

## DOENÇA DE CHAGAS AGUDA: VIAS DE TRANSMISSÃO, ASPECTOS CLÍNICOS E RESPOSTA À TERAPÊUTICA ESPECÍFICA EM CASOS DIAGNOSTICADOS EM UM CENTRO URBANO.

M.A. SHIKANAI-YASUDA<sup>(1,2)</sup>, M.H. LOPES<sup>(3)</sup>, J.E. TOLEZANO<sup>(4)</sup>, E. UMEZAWA<sup>(5)</sup>, V. AMATO NETO<sup>(6)</sup>,  
A.C. PEREIRA BARRETO<sup>(7)</sup>, Y. HIGAKI<sup>(8)</sup>, A.A.B. MOREIRA<sup>(1)</sup>, G. FUNAYAMA<sup>(9)</sup>, A.A. BARONE<sup>(1)</sup>, A. DUARTE<sup>(10,13)</sup>,  
V. ODONE<sup>(11)</sup>, G.C. CERRI<sup>(12)</sup>, M. SATO<sup>(13)</sup>, D. POZZI<sup>(10)</sup> & M. SHIROMA<sup>(14)</sup>.

### RESUMO

Relata-se o quadro clínico de 27 pacientes com doença de Chagas aguda, acompanhados no ambulatório da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da FM-USP no período de 1974 a 1987. As vias de transmissão envolvidas foram: vetorial em 7 casos, transfusional em 9, transplante de rim e/ou transfusional em 4, acidental em 1, via oral em 3, provável aleitamento materno em 1, congênita ou aleitamento materno em 1, congênita ou transfusional em 1. Pacientes com infecção por via vetorial eram procedentes da Bahia e Minas Gerais, tendo 6 apresentado a doença de 1974 a 1980 e um em 1987. Já os pacientes infectados por via transfusional adquiriram a doença na Grande São Paulo, 7 deles após 1983.

O quadro clínico foi oligossintomático ou assintomático em 4 pacientes, sendo 3 deles imunodeprimidos por doença de base ou por medicamentos. Em outros 2 pacientes imunodeprimidos ocorreu miocardite grave com insuficiência cardíaca congestiva. O quadro clínico foi também mais grave em 5 de 6 crianças menores de dois anos de idade, qualquer que fosse a via de transmissão.

- (1) Prof. Assist. Dr. do Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP).
- (2) Laboratório de Investigação Médica em Imunologia, Hospital das Clínicas da FM-USP.
- (3) Prof. Assist. Depto. Doenças Infecciosas e Parasitárias da FM-USP.
- (4) Pesquisador do Serviço de Parasitoses Sistêmicas do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.
- (5) Pesquisador do Laboratório de Protozoologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Prof. Ass. Dra. Depto. Medicina Preventiva da FM-USP.
- (6) Prof. Titular do Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FM-USP.
- (7) Prof. Associado do Depto. de Córdio-Pneumologia e médico da Divisão de Clínica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FM-USP.
- (8) Médica da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da FM-USP.
- (9) Prof. Ass. Dra. do Depto. de Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.
- (10) Prof. Associado do Depto. de Clínica Médica da FM-USP.
- (11) Médico do Depto. de Pediatria e Divisão Clínica Pediátrica do Hospital das Clínicas da FM-USP.
- (12) Prof. Associado do Depto. de Radiologia da FM-USP.
- (13) Laboratório de Imunogenética e Transplante Experimental, Hospital das Clínicas da FM-USP.
- (14) Prof. Associado do Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FM-USP.

**Endereço para Correspondência:** Dra. M.A. Shikanai-Yasuda, Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Arnaldo 455 - 2º andar, 01246 S. Paulo - Brasil.

A avaliação de 16 pacientes tratados na fase aguda com benzonidazol (4-10mg/kg/dia) por 30 a 60 dias mostrou falha terapêutica em 4/16 (25,0%), possível sucesso terapêutico em 9/16 (56,2%), sendo inconclusivos os resultados em 3/16 (18,8%). A reação de LMC foi concordante com o xenodiagnóstico em 18 e 22 casos (agudos e na fase crônica inicial), e se negativou mais precocemente que as RSC. No seguimento pós-terapêutico, observou-se aparecimento de doença linfoproliferativa em um paciente com anemia aplástica e que recebia corticosteróide 6 anos após o emprego de benzonidazol.

**UNITERMOS:** Doença de Chagas, vias de transmissão da doença de Chagas, benzonidazol, imunodepressão e doença de Chagas.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, considerada inicialmente como endemia rural, assumiu grande importância em centros urbanos, face a migração de contingentes populacionais do campo para a cidade. Calculava-se em 1984 que aproximadamente 550.000 chagásicos viviam na região metropolitana de São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte<sup>10</sup>. Em razão disso, a utilização de métodos nem sempre seguros na triagem sorológica de doadores de sangue, tem propiciado o aumento da transmissão da doença por via transfusional, estimada em 1981<sup>2</sup> em 10000 a 20000 casos novos por ano no país. Outras vias de transmissão são menos freqüentes, mas têm sua importância comprovada, tais como: por transplante de rim, por acidente em laboratório, por via oral e congênita.

No presente relato, descrevem-se casos de doença de Chagas nas fases aguda e crônica inicial, encaminhados para controle pós-terapêutico tendo como objetivo enfatizar a importância relativa de mecanismos de transmissão da doença diagnosticada em centros urbanos, os fatores que modificaram o quadro clínico e a resposta à terapêutica específica, cuja avaliação foi feita por xenodiagnóstico, reações sorológicas clássicas e reações de lise mediada por anticorpo e complemento.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Descrevem-se as vias de transmissão, o quadro clínico e evolução após a terapêutica específica de 27 pacientes chagásicos em seguimento no ambulatório de Clínica de Doenças Infecciosas e

Parasitárias de 1974 a 1987 encaminhados da enfermaria da mesma Clínica ou de outras enfermarias das diversas clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Vinte e quatro casos apresentaram doença de Chagas aguda no período de 1974 a 1987, comprovada pela visualização do *T. cruzi* em esfregaço de sangue periférico ou em creme leucocitário e/ou pelo encontro de anticorpos da classe IgM à reação de imunofluorescência indireta, segundo técnica descrita por CAMARGO & col.<sup>5</sup>. Em um politransfundido não foi possível identificar os sinais e sintomas da fase aguda, já que a doença fora assintomática nesta fase, sendo diagnosticada apenas na fase crônica inicial pela presença de anticorpos IgG específicos.

