

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO**  
**CHAGAS**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

CARLOS WALMYR DE MATTOS OLIVEIRA

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE**  
**TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE**  
**CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

Rio de Janeiro

2017

# **ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

**CARLOS WALMYR DE MATTOS OLIVEIRA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientador (es): Pedro Emmanuel Alvarenga  
Americano do Brasil

Luiz Henrique Conde Sangenis

Rio de Janeiro

2017

OLIVEIRA, CARLOS WALMYR DE MATTOS.

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA / CARLOS WALMYR DE MATTOS OLIVEIRA. - Rio de Janeiro, 2017.  
83 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2017.

Orientador: Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil.

Co-orientador: Luiz Henrique Conde Sengen.

Bibliografia: f. 70-81

1. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA. I. Título.

CARLOS WALMYR DE MATTOS OLIVEIRA

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE  
TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE CARDIOPATIA  
CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientador (es): Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Luiz Henrique Conde Sangenis

Aprovada em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

Mauro Felipe Félix Mediano

---

PRESIDENTE/REVISOR  
INI/FIOCRUZ

Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

---

MEMBRO  
INI/FIOCRUZ

Rafael Tavares Jomar

---

MEMBRO  
UERJ

Henrique Horta Veloso

---

SUPLENTE  
INI/FIOCRUZ

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo seu propósito com a humanidade que concede, a mim, saúde, perseverança, força e o privilégio de concluir nos desafios da vida para evolução física, mental e espiritual.

A meu orientador Luiz Henrique Conde Sangenis pela parceria, solidariedade de seus conhecimentos e a brilhante orientação.

A Gilberto Marcelo Sperandio pela colaboração com os cálculos estatísticos, pela parceria, e disponibilidade durante o curso e elaboração do projeto.

A equipe do arquivo médico, em especial Érica Mendonça Santos, grande colega de turma e parceira na coleta de dados.

A Alexandre Lopes, pela grande contribuição no preenchimento das fichas de coleta de dados dos pacientes.

A Felipe Tres Valentim, amigo e parceiro de vida, pela grande ajuda na confecção de planilhas, estruturação gráfica, e apoio emocional.

A equipe do Lapclin, pela recepção e contribuição na elaboração do projeto.

A coordenadora Cláudia Valete, pelo aprendizado passado, compreensão e acompanhamento dos alunos com grande êxito.

A equipe da secretaria acadêmica pela disponibilidade em atender as necessidades dos alunos, em especial, á Carol e ao Cristiano.

Aos funcionários do INI, aos seguranças, cooperas, equipe da manutenção e pessoal da limpeza sempre dispostos a ajudar e contribuir com suas atribuições de suas rotinas e além delas com presteza e carinho.

A turma do mestrado profissional, com alunos brilhantes, amigos solidários e parceiros neta jornada.

E novamente á Deus, que nos permite iniciar e finalizar nossos projetos, estando certo que estarei contribuindo para evolução do conhecimento na saúde, com a esperança de perpetuar frutos para melhorarmos as condições de uma assistência universal, justa e integral.

## DEDICATÓRIA

À Maria nossa mãe, mulher bendita entre muitas mulheres e homens, na qual Deus está convosco. É mãe do filho de Deus, que veio nos salvar, nos trouxe amor e mostrou o caminho para o Pai. Roga por nós incessantemente sem cansar, agora e para sempre, ela estará.

MATTOS OLIVEIRA, CARLOS WALMYR. **ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE TRANSMISSÃO NA OCORRÊNCIA DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA.** Rio de Janeiro, 2017. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

A doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose endêmica das Américas, tornando-se reconhecida tanto de forma científica como um problema de saúde pública. Mesmo após exitosas medidas de controle da transmissão nas últimas décadas, permanece como um potencial tema de investigação científica. É uma infecção sistêmica de evolução crônica, cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, que circula há milhares de anos em diversos ambientes naturais americanos. Esse estudo avaliou a associação das formas de transmissão da doença de Chagas com a ocorrência de comprometimento cardíaco. Foram selecionados 240 prontuários, retirando uma amostra para avaliação de 176 casos de DC, analisando sua forma de transmissão com a presença ou não de comprometimento cardíaco. No grupo com modo de transmissão vetorial (51,7%) foi observado comprometimento cardíaco em 54,9%, enquanto naqueles que possuíam outras formas de transmissão (48,2%), o comprometimento cardíaco estava presente em 36,4% ( $P < 0,006$ ). O Estudo estabelece uma associação da forma de transmissão vetorial com o comprometimento cardíaco, com uma frequência nos estágios clínicos A e B de acordo com classificação do Consenso Brasileiro de doença de Chagas. Através da abordagem das formas de transmissão deste estudo, podemos dar visibilidade a novos temas, em torno da etiopatogenia da doença, identificando também a necessidade de estudos contínuos e atenção permanente na vigilância em torno de questões ainda obscuras sobre esta importante doença.

**Palavras-chave:** doença de Chagas; cardiomiopatia; transmissão vetorial; clínica.

**Mattos Oliveira, Carlos Walmyr.** Rio de Janeiro, 2017. ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF TRANSMISSION MODALITIES ON THE OCCURRENCE OF CHAGASIC CARDIOMIOPHATY. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## **ABSTRACT**

Chagas disease (CD) is a highly prevalent antropozoonosis endemic to the Americas, becoming both scientifically recognized and a public health problem. Even after successful transmission control measures in the last decades, it remains a potential scientific research topic. It is a systemic infection of chronic evolution, whose etiological agent is the *Trypanosoma cruzi*, which circulates for thousands of years in various natural environments. This study evaluated the association of forms of Chagas disease transmission with the occurrence of cardiac impairment. We selected 240 medical records, by taking a sample for evaluation of 176 cases of DC, analyzing its form of transmission with the presence or absence of cardiac involvement. In the group with vector transmission mode (51.7%), cardiac involvement was observed in 54.9%, while in those who had other forms of transmission (48.2%), cardiac involvement was present in 36.4% (P <0.006). The study establishes an association of vectorial transmission with cardiac involvement, with a frequency in clinical stages A and B in accordance with the classification of Brazilian Consensus of Chagas disease. Through the approach of forms of transmission of this study, we can give visibility to new themes, around the etiopathogenesis of the disease, identifying the need for continuous studies and constant attention on surveillance around issues still unclear about this important disease.

**Keywords:** Chagas disease; cardiomyopathy; transmission; clinic.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos de doença de Chagas Aguda. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 2007 a 2011 .....	39
Tabela 2 - Mudanças na mortalidade, prevalência e incidência por transmissão vetorial da doença de Chagas em 21 países endêmicos da América Latina, nos anos de 1990, 2000, 2006 e 2010.....	49
Tabela 3 - Distribuição dos casos de DC de acordo com a naturalidade entre os pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas .....	55
Tabela 4 - Distribuição dos grupos de modos de transmissão de acordo com a naturalidade .	56
Tabela 5 - Distribuição das formas clínicas dos pacientes com DC de acordo com a naturalidade dos pacientes do Instituto de Infectologia Evandro Chagas.....	57
Tabela 6 - Distribuição dos casos de DC com alterações clínicas cardíacas e digestivas, de acordo com estágio clínico apresentado no momento da admissão.....	58
Tabela 7 - Distribuição dos casos de DC com alterações clínicas cardíacas, de acordo com a forma de transmissão apresentado no momento da admissão .....	58
Tabela 8 - Fatores associativos entre as formas clínicas versus formas de transmissão nos pacientes com DC do INI no momento da admissão. (P = 0.006).....	59

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> em humanos e triatomíneos.....	14
Figura 2 - Distribuição da Doença de Chagas nos países do mundo.....	26
Figura 3 - Projeções das avaliações de prevalência de contaminação por <i>T. cruzi</i> e da doença de Chagas na etapa crônica com a forma cardíaca e digestiva no Brasil, no tempo de 2000 a 2055.....	28
Figura 4 - Regiões endêmicas e enzoóticas da Doença de Chagas na América Latina.....	28
Figura 5 - <i>Triatoma infestans</i> .....	30
Figura 6 - Doença de Chagas relacionada ao consumo de caldo de cana do estado de Santa Catarina (2005).....	32
Figura 7 - Letalidade anual de doença de chagas aguda. Brasil, 2005 a 2013.....	33
Figura 8 - Sequelas da Doença de Chagas .....	34
Figura 9 - Mapa da América Latina mostrando a distribuição da doença de Chagas.....	36
Figura 10 - Distribuição global da doença de Chagas entre os anos de 2006 a 2010.....	36
Figura 11 - <i>Rhodnius prolixus</i> .....	40
Figura 12 - <i>Panstrongylus megistus</i> - <i>Triatoma brasiliensis</i> .....	20
Figura 13 - <i>Triatoma vitticeps</i> .....	41
Figura 14 - Áreas geográficas que tiveram iniciativa de controle da transmissão da infecção chagásica. ....	45
Figura 15 – Distribuição dos pacientes com Doença de Chagas de acordo com os modos de transmissão.....	54
Figura 16 - Distribuição das faixas etárias entre os grupos de modos de transmissão dos pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), 1986-2015.....	26
Figura 17 - Distribuição das faixas etárias dos pacientes com DC do Instituto de Infectologia Evandro Chagas no período da admissão de acordo com as formas clínicas, 1986-2015.....	57
Figura 18 - Naturalidade dos pacientes com DC e suas respectivas formas clínicas na admissão no INI.....	59

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CODESCO	Companhia de desenvolvimento de Comunidades
DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas Aguda
DCT	Doença de Chagas Transfusional
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
OMS	Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1 AGENTE ETIOLÓGICO .....	15
2.2 FORMAS DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS .....	16
<b>2.2.1 Transmissão Vetorial</b> .....	17
<b>2.2.2 Transmissão Congênita</b> .....	18
<b>2.2.3 Transmissão Oral</b> .....	18
<b>2.2.4 Transmissão Acidental</b> .....	18
<b>2.2.5 Transmissão Transplantar</b> .....	19
<b>2.2.6 Transmissão Transfusional</b> .....	19
2.3 FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS .....	20
2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	22
2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....	23
2.6 TRATAMENTO .....	25
2.7 PANORAMA DA DOENÇA DE CHAGAS .....	26
2.8 HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL E AMÉRICA LATINA .....	27
2.9 INTERNACIONALIZAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS .....	34
2.10 DOENÇA DE CHAGAS NO RIO DE JANEIRO .....	39
2.11 DOENÇA DE CHAGAS COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA .....	43
2.12 MORBIDADE E MORTALIDADE DOENÇA DE CHAGAS .....	45
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	49
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	50
4.1 OBJETIVO GERAL .....	50
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	50
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	51
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	51
5.2 CÁLCULO AMOSTRAL .....	51
5.3 SELEÇÃO DE PACIENTES .....	51
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	52
5.5 CLASSIFICAÇÃO DOS MODOS DE TRANSMISSÃO .....	52
5.6 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA	

DOENÇA DE CHAGAS .....	52
5.7 PLANO DE ANÁLISE .....	53
5.8 ASPECTOS ÉTICOS .....	53
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
6.1 RESULTADOS GERAIS .....	54
6.2 RESULTADOS DAS FORMAS DE TRANSMISSÃO VETORIAL VERSUS OUTRAS FORMAS DE TRANSMISSÃO .....	55
6.3 RESULTADOS DAS FORMAS CLÍNICAS APRESENTADAS NA DOENÇA DE CHAGAS (DC): FORMA INDETERMINADA, DIGESTIVA E CARDÍACA .....	56
6.4 RESULTADOS DOS PACIENTES DE DOENÇA CHAGÁSICA COM ALTERAÇÕES CARDÍACAS RELACIONADAS À FORMA DE TRANSMISSÃO .....	58
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>59</b>
7.1 A IDENTIFICAÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS E SUA RELAÇÃO COM AS FORMAS DE TRANSMISSÃO .....	60
7.2 TRANSMISSÃO VETORIAL E SUA RELAÇÃO COM APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS .....	61
7.3 RELAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICA CARDÍACA COM OUTRAS FORMAS DE TRANSMISSÃO .....	63
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>70</b>
<b>ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA</b> .....	<b>82</b>
<b>ANEXO 2 - FICHA DE COLETA DE DADOS</b> .....	<b>83</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Apesar de profundas mudanças epidemiológicas em recentes décadas com o controle da transmissão vetorial por triatomíneos domiciliados e da transmissão por transfusões sanguíneas, a doença de Chagas (DC) ainda é um importante problema de saúde pública na América Latina. Estima-se que existam cerca de 12 milhões de infectados, particularmente em países da América do Sul. O Brasil é o país com maior número de infectados. Recente estudo demonstrou existir cerca de 4,6 milhões de portadores da doença no Brasil, gerando uma grande demanda de recursos para tratamento e impacto econômico na seguridade social. Acredita-se que nos dias atuais grande parte dos portadores esteja vivendo em áreas urbanas, consequência do movimento migratório rural/urbano observado no Brasil e outros países da América Latina nas últimas décadas.

Estudos de campo desenvolvidos no passado em áreas rurais com grande contingentes de indivíduos infectados por via vetorial indicavam grandes proporções de progressão de pacientes assintomáticos para formas cardíacas. A possibilidade de reinfecções naqueles que permaneciam nas áreas endêmicas, contribuiria para mais elevadas taxas de progressão. Hoje se sabe que aproximadamente 40% dos portadores de doença de Chagas irão apresentar algum comprometimento cardíaco durante a evolução da doença, podendo evoluir para formas graves e acarretar óbitos precoces.

A transmissão congênita, apesar de pouco frequente, apresenta grande impacto cumulativo, sendo provavelmente a principal forma de transmissão em áreas urbanas nos dias atuais. Após medidas de controle dos doadores de sangue adotadas por diversos países, esta modalidade de transmissão atualmente é extremamente rara, porém já foi considerada a principal forma de transmissão no Brasil em décadas passadas. Parece que a quantidade do inóculo inicial e a carga parasitária mais alta estão diretamente relacionadas com a gravidade da apresentação da infecção, o que pode ser constatado em surtos agudos por transmissão oral, pelo consumo de bebidas artesanais contaminadas por triatomíneos infectados com *Trypanosoma cruzi*.

Estudo desenvolvido por STORINO e colaboradores (2002) na Argentina, concluiu que a cardiopatia chagásica era mais frequente nos indivíduos que haviam adquirido a doença por transmissão vetorial, do que naqueles expostos por via transfusional e congênita. Contudo, o cálculo amostral não foi realizado, o número de pacientes não foi uniforme e a amostra foi pequena. Recente estudo realizado na coorte do DC do Instituto Nacional de

Infectologia Evandro Chagas (INI) com pacientes naturais do estado do Rio de Janeiro (SANGENIS et al, 2015). evidenciou que a forma cardíaca era mais comum entre os pacientes que tinham se infectado por via vetorial.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A doença de Chagas, uma zoonose, tem como agente etiológico o protozoário monoflagelado *Trypanosoma cruzi* (SAÚDE-GUIMARÃES; FARIA, 2007). O parasito possui um ciclo biológico complexo do tipo heteroxênico e passa por diferentes formas evolutivas no interior do hospedeiro vertebrado (homem, quatis, mucas, tatu, morcego, paca, porco-espinho, macacos, gambá, cães, gato, entre outros) e nos insetos vetores: *Triatoma infestans*, *Triatoma sordida*, *Triatoma rubrovaria*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma brasiliensis*, *Panstrongylus lutzi*, *Panstrongylus megistus*, entre outros. Em todo Cone Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai) o *Triatoma infestans* foi o maior responsável pela endemia chagásica (BRASIL, 2009; MELO et al, 2008; REY, 2008; SILVEIRA; DIAS, 2011; SOUSSUMI, 2004).

O ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi* no hospedeiro vertebrado e invertebrado apresenta várias formas evolutivas: tripomastigotas, amastigotas, epimastigotas e esferomastigotas (NEVES et al, 2005) Figura 1.

As formas tripomastigotas, com comprimento aproximadamente de 20 µm, são fusiformes e alongadas. Geralmente o núcleo está posicionado no centro e o cinetoplasto (mitocôndria modificada rica em DNA), oval e grande, está situado posteriormente ao núcleo, no entanto, a visualização desta organela só é possível por microscopia eletrônica. Proximamente ao cinetoplasto emerge o flagelo dotado de grande mobilidade. Esta forma ocorre na corrente sanguínea dos hospedeiros vertebrados e na porção distal do tubo digestivo do inseto vetor, não dispendo de capacidade de multiplicação. São estas as formas infectantes para os hospedeiros vertebrados (CIMERMAN; CIMERMAN, 2008; MARKELL et al, 2003).

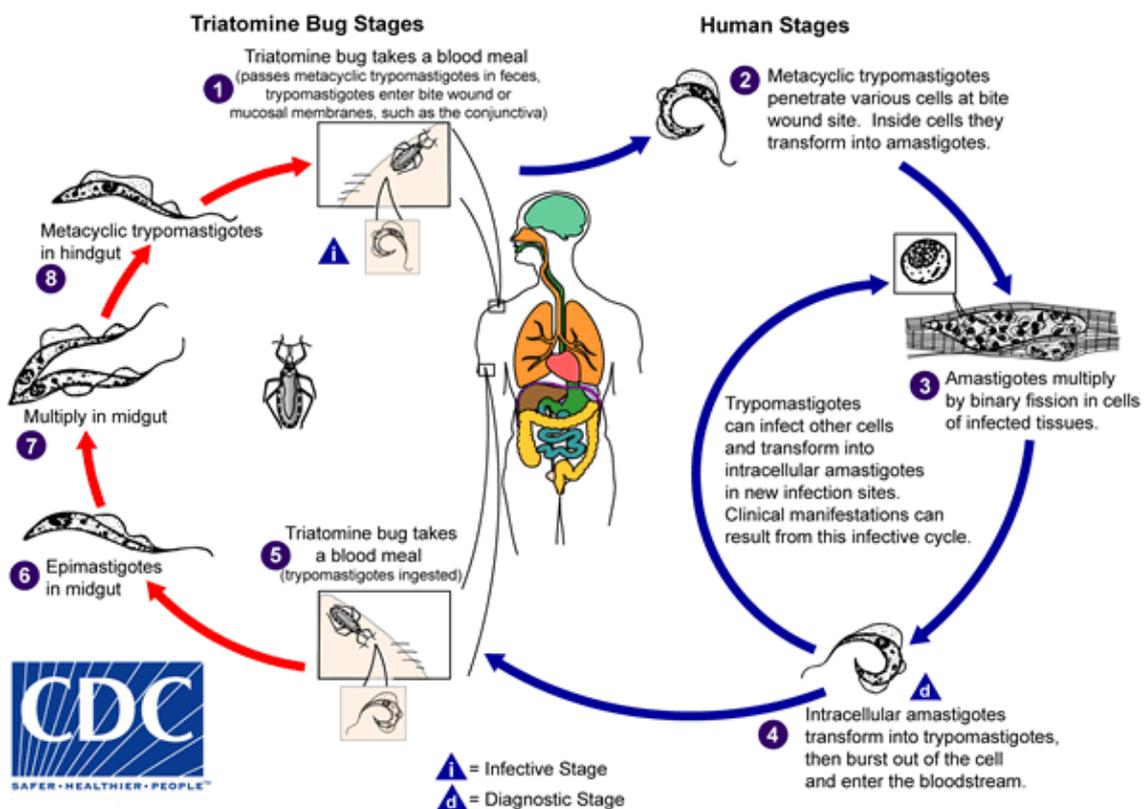
As formas amastigotas são esféricas com o cinetoplasto visível, podendo ser encontrada no interior das células de hospedeiros infectados e em cultivo celular. Estas formas se multiplicam por fissão binária e não possuem flagelo (LOZANO, 2011;

NASCENTE, 2010).

As formas epimastigotas e esferomastigotas não ocorrem no hospedeiro vertebrado. Os epimastigotas possuem formas alongadas e seu flagelo surge na porção anterior do parasito com mobilidade muito intensa e se multiplicam por divisão binária simples no vetor ou em meio de cultura. (NEVES et al, 2005) .

Os esferomastigotas por sua vez apresentam a forma esférica do parasito, possuem a capacidade replicativa e são encontrados no estômago do vetor (CIMERMAN; CIMERMAN, 2008).

Figura 1 - Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* em humanos e triatomíneos.



Fonte: adaptado de [www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/TrypanosomiasisAmerican.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/TrypanosomiasisAmerican.htm)

## 2.2 FORMAS DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS

A transmissão da doença de Chagas pela via vetorial é considerada o mecanismo de transmissão de maior relevância epidemiológica, correspondendo a 80% dos casos da doença (ARAS et al, 2003). No entanto, estudos recentes mostram que no Brasil e em vários países

da América Latina a principal via de transmissão da infecção chagásica em áreas urbanas atualmente é a via transfusional (SAÚDE-GUIMARÃES; FARIA, 2007; SOBREIRA et al, 2001). Entretanto, não se devem desconsiderar os demais meios de transmissão tais como a via congênita e as consideradas vias de exceção, as quais não representam valor significativo na saúde pública, como a via oral, acidental e transplantar, entre outras (MORAES-SOUZA; FERREIRA-SILVA, 2011; SAÚDE-GUIMARÃES; FARIA, 2007).

