



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

A influência da cepa e da reinfecção pelo *Trypanosoma cruzi* para o estabelecimento da forma crônica sintomática da doença de Chagas

Lucieda Xavier Pereira

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Pereira, Lucieda Xavier
S436 A influencia da cepa e da reinfecção *Trypanosoma cruzi* para o estabelecimento da forma crônica sintomática da doença de Chagas/ Lucieda Xavier Pereira. Salvador: LX, Pereira, 2014.

vii; 31 fls.

Professor orientador: Nicolaus Albert Borges Schriefer

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Doença de Chagas. 2. *Trypanosoma cruzi*. 3. Dano cardíaco. 4. Miocardite. 5. Reinfecção. 6. Cepa. I. Achriefer, Nicolaus Albert Borges. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título

CDU: 616.937



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

A influência da cepa e da reinfecção pelo *Trypanosoma cruzi* para o estabelecimento da forma crônica sintomática da doença de Chagas

Lucieda Xavier Pereira

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *A influência da cepa e da reinfecção pelo Trypanosoma cruzi para o estabelecimento da forma crônica sintomática da doença de Chagas,*
de **Lucieda Xavier Pereira.**

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**

COMISSÃO REVISORA:

- **Nicolaus Albert Borges Schriefer** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Ciências da Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Adriano Monte Alegre**, Professor do Departamento de Ciências da Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciana Santos Cardoso**, Professora do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.
- **Diva da Silva Tavares**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Todo grande progresso da ciência resultou de uma nova audácia da imaginação”. (John Dewey)

Aos Meus Pais, **Miguel e Terezinha**, pelo apoio e paciência, e ao meu irmão **Fábio** pelos conselhos e conhecimento compartilhados.

EQUIPE

- Lucieda Xavier Pereira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: lucieda_x@hotmail.com; e
- Nicolaus Albert Borges Schriefer, Departamento de Ciências da Biointeração/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor Orientador, Doutor **Nicolaus Albert Borges Schriefer**, pelo modelo de profissional que carregarei como exemplo para minha vida profissional, não só pelo conhecimento, mas também por sua didática, compromisso com a formação acadêmica do aluno, organização, assiduidade, pontualidade e acesso, motivos que me fizeram convidá-lo a me orientar nesta monografia. Por ter aceitado este convite, pela sua disponibilidade e orientações neste trabalho.
- ◆ Aos membros da Comissão Revisora desta Monografia, **Adriano Monte Alegre**, **Luciana Santos Cardoso** e à Doutoranda **Diva da Silva Tavares**, pela disponibilidade e ajuda.

SUMÁRIO

INDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	9
IV. 1. Bases de dados referenciais	9
IV. 1. 1. SciElo	10
IV. 1. 2. PUBMED	10
IV. 1. 3. LILACS	10
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÃO	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS

FLUXOGRAMA 1. Seleção de artigos publicados no SCIELO	11
FLUXOGRAMA 2. Seleção de artigos publicados no PUBMED	11
FLUXOGRAMA 3. Seleção de artigos publicados no LILACS	12
QUADRO 1. Artigos incluídos na revisão sistemática	13
QUADRO 2. Característica da reinfecção e da cepa, e desfecho de cada estudo	16
QUADRO 3. Artigos excluídos após sua pré-seleção	17

I. RESUMO

A INFLUÊNCIA DA CEPA E DA REINFECÇÃO PELO *TRYPANOSOMA CRUZI* PARA O ESTABELECIMENTO DA FORMA CRÔNICA SINTOMÁTICA DA DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas ainda se mostra, na América Latina, como um preocupante problema de saúde pública. Tendo como causador da infecção o protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido ao homem por insetos hematófagos, pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*, mais conhecidos como barbeiros. São conhecidas diferentes linhagens de *T. cruzi* quanto à composição genética, morfologia, patogenicidade e antigenicidade. Em áreas endêmicas um número significativo de indivíduos desenvolve cardiopatia, já em áreas não-endêmicas, onde o número de não expostos a reinfecções é grande, praticamente não há indivíduos crônicos sintomáticos. Nesse contexto, variações geográficas têm sido relatadas no que diz respeito a prevalência das formas clínicas e morbidade da doença de Chagas, atraindo o interesse sobre a existência de uma possível correlação entre a “reinfecção” e a “cepa” do *T. cruzi*, e as manifestações clínicas da doença de Chagas. Este trabalho tem como objetivo verificar a contribuição da reinfecção e da cepa do *T. cruzi* na manifestação da forma crônica da doença de Chagas. Para isso foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados SciELO, PUBMED e LILACS. A estratégia de busca incluiu os termos “Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, cardiac damage, myocarditis, reinfection, reinfections e strain”. Critérios de inclusão: artigos originais, idiomas inglês, português ou espanhol, referentes ao tema e publicados entre 2001 e 2014. Após a pesquisa e a pré-seleção foram obtidos 14 artigos. Após leitura completa destes, 6 foram selecionados + uma referência de um destes, totalizando 7 artigos para estudo. A maioria dos estudos sugeriram associação da cepa e/ou reinfecção com o desenvolvimento da forma crônica sintomática. Os estudos apontaram que variadas cepas de *T. cruzi* exibem distintos comportamentos biológicos e isso influi diretamente no desenvolvimento ou controle da doença e que as reinfecções tem relação com a variabilidade e gravidade do curso clínico desta patologia. Diferentes cepas de *T. cruzi* e as reinfecções são capazes de alterar o equilíbrio parasita-hospedeiro, colaborando para as manifestações clínicas desta doença.

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas; 2. *Trypanosoma cruzi*; 3. Dano cardíaco; 4. Miocardite; 5. Reinfecção; 6. Cepa.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Analisar, através de uma revisão sistemática, possíveis fatores que influenciam no curso da forma indeterminada da doença de Chagas.

SECUNDÁRIO

Verificar a contribuição da reinfecção e da cepa do *Trypanosoma cruzi* na manifestação da forma crônica sintomática da doença de Chagas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Aproximadamente cem anos depois da doença de Chagas (DC), ou Tripanossomíase americana, ser descrita pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas, ela ainda representa um importante problema de saúde na América Latina, contendo cerca de dezoito milhões de pessoas infectadas e levando aproximadamente cinquenta mil indivíduos ao óbito por ano (1).