Vinte e quatro pacientes com doença de Chagas aguda e 3 na fase crônica inicial (1 a 5 anos da fase aguda) receberam benzonidazol, em esquema variável de 30 a 60 dias, em doses de 4 a 10 mg/kg/dia. Uma paciente, que apresentara falha terapêutica ao benzonidazol na fase aguda, recebeu posteriormente alopurinol e nifurtimox na fase crônica inicial. Foram realizadas, portanto, cinco séries de tratamento da fase crônica inicial. O controle de cura pós-terapêutico foi realizado: a) por meio de xenodiagnóstico, com aplicação de 30 a 40 ninfas de *Triatoma infestans* – 3º estágio por exame em fezes obtidas por compressão abdominal, com leituras realizadas após 30, 60, 90 e 120 dias de observação; b) por meio de reações sorológicas convencionais (RSC), tais como reações de imunofluorescência, fixação de complemento, hemaglutinação; c) por meio da reação de lise mediada por anticorpo e complemento (LMC), segundo técnica descrita por KRETTLI & col.<sup>13</sup>

Avaliação de comprometimento cardíaco pós-terapêutico foi realizada prospectivamente em 9 pacientes e retrospectivamente em 2 pacientes, consistindo de estudos eletrocardiográfico e radiológico da área cardíaca. Para pesquisa de linfomas após o emprego de benzonidazol foram realizados, além do seguimento clínico, ultrasonografia abdominal, provas cutâneas de hipersensibilidade tardia, mucoproteínas, hemograma, além dos exames já citados.

### MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

As seguintes vias de transmissão estiveram envolvidas em 27 casos: vetorial – 7, transfusional – 9, transplante de rim ou transfusional – 4, acidental – 1, possivelmente por aleitamento materno-1, congênita – ou transfusional – 1, congênita ou por aleitamento materno – 1 e provavelmente por via oral – 3.

Os pacientes com infecção por via vetorial eram procedentes da Bahia (4) e de Minas Gerais (3), tendo 6 pacientes apresentado tal doença no período de 1974 a 1980 e um, em 1987.

Em relação à transmissão por via transfusional, as informações disponíveis apenas em seis pacientes indicam que receberam três ou mais transfusões sanguíneas em virtude de: anemia, anemia aplástica, anemia falciforme, diabetes mellitus descompensado com anemia, leucemias linfóide aguda e mielóide aguda, carcinoma de mama, insuficiência renal e septicemia. A doença por esta via ocorreu de 1978 a 1986, sendo em 7 casos, após 1983.

A via acidental de infecção ocorreu em um caso por picada de agulha contaminada com sangue de paciente com doença de Chagas aguda.

Na criança com suspeita de transmissão por aleitamento, o quadro clínico ocorreu aos 9,5 meses de idade. O diagnóstico foi estabelecido pelo encontro de *T. cruzi* no hemograma. A mãe informou que apresentou fissura mamilar seguida de sangramento durante o aleitamento. As reações sorológicas para doença de Chagas e o xenodiagnóstico foram positivos na mãe dessa criança.

A criança com suspeita de infecção congênita ou por aleitamento era filho de mãe chagásica, tendo sido referida história de aleitamento nas primeiras duas semanas de vida e de tosse desde o nascimento. O diagnóstico de doença de Chagas aguda foi estabelecido pelo encontro de *T. cruzi* em creme leucocitário por ocasião de

quadro clínico de bronquiolite, insuficiência respiratória, edema generalizado e hepatoesplenomegalia, que se instalou progressivamente entre 2,5 e 3,5 meses de idade.

O paciente com suspeita de infecção congênita ou transfusional apresentou icterícia desde o 3º dia de idade e hepatoesplenomegalia. Com suspeita de septicemia foi submetido a 2 exsanguíneo-transfusões, tendo-se confirmado o diagnóstico de Doença de Chagas aguda aos 2,5 meses de idade. A mãe era chagásica crônica, não havendo referência de aleitamento materno.

Os 3 casos de infecção por via oral possivelmente adquiriram a doença por ingestão de bebida contaminada por excreções de marsupiais<sup>16</sup>.

### QUADRO CLÍNICO

#### Período de incubação

O período aproximado de incubação só pode ser calculado em 16 pacientes (Tabela 1), em função de falta de informações precisas ou por múltiplas transfusões recebidas em longo período ou pela possibilidade de diferentes fontes de transmissão. Como exemplo da dificuldade em estabelecer precisamente o período de incubação, pode-se citar o caso de paciente submetido a transplante renal, 7 dias antes do início das manifestações clínicas de doença de Chagas aguda, mas que recebera transfusões sanguíneas 2 meses antes. Numa outra paciente, o diagnóstico foi realizado pelo encontro de anticorpos IgM

TABELA 1

Período de incubação observado em 16 pacientes segundo a via de infecção

Via de infecção	P. incubação	Nº de pacientes
Vetorial	6 – 14 dias	2
Transfusional	8 – 49 dias	6
Oral	15 – 17 dias	3
Transplante rim ou Transfusional	7 dias – 3,5 meses	2
Aleitamento	9,5 meses	1
Congênita ou aleitamento	3,5 meses	1
Congênita ou transfusional	2,5 meses	1

específicos 7,5 meses após a infecção acidental, quando ela procurou assistência médica por apresentar queixas vagas.

### DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E FAIXA ETÁRIA

A distribuição segundo sexo foi semelhante na infecção por via vetorial (3 do sexo masculino – M e 4 do feminino – F); sendo na via transfusional 7 do sexo M e 2 do F e na oral, 2 do M e 1 do F e na contaminação por transplante renal/transfusional, 3 do sexo masculino e um do feminino. Foi do sexo feminino a criança com infecção por aleitamento materno e a paciente que se acidentou com agulha contaminada, sendo do sexo masculino tanto a criança com suspeita de infecção congênita ou aleitamento, e congênita ou transfusional.

Quanto à faixa etária, a distribuição dos 27 pacientes com doença aguda foi a seguinte: em 7 com infecção por via vetorial, a idade variou de 1

a 18 anos; em 9 com infecção por via transfusional entre 4 meses a 62 anos; em 3 com infecção por via oral, entre 11 a 57 anos; em 4 com infecção por transplante de rim ou transfusional, entre 27 e 45 anos; em 3 com infecção congênita ou aleitamento ou transfusional de 2 a 9 meses, e a paciente com infecção acidental tinha 27 anos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico foi oligossintomático (só febre) em 4 pacientes, sendo que um desses pacientes apresentava leucemia mielóide aguda, um tinha anemia aplástica, outro era transplantado renal e a outra se infectara acidentalmente. O primeiro paciente recebia quimioterapia anti-leucêmica, o segundo e terceiro recebiam 20-30 mg/dia de prednisona.

Os sinais e sintomas observados em 24 pacientes estão apresentados na Tabela 2.

Além da raridade do exantema máculo papular, é possível ter ocorrido o comprometimen-

TABELA 2

Sinais e sintomas observados em 24 pacientes na fase aguda da doença de Chagas, segundo as vias de infecção

Sinais e Sintomas	Número de pacientes com infecção por vias:				
	Vetorial (N=7)	Transfusional + Transplante (N=11)	Aleitamento ou Congênita ou Cong./ Transfusional (N=3)	Oral (N=3)	Acidental (N=1)
Febre	5	11	3	3	0
Adenomegalia	7	5	3	2	0
Hepatomegalia	6	4	3	3	0
Esplenomegalia	2	3	3	2	0
Sinal de Romaña	5	0	0	0	0
Edema MI*/generalizado	6	4	2	3	0
Alteração do ritmo cardíaco	0	3	1	1	0
Exantema máculo-papular	0	1	0	2	0
Insuficiência cardíaca	1	1	2	0	0
Palpitações	0	0	0	0	1**
Tosse	0	0	2	0	0

MI\* = membros inferiores.

\*\* = Queixa de palpitações; sem evidência de qualquer alteração eletrocardiográfica ou radiológica.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.; LOPES, M.H.; TOLEZANO, J.E.; UMEZAWA, E.; AMATO NETO, V.; PEREIRA BARRETO, A.C.; HIGAKI, Y.; MOREIRA, A.A.B.; FUNAYAMA, G.; BARONE, A.A.; DUARTE, A.; ODONE, V.; CERRI, G.C.; SATO, M.; POSSI, D. & SHIROMA, M. – Doença de Chagas aguda: vias de transmissão, aspectos clínicos e resposta à terapêutica específica em casos diagnosticados em um centro urbano. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 32(1):16–27, 1990.

TABELA 3

Resultado do ECG realizado em 23 pacientes com doença de Chagas aguda, segundo a via de contaminação

Resultados	Vias de Transmissão				
	Vetorial (N=6)	Transfusional + Transplante (N=9)	Alcita/Congê/ Transfusional (N=3)	Acidental (N=1)	Oral (N=3)
Normal	4	2	2	1	0
Taquicardia sinusal	1	4	1	0	2
Bradicardia sinusal	1	0	0	0	0
Alteração repolventricular	0	3	0	0	3
Sobrecarga câmaras E	1	3*	0	0	0
Bigeminismo	0	1**	0	0	0
Fibrilação atrial	0	1**	0	0	0
Extrassístoles atriais	0	0	0	0	1
Extrassístoles Ventriculares ocasionais	0	1	0	0	0
Extrassístoles supraventriculares	0	1	0	0	0
Bloqueio Completo Ramo Direito	0	1	0	0	0
Área inativa parede inferior	0	1	0	0	0
Ritmo juncional	0	1	0	0	0

\* – 1 paciente com hipertensão arterial.

\*\* – 1 paciente apresentou bigeminismo ventricular, taquicardia sinusal, SVE e extrassístoles ventriculares e outro, fibrilação atrial com frequência ventricular alta e alteração de repolarização ventricular.

to do Sistema Nervoso Central por *T. cruzi* em 2 crianças lactentes, com doença transfusional e congênita ou transfusional. Houve pleocitose (21 a 156 células) às custas de linfomononucleares em exames do líquido realizados antes do diagnóstico da protozoose. Deve-se ressaltar que a tosse foi a manifestação clínica inicial de 2 crianças lactentes com suspeita de bronquiolite, no período em que ainda não estava caracterizada a insuficiência cardíaca congestiva.

O estudo da letalidade e fatores prognósticos a ela relacionados ficou prejudicado devido às características da amostra estudada, constituída de pacientes encaminhados para seguimento pós-terapêutico e, portanto, que sobreviveram à fase aguda.

### EXAMES DE LABORATÓRIO NÃO ESPECÍFICOS

O resultado do eletrocardiograma de repouso (ECG) em 23 pacientes na fase aguda da doença encontra-se resumido na Tabela 3.

O estudo radiológico ou ecocardiográfico realizado em 17 pacientes mostrou que a área cardíaca estava aumentada em 2/4 com infecção por via vetorial, em 4/8 por via transfusional ou transplante, em 1 por alcitamento, congênita ou transfusional, sendo normal em 1 por via acidental, em 3 por via oral, em 2/4 por via vetorial e em 4/8 por via transfusional ou transplante.