### 2.2.1 Transmissão Vetorial

No âmbito da via de transmissão vetorial é necessário que ocorra a interação vetor hospedeiro, sendo o vetor o principal elo na cadeia dessa modalidade de transmissão (SILVEIRA; DIAS, 2011). O *T. cruzi* desenvolve-se com sucesso nos insetos da família Reduviidae e subfamília Triatominae. Os triatomíneos, como são conhecidos os insetos vetores, são considerados os vetores mais importantes da doença.

O parasito é transmitido a mamíferos, incluindo o homem, pelo inseto vetor, que popularmente é conhecido como “barbeiro” ou “chupão”. Este inseto possui hábitos noturnos e apresenta em sua saliva propriedade anestésica e anticoagulante, tornando assim indolor sua picada. Durante ou logo após o hematofagismo o vetor defeca. A importância do momento da evacuação está no fato dos tripanossomos desenvolverem-se no intestino posterior do triatomíneo e serem disseminados nos dejetos do inseto (TARTAROTTI et al, 2004).

Normalmente, ocorre uma leve ardência ou coceira no local da picada, assim, quando a pessoa se coça, acaba por propiciar a penetração do parasito contido nas excreções do barbeiro no organismo, causando a infecção (ARGOLO et al, 2007).

Uma vez contaminado com o parasito, o triatomíneo continua infectado por toda sua existência, variando seu potencial de infecção de acordo com a cepa do parasito e peculiarmente com a sua capacidade em aderir-se ao espaço domiciliar (CIMERMAM; CIMERMAM, 2008).

No Brasil a transmissão vetorial foi substancialmente reduzida frente aos avanços tecnológicos utilizados no controle das atividades de vigilância epidemiológica, juntamente com estratégias para a identificação da presença do vetor, desencadeando assim ações de combate ao mesmo. O controle da transmissão vetorial foi realizado com êxito em diversos países do Cone sul (FERREIRA; SILVA, 2006; SOBREIRA et al, 2001).

### 2.2.2 Transmissão Congênita

Outro meio de transmissão da doença de Chagas consideravelmente relevante é a transmissão congênita (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2007). A transmissão vertical da doença de Chagas ocorre principalmente pela via transplacentária, que pode ocorrer tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença, podendo ocorrer em qualquer período da gestação, sendo mais provável no último trimestre. Porém, a transmissão também pode ocorrer no canal do parto, através do contato de mucosas do feto com o sangue da mãe contaminado por *T. cruzi* (GONTIJO et al, 2009).

Havendo a contaminação, as crianças, normalmente apresentam baixo peso ao nascer. Nestes casos, o número de natimortos é consideravelmente alto (MARKELL et al, 2003). Sendo considerada inevitável, cabe então uma possível prevenção secundária, que é diagnosticar precocemente a infecção nos recém-nascidos filhos de mães chagásicas. Conhecendo o risco de transmissão em determinadas áreas, recomenda-se introduzir no pré-natal sorologia própria ao diagnóstico da doença de Chagas. Dessa forma, pode-se iniciar rapidamente o tratamento dos nascidos comprovadamente infetados (SILVEIRA, 2011).

### 2.2.3 Transmissão Oral

Nos últimos anos casos por transmissão oral tem sido relatado em diversos estados brasileiros. Por via oral a contaminação ocorre pela ingestão de alimentos contendo tripanossomos provenientes de triatomíneos ou suas dejeções (CAVALCANTI et al, 2009). No estado de Santa Catarina, em 2005 houve a suspeita de 45 casos de doença de Chagas aguda ligados a ingestão de caldo de cana. Dentre estes casos, foram confirmados laboratorialmente 31, sendo registrados óbitos de 5 pessoas (MELO et al, 2008). A amamentação também pode ser ressaltada como outro meio de contaminação por via oral. Estudos comprovaram achados de *Trypanosoma cruzi* no leite de mães com infecção chagásica nas fases aguda e crônica da doença (LAMOUNIER; MOULIN; XAVIER, 2004).

### 2.2.4 Transmissão Acidental

Acidentalmente a transmissão pode ocorrer em diversas circunstâncias e na sua maioria são despercebidos ou não diagnosticados. Um conjunto de elementos como

desconhecimento, desatenção, falta ou mal uso de equipamentos de proteção individual, instalações e equipamentos inadequados e falta de capacitação, são considerados fatores de risco para a contaminação pelo *T. cruzi*. Em laboratórios com indivíduos que manipulam o parasito no sangue de animais, fezes de triatomíneos, pessoas contaminadas, ou vetores infectados, a infecção pode ocorrer pelo contato do parasito com alguma lesão na pele, mucosa oral ou auto-inoculação. Diante destas situações, faz-se importante ressaltar a necessidade das medidas de biossegurança (AMATO NETO, 2011; CIMERMAN; CIMERMAM, 2008; DIAS; NEVES et al, 2005).

#### 2.2.5 Transmissão Transplantar

O transplante de órgãos também é uma maneira de transmissão citada na literatura científica. Os primeiros relatos de contaminação por esse meio de transmissão datam do início de 1980 através de um transplante de rim. No que se refere à via transplantar, essa só ocorre quando não há triagem no processo de transplantes. Ocorrendo a transmissão, o indivíduo pode desenvolver a fase aguda grave, já que o indivíduo transplantado, contaminado, apresenta menor resistência à infecção, devido ao tratamento com imunossupressores (DIAS; AMATO NETO, 2011).

#### 2.2.6 Transmissão Transfusional

A transmissão transfusional da doença de Chagas foi confirmada pela primeira vez no Brasil em 1952 por Pedreira de Freitas, em São Paulo, relatando dois casos de pacientes infectados por esta via (SILVA, 2010).

O processo migratório no sentido rural-urbano nas últimas décadas em função da industrialização do Brasil promoveu o fenômeno de urbanização dos “chagásicos”. Esse fato foi responsável pela alta prevalência de doadores chagásicos nos bancos de sangue do país (MORAES-SOUZA; FERREIRA-SILVA, 2011). Estima-se que 60% dos indivíduos contaminados residem em espaços urbanos e nas grandes metrópoles e em 50% destes o parasito é identificado na fase crônica constituindo um grupo de potenciais doadores de sangue, aumentando, assim, o risco da doença de Chagas transfusional (CIMERMAN; CIMERMAM, 2008).

Na década de 70 as doações de sangue se concentravam nos grandes centros urbanos e

o aparato tecnológico para coleta de sangue era rudimentar. Nessa época os doadores eram remunerados e em grande número e não havia controle do sangue transfundido. Em 1976, o Ministério da Saúde definiu a necessidade de se implantar hemocentros públicos, baseados na doação voluntária de sangue (SILVA, 2010).

Foi somente na VIII Conferência Nacional de Saúde ocorrida em 1986, que se discutiu a questão da transmissão da doença de Chagas através da transfusão sanguínea. Em 1988, a nova Constituição brasileira ampliava a cobertura química contra o vetor para cerca de 2.450 municípios. Além disso, proibiu o doador remunerado, normatizou a prática da hemoterapia, criou um sistema nacional de sangue e hemoderivados e instituiu a obrigatoriedade da seleção sorológica dos candidatos à doação. Dessa forma, essas medidas contribuíram para a diminuição da prevalência da doença em doadores de sangue (DIAS, 2006).

Mesmo diante destas ações, vários são os fatores que propiciam a persistência do risco de transmissão transfusional da doença de Chagas. Os principais fatores envolvem: falhas na triagem clínica e sorológica, a prevalência da doença na região, a forma e quantidade de produto sanguíneo infectado transfundido, a situação imune do receptor, o baixo nível de cobertura da sorologia para *T. cruzi* nos serviços de hemoterapia e o grau de sensibilidade dos testes para diagnóstico sorológicos utilizados nos possíveis doadores (FERREIRA-SILVA, 2011; MORAES-SOUZA; SILVA, 2010).

### **2.3 FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS**

A doença de Chagas é um problema preocupante pela enorme quantidade e variedades de danos que envolvem o paciente chagásico tornando-se danosa em suas consequências (GILBER, 2007).

Clinicamente a doença de Chagas apresenta duas fases bastante distintas: fase aguda e fase crônica. A fase aguda apresenta-se sintomática ou assintomática, sendo mais frequente na primeira infância (LOZANO, 2011). Essa fase inicia-se quando o parasito penetra no vertebrado. A manifestação sintomática inicia de oito a dez dias após a entrada do agente etiológico na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado. Nesta fase, o indivíduo pode apresentar sinais de porta de entrada da infecção, como sinal de Romana e o Chagoma de inoculação. No sinal de Romana ocorre um edema indolor na pálpebra inferior e superior de um dos olhos, simultaneamente ocorre uma coloração palpebral eritematoso-violácea, congestão conjuntival e linfonodomegalia satélite. O Chagoma de inoculação consiste em um

pequeno nódulo eritematoso que pode surgir em qualquer região do corpo, no entanto, é mais frequente nas regiões descobertas durante o sono. As manifestações gerais são: febre, astenia, inapetência e cefaléia. Podem surgir outros sintomas como linfonodomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia, e até manifestações neurológicas características de meningo-encefalite e manifestações cardíacas. Os sintomas da fase aguda normalmente desaparecerem de quatro a oito semanas na maioria dos indivíduos acometidos (COLOSIO et al., 2007; SANTOS, 2011).

Após o término da fase aguda inicia-se a fase crônica. Esta fase é subdividida em crônica assintomática (forma indeterminada ou latente) e crônica sintomática. A forma indeterminada ou latente caracteriza-se por achados clínicos e laboratoriais como: inexistência de manifestações clínicas (sinais e/ou sintomas da doença) significantes; eletrocardiograma sem significativas alterações ou coração, esôfago e cólon radiologicamente normal e sorologia reagente, normalmente, diagnosticado em bancos de sangue. Aliás, a forma indeterminada ou latente é a mais frequente forma clínica da tripanossomíase identificada na população das áreas endêmicas e entre doadores de sangue. Trinta por cento dos pacientes chagásicos que apresentam a forma indeterminada irão manifestar alguma das formas crônicas da tripanossomíase após um período de 10 a 20 anos (SANCHES-LERMEN, DICK, SALAS, FONTES, 2009).

Na fase crônica sintomática, certa parcela dos chagásicos, após permanecerem assintomáticos por vários anos, podem apresentar com o tempo, complicações relacionadas ao sistema cardiovascular e digestivo. Isso se deve ao fato de mudanças anatômicas ocorridas no miocárdio e no tubo digestivo. Nesta fase, observa-se reativação intensa do processo inflamatório (GILBER, 2007).

A forma crônica cardíaca da doença é a mais relevante pela elevada causa de morbimortalidade pelos diversos danos ocorridos no sistema de condução e pela falência cardíaca nos casos graves da Doença de Chagas (LUNARDELLI et al, 2007). Há evidências que o acometimento cardíaco evolui para quadros de miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva. A miocardite é silenciosa e leva a perda progressiva da massa miocárdica, promovendo certa destruição e como consequência provoca dilatação cardíaca e/ou disritmia potencialmente fatal. Na miocardiopatia encontra-se infiltrado mononuclear com regiões de adensamento celular, fibrose, dissociação, fragmentação e hialinização de fibras cardíacas (ALBAJAR et al, 2003). Essa forma ocorre em aproximadamente 30% dos casos crônicos, sendo a principal responsável pela mortalidade dos pacientes chagásicos

(BRASIL, 2009; SOUSSUMI, 2004).

No Brasil, a forma digestiva ocorre em cerca de 10% dos casos, variando dependendo da região geográfica estudada. As manifestações digestivas são caracterizadas por lesões dos plexos intramurais em virtude do parasitismo das células musculares vizinhas, refletindo na função motora, especialmente do esôfago e do cólon, fazendo com que a musculatura lisa desses órgãos responda com contrações desordenadas. No cólon de pacientes chagásicos pode haver dilatações dos cólons (sigmóide e reto), caracterizando megacolon (SANCHEZ-LERMEN et al, 2007; SILVA, 2011).

Quando transmitida por transfusão, a doença de Chagas apresenta-se oligo ou assintomaticamente na maioria dos casos manifestando a fase aguda de modo excepcional em pacientes imunossuprimidos como portadores de AIDS, transplantados e pacientes em tratamento com quimioterápicos. Similar à transmissão vetorial, em indivíduos imunocompetentes a infecção chagásica adquirida pela via transfusional raramente é desenvolvida e o período de incubação costuma ser mais extenso, podendo ultrapassar os 100 dias. Quando ocorrem manifestações clínicas, essas são caracterizadas por febre prolongada, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia (MORAES-SOUZA; FERREIRA-SILVA, 2011).

## **2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Em virtude da sintomatologia característica e/ou alterações em exames laboratoriais, alguns pacientes buscam atendimento médico e por vezes são diagnosticados com a doença de Chagas. Algumas causas proporcionam a ida do paciente ao médico como: exame sorológico positivo para Chagas, eletrocardiograma anormal, falta de ar ao se esforçar, palpitações, perda de consciência ou outras manifestações de insuficiência cardíaca, disfagia ou obstipação prolongada (REY, 2008).

Em regiões endêmicas, no entanto, o fato de crianças apresentarem febre, com poliadenite, espatoesplenomegalia e sintomas cardíacos deve-se cogitar a possibilidade de tripanossomíase. Durante a fase aguda, o diagnóstico clínico é facilitado com a presença de sinais de porta de entrada do parasito como sinal de Romana e/ou Chagoma de inoculação (REY, 2008).

Existem ainda alguns dados relacionados aos pacientes que são importantes ao se investigar suspeitas clínicas da doença de Chagas como o histórico de antecedentes de contato com material contendo o parasito ou os vetores; a receptividade de transfusões sanguíneas ou

transplante de órgão recente; a ingestão de produtos alimentícios artesanais e sem cozimento e a ingestão de alimentos expostos aos vetores ou reservatórios (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE, 2009).

## 2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Diante de uma suspeita clínica de tripanossomíase é necessário recorrer à confirmação diagnóstica da doença. Dessa forma, os métodos laboratoriais são de extrema importância para um diagnóstico adequado. No entanto, os métodos de diagnóstico laboratorial podem apresentar diferentes resultados dependendo da fase da doença em que são aplicados, ou seja, fase aguda ou crônica (NASCENTE, 2010).

Durante a fase aguda, ocorre alta parasitemia (presença da forma tripomastigota metacíclica no sangue) e presença de imunoglobulinas específicas anti- *T. cruzi* da classe IgM. Neste período, recomenda-se exame parasitológico de sangue: lâmina corada de gota espessa ou esfregaço, método enriquecido por concentração e a pesquisa a fresco de tripanossomatídeos e exames sorológicos: hemaglutinação indireta ou passiva (HAI), imunofluorescência indireta (IFI) e o método imunoenzimático (ELISA) (BRASIL, 2009).

Na fase crônica, observa-se baixa parasitemia e altos títulos de imunoglobulinas específicas. Nesta fase, os exames sorológicos mais indicados são IFI, ELISA, HAI e fixação do complemento (não utilizada mais pelos laboratórios da rede pública de saúde). Também podem ser úteis métodos de exames parasitológicos indiretos, como xenodiagnóstico (não utilizado na rotina laboratorial) e hemocultura (ALMEIDA; SANTILIANO, 2012).

Os testes sorológicos, largamente utilizados na rotina laboratorial, apresentam uma grande sensibilidade, são facilmente executados e fornecem resultados em curto prazo (minutos ou horas), sendo de suma importância na triagem de doadores de sangue.

O diagnóstico sorológico para doença de Chagas confirma a presença de anticorpos específicos no soro do paciente muito cedo (fase aguda da infecção) e se mantém contínuo durante toda a fase crônica da doença. Apesar disso, não se pode excluir a probabilidade de falsos positivos e falsos negativos, motivo pelo qual se preconiza o emprego de dois métodos diferentes. A HAI, a IFI, a aglutinação direta com 2-mercaptoetanol (2-ME) e o ELISA são os métodos recomendados pela OMS e mais utilizados na rotina laboratorial. Na prática clínica, a triagem de doadores de sangue utiliza testes sorológicos de HAI, IFI e ELISA (LUNARDELLI et al, 2007). No entanto, a ANVISA na RDC 57 DE 2010 determina a

obrigatoriedade de apenas uma única técnica de alta sensibilidade para a detecção de anticorpo anti-T. cruzi na triagem de doadores de sangue (ANVISA, 2010).

HEMAGLUTINAÇÃO INDIRETA OU PASSIVA (HAI) É uma metodologia muito simples que possui sensibilidade maior que 90%, utilizada para o diagnóstico de fase aguda e crônica. A preparação do reagente consiste em fixar hemácias aos componentes protéicos (antígeno) do T. cruzi com o soro do paciente. Na presença de anticorpos específicos ocorre o processo de aglutinação da preparação (NEVES et al, 2005). Em bancos de sangue e em inquéritos epidemiológicos foi desenvolvido um teste de hemaglutinação rápido que utiliza hemácias de carneiro sensibilizadas com extrato de T. cruzi, em suspensão concentrada. A preparação é feita sobre uma lâmina de vidro, duas gotas de soro ou plasma e uma de reagente, em seguida, agitado em movimentos rotativos e a leitura é feita após 3 minutos (REY, 2008).

IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI) Caracteriza-se por ser um método com grande sensibilidade na fase aguda. É a mais utilizada atualmente. Consistem em fazer reagir antígenos fixos em lâminas de microscópio, anticorpos do soro do paciente e posteriormente o conjugado (antiimunoglobulina marcada com substância fluorescente). O episódio de fluorescência em microscópio de fluorescência revela a presença de anticorpo (NEVES et al, 2005). A imunofluorescência pode ser utilizada para detectar IgM antitripanossomo, típica da fase aguda da doença, desde que, o conjugado seja específico, anti-IgM. No entanto, é preferível a utilização de IgG que não oferecem riscos de reações cruzadas e reações positivos falsos (REY, 2008).

TESTE IMUNOENZIMÁTICO (ELISA) Conhecido pela sigla ELISA (do inglês Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), este método oferece vantagens sob as demais técnicas sorológicas por poder ser automatizado e realizar uma grande quantidade de testes de uma só vez. O princípio básico deste método consiste na imobilização de um dos regentes (antígeno ou anticorpo) em fase sólida, em seguida adiciona a amostra, posterior a amostra, adiciona outro reagente ligado a uma enzima (conjugado) que por sua vez reagirá com o complexo antígeno-anticorpo. A fixação do conjugado imunoenzimático é revelada ao adicionar um substrato da enzima e um cromógeno formará um produto colorido que poderá ser medido por espectrofotometria (CAVALCANTI; LORENA; GOMES, 2008).

## 2.6 TRATAMENTO

A terapêutica da doença de Chagas prossegue parcialmente ineficaz, apesar do real progresso alcançado nas últimas décadas. Diversas drogas vêm sendo estudadas, porém, nenhuma consegue eliminar a infecção pelo *T. cruzi* e promover a cura definitiva da tripanossomíase, permitem apenas efeitos supressivos. Algumas drogas foram ensaiadas na terapêutica da doença de Chagas, mas até agora, somente dois compostos ativos se revelaram favoráveis, sendo eles o nifurtimox (Lampit, também conhecido como Bayer 2502) e benzonidazol (Rochagan) (SAÚDE-GUIMARÃES; FARIA, 2007; SILVA, 2010).

O tratamento antitripanosomal da doença de Chagas com os fármacos benzonidazol e nifurtimox são recomendados para todos os casos agudos. Estes atingem um índice de cura superior a 80%, quando administrados nesta fase. Na fase crônica estes fármacos apresentam apenas 8% a 30% de taxa de cura (OLIVEIRA et al, 2008).

O mecanismo de ação do nifurtimox, 3-metil-4 (5'-nitrofurfurilidenamino) - tetraidro (1,4)-tiazina-1,1-dióxido, consiste na inibição do desenvolvimento intracelular do parasito. Atua bem contra as formas sanguíneas e parcialmente contra as formas teciduais. É administrado oralmente, sob forma de comprimido, por três meses, sendo mais bem tolerado por pacientes jovens (CIMERMAN; CIMERMAN, 2008; MARKELL et al, 2003; NEVES et al, 2005; REY, 2008).

O benzonidazol por sua vez é uma droga nitroheterocíclica (N-benzil-2-nitroimidazole-1-acetamida) introduzido na terapêutica da doença de Chagas em 1967. É considerado mais efetivo que o nifurtimox, porém, apresenta moderada toxicidade. O benzonidazol possui uma consistente capacidade antiprotozoária conseguindo eliminar os parasitas sob as formas sanguíneas e teciduais, se administrado na dose certa e durante o período de dois meses na fase aguda da doença (BEZERRA, MENEGUETTI; CAMARGO, 2012; OLIVEIRA et al, 2008).

No Brasil, o benzonidazol é a única droga atualmente disponível para o tratamento da tripanossomíase americana (PONTES et al, 2010). O nifurtimox, existente na América Central, pode ser utilizado como alternativa em casos não satisfatórios como a intolerância ao benzonidazol (BRASIL, 2005).

O tratamento em crianças ou nos acometidos com a forma crônica indeterminada ou formas cardíacas ou digestivas brandas é recomendado com o objetivo de diminuir o curso evolutivo da doença, diminuir a possibilidade de transmissão do parasito e principalmente a

cura da infecção (BRASIL, 2009).

