




PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA



I Jornada de Doenças Tropicais Negligenciadas

CERTIFICADO


O Diretório Acadêmico Maria Aparecida Barone certifica que **Dr. Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno** participou como **Palestrante** da **I Jornada de Doenças Tropicais Negligenciadas**, no dia 30/03/2021, contabilizando uma carga horária de **4 horas**.



Dr. Joaquim Simões Neto
Diretor da Faculdade de
Medicina da PUC Campinas



**Dra. Elisa Donalísio Teixeira
Mendes**
Professora Orientadora do Braço
Acadêmico de Infectologia



Wesley Machado Souza
Presidente do Braço
Acadêmico de Infectologia

I Jornada Doenças Tropicais Negligenciadas

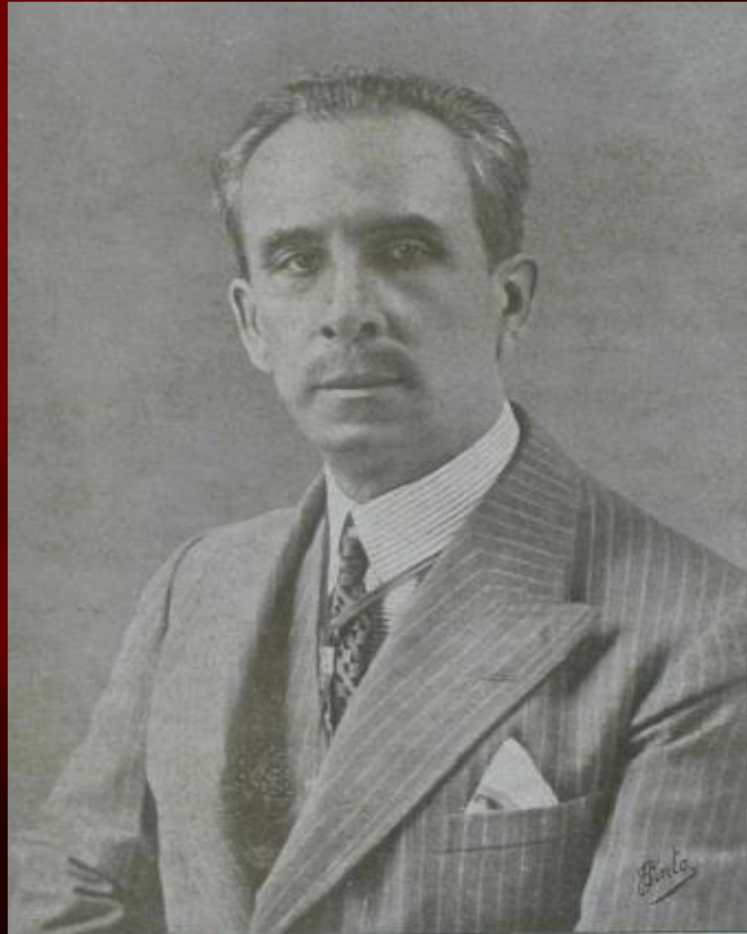
DOENÇA DE CHAGAS E IMUSSUPRESSÃO

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

30 de Março de 2021



CARLOS JUSTINIANO RIBEIRO CHAGAS



Prof. Dr. Carlos Chagas
Director do Instituto Oswaldo Cruz
† 8 de Novembro de 1934



Brazil-Medico

SEPTIMA FEIRA

Pathologia Intertropical:—*Neve especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma (trypanozoma Cruzii)*, pelo Dr. Carlos Chagas.

Trabalhos Originaes:—*A epilepsia de Bonaparte (conclusão)*, pelo Prof. Dias de Barros.

Clinica Medica:—*Lithium bitar não complementa*, pelo prof. Gilbert.

Consultas Medicas:—*Adenocistites hypertrophicas*, pelo Dr. Henrique Avelar.

Associações Scientificas:—**SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA.**
Admissão de um novo socio, pelos Drs. Wernicke, Machado, Julio Soares e Floriano de Louren. — *Dr. Alfredo de Brito*, pelos Drs. Nascimento Guillard e Wernicke Machado. — *Flores do Brasil*, pelo Dr. Dr. Nascimento Guillard. — *Impressos sobre eschizomias de colonnaria*, Daniel de Almeida. — *Relações fisiologicas entre o organismo humano e o cão*, pelo Dr. Nascimento Guillard. — *Ametropia Publica*, pelos Drs. Julio Silveira e Floriano de Louren.

Medicina Practica:—*O regimen dos doentes arthriticos*, pelo Dr. Georges Becus.

Bibliographia:—*Hysteria e Syndroma hysterica*, pelo Dr. Austrugiato, por E. M. C.

Relatios Demographicas:—*Mortalidade do subito do Rio de Janeiro*, por R. U.

