Periódicos Brasil. Pesquisa Científica ISSN 2674-9432

Doença de Chagas congênita: panoramas terapêuticos atuais

Ernesto Brandão de Albuquerque Maranhão[1], Lucas Gabriel Lopes Donato[1], Lucas Alves de Azevedo[1], Laura Vilela de Medeiros[1], Martha de Araujo Medeiros Pereira[2], Paulo Sérgio de Souza Larrea[3], Rhayran Espindola Rodrigues[3], Julianna Miranda Gomes[4], Amanda Virgínia Oliveira Leite[5], Edney Marcelo de Melo Aragão Júnior[6], Leonardo Mota Silva[6], Markos Paulo Alves Ferreira[6], Ane Valéria Cardoso Nobre[7], Camila Andrade Brandão[8]

REVISÃO

RESUMO

Introdução: A Doença de Chagas congênita é uma infecção provocada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, transmitido verticalmente de mãe para filho durante a gestação. A patogênese é complexa e pode afetar vários órgãos e sistemas do recém-nascido. Os sintomas podem variar amplamente, desde assintomáticos até manifestações graves. Os sinais clínicos neonatais podem incluir hepatomegalia, esplenomegalia e, em casos mais graves, miocardiopatia chagásica ou distúrbios neurológicos. **Métodos**: Consiste em uma revisão integrativa realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores doença de Chagas congênita, gravidez e tratamento. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 14 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados e discussões:** A detecção precoce da infecção congênita em neonatos é crucial para a implementação de um tratamento eficaz e a prevenção de complicações a longo prazo. A escolha entre benznidazol e nifurtimox deve ser baseada no perfil de efeitos adversos e na resposta individual ao tratamento, com benznidazol sendo a primeira escolha devido à sua melhor tolerabilidade em populações pediátricas e facicilade de obtenção. **Conclusão**: É crucial uma identificação efetiva do quadro de maneira precoce, com posterior monitoramento rigoroso e de um manejo terapêutico adequado para melhorar os desfechos clínicos em neonatos com doença de Chagas congênita.

Palavras-chave: doença de Chagas congênita, gravidez e tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Congenital Chagas disease is an infection caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*, transmitted vertically from mother to child during pregnancy. The pathogenesis is complex and can affect several organs and systems of the newborn. Symptoms can vary widely, from asymptomatic to severe manifestations. Neonatal clinical signs may include hepatomegaly, splenomegaly and, in more severe cases, Chagas cardiomyopathy or neurological disorders. **Methods**: This is an integrative review conducted through the Scopus, PubMed® and SciELO databases, using the descriptors congenital Chagas disease, pregnancy and treatment. Studies published in the last 14 years, in English, Spanish or Portuguese, that addressed the topic were

included. **Results and discussions**: Early detection of congenital infection in neonates is crucial for the implementation of effective treatment and the prevention of long-term complications. The choice between benznidazole and nifurtimox should be based on the adverse effects profile and individual response to treatment, with benznidazole being the first choice due to its better tolerability in pediatric populations and ease of obtaining. **Conclusion**: Early identification of the condition, followed by rigorous monitoring and appropriate therapeutic management are crucial to improve clinical outcomes in neonates with congenital Chagas disease.
Keywords: congenital Chagas disease, pregnancy, and treatment.