A DC é uma infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado cinetoplástida, e é transmitida por insetos hematófagos dos gêneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* e *Triatoma*, pertencentes à família *Reduviidae*; conhecidos no Brasil como barbeiro, chupão, dentre outros. Em condições naturais o *T. cruzi* infecta mais de cem espécies de mamíferos que são ao mesmo tempo hospedeiros e reservatórios destes protozoários (2).

Este protozoário tem como passagem obrigatória, no seu ciclo evolutivo, por hospedeiros mamíferos, incluindo o homem, e por algum dos insetos dos gêneros citados anteriormente. O *T. cruzi* apresenta variações morfológicas e funcionais, e passa por estágios de divisão binária (epimastigotas e amastigotas) e por formas não replicativas e infectantes (tripomastigotas). O *T. cruzi* circula no sangue dos vertebrados na forma tripomastigota e nos tecidos multiplica-se sob a forma amastigota. Já nos barbeiros, sofre multiplicação no tubo digestivo sob a forma epimastigota. Os vetores eliminam as formas infectantes nas suas fezes e urina na forma de tripomastigotas metacíclicos (3).

A principal forma de transmissão do *T. cruzi*, em áreas endêmicas de DC, é pelo inseto vetor. O inseto contrai o parasita alimentando-se do sangue de um mamífero infectado. Após a ingestão do sangue durante novo repasto o barbeiro defeca e libera o parasita sob a forma tripomastigota próximo do local da picada. O indivíduo, após coçar o local, facilita a entrada do protozoário na escoriação resultante na pele ou através do orifício feito pela probóscide do vetor, ou também por membranas mucosas próximas da lesão. Sendo a conjuntiva uma porta de entrada importante para o *T. cruzi* pelo hábito dos insetos vetores escolherem se alimentar nos rostos das pessoas durante o sono, por isso sendo conhecidos como barbeiros. No homem, os tripomastigotas adentram as células, se diferenciando aí nas formas amastigotas intracelulares. Estas, multiplicam-se por divisão binária e se diferenciam em tripomastigotas, sendo depois liberados na circulação sob a forma tripomastigotas sanguíneos. Sendo estes, capazes de infectar células de vários tecidos, se transformando em amastigotas intracelulares nestes novos sítios de infecção. Sendo este ciclo repetido em toda célula recém-infectada e daí podendo resultar as

manifestações clínicas deste mecanismo infeccioso. Importante saber que as formas tripomastigotas sanguíneas não se reproduzem e só se replicam quando o parasita adentra uma nova célula ou quando outro vetor ingere este parasita. Após serem ingeridos pelo vetor os tripomastigotas se modificam em epimastigotas, se multiplicam e se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos infectantes no intestino desse vetor (3).

No Brasil, outros mecanismos de transmissão como por via oral, acidentes de laboratório, transplantes de órgãos, via transplacentária e manipulação de animais infectados são ocasionais. A forma transplacentária, no Chile, ocorre em até 10% dos filhos de mães chagásicas (2).

A DC, sob o ponto de vista anatomo-patológico ou clínico, é reconhecida pelas fases aguda, indeterminada e crônica. A dimensão do inóculo do *T. cruzi* na primoinfecção e nas reinfecções, a resposta imunológica do hospedeiro e as características das cepas do infectante estão entre os fatores que determinam as manifestações da DC. Outro fator de grande importância é a quantidade de tripanosomas inoculados na primeira infecção (fase aguda). Geralmente, o inóculo é pequeno, o que pode explicar as manifestações discretas com poucos ou nenhum sintoma da fase aguda da DC (4)(5).

A fase aguda da DC dura de algumas semanas a meses após o período inicial da infecção. Por ser livre de sintomas ou manifestar apenas sintomas leves e inespecíficos, ocorre de forma despercebida na maioria dos casos. Podendo estas manifestações incluir febre, dores no corpo, fadiga, cefaléia, anorexia, diarreia, erupção cutânea, vômitos, miocardite branda e mais raro meningoencefalite. Podendo ser achado no exame físico discreta hepatoesplenomegalia, adenomegalia e chagoma de inoculação: lesão eritemato-edematosa no local da picada. O "sinal de Romana" é o marcador mais reconhecido da DC na fase aguda, caracterizado por conjuntivite com edema palpebral do lado do rosto em que se encontra o local da picada ou também quando o indivíduo esfrega acidentalmente as fezes no olho. Até 10% dos casos graves da fase aguda podem ser fatais, manifestando-se na sua maioria com meningoencefalite, sendo, nos menores de dois anos de idade, quase sempre fatal, segundo o próprio Carlos Chagas e contemporâneos (2).

Em pessoas com o sistema imunológico debilitado, a fase aguda também pode apresentar-se grave. A presença do *T. cruzi* no exame direto do sangue é o que caracteriza esta fase, e aproximadamente dois meses depois do início da fase aguda, o parasita desaparece da corrente sanguínea e é detectado apenas por exames especiais (hemocultura, PCR e xenodiagnóstico). Em aproximadamente 90% dos casos, se tiver manifestação de sintomas na fase aguda, estes, vão desaparecer espontaneamente dentro

de 3 a 8 semanas. Mesmo desaparecendo os sintomas a infecção persiste e entra, então, na fase indeterminada (6).

Passada esta fase aguda, com ou sem sintomas, inicia-se uma fase assintomática. A presença de infecção pelo *T. cruzi* na ausência de manifestações clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas de acometimento cardíaco ou digestivo é o que define a forma indeterminada da DC. 60-80% dos portadores da DC na fase indeterminada nunca desenvolverão sintomas, permanecendo nesta fase; já os 20-40% restantes, em alguns anos ou décadas, irão manifestar a fase crônica. Distúrbios revelados por técnicas semiológicas ou exames complementares levam a crer que o paciente já migrou para a fase crônica sintomática. 10% dos indivíduos passam diretamente da forma aguda à crônica com quadro clínico sintomático da DC (7).