TABELA 4

Contagem de leucócitos e de linfócitos do sangue periférico\* em 18 pacientes com doença de Chagas aguda, segundo a via de transmissão

Leucócitos/ Linfócitos	Vias de Transmissão				
	Vetorial N=6	Transfusional N=4	Transplante ou Transfusional N=3	Oral N=3	Cong. ou Transf. e Acidental N=2
Leucócitos nº normal	2	2	2	2	1
Leucocitose	4	1	0	1	0
Leucopenia	0	1	1	0	1
Linfócitos nº normal	1	0	3	3	2
Linfocitose relativa	5	3	1	2	2
Linfocitose absoluta	4	3	0	0	1
Linfócitos atípicos**	2	2	2	1	1

\* = Dados de 1º exame da fase aguda.

\*\* = Presença em pelo menos um dos exames da fase aguda.

A tabela 4 mostra os dados observados nos leucogramas de 18 pacientes na fase aguda da doença.

#### EXAMES DE LABORATÓRIO ESPECÍFICOS

O diagnóstico etiológico de fase aguda da doença de Chagas foi estabelecido pela presença do parasita em creme leucocitário ou em hemograma concomitantemente ao encontro de anticorpos específicos da classe IgM à reação de imunofluorescência indireta em 10 pacientes; por presença de parasita em creme leucocitário ou hemograma em 8, por mielograma em 1, e só por presença de anticorpos da classe IgM em 5 pacientes. Em 3 pacientes, já na fase crônica inicial, o diagnóstico foi estabelecido pela presença de parasita ao xenodiagnóstico e pelo encontro de anticorpos específicos da classe IgG à reação de imunofluorescência indireta.

#### TRATAMENTO E CONTROLE DE CURA

O tratamento foi realizado com benzonidazol em doses de 4 a 10 mg/kg/dia, exceto em um

lactente que recebeu 15 mg/kg/dia aproximadamente (tratamento em outro serviço). A duração da terapêutica variou de 30 a 60 dias, exceto em uma paciente leucêmica que recebeu o medicamento por 120 dias, em razão de ter-se medicado irregularmente no primeiro e segundo mês e de ter apresentado xenodiagnóstico positivo após o primeiro mês de tratamento.

Efeitos indesejáveis do medicamento foram observados em alguns pacientes: dois apresentaram quadro de vômitos, que os levaram a suspender a medicação por alguns dias, sendo que um deles recebia drogas citotóxicas também capaz de provocar essa manifestação; um paciente apresentou polineuropatia leve; e um outro apresentou granulocitopenia intensa, que reverteu com a suspensão da medicação.

A eficiência terapêutica foi analisada em 17 pacientes tratados na fase aguda e em 5 tratados na fase crônica inicial, incluindo 1 paciente tratado 1 vez na fase aguda e 2 vezes na fase crônica inicial. Tal paciente de 9 1/2 meses foi submetida a tratamento na fase aguda, havendo falha terapêutica ao benzonidazol; foi retratada na fase crônica inicial por 2 vezes com alopurinol (falha terapêutica) e nifurtimox (resultado apresentado como inconclusivo, em função do tempo de se-

TABELA 5

Resumo da avaliação da eficácia terapêutica em 22 pacientes por meio de Xenodiagnóstico (X), Reações sorológicas convencionais (RSC) e Reação de lise mediada por anticorpo e complemento (LMC)

- 1) Possível cura em 9 pacientes – concordância entre X, RSC e LMC (negativos)
- 2) Fracasso terapêutico em 6 pacientes\* – concordância entre X, RSC e LMC (positivos)
- 3) Resultados inconclusivos em 7 pacientes:
  - a) Em 3 pacientes\*\*: X –, RSC + e LMC –
  - b) Em 3 pacientes\*\*\*: X –, RSC + e LMC Inconclusivo
  - c) Em 1 paciente\*\*\*\*: X –, RSC e LMC +

\* Entre os 6 com fracasso terapêutico, 1 com chance de possível reinfeção.

\*\* 1 paciente tratado na fase crônica inicial.

\*\*\* 2 pacientes tratados na fase crônica inicial; seguimento precoce nos 2.

\*\*\*\* 1 paciente tratado na fase crônica inicial, com seguimento tardio.

guimento e dos exames observados). A avaliação foi realizada em 9 doentes num tempo de seguimento de 4 a 11 anos e em 13 casos num período de 2 a 12 meses. Utilizaram-se os critérios parasitológicos (xenodiagnóstico) e imunológicos (reações sorológicas convencionais – RSC e lise mediada por anticorpos e complemento – LMC).

A avaliação de eficácia terapêutica foi realizada por critérios discriminados na Tabela 5. Os resultados foram observados, levando-se em consideração: a) que o seguimento precoce de 2-12 meses é curto para avaliação de eficácia, havendo necessidade de aplicação de maior número de exames xenodiagnósticos; b) que resultados discordantes entre RSC e LMC devam ser analisados por mais tempo, ao lado da avaliação parasitológica mais prolongada e ao lado dos dados da literatura.

Portanto, excluindo 1 caso de fracasso terapêutico por possível reinfeção, de 16 pacientes tratados na fase aguda, fracasso terapêutico foi documentado em 4 (25,0%), havendo possível cura em 9 (56,2%) pacientes, cujo seguimento foi de 4 a 11 anos com número de xenos variáveis (de 5-29); nos 3 pacientes restantes (18,8%), o resultado foi considerado inconclusivo. Em 5 pacientes tratados na fase crônica inicial, fracasso terapêutico foi documentado 1 vez (20,0%), após emprego de alopurinol, sendo insuficiente o tempo de seguimento para avaliação dos restantes.