Instituição afiliada – [1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. [2]Graduado em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. [3]Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados. [4]Graduado em Medicina pela FAHESP/IESVAP- Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. [5]Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. [6]Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió.
Dados da publicação: Não colocar nada
DOI: Não colocar nada
Autor correspondente*:* Ernesto Brandão de Albuquerque Maranhão(ernestobam2002@gmail.com)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma patologia parasitária ocasionada pela transmissão vetorial por alguns insetos triatomíneos hemiptera, popularmente chamado de "barbeiro", o mais comum na América do Sul é o Triatoma infestans, com vários animais reservatórios, ocasionada pelo protozoário conhecido como Trypanosoma cruzi. Esta enfermidade é endêmica em diversos países, principalmente em América Central e América do Sul. Estes insetos se infectam ao picar um animal ou pessoa já contaminados pelo parasita. A transmissão se dá pela deposição de fezes do triatomíneo sobre a pele do indivíduo, enquanto se alimenta. Geralmente, a picada provoca prurido e o ato de coçar facilita a penetração do tripanossomo pelo local da picada. Além disso, apesar de menos frequente que a vetorial, a transmissão pode acontecer por via transfusional, apesar de quase inexistente atualmente, visto os testes de triagem na doação de sangue, transplante de órgãos, ingestão de alimentos contaminados ou de forma vertical, transmitindo o parasita de forma congênita (Zammarchi *et al.,* Llenas-García *et al.,* 2021).

Iniciativas em áreas endêmicas para controle da transmissão desenfreada da doença de Chagas é comum, apresentando resultados incríveis, sendo muito eficazes na redução da propagação da patologia. Estima-se que atualmente existam 6 milhões de pessoas infectadas globalmente, dessas, cerca de 1,2 milhão com cardiomiopatia chagásica (Bern *et al.,* 2020). Com a diminuição da transmissão por vetores, o percentual de infecções atribuídas a outras formas de transmissão tem aumentado, sendo que aproximadamente 22,5% das novas infecções atuais são transmitidas por via congênita (WHO, 2015).

A fase inicial da doença de Chagas adquirida por meio de um vetor dura algumas semanas é normalmente caracterizada por manifestações brandas ou cursar de forma assintomática. Posteriormente, a infecção evolui para um estágio crônico que, se não tratado com medicamentos específicos, persiste ao longo da vida. Estima-se que entre 20 e 30% dos indivíduos que sofrem da forma crônica da doença de Chagas desenvolvem, ao longo prazo, complicações específicas, frequentemente se manifestando como cardiomiopatia e megacólon. A cardiomiopatia causada pela

doença de Chagas é resultado de um estado inflamatório crônico que afeta integralmente os tecidos cardíacos e causa danos significativos ao sistema de condução. A origem desse problema está na persistência do parasita no tecido cardíaco e na lesão muscular causada pelo sistema imunológico. Os primeiros sintomas da cardiomiopatia costumam incluir irregularidades no sistema de condução cardíaca, como bloqueio do ramo direito ou anormalidades segmentares da parede ventricular esquerda. Conforme a doença progride, podem ocorrer arritmias cardíacas, bloqueio completo da condução cardíaca, formação de aneurisma apical e trombos, todos os quais representam risco de vida, assim como o desenvolvimento de insuficiência cardíaca crônica (Bern *et al.,* 2020).

A Doença de Chagas congênita é uma condição aguda em recém nascidos. Embora a parcela majoritária não apresente sintomas significantes, cerca de 10-40% demostram manifestações clínicas de contágio congênito, como prematuridade, plaquetopenia e hepatoesplenomegalia, contudo nenhum desses sinais apresenta especificidade do quadro chagásico. Os neonatos afetados pela condição ainda não detectada estão propensos, assim como seus familiares infectados, desenvolver no futuro uma cardiomiopatia chagásica. A adoção da triagem durante a gestação possibilitaria o início de um tratamento eficaz para os bebês afetados, assim como o tratamento satisfatório para sua genitora e familiares contaminados (Zamora *et al.,* 2020).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma análise abrangente da literatura, que tem o objetivo de explorar a evolução de um determinado tema, sob uma perspectiva teórica ou contextual, através da avaliação e interpretação dos estudos científicos já realizados. Esta compilação de informações a partir da descrição de temas abrangentes auxilia na identificação de lacunas no conhecimento para fundamentar a condução de futuras pesquisas. Além disso, sua implementação pode ser realizada de maneira estruturada e com rigor metodológico.