Cerca de 20-40% dos indivíduos que passam anos a décadas portando a forma indeterminada apresentam achados de lesões nos órgãos-alvo. Sendo o coração, na maioria dos casos, o órgão de principal acometimento, tendo como alterações o aumento dos ventrículos e o adelgaçamento de suas paredes, trombos murais com potencial de embolização e aneurismas apicais. Pode-se ver com facilidade a fibrose intersticial difusa, atrofia das células do miocárdio e infiltração disseminada, contudo, dificilmente se detecta parasitas no tecido cardíaco. Os ramos direito e anterior esquerdo do feixe de His são frequentemente acometidos. Sendo o bloqueio de ramo direito um achado eletrocardiográfico comum, entretanto, ocorrem também com frequência outros tipos de bloqueios atrioventriculares, taquiarritmias, bradiarritmias e extra-sístoles ventriculares. Levando frequentemente esta miocardiopatia a uma insuficiência cardíaca direita ou biventricular. O esôfago e o cólon, quando acometidos na DC crônica, podem se apresentar com vários graus de dilatação - megadoença. No megaesôfago o paciente queixa-se de disfagia, odinofagia, regurgitação e dor torácica. Episódios de pneumonite aspirativa são comuns em pacientes com grave disfunção esofágica devido a possível ocorrência de aspiração (principalmente durante o sono). Quadros de infecção pulmonar e caquexia podem resultar em óbito. Já os pacientes com megacólon queixam-se de obstipação crônica e dor abdominal, podendo ocorrer vólvulo, obstrução, septicemia e morte nos casos avançados. Lesões inflamatórias focais com infiltrado linfocitário podem ser observadas no exame microscópico, bem como redução acentuada do número de neurônios do plexo mioentérico (8)(9).

Ainda não está claro quais os fatores do hospedeiro ou as características do *T. cruzi* levam uma parte destes indivíduos com a doença na sua forma indeterminada a desenvolver a forma crônica, e outros a permanecer por toda a vida na fase indeterminada,

sem qualquer manifestação clínica. O que leva uma parte dos indivíduos com doença indeterminada evoluírem para sintomatologia de acometimento de órgão-alvo, enquanto que outros permanecem na fase indeterminada, sem jamais desenvolver qualquer sintoma?

Há relatos de variações geográficas na prevalência da morbidade e das formas clínicas desta doença. A forma indeterminada ou assintomática é a mais comum, no Brasil, correspondendo a cerca de 60-70% dos indivíduos infectados, e na sequência aparecem as formas crônicas cardíaca e digestiva, com 80% e 20% respectivamente, das fases crônicas; sendo menos frequente a forma cardio-digestiva. Enquanto que na América Central e na Venezuela a forma digestiva quase não é encontrada, no Brasil Central e no Chile esta forma predomina. A variação genética do *T. cruzi* é uma possível explicação para essas formas clínicas heterogêneas sob o aspecto geográfico. Diversas linhagens de *T. cruzi* foram identificadas quanto à forma (predomínio de morfologia delgada ou larga), patogenicidade, antigenicidade, organização genética evidenciada por isoenzimas, e mais recentemente, a identificação de três cepas principais, *T. cruzi* I, II e III, através de marcadores moleculares (10)(11)(12).

A reinfecção é outro importante determinante da gravidade da DC. Em áreas endêmicas, aproximadamente 2% dos indivíduos infectados que apresentam formas inaparentes evoluem para cardiopatia, por ano. Por outro lado, indivíduos infectados que não moram em áreas endêmicas, e que por isso não são reinfecados, praticamente não evoluem para as formas mais graves (2).

O estudo conjunto da associação entre a reinfecção e a cepa do *T. cruzi* somados ao estudo das diferentes manifestações clínicas e os fatores geográficos da DC, cria uma nova ótica na busca do melhor entendimento da sua patogênese, possivelmente possibilitando o desenvolvimento de uma terapêutica mais eficaz voltada para cada paciente.

IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através dos bancos de dados on-line a seguir: Scielo, em <http://www.scielo.org>; PUBMED, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; LILACS, em <http://lilacs.bvsalud.org/>.

A estratégia de busca inclui os termos “Chagas disease”, “*Trypanosoma cruzi*”, “cardiac damage”, “myocarditis”, “reinfection”, “reinfections” e “strain”. Estes termos foram utilizados em conjunto com os operadores “AND” e “OR” na seguinte formatação: “(Chagas disease OR *Trypanosoma cruzi*) AND (cardiac damage OR myocarditis) AND (reinfection OR reinfections OR strain)”.

Os textos selecionados deveriam ser escritos no idioma em inglês, português ou espanhol, tratar do tema em estudo e escritos entre os anos de 2001 e 2014.

A seleção dos estudos foi baseada na leitura do seu título e resumo, e quando necessário, o texto completo.

Foram excluídos os artigos publicados em idiomas que não fossem inglês, português ou espanhol; que não tratassem de reinfecção e/ou cepa; que tratassem da imunologia do hospedeiro e da terapêutica, e também aqueles não pertencentes ao período 2001-2014.

As referências e os dados relevantes de cada estudo foram inseridos em um quadro. Foram utilizadas informações referentes ao autor/ano, animal utilizado no estudo, via de inoculação, cepa, característica da infecção, parasitemia, acometimento cardíaco e resultado que os autores chegaram a respeito da virulência da cepa e a reinfecção no desfecho da DC crônica.

IV.1. Bases de dados referenciais

A base de dados consiste em fonte de informação, onde são agrupados e organizados referências de documentos técnicos e científicos, selecionados por critérios muito bem definidos. O conceito de documento é amplo e inclui artigos, teses, resumos de anais de congressos, publicações governamentais, entre outros. As bases de dados são: 1. Referenciais ou Bibliográficas – quando fornecem a referência para se encontrar o documento; 2. De Texto Completo – quando disponibilizam o documento na íntegra (BIREME, 2008; Amaral, 2009).