PATHOLOGIA INTERTROPICAL

Nova especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma (trypanozoma Cruzii)

Nota previa

(Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz)

PELO DR. CARLOS CHAGAS

(Assistente do Instituto)

Vimos, desde mezes, estudando o cyclo evolutivo de um hemo-flagellado, o *trypanozoma Cruzii*, que tem para hospedeiro intermediario um hematophago, o *conorhynchus sanguisuga* (?). Fizemos, de nossas pesquisas ainda não concluidas, uma publicação previa (1), aguardando oportunidade, após esclarecimento de alguns pontos, para publicação definitiva. A infecção que serviu de inicio a nossos estudos fora obtida experimentalmente pelo Dr. Oswaldo Cruz, fazendo picar por alguns conorhynchos, levados de Minas, um sagui (*lapalpe penicillata*). Por inoculações de sangue e ainda por picada de conorhynchos obtivemos a infecção em diversos animaes, taes como a cobaya, o cão, o coelho, sendo ella sempre mortal para alguns destes vertebrados. Ignoravamos, porém, qual fosse o hospedeiro habitual do trypanozoma e o esclarecimento deste ponto levou-nos a realizar novas pesquisas, na zona onde haviamos colhido o hematophago, pesquisas cujo resultado essencial, pela sua importancia, merecem immediata publicação.

O *conorhynchus sanguisuga* (?) existe em grande abundancia no norte de Minas, nas zonas percorridas pelo prolongamento da E. de F. Central do Brazil. É um hematophago, conhecido pelo nome vulgar de *barbeiro*, que habita os domicilios humanos, preferindo sempre o sangue do homem para suas refeições. Nas casas o *conorhynchus* habita as cavidades das paredes, encontrando guarida favoravel nas paredes não rebocadas, e só ataca o homem á noite, depois de apagadas as luzes. Constitue um terrivel flagello, em extremo incommodo ao homem, cujo repouso nocturno elle dificulta. Outros animaes domesticos, aquelles que pernottam no interior

dos domicilios, são tambem picados pelo *conorhynchus*. No gato verificamos a infecção natural pelo trypanozoma que aquelle hematophago transmite.

Dada a preferencia do *conorhynchus* pelo sangue humano, suspeitamos, de accordo com a theoria da evolução phylogenetica dos hemo-flagellados, pudessem ser parasita do homem o trypanozoma encontrado no aparelho digestivo daquelle hematophago. Orientamos dest'arte nossas pesquisas e desde logo chamou nossa attenção um quadro morbiado uniforme, apreciavel em quasi todas as crianças da zona onde abunda o invertebrado.

Daquelle quadro, presente ás vezes em adultos, porém mais frequente nas crianças, os elementos mais salientes são os seguintes: grande anemia, decadencia organica accentuada, edema sub-palpebral e frequentemente edemas generalizados, engurgitamento ganglionar consideravel, havendo volumosos ganglios nas pleiades periphericas (axilla, regiões inguinal e crural, pescoço, etc.). Em algumas crianças, é notavel a atropia do desenvolvimento. É uma condição morbida permanente, com incidentes agudos, que se expressam em reacção febril e outros elementos morbidos. As noções clinicas que temos da molestia são ainda muito incompletas, estando apenas iniciadas, nesse sentido, nossas observações. Nem sabemos muito sobre o prognostico, parecendo, pelas informações colhidas, ser molestia ás vezes mortal, resistindo-lhe, porém, alguns doentes, que, segundo nos parece, ficarão immunisados.

Repetidos exames de sangue, em crianças na condição morbida chronica, foram negativos. N'um doente febricitante, profundamente anemiado e com edemas, com pleiades ganglionares engurgitadas, encontramos trypanozomas, cuja morphologia é identica á do *trypanozoma Cruzii*. Na ausencia de qualquer outra etiologia para os symptomas morbidos observados e ainda de accêdo com a experimentação anterior em animaes, julgamos tratar-se de uma trypanozomiasse humana, molestia ocasionada pelo *trypanozoma Cruzii*, cujo transmissor é o *conorhynchus sanguisuga* (?).

Em nossas pesquisas temos sido vantajosamente acompanhado pelo Dr. BELISARIO PENNA, a quem deixamos aqui os mais sinceros agradecimentos.

Lassance, E. de F. Central, 15 de Abril de 1909.

TRABALHOS ORIGINAES

A epilepsia de Bonaparte

(Nota de psychologia morbida)

PELO PROF. A. DIAS DE BARROS

(Conclusão)

Apraz-me expôr, antes de manifestações outras dessa anestesia moral á qual me refiro, e para contraste com ella, antes que analogos factos no simples dominio das relações sociaes que passo a expôr, o opposto dessa crueldade, o verdadeiro reverso da medalla cujo avverso se acabou de vêr.

Ocorre-me lembrar a serie de attentões de toda a especie, patenteadas para com a velhice e a des-

(1) *Neve Trypanosomen*.—Tr. Minasense e T. Cruzii, n. 30, in Archiv. f. Schiff u Tropenhygiene, 1909, pag. 120.