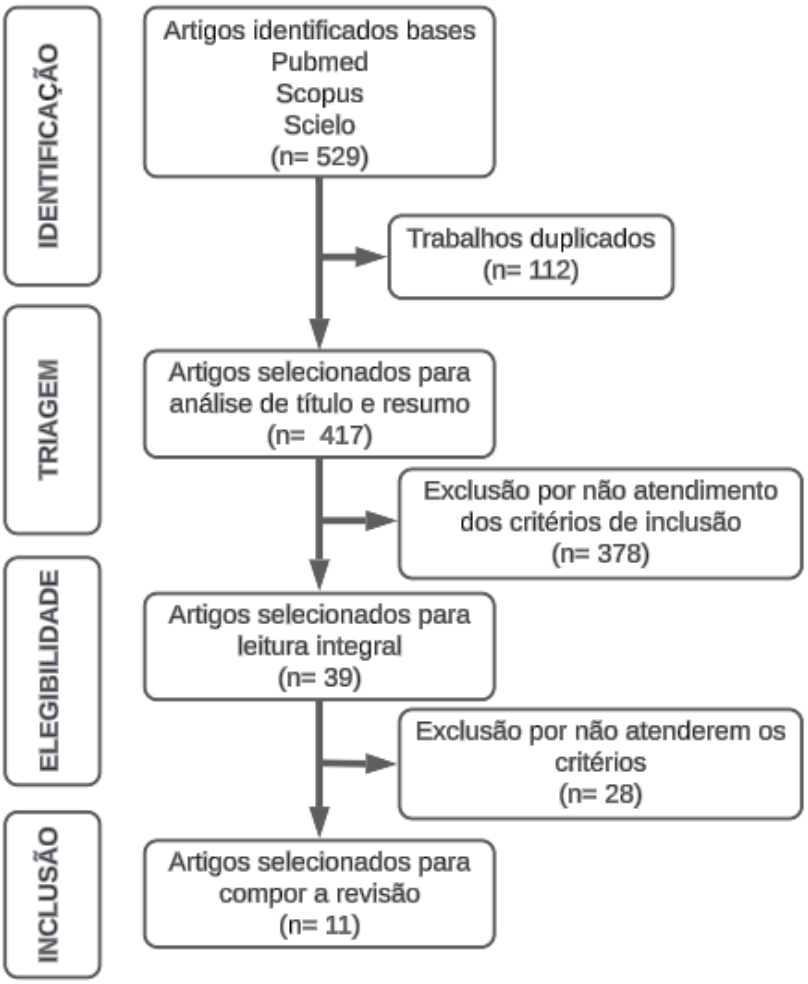
Para isso, foram adotadas etapas específicas para a realização deste estudo. Inicialmente, foi crucial estabelecer o assunto e a questão a ser investigada. Em seguida, foram escolhidas as fontes de informações a serem pesquisadas, juntamente

com os critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão. Posteriormente, uma síntese das evidências foi preparada para compor esta revisão. A busca foi realizada em bases de dados como Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Por meio da busca avançada, foi efetuado o levantamento de dados utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “doença de Chagas congênita”, “gravidez” e “tratamento”. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. As informações obtidas para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de um artigo original em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão, publicada nos últimos quatorze anos. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, tese ou dissertação, relato de experiência e artigo que, embora trate da temática, não tratasse de situações específicas relacionadas ao manejo nesses casos.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados 529 estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, restando 417 artigos, que foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de 39 artigos para a leitura integral. Destes, 11 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão integrativa, conforme demonstrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Autoria própria

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os recém-nascidos (RN) de indivíduos infectados pelo T. cruzi e os RN que apresentem sintomas sugestivos de doença de Chagas devem ser introduzidos a realização de exames de maneira imediata. Se não houver informação sobre a infecção da mãe, o teste sorológico é recomendado como o primeiro passo. A confirmação da infecção congênita pode ser feita através da identificação de tripomastigotas móveis em uma amostra de sangue fresco ou por meio de PCR em sangue total (Qvarnstrom et al., 2012).