IV.1.1. SciELO

Biblioteca eletrônica que abrange a coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros e de outros países (esses com acessos eletrônicos específicos).

IV.1.2. PUBMED

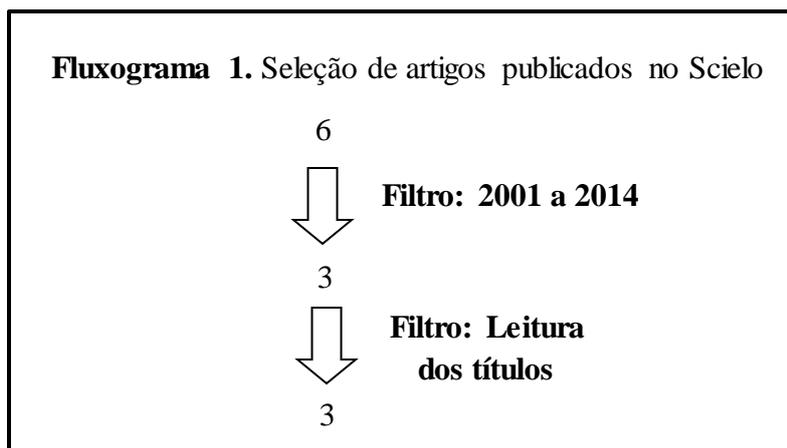
É base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela NLM (National Library of Medicine, USA). Contém referências bibliográficas e resumos de mais de 5.000 títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Contém referências de artigos publicados desde 1966 até o presente, que cobrem as áreas de: Medicina, Biomedicina, Enfermagem, Odontologia, Medicina Veterinária e ciências afins. A atualização dessa base de dados é mensal.

IV.1.3. LILACS

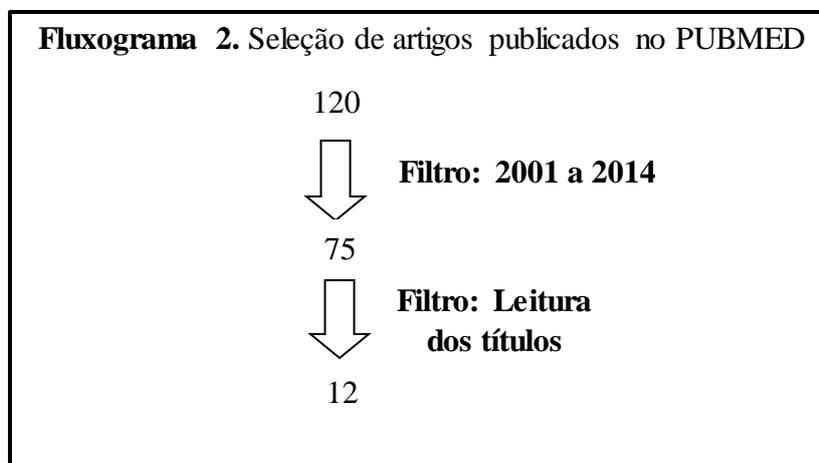
Corresponde ao índice bibliográfico da literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países da América Latina e Caribe, a partir de 1982, sendo o produto cooperativo da Rede BVS (www.bireme.br). Em 2009, o LILACS atingiu 500.000 mil registros bibliográficos de artigos publicados em cerca de 1.500 periódicos em ciências da saúde, das quais aproximadamente 800 são indexadas. O sistema LILACS também indexa outros tipos de literatura científica e técnica como teses, monografias, livros e capítulos de livros, trabalhos apresentados em congressos, relatórios e publicações governamentais, e pode ser acessada para pesquisa bibliográfica no Portal Global da BVS.

V. RESULTADOS

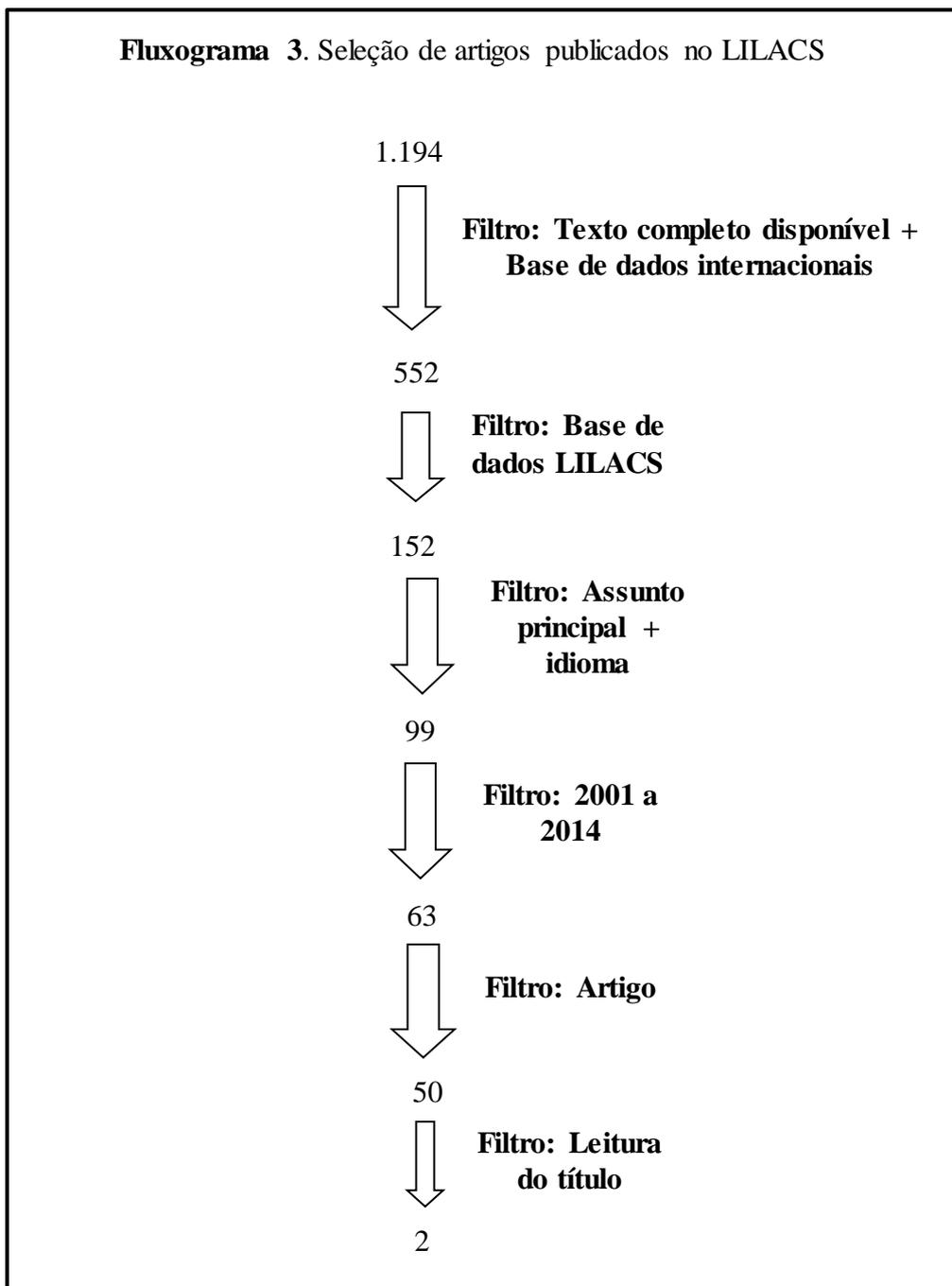
A busca através do Scielo usando os termos (doença de Chagas OR *Trypanosoma cruzi*) AND (cardiac damage OR myocarditis) AND (reinfection OR reinfections OR strain) gerou 6 artigos. Estes, obedecendo aos critérios de inclusão, tais como pertencer aos idiomas inglês, português ou espanhol, tratar-se da reinfecção e/ou cepa, não tratar da imunologia do hospedeiro ou tratamento da doença; e utilizando os filtros: ano de publicação e leitura do título três artigos contemplavam o tema (**Fluxograma 1**).