A avaliação de outros fatores que influenciaram a resposta terapêutica ficou prejudicada pelo grande número de variáveis envolvidas, sem considerar a diferente susceptibilidade das cepas

aos medicamentos, documentada na paciente que não se curou com benzonidazol e alopurinol, apresentando, no momento, exames parasitológicos negativos, LMC negativa e tendência à negatização do RSC aproximadamente 9 meses após a terapêutica com nifurtimox.

#### AValiação da Evolução Clínica APÓS A TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

O seguimento eletrocardiográfico de 7 pacientes curados na fase aguda, acompanhados de 5 a 13 anos mostrou: normalização de ECG em 6 deles e melhora significativa em um com transplante renal politransfundido, que apresentara fibrilação atrial com frequência ventricular alta e alteração de repolarização ventricular na fase aguda. Este paciente evoluiu 40 dias após o início de terapêutica com ritmo sinusal e taquicardia sinusal, distúrbio de condução intra-atrial do estímulo e alteração de repolarização ventricular, que permaneceram até 3 anos após a terapêutica. A partir daí passou a apresentar distúrbio da condução atrial do estímulo, presentes por mais 3 anos e desde então, persiste apenas alteração de repolarização ventricular. Trata-se de paciente hipertenso, em que outros fatores além da doença de Chagas poderiam justificar a alteração atualmente encontrada. Neste caso, pode-se com segurança, informar que houve regressão das graves alterações de ritmo encontradas na fase aguda da doença.

Em relação a pacientes não curados, houve dificuldade no seguimento: em dois, após 2 e 5 anos, não houve alteração do padrão eletrocardiográfico, que era normal; numa com comprometimento miocárdico na fase aguda, com possível fracasso terapêutico ou reinfeção, o eletrocardiograma foi normal até 4 anos após a terapêutica, tendo-se encontrado bloqueio completo de ramo direito, 8 anos após o tratamento. Uma paciente de 62 anos, que apresentara quadro de ICC e bigeminismo na fase aguda, evoluiu com regressão desse quadro, encontrando-se ao ECG no 13º dia de tratamento: BAV – 1º grau, alteração de repolarização ventricular e discreta sobrecarga ventricular E, e no 44º dia, alteração de repolarização ventricular e sobrecarga ventricular E. Esta paciente não retornou para seguimento, não tendo sido possível realizar o controle de cura.

Quanto à avaliação visando verificar a ocorrência de linfomas ou outras doenças associadas, exames clínicos e de laboratórios foram realizados em 14 pacientes, tendo sido considerados normais em 11. As seguintes observações foram feitas em 3 pacientes:

- a) dois apresentaram herpes zoster 4 a 5 anos após o tratamento (um com 6,5 anos de idade), sendo habitual a evolução desse quadro clínico em ambos;
- b) uma criança apresentou adenomegalia com esplenomegalia 5 anos após a terapêutica, cuja causa não pôde ser determinada. Provas sorológicas para toxoplasmose, vírus EB e CMV foram negativas. Nas provas cutâneas de hipersensibilidade tardia, a resposta foi positiva à levedurina e negativa ao PPD, Tricofitina, Levedurina, Varidase e DNCB. A ultrasonografia não revelou outras alterações e a biópsia de gânglio revelou adenite crônica inespecífica. Houve regressão posterior dos gânglios mas o paciente não mais retornou;
- c) um adulto com anemia aplástica que recebia 20 mg/dia de prednisona desenvolveu, 5,5 anos após o uso de benzonidazol, quadro de linfoproliferação, constituída por 16% de blastos indiferenciados ou linfoblastos sem que se pudesse caracterizar uma leucemia linfóide aguda ou linfoma. Houve predominância de blastos da série linfóide e não mielóide como sói ocorrer em neoplasias comumente associadas à anemia aplástica<sup>14</sup>. Este

paciente não mais retornou, vindo a falecer fora desse hospital.

Exames ultrasonográficos foram realizados num período variável de 1 a 6 anos, em quatro pacientes, tendo sido normal em um e alterados em três: naquele referido no item b, num paciente com múltiplos nódulos na área esplênica não confirmados à tomografia e num paciente com suspeita de hemangioma hepático, que não se confirmou à tomografia. Uma paciente foi submetida a estudo radioisotópico com gálio, que se revelou normal 5 anos após a terapêutica. Provas cutâneas de hipersensibilidade tardia foram empregadas em 10 pacientes, em período de seguimento variável de 1 a 10 anos, tendo sido normais em 8 e negativas em uma criança com 4 anos de idade (PPD, Tricofitina, Levedurina e Varidase) e em um paciente transplantado renal que recebia 30 mg/dia de prednisona há anos.

## COMENTÁRIOS

Em nossa casuística, pode-se perceber que na maioria dos pacientes contaminados por via vetorial, procedentes da Bahia e Minas Gerais, a doença ocorreu de 1974 a 1980, havendo apenas uma paciente se infectado em 1987. A redução de casos de doença aguda com tal via de contaminação entre nós poderia ser considerada como reflexo da luta anti-vetorial, que vem sendo desenvolvida pela SUCAM, podendo-se até vir a se concretizar, segundo DIAS<sup>9</sup>, o controle da transmissão da tripanossomíase via *T. infestans*. Por outro lado, o mesmo não se pode dizer dos casos transmitidos por via transfusional, que ocorreram de 1978 a 1986, 7 deles após 1983, fato que reflete a importância atual da doença adquirida por esta via na Grande São Paulo, uma das regiões com maiores recursos no Brasil.