ABRIL DE
1909

Nova tripanozomíaze humana.

Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem

pelo

Dr. Carlos Chagas,

Assistente.

(Estampas 9 a 13 e 10 figuras no texto)

Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen.

Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., Erreger einer neuen Krankheit des Menschen

von

Dr. Carlos Chagas,

Assistenten.

(Mit Tafeln 9—13 und 10 Textfiguren)

Introdução.

Em 1907 fomos incumbido pelo diretor Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, de executar a campanha anti-palúdica nos serviços de construção da Estrada de Ferro Central do Brazil, na região norte do Estado de Minas Geraes. Tivemos informações da existencia ali do hematofago, denominado *barbeiro* pelos naturais da zona, que habita os domicílios humanos, atacando o homem á noite, depois de apagadas as luzes, ocultando-se, durante o dia, nas frestas das paredes, nas coberturas das cazas, em todos os esconderijos, enfim, onde possa encontrar guarida. De regra, é o hematofago visto em maior abundancia nas habitações pobres, nas choupanas de paredes não rebocadas e cobertas de capim. Ali a reprodução delle é consideravel; são encontrados em numero imenso nas frestas das paredes e constituem condição anti-vital das mais notaveis, pela dificuldade trazida ao repouzo do homem. Muita vez verificámos o ataque do homem pelo hematofago: Poucos minutos apoz a extinção da luz nos apo-

Einleitung.

Im Jahre 1907 wurde ich von Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, Leiter des Institutes von *Manguinhos* beauftragt, die Bekämpfung der Malaria bei der Konstruktion der brasilianischen Zentralbahn im Norden des Staates *Minas Geraes* zu organisieren. Dasselbst hörte ich von dem Vorkommen eines gefürchteten blutsaugenden Insektes, das bei den Einwohnern als *Barbier* (*Barbeiro*) bekannt ist. Dasselbe lebt in den menschlichen Wohnungen, woselbst es nachts, nach Löschen der Lichter, die Bewohner angreift, während es bei Tage sich in den Spalten der Wände, in den Zimmerdecken und wo es sonst eine sichere Zuflucht findet, versteckt hält. In der Regel wird dieser Blutsauger in grösster Menge in den Wohnungen armer Leute gefunden, welche nicht getüncht und nur mit Gras gedeckt sind. Hier vermehrt derselbe sich so sehr, dass er in ungeheurer Menge auftritt und durch die Störung des Schlafes eine höchst ungünstige Wirkung ausübt. Ich war oftmals Zeuge der Angriffe dieser Blutsauger, welche in den

**AGOSTO DE
1909**

Table of contents
Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.1 no.2 Rio de Janeiro Aug. 1909



Carlos Chagas, em Lassance-MG, examinando a menina Rita, quinto caso registrado de Doença de Chagas aguda (1909). Foto dos arquivos da COC / Fiocruz



Cardiac form of American Trypanosomiasis

by

CARLOS CHAGAS and EURICO VILLELA

Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.14 no.1 Rio de Janeiro 1922

conditions we will study the following groups of alteration of rhythm:

1. Total tachycardias and bradycardias (of sinus origin)

2. Alterations of conductibility, manifested by

a. delay in the conduction of the contractile stimulus (increase of the space *ac* or P. V.)

b. partial block

c. total block (dissociation of auriculo-ventricular rhythm with persistence of ventricular rhythm)

3. Premature contractions:

a. auricular extrasystoles

b. ventricular extrasystoles

c. nodal extrasystoles

4. Auricular tachysystole (auricular flutter)

5. Paroxysmic tachycardia (auricular, ventricular and nodal)

6. Complete arrhythmia (auricular fibrillation)

7. Cardiac alternations

Course.

As regards the clinical course of the cardiac form we must state that this is the type of the disease that occasions the greatest mortality.

The death rate in the cardiac form is relatively very high; in spite of this, a large number of cases remain in a state of tolerance for many years, capable of carrying on their work, although the insufficiency of the heart is more or less marked. According to our observations, this can be found in nearly all forms of arrhythmia except those of flutter and auricular fibrillation, the prognosis of which we consider very grave and we do not believe that they can long survive. In a general way we can state that the course of the cardiac affection in this disease is progressive. Here there is no possibility of regression and the patients proceed more or less rapidly to a lethal termination.



O CENTENÁRIO DE CARLOS CHAGAS E A MENINA BERENICE*

JOÃO AMÍLCAR SALGADO

Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 75(1-2) :193-95, 1980

Assim, sete anos após a descoberta, a menina, com cerca de nove anos de idade, apresentava saúde e desenvolvimento normal. **Berenice foi reencontrada em 1961, com quase sessenta anos de idade,** e examinada por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais e do Instituto Nacional de Endemias Rurais de Belo Horizonte. Foi submetida a completa revisão clínica e a diversos exames de laboratório



Dona Berenice tem sido submetida a periódicos exames clínicos, **estando no momento com setenta e dois anos de idade.**



ANTES DA DESCOBERTA



Múmia escavada no deserto do Atacama



Populações que habitavam a América do sul há 9 mil anos já conviviam com a doença de Chagas. A descoberta foi feita por pesquisadores dos Estados Unidos, Chile, Colômbia e Itália, que encontraram resquícios de DNA do parasita causador da doença (*Trypanosoma cruzi*) em múmias do norte do Chile e sul do Peru.