## 2.7 PANORAMA DA DOENÇA DE CHAGAS

A DC apresenta o quarto maior impacto social entre as doenças infecciosas e parasitárias prevalentes na América Latina (DIAS, 2001). Seu agente, o *Trypanosoma cruzi*, circula há milhares de anos em diversos ambientes naturais americanos. O número de pessoas portadoras da infecção chagásica na América Latina varia entre 18-20 milhões de casos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e mais de 40 milhões expostos a contrair a doença (GALVÃO, 2014).

No Brasil, estima-se que há cerca de três milhões de portadores da doença de Chagas. Sendo Goiás o estado brasileiro que representa maior taxa da doença (SILVA et al, 2010; SOBREIRA et al, 2001).

De modo geral, a DC prevalece em espaços ecologicamente abertos pelo homem, vindo a emergir e propagar-se em populações campesinas pobres da América Latina, não chegando a se implantar nos Estados Unidos pela menor capacidade de domiciliação dos vetores locais e do tipo de colonização do país (DIAS, 2001).

Na América Latina, a DC se alastrou nas áreas rurais após a conquista europeia a partir do século XIX, alcançando pico de prevalência e expansão no século XX.

Figura 2 - Distribuição da Doença de Chagas nos países do mundo



Fonte: DNII (2017)

## 2.8 HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL E AMÉRICA LATINA

Uma das doenças de mais larga distribuição no continente americano, a DC completou em 2009 cem anos de seu descobrimento, tido como um grande feito científico de Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, ocorrido em 1909, durante expedição à pequena Cidade de Lassance (interior do Estado de Minas Gerais). Conforme ilustrado na célebre frase de Oswaldo Cruz publicada neste mesmo ano, *o descobrimento desta moléstia constitui o mais belo exemplo do poder da lógica a serviço da ciência. Nunca até agora, nos domínios das pesquisas biológicas, se tinha feito um descobrimento tão complexo e brilhante e, o que mais, por um só pesquisador.*

A DC ocorre exclusivamente nas Américas, sendo que na América Latina essa doença representa o quarto maior impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias, atrás apenas das doenças respiratórias, diarreia e AIDS (GALVÃO, 2014).

Atualmente, dados oficiais da Organização Mundial da Saúde revelam cerca de 1,2 milhão de pessoas com a DC no Brasil. Estimativas mais atuais apresentadas no consenso revelam que em 2015, por exemplo, tomando-se como base a estimativa de população de 204.450.649 habitantes, havia entre 1.426.994 a 3.357.633 brasileiros infectados por *T. cruzi* (o parasita que causa da doença): sendo 142.699 a 335.763 pessoas tendo potencialmente desenvolvido complicações do aparelho digestivo, e 428.098 a 1.007.290 com complicações cardíacas.

Segundo Dias et al. (2008), estima-se que sua prevalência seja de 12 milhões de casos, estando cerca de 28 milhões de pessoas sob o risco de contrair a infecção na América Latina. Já Galvão, (2014) apresenta mais de 40 milhões de expostos a contrair a doença de Chagas.

A população estimada com infecção por *T. cruzi* na forma indeterminada no Brasil varia de 856.197 a 2.014.580 pessoas. Estes dados, aliados à carga de mortalidade da doença, reforçam a necessidade de se qualificar a atenção e o cuidado às pessoas atingidas pela DC ao longo de suas vidas na rede do Sistema Único de Saúde (SUS). (IBGE, 2013)

Figura 3 - Projeções das avaliações de prevalência de contaminação por *T. cruzi* e da doença de Chagas na etapa crônica com a forma cardíaca e digestiva no Brasil, no tempo de 2000 a 2055

Ano	Estimativa da população brasileira	Faixa etária de referência			Estimativa do número de pessoas infectadas		Estimativa de casos com a forma digestiva		Estimativa de casos com a forma cardíaca	
		Faixa etária	População	%	Infeção 1,02% <sup>a</sup>	Infeção 2,4% <sup>b</sup>	Infeção 1,02% <sup>a</sup>	Infeção 2,4% <sup>b</sup>	Infeção 1,02% <sup>a</sup>	Infeção 2,4% <sup>b</sup>
2000	173.448.346	≥5	156.133.836	90,0	1.592.565	3.747.212	159.257	374.721	477.770	1.124.164
2005	185.150.806	≥10	150.944.641	81,5	1.539.635	3.622.671	153.964	362.267	461.891	1.086.801
2010	195.497.797	≥15	145.563.676	74,5	1.484.749	3.493.528	148.475	349.353	445.425	1.048.058
2015	204.450.649	≥20	139.901.357	68,4	1.426.994	3.357.633	142.699	335.763	428.098	1.007.290
2020	212.077.375	≥25	133.880.929	63,1	1.365.585	3.213.142	136.559	321.314	409.676	963.943
2025	218.330.014	≥30	127.334.466	58,3	1.298.812	3.056.027	129.881	305.603	389.644	916.808
2030	223.126.917	≥35	120.096.221	53,8	1.224.981	2.882.309	122.498	288.231	367.494	864.693
2035	226.438.916	≥40	112.013.898	49,5	1.142.542	2.688.334	114.254	268.833	342.763	806.500
2040	228.153.204	≥45	102.983.115	45,1	1.050.428	2.471.595	105.043	247.160	315.128	741.479
2045	228.116.279	≥50	92.984.144	40,8	948.438	2.231.619	94.844	223.162	284.531	669.486
2050	226.347.688	≥55	82.097.220	36,3	837.392	1.970.333	83.739	197.033	251.218	591.100
2055	222.975.532	≥60	70.485.475	31,6	718.952	1.691.651	71.895	169.165	215.686	507.495

Fonte: IBGE (2013) - Estimativas populacionais globais e por faixa etária. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica

Em termos econômicos, o país ainda apresenta a perda média anual mais significativa de produtividade econômica na América Latina, estimado em 1,7 bilhão de dólares, seguido pela Argentina e México. No Mundo, a doença de Chagas causa perdas de cerca de sete bilhões de dólares anuais.

Figura 4 - Regiões endêmicas e enzoóticas da Doença de Chagas na América Latina



Fonte: Isaúdebahia (2014)

O processo migratório no sentido rural/urbano nas últimas décadas em função da industrialização do Brasil promoveu o fenômeno de urbanização dos portadores de DC. Esse fato foi responsável pela alta prevalência de doadores chagásicos nos bancos de sangue do país (MORAES-SOUZA; FERREIRA-SILVA, 2011).

Estima-se que 60% dos indivíduos contaminados residam em espaços urbanos e nas grandes metrópoles e em 50% destes o parasito é identificado na fase crônica constituindo um grupo de potenciais doadores de sangue, aumentando, assim, o risco da doença de Chagas transfusional (DCT) (CIMERMAN; CIMERMAM, 2008).

No Brasil, a área de risco de transmissão vetorial da DC conhecida na década de 1970, incluía 18 estados com mais de 2.200 municípios que comprovaram a presença de triatomíneos domiciliares (GALVÃO, 2014). A região amazônica não estava incluída nesta área de risco em virtude da ausência de vetores domiciliados (GALVÃO, 2014).

A partir de 1975 foram instituídos no Brasil o controle químico focalizado nas populações de *Triatoma infestans* com regularidade, levando a expressiva redução da presença dessa espécie nos domicílios, reduzindo a transmissão vetorial do *T. cruzi* ao ser humano (GALVÃO, 2014).

Em 1986 houve a VIII Conferência Nacional de Saúde em que se discutiu a transmissão da DC através da transfusão sanguínea e em 1988 a Constituição Brasileira ampliou a cobertura química contra o vetor para cerca de 2.450 municípios (COSTA, et al, 2012).

Além disso, houve a proibição do doador remunerado, normatizando a prática da hemoterapia, criando um sistema nacional de sangue, bem como a instituição da obrigatoriedade da seleção sorológica dos candidatos à doação (COSTA, et al, 2012).

No ano de 2006, em reunião da Organização Pan-americana de Saúde, a OMS certificou a interrupção vetorial da infecção chagásica, embora isto não tenha significado o controle efetivo da doença no país, mas culminou na exclusão da transmissão típica pelo triatomíneo da espécie *T. infestans* (FERREIRA; SILVA, 2006).

Atualmente no país são predominantes os casos crônicos que decorrem das infecções por via vetorial que antecederam o controle do *T. infestans*. Figura 5.

Figura 5 - *Triatoma infestans*

Fonte: [www.ResearchGate.com.br](http://www.ResearchGate.com.br)

Todavia, nos últimos dez anos, tem-se percebida a ocorrência de casos e surtos da doença de Chagas aguda (DCA) que vem sendo observado em diversos estados brasileiros em especial na região Amazônica (TATTO, et al, 2007).

A Amazônia é hoje a área que apresenta maior número de casos da doença de Chagas. No período de 1997 a 2008 foram registrados, 617 casos da doença de Chagas aguda, considerados como pequenos surtos. Na maioria das vezes esses surtos estão intimamente ligados à transmissão oral, devido à ingestão de sucos de frutas regionais, como o açaí (BARBOSA-FERREIRA et al, 2010). Sendo assim, hoje, a região Amazônia é contemplada como área endêmica para doença de Chagas (PINTO et al, 2008).

Segundo dados do Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2011, houve o registro de 1.252 casos da doença de Chagas no Brasil. Setenta por cento destes casos aconteceram por transmissão oral, em 7% a transmissão ocorreu por via vetorial e em 22% dos casos não se identificou a forma de transmissão (BRASIL, 2012).

A Tabela 1 demonstra o número de casos de doença de Chagas aguda, registrados no período de 2007 a 2011 em todo o Brasil, dividindo por regiões e estados, e a quantidade de casos de cada ano em determinada região e estado (BRASIL, 2012).

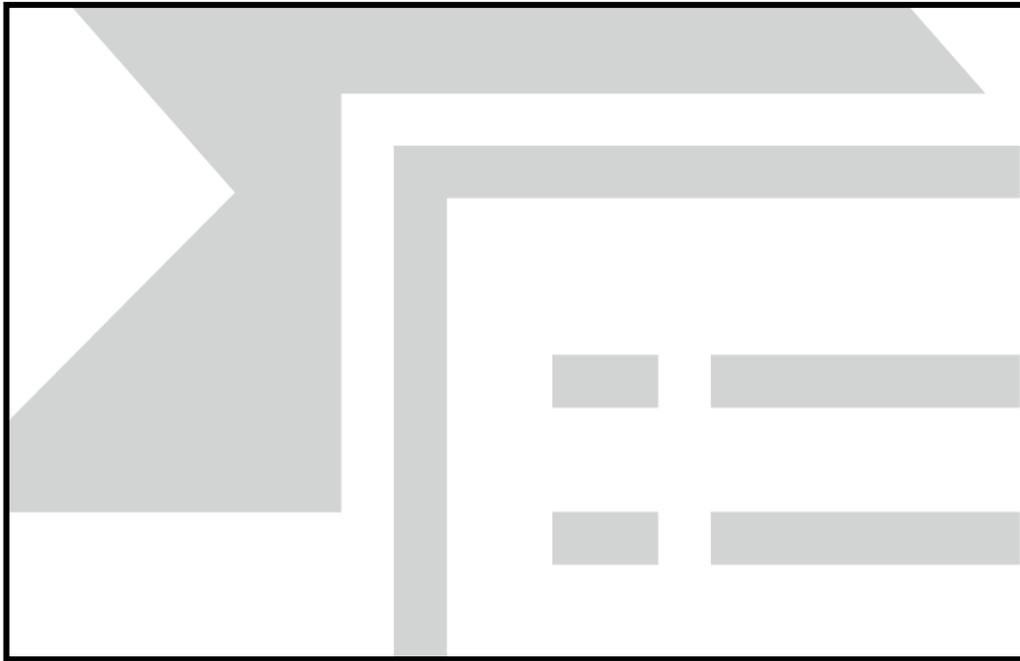
Tabela 1 - Casos de doença de Chagas Aguda. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 2007 a 2011.

Região/ UF	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
<b>Norte</b>	<b>157</b>	<b>124</b>	<b>248</b>	<b>91</b>	<b>148</b>	<b>768</b>
RO	0	0	0	1	1	2
AC	0	0	2	5	0	7
AM	28	0	3	23	12	66
RR	0	0	0	0	0	0
PA	109	99	233	59	113	611
AP	19	20	10	3	7	64
TO	1	5	0	0	15	21
<b>Nordeste</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>10</b>	<b>42</b>
MA	2	5	1	0	9	17
PI	1	1	0	8	1	11
CE	0	1	0	0	0	1
RN	0	0	0	0	0	0
PB	0	0	0	2	0	2
PE	0	0	0	9	0	9
AL	0	0	0	0	0	0
SE	0	0	0	2	0	2
BA	0	0	0	0	0	0
<b>Sudeste</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
MG	0	0	0	0	0	0
ES	0	0	0	0	0	0
RJ	0	0	0	0	1	1
SP	0	0	0	0	0	0
<b>Sul</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
PR	0	0	4	2	0	6
SC	0	0	0	0	0	0
RS	0	0	0	1	0	1
<b>Centro-Oeste</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>31</b>
MS	0	0	5	3	0	8
MT	1	0	0	0	1	2
GO	0	0	0	15	6	21
DF	0	0	0	0	0	0
<b>Brasil</b>	<b>161</b>	<b>131</b>	<b>258</b>	<b>133</b>	<b>166</b>	<b>849</b>

Fonte: SVS/MS (2012)

A casuística de DCA passou a ser evidenciada a partir do primeiro surto oficialmente ocorrido em Santa Catarina no ano de 2005 por transmissão oral, com provável relação à ingestão de caldo de cana contaminado com *T. cruzi*. De acordo com a Figura 6.

Figura 6 - Doença de Chagas relacionada ao consumo de caldo de cana do estado de Santa Catarina (2005)



Fonte: Barbosa (2006)

Casos isolados e surtos de DC por transmissão oral passaram a ser identificados com maior frequência no Norte do País, surgindo à necessidade de estruturar a Vigilância Epidemiológica nessa região para melhorar as ações de prevenção e controle da DCA.

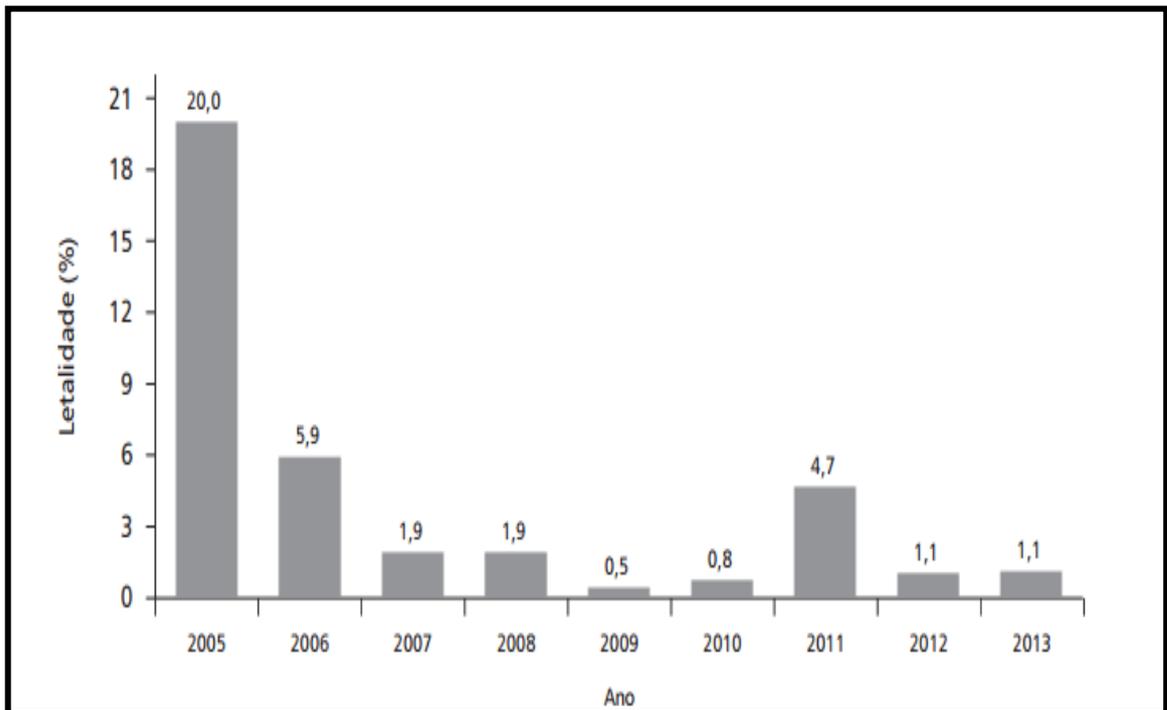
Contribuiu, portanto, a região Norte com maior proporção de casos de DCA no país, com 91,1%, sendo que o Pará responde aproximadamente 75% de todos os casos ocorridos no Brasil.

A incidência média anual de DCA no Brasil foi de 0,061 casos por 100.000 habitantes e as maiores incidências médicas se deram no Amapá.

Foram registrados óbitos por DCA entre os anos de 2000 a 2013 com letalidade média anual no Brasil ao longo dos 14 anos de 2,7%. Em 2005, observou-se uma taxa de letalidade de 20%, que coincidiu com o surto de DCA por transmissão oral em Santa Catarina e em 2006 ocorreu uma redução, registrando-se taxa de 5,9%.

Entre 2005 a 2013 foram registrados 33 óbitos, sendo que destes 55% eram do sexo masculino com idade média de 38 anos, como se observa na Figura 7.

Figura 7 - Letalidade anual de doença de chagas aguda. Brasil, 2005 a 2013.



(Fonte: Secretaria de vigilância em saúde – ministério da saúde – Brasil, 2015).

Os sinais e sintomas da fase aguda de DC pode ser febre, mal estar, astenia, anorexia, cefaleia, edema, alterações cardíacas e neurológicas.

Nas regiões endêmicas, a estimativa da população sob o risco de infecção por DC, em 1990, era de 100 milhões de habitantes, com 700 mil casos novos por ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Entretanto, nessas mesmas regiões, houve grande redução da transmissão da infecção por DC, com estimativa, para 2006, de 28 milhões de pessoas sob esse risco e 41.200 casos novos da doença por ano na América Latina.

No Brasil a estimativa para 2006 foi de uma população vulnerável à infecção por DC em 21 milhões com quase dois milhões de infectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

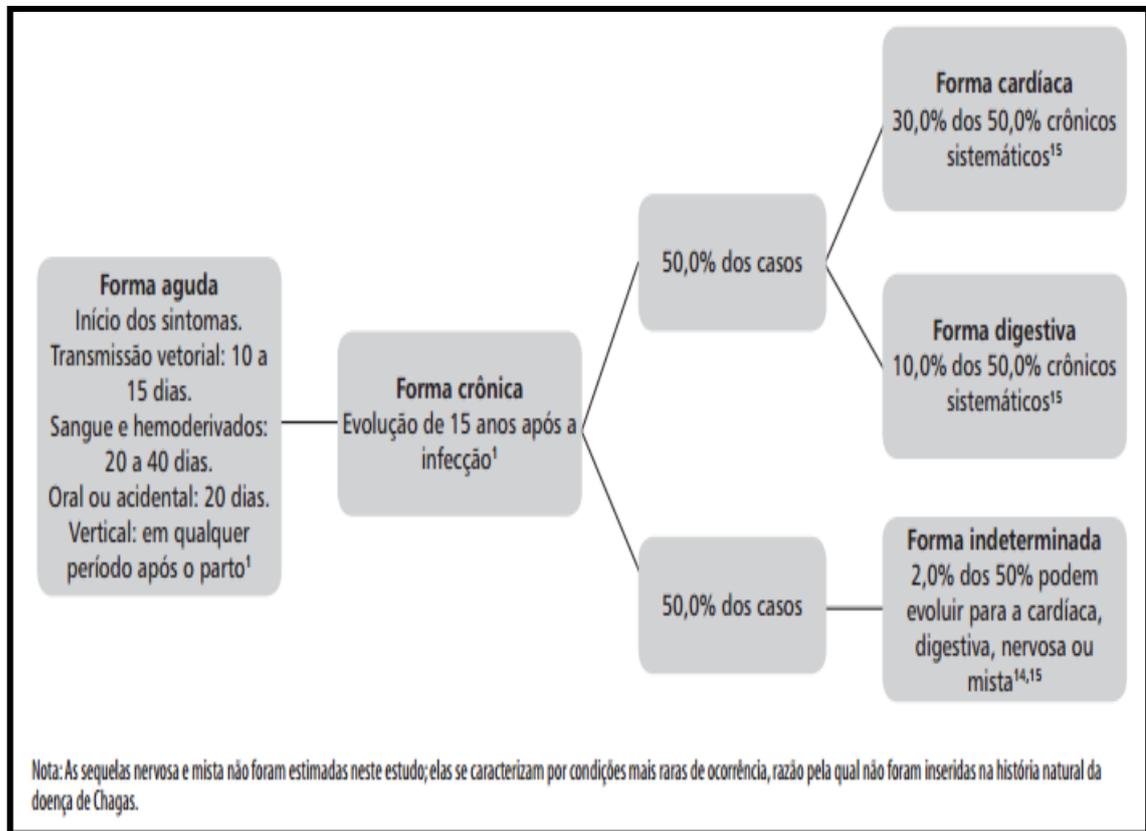
No que se refere às sequelas, há possibilidade de comprometimento cardíaco, digestivo e nervoso ou misto.