Dada a existência de métodos plenamente estabelecidos para a triagem sorológica, assim como para a inativação de possíveis tripanossomas em sangue infectado, perfeitamente adequados à prevenção da transmissão, não se pode admitir a infecção por via transfusional. A obtenção sistemática de resultados de exames de triagem de doadores não foi possível neste grupo, mormente nos casos politransfundidos. Em três oportunidades, entretanto, os Bancos de sangue atenderam às solicitações e as reações sorológicas realizadas com o material das bolsas resultaram negativas. É fundamental, portanto, que os



órgãos públicos fiscalizem rigorosamente a triagem sorológica realizada em Bancos de sangue, os quais deveriam utilizar técnicas de alta sensibilidade com reagentes padronizados. Além disso, a notificação dos casos de doença de Chagas pós-transfusional pelos médicos à SUCEN é uma medida necessária para essa padronização, conforme haviam assinalado TOLEZANO e col.<sup>20</sup>.

Uma série de variáveis poderia ser relacionada às diferentes apresentações clínicas de nossos casos, citando-se entre outros:

- 1) o uso de drogas imunodepressoras;
- 2) a faixa etária;
- 3) a carga parasitária;
- 4) vias de transmissão.

O uso de drogas imunodepressoras associado à doença de base ou transplante renal ocorreu em sete pacientes: um assintomático (com leucemia mielóide aguda); dois oligossintomáticos (só quadro febril, sendo um transplantado renal e outro com anemia aplástica); dois com quadro clínico constituído por febre e adenomegalia e/ou hepatoesplenomegalia e dois com quadro clínico grave (um com carcinoma de mama e um transplantado renal) de miocardite, arritmia (fibrilação atrial em um e bigeminismo em outra) e insuficiência cardíaca. Dois pacientes com anemia falciforme, que não receberam quaisquer medicamentos, apresentaram febre e adenomegalia no período correspondente à fase aguda da doença de Chagas, cujo diagnóstico foi estabelecido posteriormente. Quadros oligossintomáticos semelhantes foram relatados por CHOCAIR e col.<sup>7</sup> em Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (1983), em transplantados renais politransfundidos.

A evolução clínica tão diversa ora oligossintomática, ora grave, em pacientes que recebiam drogas imunodepressoras, sugere que outros fatores estariam presentes, tais como:

- a) a doença de base modificando a resposta do hospedeiro em um caso oligossintomático com leucemia mielóide aguda e um caso grave com carcinoma de mama;
- b) a interferência das drogas nos mecanismos efetores da resposta anti-*T. cruzi* e nas reações de hipersensibilidade a antígenos desse parasita;
- c) a possibilidade de que diferentes cargas parasitárias pudessem estar relacionadas às ma-

nifestações clínicas. Em discussão sobre casos agudos de forma inaparente, detectados em zonas endêmicas<sup>19</sup>, sem queixas clínicas, nem chagoma de inoculação, TEIXEIRA<sup>17</sup> supõe que eles estariam imunodeprimidos quanto à resposta celular anti-*T. cruzi* e anti-fibra cardíaca, podendo haver implicações quanto às manifestações cardíacas e a evolução da infecção. Torna-se difícil comparar os casos aqui apresentados com aqueles de TEIXEIRA, por se tratar de pacientes com doenças de base, sob terapêutica imunodepressora. No entanto, o encontro de maior frequência de alterações eletrocardiográficas em pacientes infectados por via transfusional/transplante, por vezes sem doença de base, poderia sugerir uma maior dificuldade desses pacientes em controlar a infecção.

Os pacientes oligossintomáticos desta caustica, na sua maioria apresentaram só quadro febril, sem adenomegalia ou esplenomegalia, tendo evoluído bem sem evidências de acometimento cardíaco. Uma hipótese a ser testada para explicar o quadro clínico oligossintomático seria a ausência de hipersensibilidade tardia a antígenos estranhos, como se poderia interpretar a partir da negatividade de provas cutâneas de hipersensibilidade tardia a antígenos de PPD, Tricofitina, levedurina e varidase. Paralelamente é possível que a interferência precoce de terapêutica específica, e mesmo, a manutenção de mecanismos capazes de proteger o hospedeiro se constituam em parte das explicações para a evolução benigna dos nossos pacientes oligossintomáticos.

Por outro lado, tem-se observado feições incomuns tais como paniculite em cardiopatas crônicos, com reativação da doença de Chagas após transplante cardíaco e uso de ciclosporina e corticosteróides<sup>4</sup>, estando ausentes tanto a parasitemia ao exame direto como anticorpos IgM específicos. Nesses pacientes, previamente sensibilizados com antígenos do parasita, poderia ter ocorrido depressão da resposta imune efetora, com desequilíbrio a favor do parasita, observando-se repercussões clínicas e laboratoriais diferentes das observadas na fase aguda. Julgamos, pois, que deva continuar a ser investigada a relação entre apresentação clínica e resposta imune do hospedeiro ao *T. cruzi*.

Em relação à faixa etária, observou-se aqui, independentemente da via de transmissão, maior

gravidade da doença em lactentes, conforme registra a literatura<sup>1,3,8</sup>. Assim de cinco pacientes com menos de dois anos de idade com infecção congênita ou por aleitamento ou por transfusão de sangue, todos apresentaram quadros clínicos mais exuberantes com febre, adenomegalia e hepatoesplenomegalia, sendo relatados comprometimento miocárdico em dois e icterícia em um. Não foi pesquisada a presença de *T. cruzi* em líquor em duas crianças que apresentaram pleocitose às custas de linfomononucleares. É possível que um fator importante no estabelecimento de quadros graves nessa faixa etária decorra da deficiência de mecanismos efetores anti-*T. cruzi* via macrófago.

A importância de carga parasitária em nossa casuística é sugerida por informações provenientes de uma paciente oligossintomática, que fora infectada por punção acidental com agulha contaminada por sangue de paciente com doença aguda e de pacientes que se contaminaram por via oral, a partir de uma única fonte. Ao contrário de outras infecções acidentais com quadros clínicos típicos e, às vezes, graves, a nossa paciente foi diagnosticada por reações sorológicas de rotina após o acidente. É provável, pois que o inóculo tenha sido pequeno, a ponto de não provocar reações do hospedeiro clinicamente evidentes. Três pacientes que adquiriram a doença por via oral, apresentaram febre e edema. Dois deles apresentaram hepatoesplenomegalia e exantema e o outro de 11 anos, apresentou extrassístolia atrial. Embora a fonte de infecção tenha sido única, possivelmente caldo de cana<sup>16</sup>, há referência de que o último paciente bebera maiores quantidades, podendo ter recebido maior carga parasitária.