Os testes foram feitos em **18 múmias** da cultura mais antiga, chamada Chinchorro (de 7050 a.C. a 3000 a.C.), das quais **39% tinham DNA do T. cruzi**. Na época mais recente, de **26 múmias** do período Inca (1450 d.C. a 1550 d.C.), **50%** tinham sinal do parasita.

Das **88 múmias de mulheres**, 35 estavam infectadas (**39,8%**), contra 52 de **123 múmias masculinas (42,3%)**. A única variação significativa foi em relação a crianças pequenas, pois estavam contaminadas apenas 13 de 47 (27,7%), um percentual semelhante ao que ocorre em populações modernas.



Os primórdios da doença

The beginning of the Disease

Aluizio Prata*, João Carlos Pinto Dias**, José Rodrigues Coura***





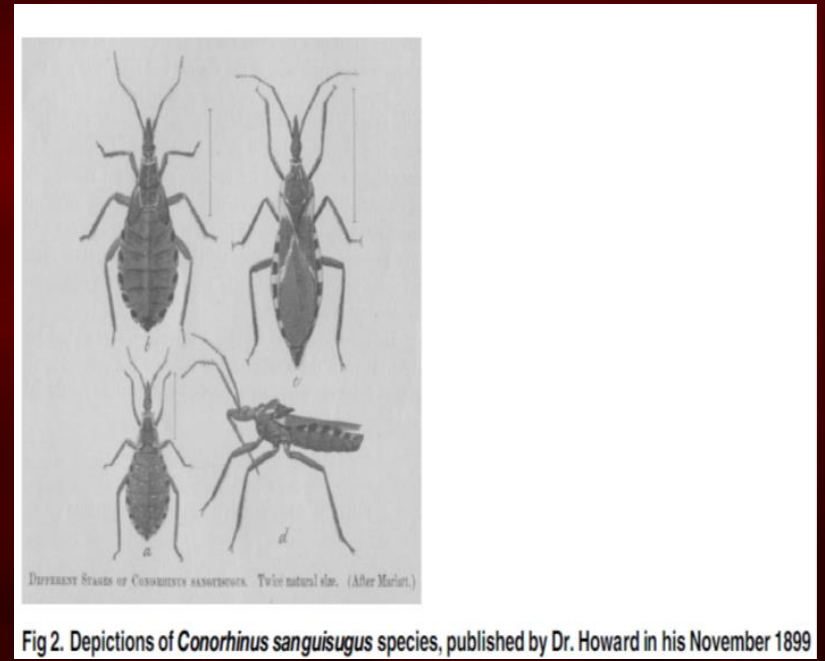
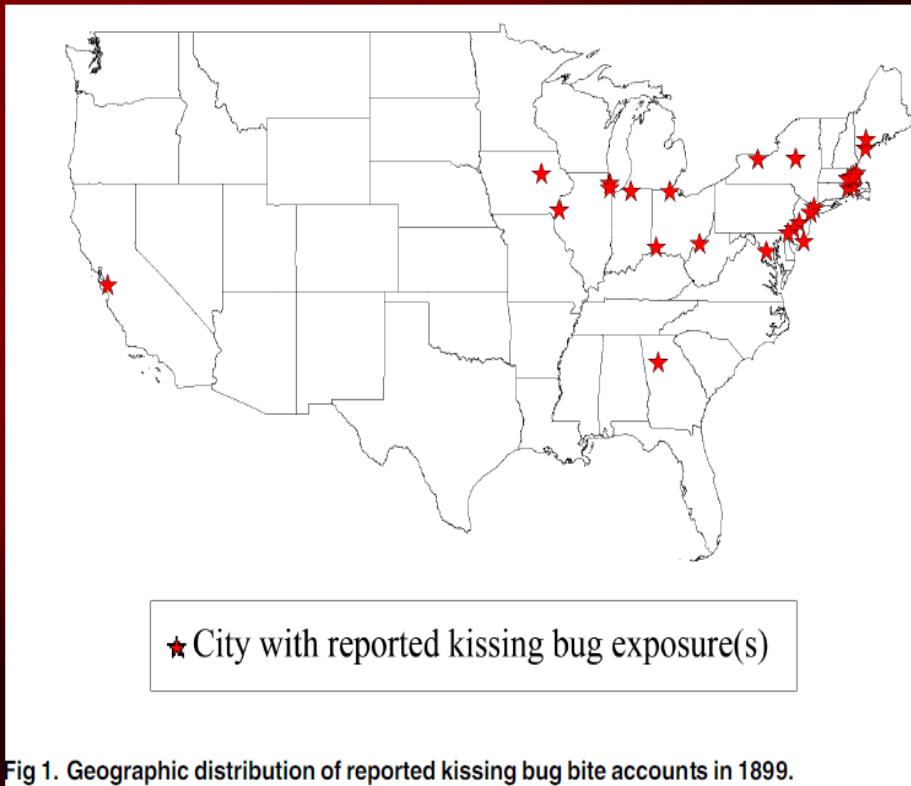
The 1899 United States Kissing Bug Epidemic