A fase crônica pode trazer sequelas ao coração, com miocardiopatia chagásica, bem como no esôfago e colón, na forma de megavísceras (megaesôfago e megacólón). Assim, a integração de mortalidade e morbidade é de grande importância para o diagnóstico do estado de saúde da população acometida por DC (MOTA, 2014).

O número de indivíduos que apresentaram sequelas varia conforme o curso natural da

doença como mostra a Figura 8.

Figura 8 - Sequelas da Doença de Chagas



Fonte: Mota, (2014).

Os casos crônicos de DC evidenciaram sequelas cardíacas e digestivas, sendo que a taxa de mortalidade por DC é mais elevada nas faixas etárias mais avançadas em todas as regiões. Deste modo, o padrão de morbimortalidade por doença de Chagas depende da área endêmica, da intensidade da infecção, da linhagem do parasito e da condição de imunidade (MOTA, 2014).

## 2.9 INTERNACIONALIZAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS

Com as migrações rurais/urbanas a DC tornou-se urbanizada em todo o continente americano. Carlos Chagas, o descobridor da Doença de Chagas em 1911 já alertava as autoridades latino-americanas sobre a crescente disseminação da tripanossomíase no Continente e o alto custo médico social que seria desencadeado (DIAS, 1993).

Existe uma tendência de urbanização da endemia pelos movimentos migratórios fazendo crescer a importância dos mecanismos não vetoriais de transmissão do parasito, tendo em vista que na prática, há muita dificuldade em ter uma terapêutica específica na fase crônica da doença, devendo ser priorizadas ações de controle mais eficientes dos programas governamentais de saúde pública (DIAS, 1993).

Em um contexto geral, com a evolução política e social do continente americano, a DC se constitui um exemplo característico na América Latina, refletindo as consequências da equidade na região, acentuando-se a urbanização de indivíduos infectados, embora seja uma doença caracteristicamente rural.

No ano de 2007, a estimativa é de que havia entre 12 e 14 milhões de infectados na América Latina, com mais de 60 milhões de pessoas sob o risco de transmissão em 18 países endêmicos (DIAS, 2008).

Além dos países da América Latina e Central, a DC vem se espalhando em outras partes do mundo também em virtude da imigração. Cada vez mais, são registrados casos da doença nos Estados Unidos, nos países da Europa, Austrália e Japão (MÉDICOS SEM FRONTEIRA, 2009).

Destaca-se que as tripanossomíases são mais comuns em áreas tropicais e subtropicais do mundo. No início dos anos 1980 estimava-se que o número de infectados era entre 16 a 18 milhões com incidência anual de 300.000 casos. Já em 2007, os dados apontaram para 8 milhões de infectados com 50.000 casos novos por ano e 14.000 mortes relacionadas a complicação das tripanossomíases no mundo (SOARES SOBRINHO, et al, 2009).

No ano de 2009, a DC já não era simplesmente uma doença endêmica transmitida pelo barbeiro em zonas rurais da América Latina, e sim uma doença urbana com novos meios de transmissão como por transfusão de sangue, podendo variar entre 12,5% a 25% para cada 500 mL de sangue total transfundido, ou por via congênita (CORRÊA, 2010, COURA, 2007).

Atualmente, a DC está presente em 21 países em regiões não endêmicas como Canadá, Estados Unidos, Japão e vários países da Europa. Na Espanha há um elevado número de imigrantes do Equador, Bolívia e Peru infectados com *T. cruzi*, aumentando o risco de espanhóis contraírem a doença.

Na América Latina esta doença representa um grave problema de saúde pública com perdas anuais de aproximadamente US\$ 1.2 bilhões.

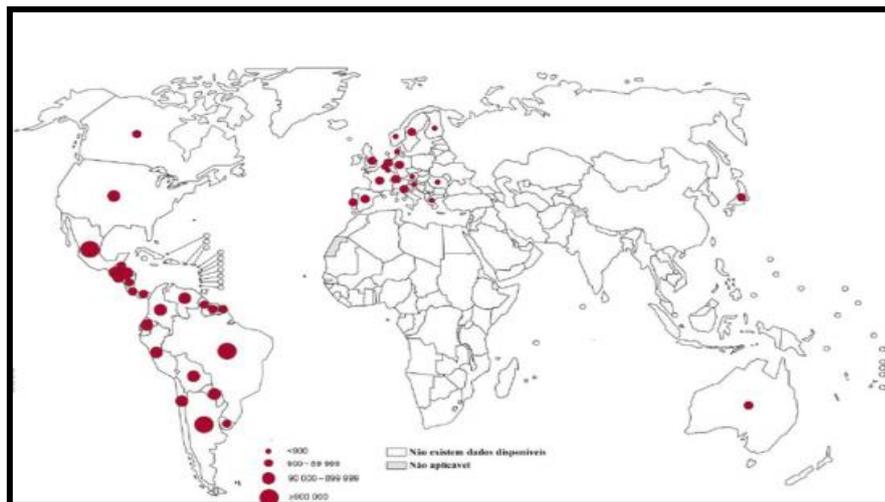
Figura 9 - Mapa da América Latina mostrando a distribuição da doença de Chagas



Fonte: Galvão Filho et al (2008)

O mapa (Figura 10) apresenta a distribuição da doença de Chagas no mundo no ano de 2010:

Figura 10 - Distribuição global da doença de Chagas entre os anos de 2006 a 2010



Fonte: Marques (2016)

Conforme se verifica no mapa há uma evidente distribuição da DC na América Latina,

todavia, esta vem sendo vista em outros locais por conta dos crescentes processos migratórios.

Dados recentes apontam que no ano de 2015, a estimativa foi de aproximadamente 72 mil pessoas infectadas por *T. cruzi* na Europa. Sendo que os migrantes oriundos da Bolívia apresentaram maior prevalência de DC, com 18,1% (II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015).

A globalização contribuiu para que algumas doenças infecciosas fossem amplamente distribuídas em todo o mundo. As tendências recentes das migrações globais das áreas rurais para as urbanas e dos países endêmicos para países não endêmicos aumentaram a ameaça de propagação da DC a nível global. Por exemplo, estima-se que exista mais de 26 milhões de imigrantes latino-americanos vivendo na Europa, nos EUA, no Canadá, no Japão e na Austrália, o que aumenta o risco de propagação da DC para esses países não endêmicos.

O primeiro caso de infecção por *T. cruzi* importada foi relatado na Romênia em 1981 (PEHRSON; WAHLGREN; BENGTSSON, 1981). Desde então, um número crescente de casos foi relatado no Japão, nos EUA e na Europa, devido à migração de pessoas de áreas endêmicas (FEARON et al., 2013; GARCIA et al., 2015; IMAI et al., 2015; REQUENA-MENDEZ, 2015). Os EUA têm o maior número de imigrantes latino-americanos, estimados em 22 milhões, com casos de infecção por *T. cruzi* estimados em cerca de 300.000 (BERN; MONTGMOERY, 2009).

Na Europa, o número total estimado de migrantes da América Latina é de mais de 3,5 milhões, com casos de infecção por *T. cruzi* estimados entre 77.000 e 100.000 (BASILE ET AL., 2011).

No Canadá, Austrália e Japão, há um total estimado de 100.000, 116.430 e 371.700 migrantes latino-americanos, respectivamente, com casos de infecção por *T. cruzi* estimados em cerca de 1.789, 1.928 e 3.592, respectivamente (GASCON; BERN; PINAZO, 2010; WH ORGANIZATION, 2011; BONNEY, 2014; JACKSON; PINTO; PETT, 2014).

Devido à ausência de vetores em países não endêmicos, as medidas de prevenção e controle da DC nessas áreas devem ser diferentes daquelas em áreas endêmicas. O foco deve ser colocado no risco de transmissão através de transfusões de sangue, transplantes de órgãos, tecidos ou células, e da transmissão congênita, bem como, potencialmente, a aquisição da infecção durante viagens para áreas endêmicas. Portanto, são necessárias as seguintes estratégias de prevenção da doença que se espalham para países não endêmicos.

Devem ser feitos mais esforços conjuntos a nível global para impedir a propagação da doença. Desde 2007, a OMS realizou uma série de reuniões, incluindo "Controle e prevenção

da doença de Chagas na Europa (2009)" e "Consulta informal sobre a doença de Chagas no Pacífico Ocidental (2011)" e emitiu a resolução da *World Health Assembling* de "*WHA63.20 Doença de Chagas: controle e eliminação (2010)*".

O objetivo geral é controlar a doença de Chagas em países não endêmicos e contribuir para os esforços globais para interromper a transmissão da doença através de:

- I. Prevenção da transmissão de *T. cruzi* através da triagem sistemática de sangue usado para transfusões e órgãos destinados ao transplante;
- II. Diagnóstico clínico, gerenciamento de casos e tratamento de pacientes, incluindo recém-nascidos infectados através de transmissão congênita;
- III. Compartilhamento de informações sobre a doença de Chagas e treinamento de pessoal de saúde para facilitar o diagnóstico e assistência médica (REQUENA-MENDEZ, et al., 2014).

Um sistema de triagem sorológico de doadores de sangue e tecidos precisou ser estabelecido. O Reino Unido foi o primeiro país a adotar a triagem sistemática de doações de sangue em risco para a infecção por *T. cruzi* em 1999.

Alguns anos depois, a triagem obrigatória de doadores de sangue em risco de infecção por *T. cruzi* foi adotada em outros países europeus: Espanha e Itália em 2005, França em 2009 e Suíça em 2013 (REQUENA-MENDEZ, et al., 2014).

Nos EUA, o rastreio sorológico generalizado para doações de sangue foi iniciado, e agora cobre 75-90% dos doadores de sangue, mas a triagem para *T. cruzi* não é mandatória e permanece voluntária (BERN et al., 2008). Na Suécia, Austrália e Portugal, todos os indivíduos em risco de infecção por *T. cruzi* são excluídos da doação de sangue (REQUENA-MENDEZ, et al., 2014). Em outros países não endêmicos, nenhum dado foi determinado na triagem do doador de sangue até agora.

No entanto, na Europa, as diretrizes da UE para a qualidade e segurança do sangue, tecidos e doação de células estão sendo aprovadas atualmente. Enquanto isso, a Itália, o Reino Unido, a Espanha e a França aplicaram medidas para identificar e detectar doadores em risco para o transplante de órgãos, tecidos e células (REQUENA-MENDEZ, et al., 2014). Na Holanda, os pacientes com DC são automaticamente excluídos da doação de sangue, órgãos, tecidos e células para transplante (WHO, 2009).

Em outros países não endêmicos, o rastreio de órgãos e tecidos sólidos ainda não foi

adotado devido à falta de técnicas corretas que estão sendo desenvolvidas. Globalmente, como parte da detecção sistemática de infecções congênitas, não há legislação que exija a triagem de mulheres grávidas para a DC, exceto em algumas áreas da Espanha (Catalunha, Galiza e Valência) e Itália (Toscana). Por outro lado, alguns programas não governamentais foram desenvolvidos em outras regiões da Espanha e Itália, bem como em Portugal, Suíça, EUA e Reino Unido (REQUENA-MENDEZ, et al., 2014).

Um sistema de vigilância para a DC, apoiado em testes de detecção rápidos podem agregar melhores expectativas no controle da doença por transfusão sanguínea. O sistema de vigilância da doença de Chagas foi estabelecido nos níveis nacional e regional nos países europeus com a coordenação da OMS. No entanto, o diagnóstico biológico não é padronizado em termos de escolha de testes e algoritmos, e nenhum diagnóstico prático de padrão-ouro está disponível. Recomenda-se que os testes comerciais estejam disponíveis em regiões não endêmicas. Frequentemente, o uso de um único teste pode ser suficiente para triagem de doadores de sangue, mas a OMS recomenda o uso de dois testes sorológicos diferentes para o diagnóstico de doença. O principal problema é detectar e tratar as mulheres infectadas crônicas em idade fértil, a fim de evitar a transmissão vertical durante a gravidez. (DIAS, 2015).

Em geral, todos os países não endêmicos precisam trabalhar em conjunto para aumentar a rede a nível global, que se concentra no fortalecimento da vigilância epidemiológica global e na partilha de informações; prevenir transmissão por transfusões de sangue, transplantes de órgãos e transmissão congênita; promover ferramentas de diagnóstico para o gerenciamento de casos diagnosticados.

## **2.10 DOENÇA DE CHAGAS NO RIO DE JANEIRO.**

Embora os principais modos de transmissão da DC, a transmissão vetorial doméstica por *T. infestans* e *Rhodnius prolixus* (Figura 11) e a transfusão de sangue, estejam controlados na maioria dos países endêmicos, 28 milhões de pessoas continuam em risco de adquirir DC na América Latina. A transmissão vetorial por vetores nativos mantém o risco de transmissão de DC no Brasil e em outras áreas das Américas (GUHL et al, 2009). (VINHAES et al, 2014).

Figura 11 - *Rhodnius prolixus*



Fonte: Nascimento et al (1997)

No Brasil, a área endêmica original foi baseada na distribuição de vetores domésticos, principalmente nas regiões onde o *T. infestans* estava presente, bem como o de triatomíneos nativos adaptados ao ambiente doméstico, como *Panstrongylus megistus* e *Triatoma brasiliensis* (Figura 9) (SILVEIRA; DIAS, 2011).

De acordo com Santos Junior (2007, p.12):

O triatomíneo *Panstrongylus megistus* é um dos mais importantes vetores na transmissão secundária da doença de Chagas no Brasil. Nos estados do sul, esta espécie ocorre principalmente em ecótopos silvestres, ao contrário de Minas Gerais, Bahia e algumas áreas da região nordeste, onde é encontrado em ecótopos artificiais, apresentando maior valor epidemiológico.

Figura 12 - *Panstrongylus megistus* - *Triatoma brasiliensis*



Fonte: Juberg (2009)

Portanto, a DC nunca foi considerada endêmica no Estado do Rio de Janeiro (RJ), dada a aparente distribuição doméstica de triatomíneos e transmissão vetorial (BRASIL, 2008).

A maioria dos pacientes com a DC diagnosticada no Rio de Janeiro (RJ) ao longo das últimas décadas foram considerados casos importados de áreas endêmicas tradicionais, já que as regiões metropolitanas do sudeste do Brasil foram os principais destinos dos fluxos migratórios das regiões rurais durante o século XX (BENCHIMOL et al, 1954 e COURA, 1966).

Figura 1 - *Triatoma vitticeps*



Fonte: Costa (2000)

No entanto, os casos possivelmente adquiridos no RJ foram identificados e atribuídos principalmente à transfusão de sangue, história de viagens de pacientes nascidos no RJ para outros estados endêmicos e raramente à transmissão congênita (COURA, 1966). No entanto, a via de transmissão em alguns pacientes com DC nascidos no RJ permaneceu obscura em alguns casos que poderiam ser casos autóctones (SANGENIS et al, 2015).

A possível ocorrência de casos autóctones de DC no RJ é estudada desde 1943, quando os reservatórios silvestres e o vetor infectado por *T. cruzi* foram identificados na cidade do Rio de Janeiro (SANGENIS et al, 2015).

Alguns estudos documentaram casos sorologicamente positivos da doença, mas não investigaram outras possíveis vias de transmissão (BUSTAMANTE et al, 1953). Apesar da

ocorrência de invasão doméstica por *Triatoma vitticeps* (Figura 10) em vários locais do RJ e seu reconhecido papel como transmissor de DC no Estado do Espírito Santo, o longo intervalo entre alimentação e defecação sempre pôs em xeque seu papel na transmissão de DC (SANTOS et al, 2005).

Portanto, casos autóctones de DC no RJ não foram totalmente reconhecidos. No entanto, ao longo dos últimos anos, focos de DC ocorreram em áreas rurais do RJ onde espécimes de *T. vitticeps* foram coletados dentro das casas. Casos humanos de DC foram identificados nesses locais, chamando atenção para a possível transmissão vetorial da doença no RJ (LOROSA et al, 2008; SANGENIS et al, 2015).

A eventual transmissão vetorial de DC ocorre no RJ desde há muitos anos, provavelmente devido a ciclos peridomiciliares de *T. cruzi* e vetores silvestres, como *T. vitticeps*. Portanto, mesmo entre os pacientes nascidos no RJ, a DC deve sempre ser incluída na investigação diagnóstica de cardiomiopatia. Com isso, medidas de controle e educação devem ser implementadas nas áreas de risco (SANGENIS et al, 2015).

Muitos fatores podem influenciar a presença de casos autóctones de DC no RJ, como:

- Ocorrência de *T. vitticeps*, uma espécie endêmica no RJ;
- O desmatamento contínuo com sucessivos ciclos econômicos na região;
- A presença de habitantes rurais com assentamentos agrícolas permanentes;
- Elevado número de moradias de baixo nível socioeconômico.

Além disso, vetores que geralmente invadem, mas não colonizam residências são atraídos pelas luzes à noite e a ausência de tetos, vidros e telas na maior parte das casas visitadas no campo fornece as melhores condições para a invasão (LOROSA, 2008; SANGENIS et al, 2015).

O consumo de animais silvestres também pode contribuir para o surgimento de casos humanos de DC não só devido ao risco de infecção acidental por consumo da carne mal cozida, mas também pela diminuição das fontes de alimento selvagem para os triatomíneos. Outro fator que pode contribuir para a ocorrência de casos autóctones de DC no RJ seria o consumo de bebidas, como suco de cana-de-açúcar e suco de açaí (SANGENIS, 2013).

No entanto, é improvável que o consumo de suco de cana-de-açúcar esteja relacionado a surtos agudos de DC, devido à ingestão de grande número de parasitas quando os triatomíneos são esmagados junto com a planta, o que não foi observado no RJ (SANGENIS,

2013).

Além disso, não há descrição prévia da transmissão de DC pelo consumo do suco de açaí da palmeira *Euterpe edulis*, que é comumente encontrada na Mata Atlântica. Esse modo de transmissão seria associado a surtos familiares de DCA, o que não foi descrito no RJ (SANGENIS, 2013).

Outro possível mecanismo de transmissão oral é a contaminação acidental de alimentos com fezes de triatomíneos infectados por *T. cruzi*, assim como o manuseio de carcaças de animais silvestres utilizados para o consumo, já tendo sido documentada a presença de formas infectantes de *T. cruzi* no conteúdo da glândula anal de gambás infectados (DEANE et al, 1984).

## **2.11 DOENÇA DE CHAGAS COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA**

A DC é uma antropozoonose endêmica nas Américas, tendo na fase aguda a febre como primeiro sintoma. Depois surgem outras manifestações como hepatoesplenomagalia e linfadenopatia. Náuseas, vômitos e diarreia são eventuais ou menos comuns (WESTPHALEN, et al, 2012).

A doença pode permanecer latente e assintomática, no entanto pode evoluir para uma forma crônica, de maior risco, com duração de vários anos, sem sintomas aparentes (WESTPHALEN, et al, 2012).

A DC tornou-se reconhecida tanto de forma científica como efetivamente um problema de saúde pública (KROPF, et al, 2000).

Por muito tempo as pesquisas concentraram-se na região de Lassance, no entanto, Chagas, defendia a tese de que essa doença atingia outras regiões, podendo ser considerada endêmica no Brasil, sendo assim um problema social que deveria ser enfrentado pelas autoridades de saúde pública, a partir de ações sistemáticas de profilaxia, combatendo o barbeiro, seu transmissor, além da promoção de melhorias habitacionais (KROPF, et al, 2000).

Buscou-se sempre chamar atenção para a gravidade dos prejuízos causados pela doença, no qual, apontava-se a necessidade de uma reforma dos serviços sanitários, que conferisse prioridade ao saneamento rural e o executasse de maneira sistemática, reforma que seria empreendida com a criação do Departamento Nacional de Saúde Pública, do qual Chagas foi o primeiro diretor (KROPF, et al, 2000).

No continente Americano, a DC é considerada uma das mais importantes endemias, sendo na década de 1980 a época em que se intensificaram denúncias acerca do uso de inseticidas como dano ao meio ambiente, nem como defesas de que a prioridade eram as melhorias habitacionais para que houvesse o controle da DC (WESTPHALEN, et al, 2012).

Uma campanha nacional contra os transmissores foi conduzida, a partir do início da década de 1980, pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), do Ministério da Saúde.

Na época, estimou-se que mais de quatro milhões de brasileiros estavam infectados numa área endêmica que se estendia do Piauí ao Rio Grande do Sul e que correspondia a 36% do território nacional (WESTPHALEN, et al, 2012).

No Brasil, a infecção chagásica culminou em 16 mil mortes por ano e por de 10.000 a 20.000 novos casos entre as décadas de 1970 a 1980 (WESTPHALEN, et al, 2012).

Importa destacar que o México não aderiu a nenhum programa de controle e com a imigração de indivíduos latino-americanos com infecção chagásica, casos da doença acabaram sendo detectados em outros continentes (WESTPHALEN, et al, 2012).

Carlos Chagas teve dificuldade em compor uma política pública por não haver pesquisadores com interesses suficientes para acreditar na gravidade da doença (KROPF, et al, 2000).