Pela estratégia de busca PUBMED, utilizando-se os mash (Chagas disease OR *Trypanosoma cruzi*) AND (cardiac damage OR myocarditis) AND (reinfection OR reinfections OR strain), foram encontrados inicialmente 120 artigos, dos quais, após o uso devido dos filtros, tais como o ano da publicação e a leitura do título, 12 artigos obedeciam aos critérios de inclusão: ser do idioma inglês, português ou espanhol, ser publicado entre 2001 e 2014, tratar-se da reinfecção e/ou cepa e não abordar tratamento ou fugir ao tema (**Fluxograma 2**).



A busca através do banco de dados LILACS, utilizando os mesmos descritores, encontrou 1.194 resultados inicialmente, dos quais, após o uso dos filtros, apenas 2 se adequavam às exigências. O primeiro filtro utilizado foi “texto completo disponível + base de dados internacionais”, o segundo foi pertencer à “base de dados LILACS”, o terceiro “assunto principal (doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi* e miocardite) + idioma (inglês, português ou espanhol)”, o quarto filtro foi o “ano da publicação (2001 a 2014)”, o quinto filtro foi “artigo” e o sexto filtro foi a “análise do título”(Fluxograma 3).



Ao todo foram obtidos 17 artigos cujo título reportava ao tema, sendo que um artigo se repetia nas três bases de dados e outro em duas delas, resultando, então, em 14 artigos. Destes, 6 foram selecionados e foi acrescentado um artigo citado em um destes, totalizando 7 artigos (**Quadro 1**). Em seguida foi construído um outro quadro que apresenta a correlação entre cepa e reinfecção e o desenvolvimento da forma crônica da DC (**Quadro 2**). Os demais 8 artigos pré-selecionados foram excluídos após sua leitura na íntegra, pois não se adequavam ao objetivo do estudo. Um quadro foi construído com o autor/ano e o título destes artigos excluídos (**Quadro 3**).

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão sistemática

Autor(es)/ Ano	Origem
Andrade et al/ 2006	Brasil
Bustamante et al/ 2002	Argentina
Machado et al/ 2001	Brasil
Barbosa-Pliego et al/ 2010	Mexico
Bustamante et al/ 2004	Argentina
Bustamante et al/ 2007	Argentina
Bustamante et al/ 2003	Argentina

Andrade *et al* (2006) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a tríplice-infecção com diferentes cepas de *T. cruzi* para analisar a lesão cardíaca e músculo-esquelética provocada pelo parasita, bem como a parasitemia. Para isso, camundongos foram infectados e reinfecados com três cepas. Primeiro, foram infectados com a cepa *Colombiana*, depois estes foram divididos novamente em dois grupos, em um foi acrescentado a cepa *21SF* e no outro a cepa *Y*, e posteriormente o grupo (*Col + 21SF*) foi submetido a uma nova infecção pela cepa *Y* e o grupo (*Col + Y*) foi infectado com a cepa *21SF*. Depois, estas cepas foram resoluadas em camundongos lactentes, e foram realizados estudos histopatológico e isoenzimático (13).

Bustamante *et al* (2002) realizaram um estudo com o propósito de elucidar a importância das reinfecções na determinação da variabilidade de sintomas cardíacos, bem como sua irreversibilidade. A cepa *Tulahuen* foi inoculada em camundongos da seguinte maneira: primeiro foram infectados e uma parte foi reinfecada num período de tempo de fase aguda e a outra num período que simulava a reinfecção na fase crônica.

Posteriormente foram agrupados da seguinte forma: Um grupo infectado e não-reinfectado, um grupo reinfectado na fase aguda, outro reinfectado na fase crônica e um grupo controle (não infectado). Posteriormente foram feitos estudos eletrocardiográficos e histopatológicos (14).

Machado *et al* (2001) analisaram a importância da reinfeção na evolução da DC. E para isso cães foram infectados e reinfectados cinco vezes com duas cepas de *T. cruzi*. Foram estudadas a parasitemia e a sorologia, bem como, foram feitas análises moleculares, avaliação clínica e necropsia (15).