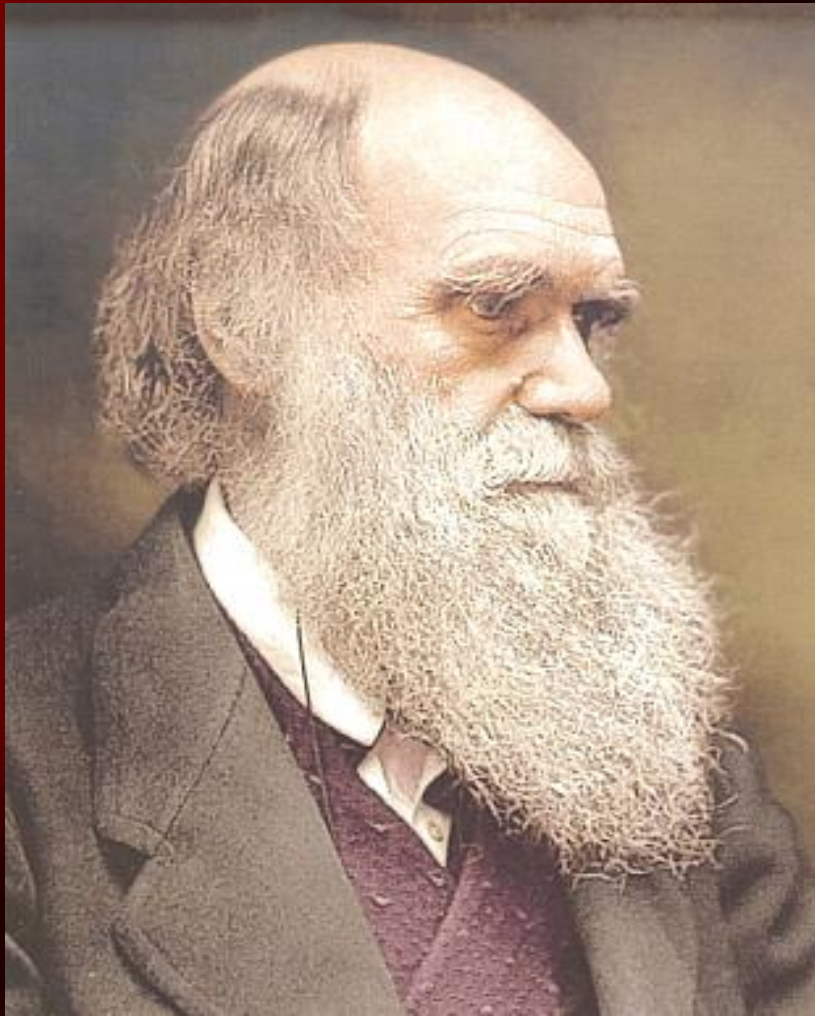
Melissa N. Garcia^{1*}, Daisy Hernandez², Rodion Gorchakov¹, Kristy O. Murray¹, Peter J. Hotez¹

PLOS Neglected Tropical Diseases | DOI:10.1371/journal.pntd.0004117 December 31, 2015

bug assaults that were reported in newspapers across the nation. Ten years before Carlos Chagas described Chagas disease (in 1909), the US experienced a multi-city hysteria caused by the routine, nightly bites of the “kissing bug” that resulted in numerous hospitalizations and even a few deaths.

On Tuesday, June 20, 1899, *The Washington Post* published the first article describing “the bite of a strange bug” [5]. Reporters noted “several victims. . .woke up to find both eyes nearly closed by the swelling. . .the matter is beginning to interest physicians” [5]. During the early days of the epidemic, no one had seen the insect, but only reported that it struck during the night without any initial pain. The afflicted victim would awake in the morning with swelling mostly of the eyelid and lips, and occasionally on the hand, shoulder, or arm [5–9]. Swelling typically subsided within 48 to 72 hours and was accompanied, on occasion, by fever and/or symptoms that resembled poisoning [10–12]. Sadly, several fatalities were reported throughout the continuing epidemic, with one death certificate specifically stating “chief and determining cause of death—sting of a kissing bug” [11,13–16].





**Charles Darwin (1809 – 1882),
suposto portador da doença
de Chagas**

Darwin y las bacterias

Walter Ledermann D.