Após muitos esforços, a DC é reconhecida atualmente como um problema de saúde pública, sendo conduzidas campanhas de controle e eliminação da infecção chagásica no Continente Americano pela OMS e pela Organização Pan-americana de Saúde desde a década de 1990, com iniciativas de controles desenvolvidas em vários países, até no México a partir de 2004 (WESTPHALEN, et al, 2012).

Verifica-se na Figura 14 as áreas geográficas que tiveram iniciativa de controle da transmissão da infecção chagásica.

Figura 2 - Áreas geográficas que tiveram iniciativa de controle da transmissão da infecção chagásica.



Fonte: Westphalen, et al (2012)

No âmbito Latino Americano, permanece a infecção como um grave problema de saúde pública, não podendo ser negligenciada, assim como as outras doenças tropicais (WESTPHALEN, et al, 2012).

## 2.12 MORBIDADE E MORTALIDADE DOENÇA DE CHAGAS

Entre as doenças endêmicas, o lugar de destaque é da DC, tanto pelo alto grau de mortalidade, quanto pelo alto custo econômico e social que representa (FRANÇA; ABREU, 1996).

Os pacientes não tratados, 95% avançam para o estágio crônico da doença; Pelo menos 30% então desenvolvem cardiomiopatia chagásica e até 10% podem desenvolver alterações digestivas, neurológicas ou misturadas.

Todos estes podem levar a altas taxas de morbidade e mortalidade entre adultos em países endêmicos; O número atual de mortes anuais é de pelo menos 10.000 (WHO, 2013). A DC custou aproximadamente 667 mil anos de vida perdidos na América Latina por

incapacidade (MONCAYO; SILVEIRA, 2009).

O Banco Mundial e a OMS consideram a DC como a quarta doença infecciosa mais importante após a malária, tuberculose e esquistossomose (CAROD-ARTAL, 2013). A DC na América Latina também é considerada o quarto maior impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias atrás apenas das doenças respiratórias, diarreia e AIDS (GALVÃO, 2014).

A doença acomete cerca de oito milhões de pessoas no Hemisfério Ocidental, que estão distribuídas principalmente na América Latina. Pelo menos 120 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a doença no mundo (WHO, 2013).

A maior prevalência de DC foi relatada na Bolívia (6,75-15,4%), seguida do Paraguai (0,69-9,3%) e do Panamá (0,01-9,02%) (SCHMUNIS; YADON, 2009; STRASEN et al., 2014). No entanto, o número total de casos no Brasil (0,8-1,30%), México (0,5-6,8%) e Argentina (4,13-8,2%) representam quase 60% de todas as pessoas infectadas por *T. cruzi* na América Latina (SCHMUNIS; YADON, 2009; STRASEN et al., 2014). Nas últimas décadas, devido aos níveis crescentes de migração, mudanças epidemiológicas importantes ocorreram e a doença agora se espalhou para países não endêmicos.

A importância dessa doença como problema de saúde pública no Brasil é devido à elevada prevalência e extensão geográfica dessa doença. Estima-se que ocupe uma área de cerca de 3,6 milhões de km<sup>2</sup>, o que é equivalente a 44,5% do território nacional.

De acordo com a OMS, a DC é uma endemia em cerca de dezoito estados e 2.222 municípios, onde se estima que vivam 53 milhões de pessoas.

As maiores prevalências de DC estão concentradas na Bahia, Goiás, Minas Gerais e São Paulo. Recente estudo de revisão determinou uma prevalência de aproximadamente 2,4% correspondendo a 4,6 milhões de pessoas doentes no Brasil (MARTINS-MELO et al, 2014).

Estima-se que 65% da população infectada brasileira estejam vivendo hoje em áreas urbanas. Sendo que nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo esse número possa ser de 500 mil pessoas infectadas (ARRUDA, 2003).

É agregado o fato da DC ser uma endemia com um índice de morbi-mortalidade bem elevado, que atinge a população na faixa de adultos jovens, o que acaba gerando um alto custo social (FRANÇA; ABREU, 1996).

De acordo com Dias, em torno de 20% dos casos evoluem para cardiopatia crônica irreversível que leva ao óbito milhares de pessoas por ano no Brasil. O autor deixa claro o elevado custo social e médico da doença, sendo estimada uma base de US\$ 80 milhões por

ano em perdas do Estado apenas em despesas médico-hospitalares, benefícios previdenciários e anos de vida produtivos perdidos (FRANÇA; ABREU, 1996).

Entre os anos de 1984 e 1993, no Brasil, o número de pacientes que foram internados tendo como o diagnóstico principal de tripanossomíase variou bem pouco na série histórica, correspondendo a cerca de 1.700 pacientes hospitalizados ao ano.

Historicamente, a região Sudeste respondia por grande parte das internações pela mesma causa: em 1993, 73% dos casos foram registrados em hospitais regionais, seguida pelo Centro-Oeste com 20%.

Sem contar que praticamente todos os pacientes foram internados em hospitais em 12 estados do país. Os estados com o maior número de pacientes no período foram São Paulo, Minas Gerais e Goiás, além do Distrito Federal (FRANÇA; ABREU, 1996.).

A grande maioria dos pacientes foi hospitalizada nesses quatro estados com o diagnóstico de tripanossomíase americana (88% do total). Porém, apenas São Paulo foi responsável por quase metade das internações de pacientes com DC no país. Em São Paulo, cerca de 70% das internações se concentraram na capital e nos municípios de General Salgado e Ribeirão Preto.

No estado de Minas Gerais, os municípios de Belo Horizonte e Patrocínio responderam por 33% das internações com diagnóstico de DC. Enquanto em Goiás, em apenas três municípios – Anápolis, Ceres e Inhumas – o índice de internação correspondeu a 79% dos casos do estado (35% somente em Anápolis) (FRANÇA; ABREU, 1996).

O oposto das capitais São Paulo e Belo Horizonte, que registraram números significativos de hospitalizações por conta da tripanossomíase, Goiânia apresentou uma participação bem reduzida nas internações por esta causa (5,5% do total em 1993) (FRANÇA; ABREU, 1996).

Outra característica importante é a relação entre o total de pacientes hospitalizados por tripanossomíase e a população do município, utilizando-se para indicar a taxa de internações por 10 mil pessoas.

Segundo os dados do Censo Demográfico de 1991, Goiás tinha o índice de 0,48 hospitalizações para cada 10 mil habitantes. Já em São Paulo, as taxas foram mais divergentes. Uma vez que a média do estado em 1991 era de 0,29, o município de General Salgado chegou a apresentar o índice de 165,79 pacientes hospitalizados por tripanossomíase para cada 10 mil habitantes (FRANÇA; ABREU, 1996).

Foi observado em Minas Gerais taxas bem diferentes, uma vez que a média do estado

era de 0,3. Já em relação às hospitalizações por tripanossomíase no período em que foi feito o estudo, observou-se uma situação de equilíbrio: mais ou menos 25% para cada uma das categorias de hospitais (público, universitário, contratado e filantrópico) (FRANÇA; ABREU, 1996).

Os hospitais universitários de São Paulo se destacaram com quase 46% das hospitalizações em 1993. No estado, todas as categorias aumentaram seu peso no período às custas do setor contratado.

Porém, deve ser considerado que estamos falando de uma doença crônica que pode causar hospitalização apenas nos casos mais graves e/ou na junção com outras morbidades. Supõe-se que a doença evolua para a forma mais grave em apenas uma pequena quantidade das pessoas infectadas (FRANÇA; ABREU, 1996.)

Sem contar que a DC é tipicamente comum nas classes sociais menos favorecidas e de origem rural, que não tem tanto acesso aos serviços de saúde e hospitais.

O acesso limitado é geralmente ligado com a situação econômica do doente, ou devido à localização geográfica do serviço, mas na maioria das vezes ocorre pela junção desses dois fatores.

De certa forma, quando são comparados à população de outros municípios, essas hospitalizações adquirem uma dimensão mais importante em virtude do pequeno porte do município (FRANÇA; ABREU, 1996).

Então, com esses números, as hospitalizações podem ser insignificantes, mas se for comparado com a população total do município a situação muda. Como por exemplo, General Salgado (SP) que em 1991 apresentou uma taxa muito alta (166 pacientes hospitalizados por tripanossomíase para cada 10 mil habitantes).

No Brasil, em geral, foi constatado uma alavancada na importância do setor público e dos hospitais universitários nas hospitalizações por tripanossomíase e, por consequência, a importância caiu nos setores contratados e filantrópicos. (FRANÇA; ABREU, 1996)

Porém, os dados de morbidade hospitalar por causa dessa doença estão muito subestimados, até mais para a hospitalização com CID tripanossomíase

É muito difícil que as grandes partes dessas mortes tenham acontecido sem nenhuma assistência hospitalar, o que mostra que muitos pacientes são hospitalizados com outro diagnóstico ou até mesmo com o diagnóstico correto, porém não computado no sistema SÍNTESE (como é o caso da cardiomiopatia chagásica). Um dos inúmeros motivos para o sub-registro pode estar na falta de interesse e na deficiência da rede hospitalar para

estabelecer corretamente os diagnósticos (FRANÇA; ABREU, 1996). A falta de estudos sistemáticos dificulta a exposição linear e evolução dos custos com internações e fatores econômicos, ao longo dos anos, em torno da DC.

Podemos visualizar, (na tabela 2), que através da evolução das condições epidemiológicas de mortalidade, prevalência e incidência, certamente foram responsáveis também para queda desses indicadores de morbi-mortalidade e custos com a DC, no decorrer dos anos.

Tabela 2 - Mudanças na mortalidade, prevalência e incidência por transmissão vetorial da doença de Chagas em 21 países endêmicos da América Latina, nos anos de 1990, 2000, 2006 e 2010.

Parâmetros – estimativas	1990	2000	2006	2010
Número de mortes/ano	>45.000	21.000	12.500	12.000
Número de pessoas infectadas	30.000.000	18.000.000	15.000.000	5.742.167
Casos novos/ano – transmissão vetorial	700.000	200.000	41.200	29.925
População total sob risco	100.000.000	40.000.000	28.000.000	70.199.360

Fonte: Adaptado de Pan American Health Organization, 200617 (TDR/WHO, PAHO, WHO); de World Health Organization, 2015.

### 3 JUSTIFICATIVA

Apesar de profundas mudanças epidemiológicas em recentes décadas, a DC ainda é um importante problema de saúde pública na América Latina. O Brasil é o país com maior número de infectados, com cerca de 4,6 milhões de portadores da doença, gerando uma grande demanda de recursos para tratamento e impacto econômico na seguridade social. (MARTINS-MELO ACTA TROPICA, 2014) (MARTINS MELO, 2012) Aproximadamente 40% dos portadores de DC irão apresentar algum comprometimento cardíaco durante a evolução da doença, podendo evoluir para formas graves e acarretar óbitos precoces (RASSI LANCET, 2010). Pesquisas que buscam identificar quem irá evoluir para formas clínicas mais graves são de extrema importância, pois melhoram a abordagem, a alocação de recursos, o cuidado no tratamento e a prevenção de complicações.

Há uma carência de estudos clínicos que investiguem fatores que influenciam na

progressão para formas cardíacas da doença. Estudo desenvolvido na Argentina e recentemente em pacientes portadores de DC naturais do Rio de Janeiro acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia (INI) constatou que aqueles que haviam se infectado por via vetorial apresentavam maior probabilidade de apresentar formas cardíacas, do que aqueles que haviam adquirido a doença por via congênita e transfusional. Através de um estudo transversal, descritivo, este trabalho tem o objetivo dar visibilidade se a forma de transmissão esta associada com presença da cardiopatia chagásica em uma coorte urbana. Espera-se estabelecer uma melhor abordagem na condução desses pacientes, identificando fatores clínicos e epidemiológicos que influenciam na ocorrência da forma cardíaca da doença.

Ampliar os conhecimentos do comportamento natural da DC, identificando fatores que influenciam na progressão para formas clínicas patológicas como a cardiopatia é de extrema importância, considerando as mudanças epidemiológicas ocorridas na história natural da doença, como a redução das transmissões por via vetorial, a urbanização dos indivíduos afetados e o aumento das transmissões por via transfusional, congênita e oral. Por outro lado, existe a necessidade da continuidade das ações de prevenção, que têm um custo a ser mantido, no contexto de que cada vez menor é a visibilidade do problema. Também, ficam as necessidades de atenção médica e social para os portadores da DC crônica, além ainda, do ponto que corresponde às necessidades de investigação e aperfeiçoamento técnico de estratégias e insumos empregados no controle e manejo da DC e que, embora já eficientes, podem e devem ser melhorados. Com isso, esperamos oferecer uma melhor abordagem e cuidado aos pacientes acometidos pela doença.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a ocorrência de cardiopatia chagásica segundo as modalidades de transmissão da doença de Chagas.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar fatores demográficos (sexo, idade, naturalidade) nas diferentes formas de transmissão e modalidades clínicas.

2. Identificar as modalidades clínicas da doença de Chagas entre os diferentes grupos de transmissão.
3. Analisar se as formas de transmissão da doença de Chagas possuem relação com a presença ou não de comprometimento cardíaco da doença de Chagas.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo transversal, descritivo e observacional, constituído de dois grupos de pacientes da coorte de doença de Chagas do INI. Um grupo foi constituído de pacientes com transmissão vetorial e outro grupo formado por pacientes com transmissão congênita e transfusional.

### **5.2 CÁLCULO AMOSTRAL**

Baseou-se em análise prévia de proporção de portadores de cardiopatia chagásica entre expostos e não expostos à transmissão vetorial na casuística da coorte de DC do INI. O cálculo foi realizado através do software Firefox disponível no sítio do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE). O software usa o referencial teórico de Lwanga e Lemeshow de 1991. Abaixo estão descritas as proporções estimadas tendo como base a tese de Doutorado de Sangenis LC. O nível de significância foi estabelecido em 5% e poder em 80%.

- Proporção de casos entre os expostos: 63.64%;
- Proporção de casos entre os não expostos: 43.75%;
- Teste de hipótese: bicaudal;
- Resultado do tamanho da amostra mínimo calculado para cada grupo: 80;
- Total mínimo estimado de pacientes: 160.

### **5.3 SELEÇÃO DE PACIENTES**

Pacientes matriculados na coorte de DC no período de 1986 a 2015 foram

selecionados de forma aleatória e divididos em dois grupos contendo no mínimo 80 pacientes cada um, sendo incluídos de acordo com o respectivo modo de transmissão: a) vetorial; b) congênito e transfusional. Foi utilizado o banco de dados do Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas como ponto de partida para o rastreamento dos prontuários dos pacientes.

#### **5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos pacientes da coorte do Instituto Nacional de Infectologia com diagnóstico sorológico positivo para DC e com dados epidemiológicos suficientes para classificação da forma de transmissão. Pacientes com ficha cadastral e prontuário com ausência de informações para preenchimento da ficha de coleta de dados (anexo 2), serão excluídos.

#### **5.5 CLASSIFICAÇÃO DOS MODOS DE TRANSMISSÃO**

Pacientes oriundos de áreas rurais com relato da presença do vetor no domicílio foram incluídos no grupo de transmissão vetorial. Pacientes com relato de transfusão sanguínea antes de 1992 foram classificados como modo de transmissão transfusional. Pacientes nascidos em áreas urbanas não endêmicas para DC, que apresentavam mães portadoras de DC ou oriundas de áreas endêmicas, e que não tinham nenhum outro dado epidemiológico de risco para aquisição de doença foram classificados como infectados por via congênita.

#### **5.6 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS**

Foi realizada revisão dos prontuários para aquisição de dados clínicos das anotações médicas das consultas e achados laboratoriais dos pacientes selecionados. A classificação clínica das formas clínicas da DC foi feita de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas de 2015: forma indeterminada (FI), forma cardíaca (FC) (estágios A, B1, B2, C e D) e forma digestiva (FD) (megaesôfago e megacólon).

- A cardiopatia foi definida pelas alterações características de DC no

eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (ECO) realizados no início do acompanhamento de acordo com os critérios previamente estabelecidos por outros estudos e consensos, assim como a presença de megaesôfago e megacólon foi estabelecida através de exames de imagem do tubo digestivo.

## **5.7 PLANO DE ANÁLISE**

Pacientes com DC cadastrados no INI entre 1986 e 2015 foram incluídos no estudo. Neste estudo, a frequência (percentual) das formas de apresentação clínica da DC foi calculada no início do seguimento e analisada a frequência de apresentação da cardiopatia, de acordo com as alterações no ECG e ECO. Na análise da incidência foi calculada a incidência acumulada, expressa como a proporção entre os respectivos grupos expostos às diferentes modalidades de transmissão. Um banco de dados com todas as variáveis estudadas foi elaborado utilizando-se do programa REDCap. As análises estatísticas foram realizadas com o software R, usando o pacote epicalc. As variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste *t*, para comparações de médias de distribuição e variáveis numéricas. Para comparação de proporções e de variáveis categóricas entre dois grupos foram utilizados os teste Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher.

O nível de significância adotado para todos os testes será de 5%.

## **5.8 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz e inscrito na Plataforma Brasil, tendo sido aprovado com número de parecer 1.378.688. Por ter se tratado de estudo observacional, sem intervenções diagnósticas e terapêuticas, portanto, de baixo risco relacionado à participação dos pacientes selecionados, houve dispensa do termo de consentimento dos pacientes participantes. O sigilo das informações foi respeitado em todas as etapas da pesquisa.

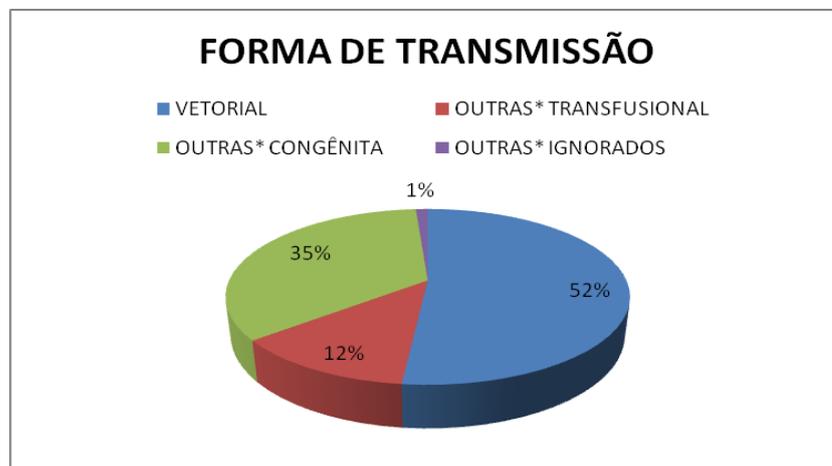
## 6 RESULTADOS

### 6.1 RESULTADOS GERAIS

A coleta de dados resultou em um total de 176 pacientes cadastrados no Instituto Nacional de Infectologia (INI), de um total de 240 prontuários analisados, dados retirados no momento da admissão e ou abertura de prontuário, com 100% deles com sorologia positiva para doença de Chagas (DC) pelo método de imunofluorescência (IFI). Da amostra de pacientes coletados apresentam se ativos (146, 83.0%), descontinuado (24, 13.6%) e óbitos (6,3. 4%).

Foram divididos em dois grupos, de acordo com a forma de transmissão para DC, o grupo de Transmissão Vetorial e o grupo de Transmissão denominado Outras\* formas de transmissão, que compreendem: a forma de transmissão transfusional, forma Congênita e forma Ignorada encontrados, de acordo com a Figura 15.

Figura 3 – Distribuição dos pacientes com Doença de Chagas de acordo com os modos de transmissão.



Em relação a variável sexo a amostra de pacientes apresentou 90 (51%) eram do sexo feminino e 86 (49%) do sexo masculino. A faixa etária, na admissão desses pacientes apresentou-se de 0 a 15 anos de idade: 02 pacientes, de 16 a 30 anos: 21, de 31 a 45 anos: 63, de 46 a 60 anos: 65 e os maiores de 60 anos 25 pacientes A idade dos pacientes no momento da admissão obteve uma média de 45,6 anos. Considerando a diferença da idade na admissão e a idade atual dos pacientes o tempo de segmento em anos desses pacientes foi de 13,6 anos

de segmento. A naturalidade dos pacientes apresentou se de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de DC de acordo com a naturalidade entre os pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

NATURALIDADE	
ALAGOAS	3
BAHÍA	41
BUENOS AIRES	1
CEARÁ	10
ESPÍRITO SANTO	2
GOIÁS	2
MARANHÃO	1
MINAS GERAIS	23
PARAIBA	13
PERNAMBUCO	16
RIO DE JANEIRO	58
RIO GRANDE DO NORTE	2
RIO GRANDE DO SUL	1
SÃO PAULO	1
SERGIPE	1

## 6.2 RESULTADOS DAS FORMAS DE TRANSMISSÃO VETORIAL VERSUS OUTRAS FORMAS DE TRANSMISSÃO

No grupo de transmissão vetorial obteve-se 91 pacientes, sendo 48 (53%) do sexo feminino e 43 (47%) do sexo masculino, já o grupo com outras formas de transmissão foram incluídos 85 pacientes, sendo 42 (49%) do sexo feminino e 43 (51%) pacientes do sexo masculino. As faixas etárias encontram-se na Figura 13.