Barbosa-Pliego *et al* (2010) analisaram a evolução da DC em cães de uma área endêmica do México, recentemente reconhecida. Uma cepa conhecida e uma nativa (isolada de cães naturalmente infectados por *T. cruzi* e cultivada em ratos) foram inoculadas em cães soronegativos, distribuídos, às cegas, em dois grupos: um sendo infectado com a cepa *Sylvio-X10* e o outro com a cepa *Zumpahuacan* (nativa), além de um grupo controle. Foram feitas avaliações clínicas, eletrocardiográficas e anatomopatológicas (16).

Bustamante *et al* (2004) em um outro estudo, buscaram saber se existem achados eletrocardiográficos característicos da reinfeção. Então, camundongos foram infectados e reinfectados com uma cepa de *T. cruzi* e divididos da seguinte maneira: Um grupo infectado, um grupo reinfectado na fase aguda, um grupo reinfectado num período considerado como da fase crônica e um grupo controle. Eletrocardiograma foi realizado em todos os animais e foi feito um estudo dos resultados (17).

Bustamante *et al* (2007) investigaram se existem alterações relacionadas com a cepa e a reinfeção na fase aguda da DC que justifiquem as variadas lesões miocárdicas encontradas na fase crônica. Camundongos foram divididos em dois grupos e cada grupo foi infectado com uma cepa e posteriormente reinfectado com a mesma cepa da primoinfeção, além de um grupo controle. Foram, então, estudados o eletrocardiograma e a parasitemia (18).

Bustamante *et al* (2003) estudaram a possibilidade da correlação entre a fase indeterminada e as diversas lesões cardíacas com base na reinfeção e na cepa do parasita. E para esta análise, camundongos foram organizados em cinco grupos: um grupo infectado pela cepa *Tulahuen* e não reinfectado, um grupo reinfectado por esta mesma cepa, um grupo infectado pela cepa *SGO-Z12* e não reinfectado, outro grupo reinfectado por esta cepa e um grupo controle. A parasitemia, a sobrevivência, bem como os resultados do eletrocardiograma e da análise histopatológica foram os parâmetros avaliados nesse estudo (19).

Com o intuito de consolidar as impressões dos autores acerca dos seus achados, na última coluna do Quadro 2 foram registradas as conclusões extraídas de cada estudo para posterior discussão. Dos 7 artigos, 5 sugeriram associação da cepa e/ou reinfecção com o desenvolvimento de lesões cardíacas compatíveis com a forma crônica, sendo que um destes apresentou apenas correlação da reinfecção com o desenvolvimento da forma crônica e um outro mostrou correlação apenas da cepa com manifestações evidentes e distintas das formas crônica e indeterminada da DC. Os outros dois estudos encontraram resultados não relacionados à forma crônica, mas sim, compatíveis com a forma indeterminada.

Quadro 2. Características da reinfecção, da cepa e desfecho de cada estudo

Autor/ Ano	Animal utilizado no estudo	Via de inoculação	Cepa	Característica da infecção	Parasitemia	Acometimento cardíaco	Resultado
Andrade et al/ 2006	Camundongo Swiss Webster	Intraperitoneal	<i>Colombiana</i> <i>21SF</i> <i>Y</i>	1ª) Col 2ª) (Col + 21SF) e (Col + Y) 3ª) (Col + 21SF + Y) e (Col + Y + 21SF)	Sem diferença expressiva	1ª) leve a moderado 2ª) leve a moderado 3ª) leve a moderado ou intensa/ leve a moderado	Parasitismo não significativo com dano cardíaco significativo
Bustamante et al/ 2002	Camundongo Swiss albino	Intraperitoneal	<i>Tulahuen</i>	1º)Primoinfecção 2º)reinfecção na fase crônica	Primoinfecção > reinfecção	Reinfecção > primoinfecção	Lesões cardíacas não características de miocardite chagásica crônica
Machado et al/ 2001	Cão	Intraperitoneal	<i>147 SC-1</i>	1º)primoinfecção 2º)cinco reinfecções	Primoinfecção > reinfecção e diminui a medida que aumenta o nº de reinfecções	Discreto e não compatíveis com a forma crônica da doença de Chagas	Lesões cardíacas compatíveis com a fase ideterminada da doença de Chagas
Barbosa-Pliego et al/ 2010	Cão/ Rato Balb	Intraperitoneal	<i>Sylvio-X10</i> <i>Zumpahua</i> <i>can</i>	Primoinfecção com cada cepa	_____	Infectados por <i>Sylvio-X10</i> : sintomáticos e morte após 4 semanas. Infectados por <i>Zumpahua</i> : sintomáticos e depois assintomáticos	<i>Sylvio-X10</i> : evolução compatível com a forma cardíaca sintomática <i>Zumpahua</i> : evolução compatível com a forma assintomática
Bustamante et al/ 2004	Camundongo Swiss albino	Intraperitoneal	<i>Tulahuen</i>	1º)Primoinfecção 2º)Reinfecção na fase crônica	_____	1º)70% - BAV 2º)100% -BAV	Reinfecção como possível fator de associação com surgimento e/ou agravamento da lesão cardíaca
Bustamante et al/ 2007	Camundongo Swiss albino	Intraperitoneal	<i>Tulahuen</i> <i>SGO-Z12</i>	Tul(infecção e reinfecção) SGO-Z12(infecção e reinfecção)	Tul(reinfectado) > SGO-Z12(reinfectado) > Tul(infectado) > SGO-Z12(infectado)	Reinfecção > infecção	Cepa e reinfecção associados com pior prognóstico na fase crônica
Bustamante et al/ 2003	Camundongo Swiss albino	Intraperitoneal	<i>Tulahuen</i> <i>SGO-Z12</i>	Tul(infecção e reinfecção) SGO-Z12(infecção e reinfecção)	Tul(infectado) > SGO-Z12(infectado) = Tul(reinfectado) > SGO-Z12(reinfectado)	Reinfectados > infectados	Cepa e reinfecção associados ao desenvolvimento da fase crônica