Rev Chil Infect 2009; 26 (1): 60-65

Con motivo de cumplirse 200 años del natalicio de Darwin y 150 desde la publicación de *El Origen de las Especies*, se revisa su obra buscando alguna mención de las bacterias, a las cuales el gran naturalista parece, o bien no haber conocido, algo muy difícil en un momento en que causaban sensación en el mundo científico, o bien haber ignorado deliberadamente, porque no encontraba para ellas lugar en su teoría de la evolución. Las bacterias, por su parte, afectaron malamente su vida familiar, falleciendo uno de sus hijos de escarlatina y su hija favorita, Anne, de una tuberculosis agravada por el mismo mal que mató a su hermano. El propio Darwin, desde el regreso del *Beagle* afectado por una enfermedad crónica hasta ahora no dilucidada, podría haber sufrido de la enfermedad de Chagas, cuyo agente etiológico, si bien no es una bacteria, tiene un similar nivel en la escala evolutiva.



E a Doença de Chagas nos dias de hoje?



Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico

O Ministério da Saúde do Brasil recebeu no dia 9 de junho de 2006, a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde⁶. Torna-se importante enfatizar, no entanto, que tal certificação não representa o controle efetivo da doença no Brasil. A certificação representa somente a eliminação (interrupção momentânea) da transmissão da doença especificamente pelo triatomíneo da espécie *T. infestans*. Diferentemente da erradicação – que representa a interrupção definitiva da transmissão mesmo na ausência de qualquer ação de controle – a eliminação pressupõe a manutenção de alguma ação de controle e vigilância para que a interrupção se mantenha¹⁵.



Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis

Francisco Rogerlândio Martins-Melo^{a,*}, Alberto Novaes Ramos Jr^a,
Carlos Henrique Alencar^a, Jorg Heukelbach^{a,b,**}

PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL ?

Table 1

Overview of Chagas disease prevalence data included in the analysis.

Region/State	Number of locations		Survey period						Prevalence (%)
	Total	Unique	1980–1989		1990–1999		>2000		Mean (CI 95%)
			<i>n</i>	Prevalence % (95% CI)	<i>n</i>	Prevalence % (95% CI)	<i>n</i>	Prevalence % (95% CI)	
Total Brazil	319	310	31	4.0 (3.8–4.2)	36	7.0 (6.7–7.3)	252	2.5 (2.3–2.6)	4.2 (4.1–4.3)

Using the population data of the **2010** National Population Census (190.8 million people) and extrapolating our findings to the Brazilian general population, we estimated that in 2010 there were about **4.6 million** (95% CI: 2.9–7.2 million) of people infected with *T. cruzi* in Brazil.



Prevalência DChagas nas Américas



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

6 FEBRUARY 2015, 90th YEAR / 6 FÉVRIER 2015, 90^e ANNÉE

No. 6, 2015, 90, 33-44

	1980-1985		2005		2010	
	Infected individuals	Individuals at risk of infection (%)	Infected individuals	Individuals at risk of infection (%)	Infected individuals	Individuals at risk of infection (%)
SOUTHERN CONE						
Argentina	2,640,000 (10%)	23	1,600,000 (4.1%)	23	1,505,235 (3.64%)	5.42
Bolivia	1,300,000 (24%)	32	620,000 (6.8%)	32	607,186 (6.1%)	5.9
Brazil	6,180,000 (4.2%)	32	1,900,000 (1%)	32	1,156,821 (0.6%)	13.4
Chile	1,460,000 (16.9%)	63	160,200 (1%)	63	119,660 (0.7%)	0
Paraguay	397,000 (21.4%)	31	150,000 (2.5%)	31	184,669 (2.13%)	19.6
Uruguay	37,000 (3.4%)	33	21,700 (0.7%)	33	7,852 (0.23%)	0
ANDEAN INITIATIVE						
Colombia	900,000 (30%)	11	436,000 (1%)	11	437,960 (0.95%)	10.5
Ecuador	30,000 (10.7%)	41	230,000 (1.7%)	47	199,872 (1.38%)	28.9
Peru	621,000 (9.8%)	39	192,000 (0.7%)	12	127 282 (0.43%)	4.5
Venezuela	1,200,000 (3%)	72	310,000 (1.2%)	18	193,339 (0.71%)	3.8
CENTRAL AMERICA						
Belize	-	-	2,000 (0.7%)	50	1,040 (0.3%)	22.3
Costa Rica	130,000 (11.7%)	45	23,000 (0.5%)	23	7,667 (0.16%)	5.2
El Salvador	900,000 (20%)	45	232,000 (3.4%)	39	90,222 (1.3%)	15.9
Guatemala	1,100,000 (16.6%)	54	250,000 (2%)	17	166,667 (1.2%)	10.3
Honduras	300,000 (15.2%)	47	220,000 (3.1%)	49	73,333 (9.2%)	14.6
NICARAGUA	-	-	58,600 (1.1%)	25	29,300 (0.52%)	11.5
Panama	200,000 (17.7%)	47	21,000 (0.01%)	31	18,337 (5.2%)	13.1
Mexico	-	-	1,100,000 (1%)	28	876,458 (7.8%)	20.9
*Guianas/Suriname	-	-	-	-	12,600 (0.8%)	25.1
Total	17,395,000 (4.3%)	25	7,694,500 (1.4%)	20	5,742,167 (1.1%)	12.9