Neste último quando identificamos as formas de transmissão: 22 pacientes apresentavam forma de transmissão transfusional (26% desta amostra), 61 pacientes com transmissão congênita (72%) e 02 (2%) pacientes com modo de transmissão ignorado. A faixa etária e distribuição por sexo estão descritas na Figura 13. A distribuição dos grupos de transmissão nas regiões do país está na Tabela 4. Um paciente com forma de transmissão congênita oriundo da capital argentina, Buenos Aires, não se encontra na Tabela 4.

Figura 4 - Distribuição das faixas etárias entre os grupos de modos de transmissão dos pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), 1986-2015.

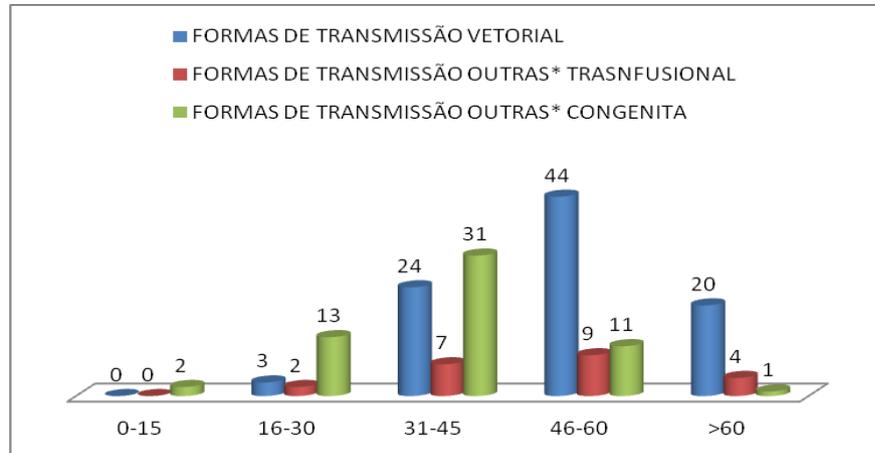


Tabela 4 - Distribuição dos grupos de modos de transmissão de acordo com a naturalidade.

NATURALIDADE F. TRANSMISSÃO	AL	BA	CE	ES	GO	MA	MG	PB	PE	RJ	RN	RS	SP	SE
VETORIAL	2	23	7	1	0	1	19	11	14	1	0	0	1	1
OUTRAS* TRANSFUSIONAL	1	1	1	1	2	0	2	2	2	10	0	0	0	0
OUTRAS* CONGENITA	0	6	2	0	0	0	2	0	0	46	2	1	0	0
OUTRAS* IGNORADOS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
TOTAL	3	31	10	2	2	1	23	13	16	58	2	1	1	1

### 6.3 RESULTADOS DAS FORMAS CLÍNICAS APRESENTADAS NA DOENÇA DE CAHAGAS (DC): FORMA INDETERMINADA, DIGESTIVA E CARDÍACA

O grupo de forma clínica Indeterminada compreende o número de 89 (48%) pacientes, forma digestiva 06 (3%) pacientes, forma clínica cardíaca 81 (49%) pacientes e 24 (13,6%) pacientes apresentaram forma cardíaca com alterações digestivas. Na variável sexo na forma Indeterminada encontramos 39 (43,8%) pacientes do sexo feminino e 50 (56,1%) pacientes do sexo masculino; na forma clínica digestiva 02 (33%) pacientes do sexo feminino e 04 (66,6%) do sexo masculino, já na forma cardíaca 49 (60%) pacientes do sexo feminino e 32 (39%) pacientes do sexo masculino. A faixa etária das formas de transmissão está representada na Figura 17. Assim como a naturalidade dos pacientes com DC, com suas respectivas formas clínicas, estão representada, na Tabela 5.

Figura 5 - Distribuição das faixas etárias dos pacientes com DC do Instituto de Infectologia Evandro Chagas no período da admissão de acordo com as formas clínicas, 1986-2015.

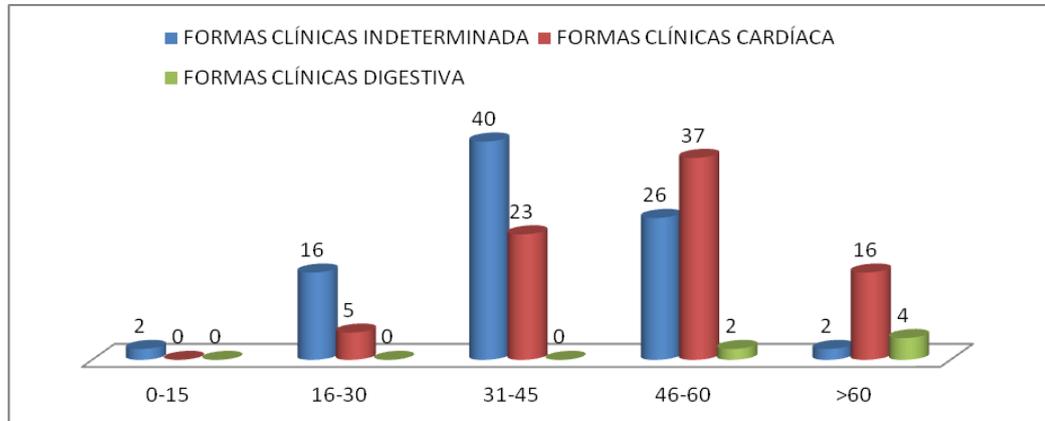


Tabela 5 - Distribuição das formas clínicas dos pacientes com DC de acordo com a naturalidade dos pacientes do Instituto de Infectologia Evandro Chagas.

NATURALIDADE x F. CLINICA	AL	BA	AR	CE	ES	GO	MA	MG	PB	PE	RJ	RN	RS	SP	SE
F. INDETERMINADA	1	11	1	7	0	1	1	11	7	8	38	1	1	1	0
F. CARDÍACA	2	28	0	3	2	1	0	12	5	6	21	1	0	0	0
F.DIGESTIVA	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
TOTAL	3	41	1	10	2	2	1	23	14	15	59	2	1	1	1

De acordo com Consenso Brasileiro de Doença de Chagas de 2005 a classificação clínica das formas de apresentação da DC será de acordo com o forma cardíaca (FC) (estágios A, B1, B2, C e D) e forma digestiva (FD) (megaesôfago e megacólon) que se distribuíram de acordo com a Tabela 6. Os pacientes com cardiopatia foi definida pelas alterações características de doença de Chagas no eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (ECO) 100% deles respectivamente realizaram realizados no início do acompanhamento de acordo com os critérios previamente estabelecidos por outros estudos e consensos. Os pacientes que apresentaram alterações digestivas foram submetidos em 100% deles a Radiografia de tórax (RX) com contraste, endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia.

Tabela 6 - Distribuição dos casos de DC com alterações clínicas cardíacas e digestivas, de acordo com estágio clínico apresentado no momento da admissão.

<b>ESTÁGIOS CLÍNICOS</b>	<b>A</b>	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>TOTAL</b>
F. CARDÍACA	29	37	9	6	0	81
F. DIGESTIVA	MEGACÓLON			MEGAESÔFAGO		
	1			5		
F. MISTA	MEGACÓLON			MEGAESÔFAGO		
	5			16		

#### 6.4 RESULTADOS DOS PACIENTES DE DOENÇA CHAGÁSICA COM ALTERAÇÕES CARDÍACAS RELACIONADAS À FORMA DE TRANSMISSÃO

As formas Transmissão vetorial congênita e transfusional apresentaram respectivamente dados relacionados à progressão de doença dado por alterações cardíacas, dentre estas se distribuíram, na Tabela 7, também podemos visualizar de acordo com a classificação do Consenso Brasileiro de Doença de Chagas de 2005 a forma cardíaca (FC) (estágios A, B1, B2, C e D). Em relação a variável sexo 34 pacientes foram do sexo feminino e 16 pacientes do sexo masculino, respectivamente 68% e 34% com forma de Transmissão Vetorial apresentando comprometimento cardíaco, ou Forma clínica Cardíaca, já com a mesma forma clínica e por outra forma de transmissão 15 pacientes do sexo feminino e 16 do sexo masculino. A distribuição desses pacientes de acordo com a naturalidade está representada na Figura 15.

Em contrapartida, a forma clínica indeterminada por transmissão vetorial apresentou um número de 36 pacientes (39,3%) que evoluíram com alterações cardíacas, já a forma clínica digestiva apresentaram 06 pacientes (100%).

Valores associativos e valor de P na Tabela 8.

Tabela 7 - Distribuição dos casos de DC com alterações clínicas cardíacas, de acordo com a forma de transmissão apresentado no momento da admissão.

<b>FORMA CARDÍACA x FORMA DE TRANSMISSÃO</b>		<b>A</b>	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>TOTAL</b>
F. CARDÍACA POR TRANSMISSÃO VETORIAL		17	22	5	6	0	50
F. CARDÍACA POR TRANSMISSÃO OUTRAS*	TRANSFUSIONAL	2	2	1	0	0	5
	CONGÊNITA	9	12	3	0	0	24
	IGNORADA	1	1	0	0	0	2

Figura 18 - Naturalidade dos pacientes com DC e suas respectivas formas clínicas na admissão no INI.

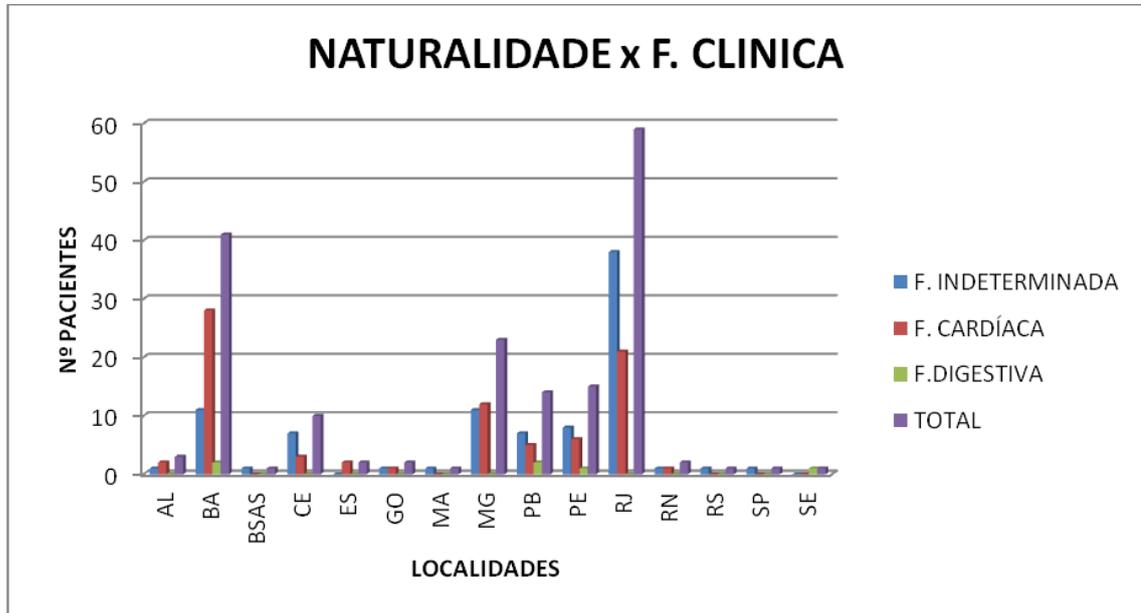


Tabela 8 - Fatores associativos entre as formas clínicas versus formas de transmissão nos pacientes com DC do INI no momento da admissão. (P = 0.006).

FORMA DE TRANSMISSÃO	FORMA CLÍNICA			TEST START	P VALUE
	INDETERMINADA	CARDÍACA	TOTAL		
	89	81	176	Chisq. (1 df) = 7.64	0.006
VETORIAL	35 (41.2)	50 (58.8)	85 (100)		
OUTRA*	54 (63.5)	31 (36.5)	85 (100)		

## 7 DISCUSSÃO

O controle da transmissão da DC resultou em queda acentuada da incidência de novos casos nos últimos anos. Entretanto, algumas repercussões de uma doença crônica com elevado impacto socioeconômico devem ser elucidadas. Principalmente nos aspectos clínicos e etiológicos como a progressão de doenças e forma de transmissão. Tudo isto para que problemas e desafios possam ser superados continuamente principalmente em termos da assistência médica para os indivíduos já infectados e da manutenção da vigilância epidemiológica.

## **7.1 A IDENTIFICAÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS E SUA RELAÇÃO COM AS FORMAS DE TRANSMISSÃO**

A distribuição de casos de DC, neste estudo, apresentou-se em regiões originalmente de risco predominantemente nos estados do Nordeste e Sudeste como o estado da Bahia, Minas Gerais e Rio de Janeiro este último apesar de não estar no quadro epidemiológico de estratégias de vigilância epidemiológica e não ser considerado área de risco apresenta relevância no número de casos de DC.

Possivelmente isto pode ser devido ao grande polo urbano-industrial que a Região Metropolitana do Rio de Janeiro representa e que é responsável pela grande confluência de indivíduos de diversas localidades, apresentando um elevado índice demográfico e pelos pacientes migrados de regiões endêmicas.

Portanto deve ser alvo de novas estratégias de atenção na vigilância epidemiológica principalmente para forma de transmissão congênita e possíveis casos autóctones, então já relatados pela literatura (SANGENIS et al, 2015).

Em relação à análise da idade dos casos de DC a sua média identifica uma população adulta de idade avançada refletindo a influência dos casos crônicos adquiridos antes das medidas efetivas de transmissão da doença.

No Brasil, devido à transmissão vetorial domiciliar ocorrida no passado e hoje interrompida, através das medidas de vigilância, predominam os casos crônicos. Estima-se que existam entre dois e três milhões de indivíduos infectados. A contribuição em relação a variável sexo, os casos de DC foram mais prevalentes no sexo feminino, frente ao sexo masculino, os casos de DC predominantemente em mulheres pode estar relacionado à maior exposição domiciliar, devido às atividades domésticas predominantes no passado, elas se expunham ao habitat e o ciclo de vida dos vetores domiciliares.

A avaliação da distribuição das formas de transmissão vetorial e outras formas de transmissão (transfusional, congênita, ignorada) entre os estados do Brasil e América Latina demonstram que a Região Nordeste e Sudeste, com ênfase para os estados de Minas Gerais e Bahia, contribuíram com a maioria dos casos de DC por transmissão vetorial, são mais prevalentes seguindo as características epidemiológicas dos casos gerais de DC quando comparada às outras regiões do país. Contudo, nos dois grupos houve predominância do sexo feminino. Em relação à faixa etária do grupo de transmissão vetorial a faixa etária entre maiores de 46 anos foi mais prevalente, já as outras formas de transmissão encontram-se na

faixa etária de 0 a 45 prevalecendo a transmissão na forma congênita, dado relacionado com o grau de endemicidade por região supracitada.

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 ocorre em idades pediátricas, antes dos 3 ou 4 anos de vida (CHAGAS, 1916; MAZZA, 1949; LEDESMA PATTINO, 1992).

## **7.2 TRANSMISSÃO VETORIAL E SUA RELAÇÃO COM APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS**

Conforme Magalhaes - Santos (2014), a doença de Chagas tem várias formas de transmissão, a mais comum é a vetorial, que é a transmissão do *T. cruzi* por meio das fezes do barbeiro (Triatomíneo) durante o repasto, e essa forma de transmissão toma conta de 70% das manifestações clínicas, no entanto, podemos explicar que outras vias fora do ciclo biológico clássico do parasito, podem adoecer gravemente o homem, usando como exemplo a transplante de órgãos, transfusões de sangue, transmissão congênita, exposição ocupacional e por via oral.

Todas essas formas de transmissão levam a problemas cardíacos graves (PINTO DIAS; AMATO NETO; LUNA, 2011). A DC manifesta-se clinicamente na forma indeterminada, digestiva e cardíaca crônicas. As alterações cardíacas crônicas ou cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica sintomática mais prevalente da DC, responsável pela elevada carga de morbimortalidade, com grande impacto social e médico-trabalhista. (COURA, 2009)

Dois mecanismos patogênicos são conhecidos por infecção por *T. cruzi*: o primeiro, descrito por Gaspar Vianna em 1911, consiste em uma reação inflamatória local com necrose, destruição de tecido e formação de cicatrizes com fibrose; em segundo lugar, mais complexo para entender e comprovar é o mecanismo ou mecanismos imunológicos (Teixeira Et al. 1975, Andrade, 1999). No entanto, esta autoimunidade é insuficiente para explicar toda a patogênese da DC (TARLETON, 2003).

Sensibilização de TCD4 + e TCD8 + linfócitos por *T. cruzi*, com o desenvolvimento de células anti-miocárdicas, associadas à migração ativação de macrófagos e a liberação de fatores de agregação de plaquetas, induzindo respectivamente miocardite Chagas crônica e isquêmica miocárdica. Essas lesões podem explicar os achados encontrados nos casos da

cardiopatía chagásica crônica (HIGUSHI, 1999).

Por outro lado, a destruição do neurônio no coração, esôfago, cólon e outras vísceras vazias podem ser explicadas tanto por fenômenos inflamatórios diretos quanto por imunológicos, mecanismos que resultam na cardiopatía, megaesôfago, megacólon e outros fenômenos de ampliação vistos na DC (Prata 2001, Teixeira ET AL. 2006). A destruição dos neurônios cardíacos e plexos mioneurais, com reduções nos números de neurônios, começam na fase aguda e continua na fase crônica da doença (KOBBERLE 1961, ANDRADE 2000, ANDRADE 2005).

Também na fase crônica, há frequente redução no número de neurônios dos plexos mioneurais, particularmente no esôfago e cólon, o que leva a disperistalsis e dilatação desses órgãos que se caracterizam pelo megaesôfago, megacolon e outros alargamentos de víscera oca, como a bexiga, o ureter, a vesícula biliar e outros menos comuns (Andrade & Andrade 1966, Lopes Chapadeiro 1997, Dias & Macedo 2005).

O grupo de pacientes com DC por transmissão vetorial apresentou uma relação casuística, com uma significância ( $P < 0,006$ ) para cardiopatía chagásica em detrimento dos grupos denominados outros (transfusional, congênita e ignorados). Apresentaram predomínio do estágio clínico A e B de acordo com a classificação estabelecida pelo Consenso brasileiro de DC. Estas formas clínicas cardíacas se concentram nas regiões predominantemente endêmicas assim como originalmente sua epidemiologia está descrita.

A faixa etária dos pacientes que apresentam comprometimento cardíaco, transmitidos pela forma vetorial compreende entre 31 a > de 60 anos de idade. Os casos crônicos por seqüela de DC evidenciaram seqüelas cardíacas e digestivas, sendo que a taxa de mortalidade por DC é mais elevada nas faixas etárias mais avançadas em todas as regiões. Já em relação ao sexo dos casos, houve uma disparidade entre o feminino e masculino, respectivamente 68% e 34%.

O valor estatístico associado a alterações cardíacas relacionadas à forma de transmissão vetorial pode estar relacionado à quantidade da carga parasitária inicial e o fato dos pacientes em áreas endêmicas serem picados sucessivas vezes, aumentando a probabilidade de reinfecções e conseqüentemente a carga parasitária. Essas circunstâncias provavelmente aumentariam a chance de evolução para formas clínicas mais graves. Em um estudo experimental realizado em laboratório por Borges-Pereira, foi encontrada uma média de 140 parasitas por defecação durante a alimentação do vetor, analisando oito espécies de triatomíneos infectadas com *T. cruzi*. (COURA, 2007). Certamente o aumento de carga

parasitária e a permanência do parasito no indivíduo pode, conseqüentemente, contribuir para as formas mais graves da doença, principalmente a forma clínica cardíaca, como apresentada neste estudo.

Recentemente, tem sido consolidada a noção de que a patogenia de agressão miocárdica na fase crônica da DC depende principalmente da persistência parasitária e da resposta do sistema imunológico desfavorável a esse estímulo infeccioso incessante. (MARIN, 2007). Portanto, o padrão de morbimortalidade por DC depende da área endêmica, da intensidade da infecção, da linhagem do parasito e da condição de imunidade (MOTA, 2014).

Existem outros fatores que podem contribuir para o dano irreversível ao miocárdico, como: a desnutrição, a reinfecção e as atividades que demandam um excessivo esforço físico, dados que favorecem os mecanismos patogênicos que desencadeiam as alterações cardíacas em longo prazo. Neste sentido, a transmissão vetorial também tenderia uma significativa possibilidade de desencadear cardiopatia chagásica. (STORINO, 2002).

A forma clínica digestiva e cárdio-digestiva (forma mista) distribuíram respectivamente no N de 06 casos e 21 casos mistos, com total de 21 casos de megaesôfago e 06 megacólon com faixa etária, naturalidade e sexo nos padrões epidemiológicos descritos acima. A forma digestiva da DC, conquanto possa acometer todos os órgãos do trato gastrointestinal, manifesta-se, do ponto de vista prático, pelo acometimento do esôfago e do intestino grosso, levando ao aparecimento de megaesôfago e megacólon, respectivamente.

O presente estudo, considerando as formas mistas (cardio-digestivas) nos traz um dado de que a prevalência de cardiopatia é elevada, inclusive entre os portadores de megaesôfago e megacólon. (BORGES-PEREIRA E COLS, 1998).