Quadro 3. Artigos excluídos após a sua pré-seleção

Autor/ Ano	Título do artigo
Rodriguez et al/ 2014	“ <i>Trypanosoma cruzi</i> strains cause different myocarditis patterns in infected mice”.
Melnikov et al/ 2014	“ Integral approach to evaluation of the pathogenic activity of <i>Trypanosoma cruzi</i> clones as exemplified by the Mexican strain”.
Rendón et al/ 2007	“ Myocardial cellular damage and the activity of the mitochondrial ATP synthase in rats infected with a Colombian strain of <i>Trypanosoma cruzi</i> ”.
Nagib et al/ 2007	“ <i>Trypanosoma cruzi</i> : populations bearing opposite virulence induce differential expansion of circulating CD3+CD4-CD8- T cells and cytokine serum levels in Young and adult rats”.
Franco et al/ 2003	“ <i>Trypanosoma cruzi</i> : mixture of two populations can modify virulence and tissue tropismo in rat”.
Bahia et al/ 2002	“Comparison of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection in dogs inoculated with blood or metacyclic trypomastigotes of Berebice-62 and Berenice-78 strains via intraperitoneal and conjunctival routes”.
Guedes et al/ 2007	“ <i>Trypanosoma cruzi</i> high infectivity in vitro is related to cardiac lesions during long-term infection in Beagle dogs”.
Caliari et al/ 2002	“Quantitative analysis of cardiac lesions in chronic canine chagasic cardiomyopathy”.

VI. DISCUSSÃO

O reconhecimento da história natural da doença tem sido uma contribuição muito importante para o nosso conhecimento da DC, que é dividida em três fases bem definidas: aguda, indeterminada e crônica. Na fase aguda, menos de 5% dos infectados manifestam algum sinal clínico, sendo muito leves na sua maioria, podendo incluir dor muscular, febre, hepatoesplenomegalia etc. Passada essa fase inicial, todos os pacientes se encontram na fase indeterminada, ficando a doença silenciada por um longo tempo (10-20 anos). Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem sinais e/ou sintomas após este período (20). Os 70% restantes dos infectados jamais manifestarão a clínica da doença crônica, apesar de apresentarem sorologia positiva e, provavelmente, o parasita. Os pesquisadores, em sua maioria, acreditam que possa ser durante a fase indeterminada que estão as respostas sobre quais pacientes evoluirão para uma miocardiopatia chagásica e os que não (19).

Devido ao fato de que alguns pacientes desenvolvem a clínica da DC crônica, enquanto outros permanecem a vida toda assintomáticos, ou seja, na forma indeterminada, existe muita controvérsia sobre quais fatores poderiam estar influenciando a evolução da DC. Sabe-se que há diferentes linhagens ou cepas de *T. cruzi* quanto à morfologia (predominância de formas delgadas ou largas), patogenicidade, composição genética e antigenicidade (6)(21)(22). A reinfecção é outro importante determinante da gravidade da DC. Indivíduos de regiões não-endêmicas, não expostos a reinfecções, praticamente não evoluem da forma indeterminada para cardiopatias e megas (formas clínicas mais graves); o oposto de regiões endêmicas, onde pode-se observar que cerca de 2% dessas formas inaparentes evoluem para cardiopatia por ano (2).

O desenvolvimento de disfunção ou insuficiência cardíaca também pode depender de diversos eventos que ocorrem em fases diferentes da infecção, tais como a atividade de auto-anticorpos para receptores beta-adrenérgicos e muscarínicos de membrana cardíacos, destruição neuronal e inflamação do músculo cardíaco.

Os estudos que correlacionam as infecções por linhagens específicas de *T. cruzi* e/ou episódios de reinfecção por tais cepas com o potencial evolutivo ou gravidade de uma forma clínica da DC específica, estão entre as linhas principais de pesquisas que visam explicar a patologia desta doença.

Vários pesquisadores tem optado por investigar os mecanismos patológicos da doença em modelos animais de infecção para tentar superar as dificuldades de realizar os experimentos com material humano.

Em contra-partida, divergências nos resultados encontrados em experimentos com animais e os dados oriundos de observações realizadas em populações humanas emanam, além das próprias diferenças genéticas entre mamíferos, também da metodologia da escolha das cepas de *T. cruzi* usadas para infectar as cobaias. Como é necessário o isolamento do parasita no sangue do paciente e de crescimento em cultura ou em animais de laboratório na maior parte das técnicas de genética usadas para a caracterização genética do *T. cruzi*, existe uma oportunidade grande para a seleção dos clones e, conseqüentemente, as populações disponíveis de *T. cruzi* para análise podem diferenciar daqueles que verdadeiramente estão causando dano tecidual. Uma possível explicação para isso, como colocado por Macedo et al (2004), é que linhagens de *T. cruzi* representam “enxames clonais”, que podem demonstrar relações simbióticas, mas também competem bravamente pelos recursos disponíveis. Além disso, devido ao polimorfismo biológico, clones distintos de uma determinada cepa podem apresentar tropismo por tecidos diferentes (musculatura cardíaca, plexo mioentérico do esôfago e reto etc), logo, um importante fator na determinação do curso clínico da DC pode ser a infecção por uma “constelação clonal” e seus tropismos específicos. Diferentes cepas de *T. cruzi* podem estar associadas ao esôfago ou ao coração de pacientes individuais (12).

Portanto, são de expressiva importância os resultados dos trabalhos aqui apresentados uma vez que dão informações sobre a relevância dos fatores “reinfecção” e “cepa” do *T. cruzi* na patogenia da DC. Contudo, a quantidade de artigos encontrados nesta revisão sistemática mostra o quanto este tema ainda é pouco estudado e torna difícil extrair conclusões mais seguras e definitivas sobre o tema. Diante da relevância desta doença, do número de pessoas acometidas, das implicações na qualidade de vida do paciente e na sua capacidade laboral, faz-se necessário investimento em novas pesquisas na área e aumento do número de pesquisadores uma vez que os fatores envolvidos no desfecho esperado vão além das características do patógeno, estão também em uma outra peça fundamental desse quebra-cabeças que é a resposta do hospedeiro.