Nesse sentido, é possível detectar menores índices de DNA materno em RN não infectados de genitoras infectadas. Portanto, caso um bebê teste positivo no PCR, é essencial confirmar esse resultado por meio de testes adicionais o mais rápido possível. Geralmente, não é possível detectar o DNA materno após o período temporal de 14 dias de vida. Se um segundo teste de PCR confirmar o resultado positivo, é confirmado a

infecção da doença de Chagas, sendo que o RN deve receber avaliação clínica e tratamento da condição. Paralelamente, os RN de genitoras chagásicas que testam negativo para PCR nas primeiras semanas de vida devem passar por novos testes entre 4 e 6 semanas de idade para garantir a não infecção, já que a carga parasitária amplia gradualmente nas semanas seguintes ao nascimento, atingindo o pico parasitário entre 1 e 2 meses após o nascimento (Bern *et al.,* 2011).

É importante identificar a infecção congênita de forma precoce logo após o nascimento, apesar das variações nos índices de parasitemia, o que poderia dificultar o diagnóstico. O momento da coleta de amostras no pós-natal pode não ser ideal, por isso é fundamental monitorar a sorologia de RN nascidos de genitoras chagásicas. Mesmo que os resultados do PCR tenham sido negativos em testes anteriores, é essencial verificar se os anticorpos maternos adquiridos passivamente não são mais detectáveis após 9 meses. Caso o bebê seja examinado pela primeira vez aos 3 meses de vida ou mais, é recomendado realizar a sorologia após os 9 meses para confirmar ou descartar a patologia (Messenger *et al.,* 2017; Tustin *et al.,* 2016).

A terapia antiparasitária para a doença de Chagas congênita apresenta um índice de recuperação acima de 90% quando ministrada nos primeiros doze meses de vida. O manejo é recomendado para todos os recém-nascidos afetados por essa condição e para os pacientes com menos de dezoito anos que têm a forma crônica da doença de Chagas. Além disso, pacientes femininas em idade reprodutiva com a forma crônica da doença de Chagas necessitam passar pela terapêutica antiparasitária após o parto, tanto para obtenção de próprio benefício quanto para prevenir a transmissão do T. cruzi para futuras gestações, eliminando assim a presença do parasita no organismo (American Academy of Pediatrics, 2021; Murcia *et al.,* 2017).

É importante que pediatras e demais profissionais da saúde que atendem a população pueril busquem a orientação de um especialista em doença de Chagas anteriormente à introdução de qualquer terapia antiparasitária para a doença de Chagas congênita ou infantil. É essencial o auxílio da terapia, especialmente se houver a necessidade de ajustes ou suspensão da dosagem em casos de efeitos colaterais (American Academy of Pediatrics, 2021).

Existem 2 remédios disponíveis para tratar a infecção pelo T cruzi: benznidazol e

nifurtimox. O Benznidazol (BNZ) é o fármaco de primeira escolha (Figura 1). O nifurtimox pode ser utilizado comoalternativa em casos de intolerância ou que não respondam ao tratamento com benznidazol (Centers for Disease Control and Prevention, 2024; Dias *et al.,* 2016).

Paralelamente, complicações indesejadas são frequentes com a utilização de nifurtimox e benznidazol, porém ambos os fármacos são bem aceitos em recém-nascidos e bebês, apresentando maior tolerabilidade na população pediática do que em indivíduos adultos (Abbott et al., 2022). O benznidazol é considerado a opção terapêutica de escolha devido a um amplo aspecto de efeitos colaterais mais favorável e à vasta experiência clínica acumulada. As complicações após o uso de nifurtimox englobam sintomas gastrointestinais, como anorexia, náuseas, desconforto abdominal, vômitos; sintomas neurológicos, como cefaleia, e neuropatia periférica; déficit ponderal; quadros psiquiátricos, como ansiedade e insônia; dores musculoesqueléticos (Lampit *et al.,* 2021; Abbott *et al.,* 2022). As complicações após a utilização de benznidazol incluem reações alérgicas na pele, cursando com erupção cutânea e prurido; sintomas gastrointestinais, como náuseas e desconforto abdominal; insônia; quadros neurológicos, como cefaleia e neuropatia periférica. (Jackson *et al.,* 2020). Esses perfis de eventos adversos são cruciais para orientar a escolha do tratamento, especialmente em populações pediátricas, onde a segurança e a tolerabilidade dos medicamentos são de suma importância para o manejo adequado das condições clínicas (Murcia *et al.,* 2017).