O estudo clínico comparativo entre diferentes vias de transmissão sofre interferência de outras variáveis, como imunodepressão, faixa etária e, mesmo, carga parasitária, que podem ter diferentes graus de relação com a via de transmissão. Além disso, tratando-se de estudo em centro urbano, não se pode excluir que pacientes infectados por via vetorial fossem encaminhados de zonas endêmicas por apresentar sintomatologia exuberante, enquanto vários pacientes politransfundidos, mesmo sem quadro clínico evidente, foram encaminhados após diagnóstico por exames sorológicos ou hematológicos de rotina. Em relação a pacientes politransfundidos, excluindo-se aqueles com imunodepressão por drogas ou por doença, e os menores de dois anos, observamos três doentes com febre, adenomegalia ou

hepatoesplenomegalia, havendo edema em um. Nesse pequeno grupo, observou-se quadro clínico semelhante ao da infecção por via vetorial sem a porta de entrada e sem relato de edema em dois. No único caso de transmissão por via transfusional em criança de menos de dois anos sem imunodepressão, observou-se quadro clínico grave com febre, adenomegalia hepatoesplenomegalia, edema generalizado e exantema em face e pescoço, semelhante ao observado na literatura em crianças da mesma faixa etária.

Na transmissão por via oral, o quadro clínico foi exuberante e semelhante ao da via vetorial. Finalmente, já foram discutidos os quadros oligossintomáticos observados na única infecção acidental relatada, os na via transfusional e/ou transplante e os quadros mais graves tanto em pacientes com doença de base e/ou sob terapêutica imunodepressora, quanto naqueles com infecção congênita ou por aleitamento ou transfusional em crianças menores de dois anos.

O estudo da eficácia terapêutica na fase aguda mostrou dados semelhantes a alguns relatos anteriores<sup>6,15</sup> e inferiores aos dados de FERREIRA<sup>11</sup>, não se podendo analisar adequadamente variáveis tais como vias de transmissão, devido ao pequeno número de casos. Quanto à fase crônica inicial, o tempo de seguimento é pequeno para permitir análise adequada. Em relação aos métodos de avaliação utilizados, a LMC se comportou semelhantemente ao relatado por outros autores<sup>12,13</sup>, sendo comparável, na nossa casuística, aos resultados do xenodiagnóstico em 18 dos 22 casos e dissociado do exame parasitológico em 4 pacientes: um em que foi positiva, semelhante às RSC e três em que foi duvidosa, sendo neles os xenodiagnósticos negativos e as RSC positiva. Deve-se lembrar que por ser esta casuística constituída quase totalmente de casos agudos, ela não se presta tanto ao estudo de dissociação entre RSC e LMC, ou seja falta de correspondência entre tais reações, valendo a pena, no entanto, aguardar a evolução dos três pacientes em que a LMC é duvidosa. Uma das vantagens observadas da LMC mesmo em casos agudos foi que a sua negatificação precedera à de RSC, conforme já descrito por KRETTLI & col.<sup>13</sup>.

O seguimento eletrocardiográfico em pequeno número de pacientes mostrou regressão de graves alterações de ritmo nos primeiros meses em todos e ausência de alteração eletrocardiográfica naqueles curados. Em uma criança não curada ou reinfectada, notou-se aparecimen-

to de BCRD aos 7 anos após documentação de xenodiagnóstico positivo (8 anos após o tratamento).

Quanto ao estudo prospectivo visando verificar incidência de linfomas em pacientes chagásicos tratados com benzonidazol, sugerida por TEIXEIRA e col.<sup>18</sup>, após descrição de aumento de incidência de neoplasia da série linfóide em coelhos chagásicos tratados com benzonidazol, o número relatado de pacientes e o tempo de seguimento não nos permitem tirar conclusões.

Nessa casuística, estranhou-se aparecimento de doença linfoproliferativa com predomínio de linfoblastos ou blastos indiferenciados em paciente com anemia aplástica, que recebia corticosteróide, dada a maior incidência conhecida de tal afecção da série mielóide<sup>14</sup> nesse tipo de paciente. A comparação desse dado com o relato de maior incidência de linfomas em pacientes transplantados cardíacos que receberam benzonidazol, ciclosporina e corticosteróides<sup>4</sup>, permitiria sugerir que a associação de doença de Chagas e benzonidazol em pacientes imunodeprimidos por algumas drogas poderia diminuir a vigilância imunológica contra neoplasias da série linfóide. Outra possível explicação seria efeito conhecido de imidazólicos de aumentar as concentrações de ciclosporinas, facilitando, pois, o aparecimento de maior frequência de neoplasias. É, desejável que novos dados clínicos prospectivos venham a contribuir para o esclarecimento de tais indagações.

## SUMMARY

### Acute Chagas' disease: transmission mechanisms, clinical features and specific therapeutic response in cases diagnosed in an urban center.

The authors report clinical features and therapeutic response of 24 outpatients with acute Chagas' disease, and 3 in the initial chronic phase, referred to the Clinic for Infectious and Parasitic Diseases of the FMUSP "Clínicas" Hospital between 1974 and 1987. The following transmission routes were involved: triatominae in 7 cases, blood transfusion in 9, kidney transplantation and/or blood transfusion in 4, accidental in 1, oral route in 3, probably breast feeding in 1, congenital or breast feeding in 1, and congenital or blood transfusion in 1. Six patients infected by triatominae acquired the disease between 1974 and 1980

and one in 1987. The blood transfusion infected patients acquired the disease in Greater São Paulo, seven of whom after 1983.