Isoladamente apresentou uma frequência baixa, mas não tão menos importante, se pensarmos na morbidade e riscos do paciente com esta forma clínica. A associação de megaesôfago e megacólon em casos com indicação de cirurgia é de aproximadamente 92% e de megaesôfago, megacólon e cardiopatia, de 65%. (MORAIS, 1991).

### **7.3 RELACÃO DAS FORMAS CLÍNICA CARDÍACA COM OUTRAS FORMAS DE TRANSMISSÃO**

Nas formas de transmissão denominadas “Outras”, obtivemos um N total de 85 pacientes, sendo a transmissão transfusional com N de 22 (26%) pacientes, no qual cinco

apresentaram alterações cardíacas em decorrência da DC, idade predominantemente entre 31 a maiores que 60 anos e os casos se distribuíram nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste, com predomínio no estado do Rio de Janeiro. Observa-se diminuição da transmissão transfusional de *T. cruzi*, idade avançada dos casos gerais e pouca expressividade na presença de alterações cardíacas.

Diversos fatores em torno da transmissão transfusional podem ser elucidados que caracterizam esses resultados. Assim como, o emprego de legislação específica sobre a qualidade da hemoterapia, implementados nos laboratórios nacionais e regionais de referência, com a assistência da OPS, objetivando-se uma boa sorologia pré-transfusional dos doadores, cuja cobertura tem aumentado. Observa-se ainda uma progressiva diminuição na prevalência da infecção chagásica entre doadores e também um progressivo deslocamento dos doadores infetados para grupos etários mais elevados, como fruto do controle vetorial e do próprio descarte de doadores soropositivos em doações anteriores. (DIAS, 1998)

Quanto a baixa expressividade de cardiopatia nesta forma de transmissão podemos analisar que, com exceção dos doentes hemofílicos e pacientes dependente de hemoterapia recorrente, a frequência de exposição à transfusão sanguínea, normalmente é única em toda vida, numa cirurgia ou numa complicação por parto, por exemplo.

Logo uma possível infecção via transfusional geralmente se adquire uma única vez. O aprimoramento atual das técnicas de processamento, padrões de qualidade da hemoterapia com processos de limpeza, higienização e congelamento antes de ser utilizado, por sua vez, podem reduzir ainda mais a chance de sobrevivência de *T. cruzi* no sangue doado. Portanto a carga parasitária nesse modo de transmissão seria muito mais baixa do que pela picada do vetor, diminuindo a possibilidade de progressão para formas clínicas mais severas, se relacionarmos a carga parasitaria como fator de risco para progressão de DC. (HIGUCHI, 2003)

A forma de transmissão congênita apresentou um N total de 61 pacientes (72%) dos casos de DC, idade predominantemente entre 31 e 45 anos de idade, 50,8 % dos casos, distribuídos nas regiões Nordeste e Sudeste, também com predomínio do estado do Rio de Janeiro, dos que apresentaram alterações cardíacas estão 24 (77,4%) casos congênitos.

A transmissão congênita constitui-se a terceiro forma mais importante dentre os mecanismos de transmissão. A transmissão congênita da DC pode ocorrer desde o terceiro mês de gestação, dependendo de lesão placentária, sendo mais frequente ao final da gravidez. O risco de transmissão congênita oscila entre 0 a 9%, estando a mediana em cerca de 1%, ou

seja, 1% das gestantes portadoras de DC estão expostas ao risco de transmitir a infecção ao concepto. A prevalência das gestantes infectadas no Brasil corresponde à cerca de 0 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. Tal taxa de prevalência no Brasil é mais alta nos grupos etários acima dos 30 anos, fato este também ligado à eficácia do combate ao vetor. (ARRUDA, 2003; DIAS et al, 2016).

A DC 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 na maioria das vezes assintomática ou aparece associada com prematuridade e hepatoesplenomegalia. (DIAS, 1997)

A forma de transmissão congênita e sua relação com alterações cardíacas estariam compreendidas, tanto na carga parasitária da mãe quanto na persistência do *T. cruzi* no organismo materno. A carga parasitária está relacionada com o estágio clínico agudo ou crônico, o que determinará mais ou menos risco de infecção vertical. A placenta normalmente protege o bebê durante quase todo tempo de gestação. Na fase final da gestação e no parto que aumentaria a chance da mãe transmitir o *T. cruzi*. Mesmo o concepto imunocompetente sofre grande risco de infecção.

A forma congênita da DC parece ocorrer unicamente em mulheres grávidas que têm uma lesão na Placenta que favorece a penetração de *T. cruzi* até as vilosidades coriônicas, onde as formas de amastigota se multiplicam (provavelmente em células Hofbauer) e posteriormente invadem a circulação do feto. (BITTENCOURT, 1963; CARLIER & TORRICO, 2005)

Os casos de forma de transmissão considerados ignorados compreenderam um N de 02 (2%) casos, apresentaram faixa etária entre 45 a 60 anos de idade, um caso no estado da Bahia e outro no estado Rio de Janeiro.

Entre os casos presentes no estudo, apresentaram um perfil epidemiológico com características homogênicas, em torno dos fatores demográficos que sustentam a frequência de alterações cardíacas, ou seja, estão presentes em áreas originalmente endêmicas, apresentam idade compatível com casos de cronicidade da doença, além de manter as características de transmissão da doença. Segundo STORINO et al (2002) os indivíduos infectados que desenvolvem alterações cardíacas variam de acordo com diversos fatores, como idade, área de residência e tempo de exposição em zona endêmica, número de reinfecções, nível socioeconômico, tempo de evolução, estado nutricional e histórico de

transfusões.

## CONCLUSÃO

Os dados demográficos são semelhantes aos originalmente apresentados pela vigilância epidemiológica, sendo os estados do nordeste e sudeste os de maior prevalência das formas clínicas, com alterações cardíacas, infectados por transmissão vetorial. Destacando-se respectivamente o estado da Bahia, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Pernambuco, o que fundamenta a hipótese que pacientes em áreas endêmicas possuem maior risco para cardiopatia chagásica, partindo do princípio que estes estão submetidos a recorrentes infecções que aumentariam a carga e maior permanência parasitária.

Este estudo revela que a maioria dos pacientes chagásicos crônicos atualmente atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) tem idade compreendida entre 31 a maiores que 60 anos, encontrando-se, portanto, em idade adulta e avançada.

Em relação a variável sexo foram mais prevalentes os casos do sexo feminino 68% e 34% com forma de Transmissão Vetorial apresentando comprometimento cardíaco, já com a mesma forma clínica e por outras formas de transmissão este dado apresentou-se homogêneo.

Na forma clínica digestiva o número de casos apresentou-se baixo isoladamente, no entanto, analisado juntamente com a forma cardíaca sua prevalência aumenta consideravelmente. Também acompanha a naturalidade entre os estados do nordeste sudeste. Apresentam pacientes do sexo masculino com maior prevalência, de idade compreendida entre maiores de 60 anos de idade.

Através deste estudo, podemos estabelecer uma relação da transmissão vetorial com a ocorrência de cardiopatia chagásica

A forma clínica digestiva apresentou uma relação hipotética, na sua ocorrência, pela transmissão vetorial, dado que não houve cálculo amostral.

A relação da forma de transmissão vetorial exposta, neste estudo, com as formas clínicas mais graves e crônicas, levanta fatores importantes para o manejo da DC e o conhecimento relacionado com sua etiopatogenia. Com relação à etiopatogenia da doença, pode-se dizer que muitos aspectos ainda são desconhecidos e que múltiplos mecanismos têm sido propostos para explicar a patogênese da doença.

No estudo recente de BONNEY & ENGMAN, os autores destacaram que apesar de atualmente muitos estudos relacionarem a patologia da doença de Chagas à persistência do parasito no miocárdio e à

autoimunidade, fortes evidências têm demonstrado que outros mecanismos, com efeitos sinérgicos, podem estar ligados à patogênese da moléstia.

Na abordagem do estudo, pautada nas formas de transmissão da DC e a relação com progressão para cardiomiopatia foi demonstrado uma associação com relevância estatística sendo a forma de transmissão vetorial, com maior frequência para formas clínicas cardíacas nos casos de DC.

Por isso, o estudo é capaz de subsidiar conhecimento que possa incidir no manejo clínico da DC. Através da perspectiva de evolução da DC relacionadas com suas formas de transmissão, principalmente a vetorial que se demonstrou mais relevante para a gravidade da doença. A abordagem diagnóstica dos pacientes com transmissão vetorial passa a ter maior significância no tratamento e acompanhamento. Protocolos clínicos podem nortear os serviços de atenção básica no acompanhamento mais cuidadoso deste paciente desde seu diagnóstico, ainda que a forma clínica não esteja manifestada.

O estudo se desenvolveu em um desenho transversal, evidenciando um valor estatístico relevante, porém uma abordagem de corte com uma amostra com tempo de seguimento estabelecida entre pacientes podem reforçar a forma de transmissão vetorial com formas clínicas mais graves, por exemplo, a progressão das formas clínicas relacionadas às formas de transmissão doença.

A forma clínica indeterminada analisada em um segundo momento, apresentou-se na forma clínica cardíaca. O tempo de seguimento em média da amostra deste estudo foi de 13,7 anos de idade.

Espera-se conseguir orientar a forma de tratamento em países não endêmicos, mas que se depara com a doença pela atual conjuntura da migração impulsionada pela globalização. No contexto socioeconômico atual temos as migrações humanas não controladas, degradação ambiental, alterações climáticas, maior concentração da população em áreas urbanas e precariedade de condições socioeconômicas (habitação, educação, saneamento, renda, entre outras) inserem-se como determinantes e condicionantes sociais para a transmissão de *T. cruzi* ao homem.

Negligenciadas em diferentes graus e perspectivas, as populações infectadas apresentam maior vulnerabilidade, que se expressa pela sobreposição e maior exposição a outras doenças, condições e agravos, menor cobertura com intervenções preventivas, maior probabilidade de adoecimento, menor acesso à rede de serviços de saúde, pior qualidade da

atenção recebida em serviços de atenção primária, menor probabilidade de receber tratamentos essenciais, menor acesso a serviços de nível secundário e terciário, maior probabilidade de desenvolvimento de formas graves da doença e maior risco de evolução para óbito.

A relação da DC com altos custos, dificuldades de tratamento e prevenção vetorial, ainda presente nos dias atuais e com novas perspectivas de infecção em regiões geográficas que antes estavam fora do perfil epidemiológico.

Conforme discutido no trabalho de DIAS, 2007 várias situações devem ser levadas em consideração, permitindo explorar melhor os aspectos necessários ao entendimento das questões ainda obscuras ou negligenciadas da DC.

Ausência de progressos na etiopatogenia (os quais elucidariam os mecanismos pelos quais o parasito lesa o organismo), na quimioterapia (os quais permitiriam o desenvolvimento de medicamentos aptos a eliminar eficientemente o protozoário etiológico) e na sorologia (os quais possibilitariam o desenvolvimento de técnicas ou provas sorológicas mais confiáveis), constitui, de acordo com NETO & PASTERNAK 2009, um dos grandes desafios a serem superados.

A relação da transmissão vetorial com formas mais graves da doença, a frequência das formas cardíacas, digestiva e os dados demográficos apresentados, neste estudo, hipoteticamente, determina que a influência da carga viral e a permanência do parasito podem contribuir também com a progressão da doença.

Isso sem falar que o desenvolvimento de uma vacina contra a doença ainda é considerado, algo incipiente e que não há, ainda, uma forma de prevenir a transmissão do parasito por via congênita, sendo consenso que, para esta modalidade, a melhor estratégia é a detecção precoce do caso e seu pronto tratamento.

Portanto, a perspectiva de significância da relação da transmissão vetorial com a cronicidade da DC exposta no estudo nos proporciona conhecimento num âmbito importante de uma doença que abrange uma variedade de questões no aspecto clínico e epidemiológico. Viabiliza a necessidade de conhecimento clínico para tratamento e prevenção e manutenção de vigilância epidemiológica, e alerta para novas mudanças na transmissibilidade que possam surgir em torno da DC, visto a vulnerabilidade que a doença proporciona.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD-FRANCH F, DIOTAIUTI L, GURGEL-GONCALVES R, GURTLER RE. **Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono?** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013;108:251–254. doi: 10.1590/0074-0276108022013022.

ALARCON DE NOYA B, DIAZ-BELLO Z, COLMENARES C, RUIZ-GUEVARA, MAURIELLO L, ZAVALA-JASPE R, et al. **Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela.** J Infect Dis. 2010;201:1308–1315. doi: 10.1086/651608.

ALBAJAR, P. V.; LAREDO, S. V.; TERRAZAS M. B.; COURA, J. R. **Miocardiópatia dilatada em pacientes com infecção chagásica crônica.** Relato de dois casos fatais autóctones do Rio Negro, Estado do Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v.36, nº3, p. 401-407. 2003.

ALMEIDA B. R.; SANTILIANO F. C. **Levantamento dos métodos de diagnóstico para a doença de Chagas.** Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia. v.8, nº 14, p. 1586. 2012.

AMATO N V; PASTERNAK, J. **Centenário da doença de Chagas.** Rev. Saúde Pública, São Paulo , v. 43, n. 2, p. 381-382, Apr. 2009 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102009000200022&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200022&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em 09 Agosto 2017. .

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>> Acesso em 10/03/2013.

ARAS, R.; GOMES, I.; VEIGA, M.; MELO, A. **Transmissão vetorial da doença de Chagas em Mulungu do Morro, Nordeste do Brasil.** Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, nº 3, p. 359-363. 2003

ARGOLO, A. M.; FELIX, M.; PACHECO, R.; COSTA, J. **Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil.** Rio de Janeiro. 2007. (Livro em processo de editoração e revisão).

ARRUDA, Ives da Cunha. **Doença de Chagas. 2003.** 36 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2003 Araújo, MAD. Responsabilização pelo controle de resultados no Sistema Único de Saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2010, 27(3): 230-236.

BARBOSA-FERREIRA, J. M.; GUERRA, J. A. O.; SANTANA FILHO, F. S.; MAGALHÃES, B. M. L.; COELHO, L. I. A. R. C.; BARBOSA, M. G. **Acometimento cardíaco em casos de doença de Chagas aguda da Amazônia.** Arq. Bras. Card. v. 94, nº 6, p. 147-149. 2010.

BASILE L, JANSÁ JM, CARLIER Y, SALAMANCA DD, ANGHEBEN A, BARTOLONI A, et al. **Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system.** Euro surveill. 2011;16

BERN C, MONTGOMERY SP, KATZ L, CAGLIOTI S, STRAMER SL. **Chagas disease and the US blood supply.** *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:476–482. doi: 10.1097/QCO.0b013e32830ef5b6.

BERN C, MONTGOMERY SP. **An estimate of the burden of Chagas disease in the United States.** *Clin Infect Dis.* 2009;49:e52–54. doi: 10.1086/605091.

BLOG DA SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Criada primeira Associação para doença de Chagas do RJ.** 2016. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/50893-pacientes-familiares-e-afetados-pela-doenca-de-chagas-fundam-primeira-associacao-do-rio-de-janeiro.html>> Acesso: abril de 2017.

BONNEY KM. **Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat?** *Parasite.* 2014;21:11. doi: 10.1051/parasite/2014012.

BONNEY, KM; ENGMAN, DM. **Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many?** *Curr. Mol. Med.* 8(6): 510-518, 2008.

BORGES-PEREIRA J, XAVIER SS, PIRMEZ C, COURA JR. **Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil.** IV. Aspectos clínicos e epidemiológicos do aneurisma ventricular esquerdo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31: 457-463, 1998.

BRASIL, Fundação Nacional de Saúde. **Manual de orientações técnicas para elaboração de projeto de melhoria habitacional para o controle da doença de Chagas.** Brasília: Funasa, 2003. 53 p  
BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde. Aspectos epidemiológicos. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2012. Disponível em: . Acesso em: 27 de julho. 2017.

BRASIL. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Secretaria de vigilância em saúde do ministério da saúde.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v. 38, nº III, p.1-29. 2005. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caderno de atenção básica: vigilância em saúde, zoonoses. Brasília. 2009. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de vigilância epidemiológica. 7 ed. Brasília, DF. 2009. Disponível em: . Acesso em: 08 de julho. 2017.

CAMANDAROBA, E. L. P.; LIMA C. M. P.; ANDRADE, S. G. **Oral Transmission of Chagas Disease: Importance Of Trypanosoma cruzi Biodeme In The Intragastric Experimental Infection.** *Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo* v. 44, n. 2, p. 97-103, mar/apr. 2002.

CAMARGO ME, SILVA GR, CASTILHO EA, SILVEIRA AC. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. **Rev Inst Med Trop São Paulo** 26: 192 -204. 1984.

CARLIER Y, SOSA-ESTANI S, LUQUETTI AO, BUEKENS P. **Congenital Chagas disease: an update.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015.

CAROD-ARTAL FJ. **American trypanosomiasis.** *Handb Clin Neurol.* 2013;114:103–123. doi: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00007-8.

CAVALCANTI, L. P. G.; ROLIM, D. B.; PIRES NETO, R. J.; VILAR, D. C. L. F.; NOGUEIRA, J. O. L.; POMPEU, M. M. L.; TEIXEIRA, M. J.; SOUSA, A. Q. **Microepidemia de doença de Chagas aguda por transmissão oral no Ceará.** Cad. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, n° 17, v. 4, p. 911-921. 2009.

CEVALLOS AM, HERNANDEZ R. **Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission.** BioMed Res Int. 2014;2014:401864. doi: 10.1155/2014/401864.

CICORA F, ESCURRA V, BIBOLINI J, PETRONI J, GONZALEZ I, ROBERTI J. **Cerebral trypanosomiasis in a renal transplant recipient.** *Transpl Infect Dis.* 2014;16:813–817. doi: 10.1111/tid.12265.

CIMERMAN, B.; CEMERMAN, S. **Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais.** 2 ed. São Paulo: editora Atheneu, 2008. p. 81-112.

COLOSIO, R. C.; FALAVIGNA-GUILHERME, A. L.; GOMES, M. L.; MARQUES, D. S. O.; LALA, E. R. P.; ARAÚJO, S. M. **Conhecimentos e atitudes sobre a doença de Chagas entre profissionais de saúde – Paraná, Brasil.** Revista Ciência Cuidado e Saúde. v. 6, n° 2, p. 355-363. 2007.

CORRÊA, Valéria Rita. **Avaliação e epidemiologia da cardiopatia chagásica em pacientes atendidos em Araguaína – Tocantins.** Dissertação. Mestrado. Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações. São Paulo. 2010.

COSTA EA, ROZENFELD S. **Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil.** In: Rozenfeld S, organizador. Fundamentos da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz 2000.

COSTA L. **Formulação de uma Metodologia de Modelagem de Processos de Negócio para Implementação de *Workflow*.** Paraná. Dissertação [Mestrado] - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Engenharia de Produção; 2009.

COSTA, et al. **Doença de Chagas: uma revisão bibliográfica.** UFG. 2012.

COURA JR, JUNQUEIRA AC. **Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107:145–154. doi: 10.1590/S0074-02762012000200001.

COURA JR, VINAS PA, JUNQUEIRA AC. **Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014.

COURA JR, VINAS PA. **Chagas disease: a new worldwide challenge.** *Nature.* 2010;465:S6–7. doi: 10.1038/nature09221.

COURA JR. **Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible?** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013;108:962–967. doi: 10.1590/0074-0276130565.

COURA JR. **The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014.

COURA, J. R. **Transmission of chagasic infection by oral route in the natural history of Chagas Disease.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., São Paulo, v. 39, sup. 3, p. 113-117, 2006.

CRAN - Package epicalc. <<http://www2.uaem.mx/r-mirror/web/packages/epicalc/index.html>> (acessado em 9/05/ 2017)

DIAS JC, PRATA A, CORREIA D. **Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis.** Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(2):193-6.

DIAS JC, SILVEIRA AC, SCHOFIELD CJ. **The impact of Chagas disease control in Latin America: a review.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:603–612. doi: 10.1590/S0074-02762002000500002.

DIAS, J. C. P. **A Doença de Chagas e seu Controle na América Latina. Uma Análise de Possibilidades.** Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, 9 (2): 201-209, abr/jun, 1993.

DIAS, J. C. P. **Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 28, n° 2. 2006

DIAS, J. C. P. **Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(Suplemento): 165-169 2001.

DIAS, J. C. P. et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015.** *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016, vol.25, n.spe [cited 2017-08-04], pp.7-86. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222016000500007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000500007&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1679-4974. <<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000500002>>. Acesso: março de 2017

DIAS, J. C. P. **Globalização, iniquidade e doença de Chagas.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23 Sup 1:S13-S22, 2007.

DIAS, J. C. P.; AMATO NETO, V. **Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil.** Revista História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, n° 2. 2011. DIAS, J. C. P.; AMATO NETO, V.; LUNA, E. J. A. Mecanismos alternativos de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n° 3, p. 375-379, mai-jun. 2011.

FEARON MA, SCALIA V, HUANG M, DINES I, NDAO M, LAGACE-WIENS P. **A case of vertical transmission of Chagas disease contracted via blood transfusion in Canada.** Can J Infect Dis Med Microbiol. 2013;24:32–34.

FERREIRA RTB et al. **Transmissão oral da doença de Chagas.** Vig Sanit Debate 2014; 2(04):4-11. Disponível em: <[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9712/2/Vig\\_Sanit\\_Debate\\_2\\_4-11.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9712/2/Vig_Sanit_Debate_2_4-11.pdf)> Acesso: março de 2017.

