Trypanosoma cruzi* antigens. *Immunology*, 28: 401-410.
- TEIXEIRA ARL, TEIXEIRA ML & SANTOS-BUCH CA., 1975. The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. *American Journal of Pathology*, 80: 163-180.
- TORRES CM., 1917. Estudo do miocárdio na moléstia de Chagas (forma aguda). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 9: 114-139.
- VIANNA G., 1911. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Moléstia de Carlos Chagas". *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 3: 276-293.
- VOLLER A, DRAPER CC, BIDWELL DE & AERTLETT A., 1975. Microplate enzyme-linked immunoabsorbent assay for Chagas' disease. *Lancet*, 1: 426-429
- WINCKER P, BRITTO C, PEREIRA JB, CARDOSO MA, OELEMANN W, MOREL CM., 1994. Use of a simplified polymerase chain reaction procedures to detect *Trypanosoma cruzi*, in blood samples from chronic chagasic patients in rural endemic area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 51: 771-777.
- ZELEDON R., 1983. Vectores de la enfermedad de Chagas y sus características ecofisiológicas. *Interciencia*, 8: 384 -396.

OUTROS TÍTULOS DA EDITORA FIOCRUZ EM CATÁLOGO*

- *Estado sem Cidadãos: Seguridade Social na América Latina*. Sônia Fleury, 1994. 249p.
- *Saúde e Povos Indígenas*. Ricardo Santos e Carlos E. A. Coimbra (org.), 1994. 251p.
- *Saúde e Doença: um olhar antropológico*. Paulo César Alves e Maria Cecília de Souza Minayo (org.), 1994. 174p.
- *Principais Mosquitos de Importância Sanitária no Brasil*. Rotraut A. G. B. Consoli e Ricardo Lourenço de Oliveira, 1994. 174p.
- *Filosofia, História e Sociologia das Ciências I: abordagens contemporâneas*. Vera Portocarrero (org.), 1994. 268p.
- *Psiquiatria Social e Reforma Psiquiátrica*. Paulo Amarante (org.), 1994. 202p.
- *O Controle da Esquistossomose*. Segundo relatório do Comitê de Especialistas da OMS, 1994. 110p.
- *Vigilância Alimentar e Nutricional: limitações e interfaces com a rede de saúde*. Inês Rugani R. de Castro, 1995. 108p.
- *Hanseníase: representações sobre a doença*. Lenita B. Lorena Claro, 1995. 110p.
- *Oswaldo Cruz: a construção de um mito na ciência brasileira*. Nara Britto, 1995. 111p.
- *A Responsabilidade pela Saúde: aspectos jurídicos*. Hélio Pereira Dias, 1995. 68p.
- *Sistemas de Saúde: continuidades e mudanças*. Paulo M. Buss e Maria Eliana Labra (org.), 1995. 259p.
- *Só Rindo da Saúde*. Catálogo de Exposição Itinerante de mesmo nome, 1995. 52p.
- *A Democracia Inconclusa: um estudo da Reforma Sanitária brasileira*. Silvia Gerschman, 1995. 203p.
- *Atlas Geográfico de las Malformaciones Congenitas en Sudamérica*. Maria da Graça Dutra (org.), 1995. 144p.
- *Ciência e Saúde na Terra dos Bandeirantes: a trajetória do Instituto Pasteur de São Paulo no período 1903-1916*. Luiz Antonio Teixeira, 1995. 187p.
- *Profissões de Saúde: uma abordagem sociológica*, Maria Helena Machado (org.), 1995. 193p.
- *Recursos Humanos em Saúde no Mercosul*. Organização Pan-Americana da Saúde, 1995. 155p.
- *Tópicos em Malacologia Médica*. Frederico Simões Barbosa (org.), 1995. 314p.
- *Agir Comunicativo e Planejamento Social: uma crítica ao enfoque estratégico*. Francisco Javier Uribe Rivera, 1995. 213p.
- *Metamorfoses do Corpo: uma pedagogia freudiana*. Sherrine Njaine Borges, 1995. 197p.
- *Política de Saúde: o público e o privado*. Catalina Eibenschutz (org.), 1996. 364p.
- *Formação de Pessoal de Nível Médio para a Saúde: desafios e perspectivas*. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (org.), 1996. 222p.
- *Tributo a Vênus: a luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40*. Sérgio Carrara, 1996. 339p.
- *O Homem e a Serpente: outras histórias para a loucura e a psiquiatria*. Paulo Amarante, 1996. 141p.
- *Raça, Ciência e Sociedade*. Ricardo Ventura Santos e Marcos Chor Maio (orgs.), 1996. 252p. (Co-edição com o Centro Cultural do Banco do Brasil).
- *IV Conferência Mundial sobre a Mulher – Série Conferências Mundiais da ONU*, 1996. 352p.
- *Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar*. Pedro Teixeira e Silvio Valle (orgs.), 1996. 364p.

* por ordem de lançamento/ano.

IMPRESSÃO E ACABAMENTO



Av. Jansen de Mello, 403 – Niterói
CEP: 24030-020 – RJ – Brasil – 1996

Tels.: PABX (021) 620-2277

Fax: 620-5619