The acute phase Chagas' disease was oligosymptomatic in 4 patients: three of such patients being immunocompromised by drugs or other diseases. Another two adult immunocompromised patients developed myocarditis and congestive heart failure. Clinical features were severe in 5 from 6 children under two years, irrespective of the transmission route.

Evaluation of the acute phase patients treated with benznidazol (4-10 mg/kg/day) showed: therapeutic failure in 4/16 (25.0%); possible cure in 9/16 (53.2%) and inconclusive results in 3/16 (18.8%). The antibody and complement-mediated lysis reaction was in keeping with the xenodiagnosis in 18/22 cases, having shown negative results after treatment earlier than classical serological reactions. One aplastic anaemia patient receiving corticosteroid presented lymphoproliferative disease 6 years after being treated with benznidazol for acute Chagas' disease.

## Agradecimentos

Aos Laboratórios de Investigação Médica (LIM-46 e 48) do Hospital das Clínicas da FM-USP, ao Instituto Adolfo Lutz e a E.V. Nunes e S.C. Guilherme pela assistência técnica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V. – *Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas*. São Paulo, 1958. (Tese Livre-Docência – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
2. AMATO NETO, V. – *Formas especiais de transmissão*. In: *Modernos conhecimentos sobre doença de Chagas*. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais; Academia Mineira de Medicina, 1981. p. 110-114.
3. BITTENCOURT, A.L. – Doença de Chagas. Transmissão materno-infantil. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 20(Supl.2): M-5 – M-7, 1987.
4. BOCCIL, E.A. – Imunodepressão na doença de Chagas. Aspectos clínicos-cardiológicos na imunossupressão. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 20(Supl.2): M-39 – 41, 1985.
5. CAMARGO, M.E.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; MACEDO, V.N.; PERES, B.A. & CASTRO, C. – Diagnóstico sorológico da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*. Estudo comparativo de testes de fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e flocculação em 3624 soros. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 19: 254-260, 1978.

6. CANÇADO, J.R. – Tratamento específico. In: CANÇADO, J.R. & CHUSTER, M. – **Cardiopatia chagásica**. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. cap. 32, p.327-355.
7. CHOCAIR, P.R.; AMATO NETO, V.; SABBAGA, E. & TORREALBA, P.I.I. – Aspectos clínico diagnósticos relativos à fase aguda da doença de Chagas em pacientes submetidos a transplante renal e imunodeprimidos. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 17(Supl.): 8, 1984.
8. DIAS, J.C.P. – **Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982**. Belo Horizonte, 1982. (Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
9. DIAS, J.C.P. – Análise e perspectiva do controle da doença de Chagas no Brasil. *Rev. bras. Malar.* 35: 109-119, 1983.
10. DIAS, J.C.P. & BRENER, S. – Chagas disease and blood transfusion. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 79(Supl.): 139-147, 1984.
11. FERREIRA, H.O. – Ensaio terapêutico-clínico com o benzonidazol na doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 18: 357-364, 1976.
12. GALVÃO, L.M.C.; CANÇADO, J.R.; BRENER, S. & KRETTLI, A.V. – Controle de cura através da fase mediada por Complemento (LMCO) e hemocultura em pacientes chagásicos submetidos a transplante específico. In: Reunião Anual sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas, 12., Caxambú, 1985. **Programa e resumos**. QT12, p.139.
13. KRETTLI, A.V.; CANÇADO, J.R. & BRENER, S. – Effect of specific chemotherapy on the level of lytic antibodies in Chagas' disease. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 76: 334-340, 1982.
14. LICHTMAN, M.A. & BRENER, J.K. – Dyshemopoietic (pre-leukemic) disorders. In: WILLIAMS, W.J.; BEUTLER, E.; ERSLER, A.J. & LICHTMAN, M.A. – *Hematology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York, McGraw-Hill Book, 1983. p.175-184.
15. RASSI, A. – Tratamento específico da fase aguda da Doença de Chagas humana. Experiência com aminonucleosídeo de estilomicina associado à primaquina, nitrofurânicos, aminoquinolefínico e benzonidazol. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 20(Supl.2): M-20-23, 1987.
16. SHIKANAI YASUDA, M.A.; SIQUEIRA, G.S.; BARONE, A.A.; DIAS, J.C.P.; TOLEZANO, J.E.; PERES, B.A.; AMATO NETO, V.; ARRUDA, E.R.; LOPES, M.H.; SHIROMA, M. & CHAPADEIRO, E. – Outbreak of acute Chagas' disease in Catolé do Rocha, Paraíba, Brazil: clinical and epidemiological features of disease possibly transmitted "per os" (submetido à publicação).
17. TEIXEIRA, A.R.L. – **Competência imunológica do paciente chagásico. Imunodepressão na forma aguda inaparente**. Auto-imunidade no hospedeiro imunizado. Belo Horizonte, 1981. (Tese Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais).
18. TEIXEIRA, A.R.L.; JABIR, E.; CÓRDOBA, J.C.; SOUTO MAIOR, I.C. & SOLORZANO – Cancerigênese em coelhos chagásicos tratados com benzonidazol. In: **CONGRESSO SOCIEDADE BRASILEIRA MEDICINA TROPICAL**, 19., Rio de Janeiro, 1983. **Programa e resumos**. p.8.
19. TEIXEIRA, M.G.J.C. – **Doença de Chagas. Estudo da forma aguda inaparente**. Rio de Janeiro, 1977. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro).
20. TOLEZANO, J.E.; UEDA, M.; MITSUKA, H.; PASCHOAL, S.M.P.; MORAES, C.P.; MARTINS, M.A. & LIMA, M.A.P. – A tripanosomíase americana e sua transmissão transfusional. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 40(2): 83-88, 1980.

Recebido para publicação em 26/6/1989.