FERREIRA, I.L.M.; SILVA, T.P.T. **Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 39, n° 5, p. 507-509. 2006.

FRANCA, Susete Barbosa and ABREU, Daisy Maria Xavier de. **Morbidade hospitalar por doença de Chagas no Brasil**. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1996, vol.29, n.2 [cited 2017-08-09], pp.109-115. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86821996000200003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821996000200003&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 0037-8682. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821996000200003>.

GALVÃO, C., org. **Vetores da doença de chagas no Brasil [online]**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, 289 p. Zoologia: guias e manuais de identificação seriem. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books. 2014.

GARCIA MN, AGUILAR D, GORCHAKOV R, ROSSMANN SN, MONTGOMERY SP, RIVERA H, et al. **Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas**. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:325–330. doi: 10.4269/ajtmh.14-0238.

GASCON J, BERN C, PINAZO MJ. **Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries**. *Acta Trop.* 2010;115:22–27. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.07.019.

GILBER, S. R. **Reação em cadeia da polimerase em comparação com o teste de imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (enzimaimunoensaio) no diagnóstico para a doença de Chagas**. Curitiba-PR. Dissertação em processos biotecnológicos, setor de tecnologia. Universidade Federal do Paraná. 2007.

GONTIJO, E. D.; ANDRADE, G. M. Q.; SANTOS, S. E.; GALVÃO, L. M. C.; MOREIRA, E. F.; PINTO, F. S.; DIAS, J. C. P.; JANUÁRIO, J. N. **Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas**. *Revista Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 18, n° 3, p. 243-245. 2009.

HASHIMOTO K, YOSHIOKA K. **Certifying achievement in the control of Chagas disease native vectors: what is a viable scenario?** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:834–837. doi: 10.1590/0074-0276140251

HIGUCHI ML, BENVENUTI LA, REIS MR, METZGER M. **Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments**. *Cardiovasc Res.* 2003 Oct;60(1):96-107.

HOWARD EJ, XIONG X, CARLIER Y, SOSA-ESTANI S, BUEKENS P. **Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis**. *BJOG.* 2014;121:22–33.

HUPRIKAR S, BOSSERMAN E, PATEL G, MOORE A, PINNEY S, ANYANWU A, et al. **Donor-derived *Trypanosoma cruzi* infection in solid organ recipients in the United States, 2001–2011**. *Am J Transplant.* 2013;13:2418–25.

IMAI K, MAEDA T, SAYAMA Y, MIKITA K, FUJIKURA Y, MISAWA K, et al. **Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan**. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:146–148. doi: 10.3201/eid2001.131071.

IMAI K, MAEDA T, SAYAMA Y, OSA M, MIKITA K, KURANE I, et al. **Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: Case report and literature review.** Parasitol Int. 2015;64:240–242. doi: 10.1016/j.parint.2015.02.005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000/2060 e projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000/2030.** Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013.

JACKSON Y, PINTO A, PETT S. **Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions.** Trop Med Int Health. 2014;19:212–218. doi: 10.1111/tmi.12235.

KINOSHITA-YANAGA AT, TOLEDO MJ, ARAUJO SM, VIER BP, GOMES ML. **Accidental infection by *Trypanosoma cruzi* follow-up by the polymerase chain reaction: case report.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51:295–8.

KROPF, Simone Petraglia; AZEVEDO, Nara; FERREIRA, Luiz Otávio. **Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 347-365, 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232000000200009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232000000200009&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em Mar. 2017.

LAMOUNIER, J. A.; MOULIN, Z. S.; XAVIER, C. C. **Recomendações quanto à amamentação na vigência de infecção materna.** Jornal de Pediatria, v. 80, nº 5, p. 181-188. 2004.

LEE - **Amostra: Comparação de duas proporções.** <[http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di\\_2\\_pro.html](http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_2_pro.html)> (acessado em 9/05/ 2017)

LOROSA, Elias Seixas. **Foco de Doença de Chagas em Arcádia, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.** MEM INST OSWALDO CRUZ, RIO DE JANEIRO, 98(7) OCTOBER 2003

LOZANO, V. F. **Avaliação da atividade antiparasitária e efeito sinérgico de compostos cumarínicos comparados ao benzonidazol em duas cepas de *Trypanosoma cruzi*.** São Paulo. Dissertação. Universidade Bandeirantes de São Paulo. 2011.

LUNARDELLI, A.; BORGES, F. P.; MELLO, K. F.; ZEFERINO, A. S. A. **Soroprevalência da doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue.** Revista Brasileira de Análise Clínica. v. 39, nº 2, p. 139-141. 2007.

LWANGA SK, LEMESHOW S, ORGANIZATION WH. **Sample size determination in health studies : a practical manual.** *D'etermination de la taille d' un échantillon dans les études sanométriques: manuel pratique* 1991. <<http://www.who.int/iris/handle/10665/40062>> (acessado em 9/05/ 2017).

MAGALHÃES-SANTOS. **Transmissão oral da Doença de Chagas: breve revisão.** Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, v. 13, n. 2, p. 226-235, mai./ago. 2014.

MARKELL; VOGEL; JOHN; KROTOSKI. **Parasitologia médica.** 8 ed. Rio de Janeiro:

editora Guanabara Koogan. 2003. p.126-136.

MARQUES, Ana Luisa Pereira. **Uso da biologia molecular no diagnóstico da doença de Chagas: uma abordagem teórico-experimental com foco em qPCR.** Dissertação. Mestrado. Programa de Patologia Molecular. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília – DF, 2016.

MARTINS-MELO FR, RAMOS JR AN, ALENCAR CH, HEUKELBACH J. **Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis.** Acta Trop 2014; 130: 167–74.

MARTINS-MELO FR, RAMOS JÚNIOR AN, ALENCAR CH, LANGE W, HEUKELBACH J. **Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas.** Trop Med Int Health. 2012 Sep;17(9):1066-75.

MÉDICOS SEM FRONTEIRA. **Doença de Chagas: cem anos de negligência. É hora de romper o silêncio.** Informativo. Ano 12. N. 24. 2009.

MELO, A. S.; LORENA, V. M. B.; MORAES, A. B.; PINTO, M. B. A.; LEÃO, S. C.; SOARES, A. K. A.; GADELHA, M. F. S.; GOMES, Y. M. **Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue no estado de Pernambuco, Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008.

MESTRADO. **Programa de Patologia Molecular.** Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília – DF, 2016.

MONCAYO A, SILVEIRA AC. **Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104 (Suppl 1):17–30.

MORAES-SOUZA, H.; FERREIRA-SILVA, M. M. **O controle da transmissão transfusional.** Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, supl. II, p. 64-67, 2011.

MORAIS BB, MARTINS P, MAIOLINI DD, SILVA AL, MELO JRC. **Concomitant lesions in Chagas' disease.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 1991;3(7):523-6. Brasília, 23(4):711-720, out-dez 2014.

MOTA, Jurema Corrêa da. **Estimativa de taxa de mortalidade e taxa de incidência de sequelas cardíacas e digestivas por doença de Chagas no Brasil,** 2008. Epidemiol. Serv. Saúde.

MUNOZ-CALDERON A, DIAZ-BELLO Z, VALLADARES B, NOYA O, LOPEZ MC, ALARCON DE NOYA B, et al. **Oral transmission of Chagas disease: typing of *Trypanosoma cruzi* from five outbreaks occurred in Venezuela shows multiclonal and common infections in patients, vectors and reservoirs.** Infect Genet Evol. 2013;17:113–22.

NASCENTE, F. M. **Avaliação do perfil de parasitemia por hemocultura seriada em indivíduos infectados cronicamente pelo *Trypanosoma cruzi*.** Goiânia-Go. Dissertação na

área de concentração de parasitologia. Universidade Federal de Goiás. 2010.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. 11 ed. São Paulo: editora Atheneu. 2005. p. 85-108.

NORMAN FF, LOPEZ-VELEZ R. **Chagas disease and breast-feeding**. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1561–1566. doi: 10.3201/eid1910.130203.

NORMAN FF, LOPEZ-VELEZ R. **Mother-to-child transmission of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease): a neglected problem**. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:388–90.

OLIVEIRA, M. F.; NAGÃO-DIAS, A. T.; PONTES, V. M. O.; SOUZA, J. A. S.; COELHO, H. L. L.; COELHO, I. C. B. **Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil**. *Revista de Patologia Tropical*. v. 37, n° 3, p. 2009-228. 2008.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICA DA SAÚDE. **Doença de Chagas: guia pra vigilância, prevenção, controle e manejo da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009.

PEHRSON PO, WAHLGREN M, BENGTTSSON E. **Asymptomatic congenital Chagas' disease in a 5-year-old child**. *Scand J Infect Dis*. 1981;13:307–308. doi: 10.3109/inf.1981.13.issue-4.14.

PEREIRA PC, NAVARRO EC. **Challenges and perspectives of Chagas disease: a review**. *J Venomous Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2013;19:34. doi: 10.1186/1678-9199-19-34.

PINTO AFS, SANTOS UM, ZAGANELLI FL, ALMEIDA AZ, CARRANCHO PV. **Doença de Chagas no estado do Espírito Santo VI - Observações sobre o *Triatoma vitticeps*, vetor do *Trypanosoma* tipo *cruzi* no município de Alfredo Chaves - ES**. *Rev Bras Med Trop* 3: 53-54. 1969.

PINTO, A. Y. N.; VALENTE, S. A.; VALENTE, V. C.; FERREIRA JUNIOR, A. G.; COURA, J. R. **Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 1995**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 41, n° 6, p. 602-614. 2008.

PONTES V. M. O.; SOUZA J. A. S. CRUZ F. M. T.; COELHO L. L.; DIAS A. T. N.; COÊLHOS I. C. B.; OLIVEIRA M. F. **Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará**. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*. v. 43, n° 2, p. 182-187. 2010.

PORTAL DA SAÚDE, Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/646-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doenca-de-chagas/l2-doenca-de-chagas/11124-publicacoes-chagas>>. Acessado em março 2017.

R: The R Project for Statistical Computing. <<https://www.r-project.org/>> (acessado em 9/05/2017)

RASSI JÚNIOR A, RASSI A, MARIN-NETO JA. **Chagas disease**. *Lancet*. 2010 Apr;375(9723):1388-402.

REDCap. <<https://redcap.ipecc.fiocruz.br/>> (acessado em 9/05/ 2017).

REQUENA-MENDEZ A, ALBAJAR-VINAS P, ANGHEBEN A, CHIODINI P, GASCON J, MUNOZ J, ET AL. **Health policies to control Chagas disease transmission in European countries**. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3245. doi: 10.1371/journal.pntd.0003245.

REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. 4 ed. Rio de Janeiro: editora Guanabara koogan. 2008. p. 295-343.

RIBEIRO R. D.; GARCIA, T. A. R.; BONOMO, W. C. **Contribuição para o estudo dos mecanismos de transmissão do agente etiológico da Doença de Chagas**. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 21, n. 1, p. 51-54, feb. 1987.

RUEDA K, TRUJILLO JE, CARRANZA JC, VALLEJO GA. **Oral transmission of *Trypanosoma cruzi* : a new epidemiological scenario for Chagas' disease in Colombia and other South American countries**. *Biomedica*. 2014;34:631–41.

SALVATELLA R, IRABEDRA P, CASTELLANOS LG. **Interruption of vector transmission by native vectors and “the art of the possible” Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2014;109:122–125. doi: 10.1590/0074-0276140338.

SANCHEZ-LERMEN RLP, DICK E, SALAS JAP, FONTES CJF. **Sintomas do trato digestivo superior e distúrbios motores do esôfago em pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas crônica**. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2007 [citado 2009 jul 14];40(2):197-203.

SANGENIS LHC, Saraiva RM, Georg I, et al. **Autochthonous transmission of Chagas disease in Rio de Janeiro State, Brazil: a clinical and eco-epidemiological study**. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:4. doi:10.1186/s12879-014-0732-8.

SANGENIS LHC. **Doença de Chagas em naturais do estado do Rio de Janeiro aspectos clínico-epidemiológicos, caracterização molecular parasitológica e estudo ecoepidemiológico dos casos autóctones**. 2013. <<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13183>> (acessado em 9/05/ 2017).

SANTOS, C. A. T.; **Infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em doadores de sangue: revisão sistemática da literatura e estudo de prevalência no hemocentro de Goiás**. Goiânia-Go. Dissertação de mestrado em ciência da saúde. Universidade Federal de Goiás. 2011.

SASAGAWA E, GUEVARA DE AGUILAR AV, HERNANDEZ DE RAMIREZ MA, ROMERO CHEVEZ JE, NAKAGAWA J, CEDILLOS RA, ET AL. **Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors in El Salvador between 2001 and 2011**. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:1029–36.

SAÚDE-GUIMARÃES, D. A.; FARIA, A. R. **Substâncias da natureza com atividade anti*Trypanosoma cruzi***. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, n° 3, p. 455-465, jul-set. 2007.

SCHMUNIS GA, YADON ZE. **Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem.** Acta Trop. 2010;115:14–21. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003.

SCHOFIELD CJ, DIAS JC. **The Southern Cone Initiative against Chagas disease.** Adv Parasitol. 1999;42:1–27. doi: 10.1016/S0065-308X(08)60147-5.

SCHOFIELD CJ, JANNIN J, SALVATELLA R. **The future of Chagas disease control.** Trends Parasitol. 2006;22:583–588. doi: 10.1016/j.pt.2006.09.011.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde.** Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Nº 21 – 2015.

SILVA IG. **Influência da Temperatura na Biologia de 18 Espécies de Triatomíneos (Hemiptera: Reduviidae) e no Xenodiagnóstico, MSc Thesis,** Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 169 pp. 1985.

SILVA P. **Farmacologia.** 8 ed. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan. 2010. p. 1107-1108.

SILVA, E. M.; ROCHA, M. O. C.; SILVA, R. C.; PAIXÃO, G. C.; BUZZATI, H.; SANTOS, A. N.; NUNES, M. C. P. **Estudo clínico-epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul, Mateus Leme, centro-oeste do estado de Minas Gerais.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 43, nº 2, p. 178-181. 2010.

SILVA, M. M. F. **Análise do desempenho de testes imunodiagnósticos para doença de Chagas e sua correlação com dados epidemiológicos para definição do perfil sorológico de doadores de sangue.** Tese em Patologia Clínica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba-MG. 2011.

SILVA, V. L. C. **Subsídios ao processo de certificação do Brasil como área livre da transmissão transfusional da doença de Chagas.** 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo. 2010.

SILVEIRA, A. C. **Os novos desafios e perspectivas futuras do controle.** Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, supl. II, p. 122-124, 2011.

SILVEIRA, A. C.; DIAS, J. C. P. **O controle da transmissão vetorial.** Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, supl. II, p. 52-63, 2011. SOBREIRA, A. C. M.; GOMES, V. B. A. F.;

SOARES SOBRINHO, José Lamartine. Et al. **Doença de Chagas: 100 anos de descoberta.** Rev. Bras. Farm., 90(4): 283-289, 2009.

SOUSSUMI, L. M. T. **Estudo da distribuição de doadores reativos para a doença de Chagas no hemocentro de Ribeirão Preto-SP. Ribeirão Preto-SP.** Dissertação em Saúde da Comunidade, departamento de Medicina Social. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2004.

STORINO R, JORG ME. **Vias de infección y aspectos clínicos.** *In:* Storino R, Milei J (orgs) Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Doyma Argentina, p. 132-141, 1994.

STORINO, Rubén et al . Cardiopatía chagásica en pacientes de área endémica versus contagiados en forma ocasional. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 36, n. 6, p. 755-758, dez. 2002 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102002000700016&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000700016&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 06 Aug. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000700016>.

STORINO, Rubén et al . Cardiopatía chagásica en pacientes de área endémica versus contagiados en forma ocasional. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 36, n. 6, p. 755-758, dez. 2002 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102002000700016&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000700016&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 06 Aug. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000700016>.

STRASEN J, WILLIAMS T, ERTL G, ZOLLER T, STICH A, RITTER O. **Epidemiology of Chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge.** *Clin Res Cardiol.* 2014;103:1–10. doi: 10.1007/s00392-013-0613-y.

TARTAROTTI, E.; AZEREDO-OLIVEIRA, M. T. V., CERON, C. R. **Problemática vetorial da doença de Chagas.** *Arq. Ciênc. Saúde*, v. 11, n° 1, p. 44-47. 2004.

TATTO E, PADILHA EM & FERNANDES SB. **Doença de Chagas Aguda. Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento – Guia de consulta rápida para profissionais de saúde.** *Rev Pat Trop* 36: 1-32. 2007.

WALLACE JA, MILLER L, BEAVIS A, BAPTISTA CA. **Chagas disease: a proposal for testing policy for solid-organ transplant in the United States.** *Prog Transplant.* 2013;23:272–277. doi: 10.7182/pit2013712.

WESTPHALEN, Elizabeth Visone Nunes; BISUGO, Márcia da Conceição; ARAUJO, Maria de Fátima Leren de. **Aspectos epidemiológicos e históricos do controle da doença de Chagas no Continente Americano.** *BEPA, Bol. epidemiol. paul.*, São Paulo, v. 9, n. 105, set. 2012 . Disponível em <[http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-42722012000900002&lng=pt&nrm=iso](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722012000900002&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em mar. 2017.

WH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis) Fact sheet No. 340.** Geneva: World Health organization; 2013. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. acessado em mar. 2017.

WH ORGANIZATION. **Control and prevention of Chagas disease in Europe.** 2009. Geneva, Switzerland.2009.

WH ORGANIZATION. **Informal Consultation on Chagas disease in the Western Pacific** (convened by World Health Organization and Regional Office for the Western Pacific), Nagasaki, Japan. 2011.

YAMAGATA Y, NAKAGAWA J. **Control of Chagas disease.** Adv Parasitol. 2006;61:129–165. doi: 10.1016/S0065-308X(05)61004-4.

YOSHIDA, N. **Molecular mechanisms of Trypanosoma cruzi infection by oral route.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 104, Supl. I, p. 101-107, jul. 2009.

ZANIELLO BA, KESSLER DA, VINE KM, GRIMA KM, WEISENBERG SA. **Seroprevalence of Chagas infection in the donor population.** PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1771. doi: 10.1371/journal.pntd.0001771.

**ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA.**

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS MODALIDADES DE TRANSMISSÃO NA  
PROGRESSÃO PARA CARDIOPATIA CHAGÁSICA

**Pesquisador:** LUIZ HENRIQUE CONDE SANGENIS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51100915.1.0000.5262

**Instituição Proponente:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.378.688

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Dezembro de 2015

## ANEXO 2 - FICHA DE COLETA DE DADOS

<b>Análise da influência das modalidades de transmissão na progressão para cardiopatia chagásica</b>	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.
Pesquisador: Carlos Mattos Oliveira; telefone: (21) 998317900, email: <a href="mailto:cwcarlosmattos@gmail.com">cwcarlosmattos@gmail.com</a> Orientador: Dr. Luiz Henrique Conde Sengenjs <span style="float: right;">55330.001</span>	

### Formulário de coleta de dados:

Paciente: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Naturalidade: cidade \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_  
 Sexo: M (  ) F (  ) Idade na admissão: \_\_\_\_\_ Idade atual: \_\_\_\_\_  
 Data do cadastro no INI: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data de abertura do Prontuário: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Paciente: Ativo (  ) Descontinuado (  ) Óbito \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Forma de Transmissão:

Vetorial: (  ) ~~Transfusional:~~ (  ) Congênita: (  ) Outra (  ) Ignorada (  )

#### Forma Clínica na admissão:

F. Indeterminada (  ) F. Digestiva (  ) F. Cardíaca (  ) Estágio: A (  ) B1 (  ) B2 (  ) C (  ) D (  )

Sorologia na admissão: data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

IFI: título: 1/\_\_\_\_ Elisa: título: 1/\_\_\_\_ ou IR: \_\_\_\_\_, Outro(s): \_\_\_\_\_ título: 1/\_\_\_\_

1º ECG realizado no INI – Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1º ECO realizado no INI – Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tratamento ~~Anti-T. cruzi~~ no INI: Sim (  ) Não (  )

Droga(s) utilizada(s):

~~Benzonidazol~~ (  ) ~~Cetoconazol~~ (  )

Tempo total de tratamento: \_\_\_\_\_ dias

Exame de imagem do tubo digestivo. Sim (  ) Não (  )

\*Endoscopia Digestiva Alta (  ) \*Radiografia de tórax com contraste (  )

\*\*Colonoscopia (  )

\*Megaesôfago Sim (  ) Não (  )

\*\*Megacólon Sim (  ) Não (  )

Última Sorologia: data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

IFI: título: 1/\_\_\_\_ Elisa: título: 1/\_\_\_\_ ou IR: \_\_\_\_\_, Outro: \_\_\_\_\_ título: 1/\_\_\_\_

Último ECG realizado no INI – Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Último ECO realizado no INI – Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Forma clínica atual:

F. Indeterminada (  ) F. Digestiva (  ) Cardíaca (  ) Estágio: A (  ) B1 (  ) B2 (  ) C (  ) D (  )

Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tempo de seguimento (meses): \_\_\_\_\_

Progressão: Sim (  ) Não (  ).