4 CONCLUSÃO

A detecção precoce da infecção congênita em neonatos é crucial para a implementação de um tratamento eficaz e a prevenção de complicações a longo prazo. A avaliação inicial deve incluir exames imediatos em RN de mães infectadas ou sintomáticos, utilizando testes sorológicos e PCR para confirmação. A realização de testes adicionais é fundamental em casos de resultados positivos para garantir a precisão diagnóstica. A escolha entre benznidazol e nifurtimox deve ser baseada no perfil de efeitos adversos e na resposta individual ao tratamento, com benznidazol sendo a primeira escolha devido à sua melhor tolerabilidade em populações pediátricas e facicilade de obtenção. É essencial um monitoramento rigoroso e de um manejo

terapêutico adequado para melhorar os desfechos clínicos em RN e crianças com doença de Chagas congênita.

5 REFERÊNCIAS

ABBOTT, A.; MONTGOMERY, S. P.; CHANCEY, R. J. Characteristics and adverse events of patients for whom nifurtimox was released through CDC sponsored investigational new drug program for treatment of Chagas disease—United States, 2001–2021. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 71, n. 10, p. 371–374, 2022.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. American trypanosomiasis. In: KIMBERLIN, D. W.; BARNETT, E. D.; LYNFIELD, R.; SAWYER, M. H. (eds.). **Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases**. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2021. p. 783–786.

BERN, C.; MARTIN, D. L.; GILMAN, R. H. Acute and congenital Chagas disease. **Advances in Parasitology**, v. 75, p. 19–47, 2011.

BERN, C.; MESSENGER, L. A.; WHITMAN, J. D.; MAGUIRE, J. H. Chagas disease in the United States: a public health approach. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, p. e00023–19, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Chagas disease treatment. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/tx.html. Acesso em: 2 jul. 2024.

DIAS, J. et al. Mudanças no paradigma da conduta clínica e terapêutica da doença de Chagas: avanços e perspectivas na busca da integralidade da saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 87-90, 2016.

JACKSON, Y.; WYSSA, B.; CHAPPUIS, F. Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 3, p. 690–696, 2020.

LLENAS-GARCÍA, J. et al. Chagas disease screening in pregnant Latin American women: adherence to a systematic screening protocol in a nonendemic country. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, p. e0009281, 2021.

LAMPIT Package insert. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; 2020. Disponível em:

https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Lampit_PI.pdf. Acesso em: 12 jul. 2024.

MURCIA, L. et al. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital Trypanosoma cruzi infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. **Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. 9, p. 1452–1458, 2017.

MESSENGER, L. A.; GILMAN, R. H.; VERASTEGUI, M. et al. Toward improving early diagnosis of congenital Chagas disease in an endemic setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, p. 268–275, 2017.

QVARNSTROM, Y. et al. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, p. e1689, 2012.

TUSTIN, A. W.; BOWMAN, N. M. Chagas disease. **Pediatrics Review**, v. 37, p. 177–178, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based upon 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**, v. 90, p. 33–43, 2015.

ZAMMARCHI, L. et al. Ongoing mother-to-child transmission of Chagas disease in Italy: 2014–2018 estimates. **Journal of Travel Medicine**, v. 28, p. taaa201, 2021

ZAMORA, L. E. *et al.* Chagas disease screening using point-of-care testing in an at-risk obstetric population. ***American Journal of Tropical Medicine and Hygiene***, v. 104, p. 959–963, 2020.