VII. CONCLUSÃO

O mais intrigante na DC é o fato de que a maioria dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* sobreviverão ao longo de toda sua vida sem manifestação qualquer da doença. Portanto, a fase indeterminada da DC pode ser definida como um longo período, clinicamente silencioso, entretanto, os estudos apresentados mostram que cepas diferentes do *T. cruzi* e as reinfecções são capazes de alterar o equilíbrio entre parasita e hospedeiro, podendo esses fatores ser responsáveis por induzir a DC crônica.

VIII. SUMMARY

THE INFLUENCE OF *TRYPANOSOMA CRUZI* STRAIN AND REINFECTION FOR THE ESTABLISHMENT OF THE CHRONIC AND SYMPTOMATIC FORMS OF CHAGAS DISEASE.

Chagas disease still shows in Latin America, as an alarming public health problem. With the cause of the infection *Trypanosoma cruzi* parasite that is transmitted to humans by blood-sucking insects belonging to the genera *Triatoma*, *Rhodnius* and *Panstrongylus*, better known as barbers. *T. cruzi* of different strains are known about the genetic composition, morphology, pathogenicity and antigenicity. In endemic areas a significant number of individuals develop disease, as in non-endemic areas, where the number of re-infections is not exposed to large, nearly no chronic symptomatic individuals. In this context, geographical variations have been reported regarding the prevalence of clinical morbidity and Chagas disease forms, attracting the interest of the existence of a possible correlation between "reinfection" and "strain" of *T. cruzi* and the clinical manifestations of Chagas disease. This study aims to determine the contribution of reinfection and *T. cruzi* strain in manifestation of chronic Chagas disease. For this bibliographic search was done in SciELO databases, PubMed and LILACS. The search strategy included the terms "Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, cardiac damage, myocarditis, reinfection, re-infections and strain." Inclusion criteria: original articles, English, Portuguese or Spanish, on the subject and published between 2001 and 2014. After the research and pre-selection were obtained 14 articles. After thorough reading of these, 6 were selected + a reference to one of these, a total of 7 articles for study. Most studies have suggested an association of the strain and / or reinfection with the development of chronic symptomatic manner. The studies showed that different strains of *T. cruzi* exhibit different biological behavior and adversely affects the development or management of the disease and that reinfection is related to the variability and severity of the clinical course of this disease. Different strains of *T. cruzi* and re-infections are able to change the host-parasite balance, contributing to the clinical manifestations of this disease.

KEY WORDS: 1.Chagas disease. 2.*Trypanosoma cruzi*. 3.Cardiac damage. 4.Myocarditis. 5.Reinfection. 6.Strain.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Carvalho AC. Envolvimento de auto-anticorpos na fisiopatologia da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91 (4): 281-6.
2. Coura JR. Tripanosomose, Doença de Chagas. *Ciência e Cultura.* 2003; 55 (1).
3. Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. *Parasitologia Humana.* 12.ed. Rio de Janeiro, Brasil: Atheneu Rio; 2011.
4. Brener Z, Chiari E. Variações morfológicas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop.* 1963; 5: 220-4.
5. Fernandes O, Santos SS, Cupollilo E, Mendonça B, Derre R, Junqueira AC, et al. A mini-exon multiplex polymerase chain reaction to distinguish the major groups of *Trypanosoma cruzi* and *T. rangeli*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001; 95: 97-9.
6. Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas disease. *Heart.* 2009; 95: 524-534.
7. Ribeiro AL, Rocha MA. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 95 (3): 301-14.
8. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradoxo f survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* 2001. 71: 1833.
9. Kierszenbaum F. Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 37: 1.
10. Luquetti AO, Miles MA, Rassi A, Rezende JM, Souza AA, Póvoa MM, et al. *Trypanosoma cruzi*: zymodemes associated with Chagas disease and acute disease in central Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80: 462-470.
11. Dias JCP. Epidemiology of Chagas disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. ISBT Brazil. 1992; 49-80.
12. Macedo AM, Machado CR, Oliveira RP, Pena SDJ. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99: 1-12.
13. Andrade SG, Campos RF, Sobral KS, Magalhães JB, Guedes RS, Guerreiro ML. Reinfections with strains of *Trypanosoma cruzi*, of different biotopes as a factor of aggravation of myocarditis and myositis in mice. *Ver Soc Bras Med Trop.* 2006; 39 (1): 1-8.

14. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, Palma JA, et al. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. *Int J Parasitol.* 2002; 32 (7): 889-96.
15. Machado EM, Fernandes AJ, Murta SM, Vitor RW, Camilo DJ Jr, Pinheiro SW, et al. A study of experimental reinfection by *Trypanosoma cruzi* in dogs. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65 (6): 958-65.
16. Barbosa-Pliego A, Díaz-Albiter HM, Ochoa-García L, Aparicio-Burgos E, López-Heydeck SM, Velásquez-Ordoñez V, et al. *Trypanosoma cruzi* circulating in the Southern region of the State of Mexico (Zumpahuacan) are pathogenic: a dog model. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 81 (3): 390-5.
17. Bustamante JM, Rivarola HW, Palma JA, Paglini-Oliva PA. Electrocardiographic characterization in *Trypanosoma cruzi* reinfected mice. *Parasitology.* 2004; 128 (4): 415-9.
18. Bustamante JM, Novarese M, Rivarola HW, Lo Presti MS, Fernández AR, Enders JE, et al. Reinfections and *Trypanosoma cruzi* strains can determine the prognosis of the chronic chagasic cardiopathy in mice. *Parasitol.* 2007; 100 (6): 1407-10.
19. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernandez AR. Indeterminate Chagas' disease: *Trypanosoma cruzi* and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy. *Clinical Science.* 2003; 104: 415-20.
20. Elizari MV. Chagasic myocardopathy: Historical prospective. *Medicina.* 1999; 59: 25-40.
21. Souto R, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol.* 1996; 83: 141-152.
22. Brener Z, Chiari E. Variações morfológicas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*. *Ver Inst Med Trop.* 1963; 5: 220-224.