Doença de Chagas – cenário epidemiológico atual

Área amazônica

Área de transição

Área não amazônica



MECANISMOS DE TRANSMISSÃO: PRINCIPAIS

- Por vetores domiciliados (triatomíneos)
 - Por transfusão de sangue
- Por via oral (alimentos contaminados com T. cruzi)
 - Por via congênita

MECANISMOS DE TRANSMISSÃO: SECUNDÁRIOS

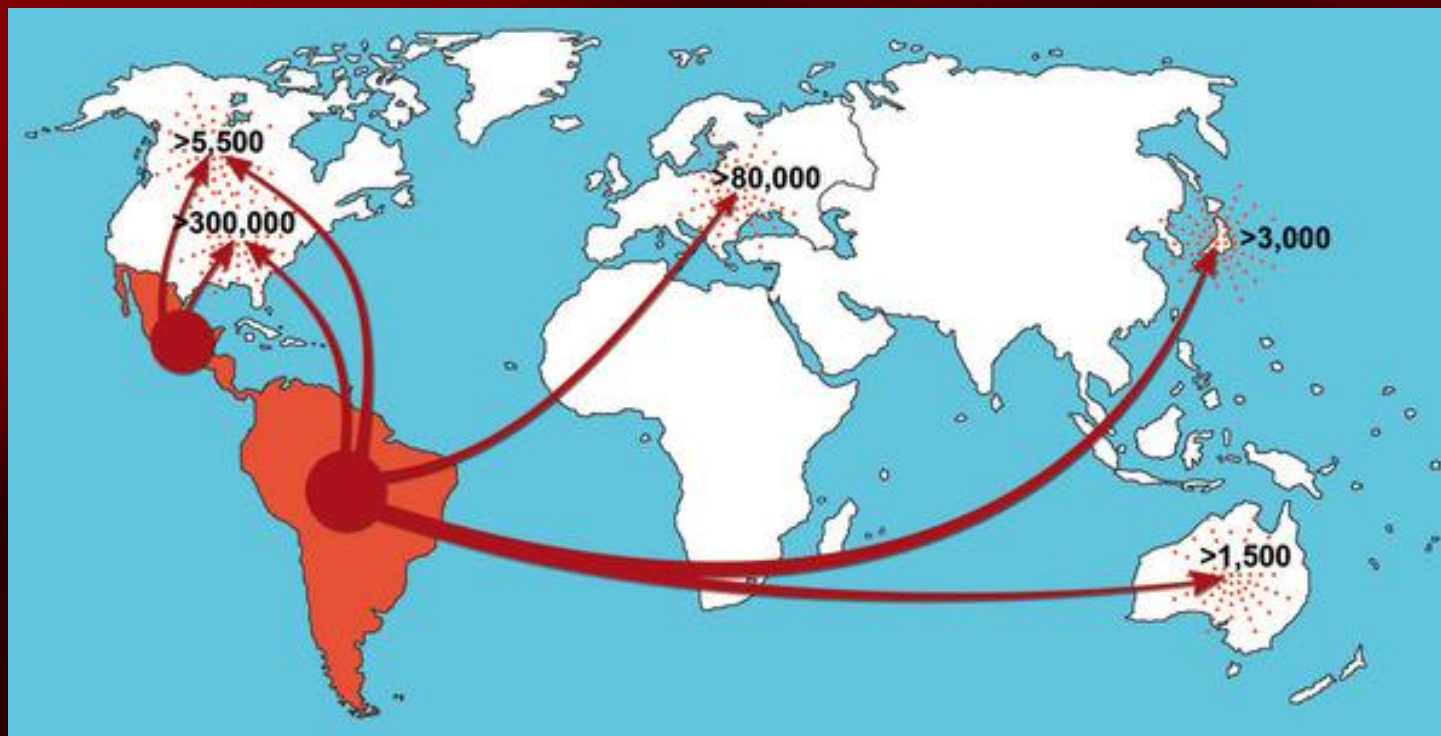
- **Transplante de Órgãos**
- Acidentes Perfuro Cortantes em laboratorios de pesquisa
 - Consumo de Carne de Caça



GLOBALIZAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS



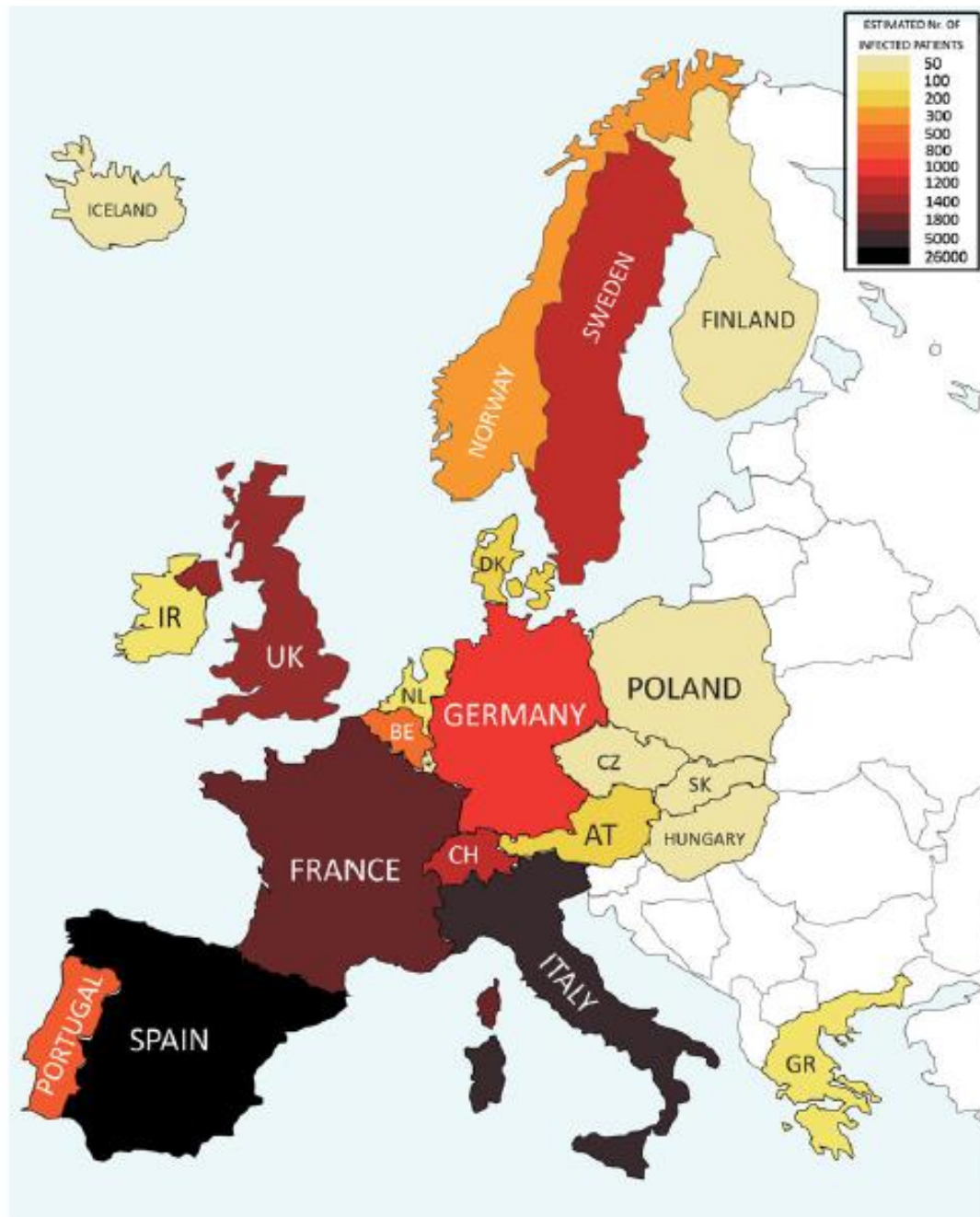
Rotas migratórias desde a América Latina e estimativas do número de infectados por Doença de Chagas em regiões não endêmicas



Fonte: Coura JR & Albajar-Viñas *Nature* 465, S6—S7 (24 June 2010)



Source: Guerri-Guttenberg et al. 2008. European Journal 29:2587-2591



Estimated number of Chagas' disease (infected) patients in Europe. Colour-code denotes expected frequency.

CLINICAL PROBLEM-SOLVING

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Under Our Very Eyes

Alan Koff, M.B., B.S., Maricar Malinis, M.D., Santiago Delgado, M.D.,
Matthew Grant, M.D., and Tariq Ahmad, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 382;10 NEJM.ORG MARCH 5, 2020

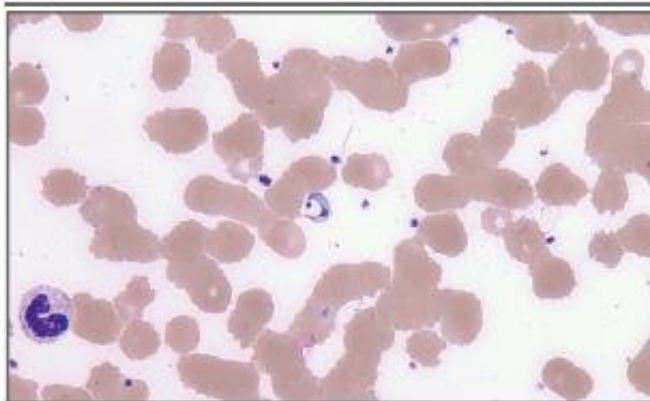
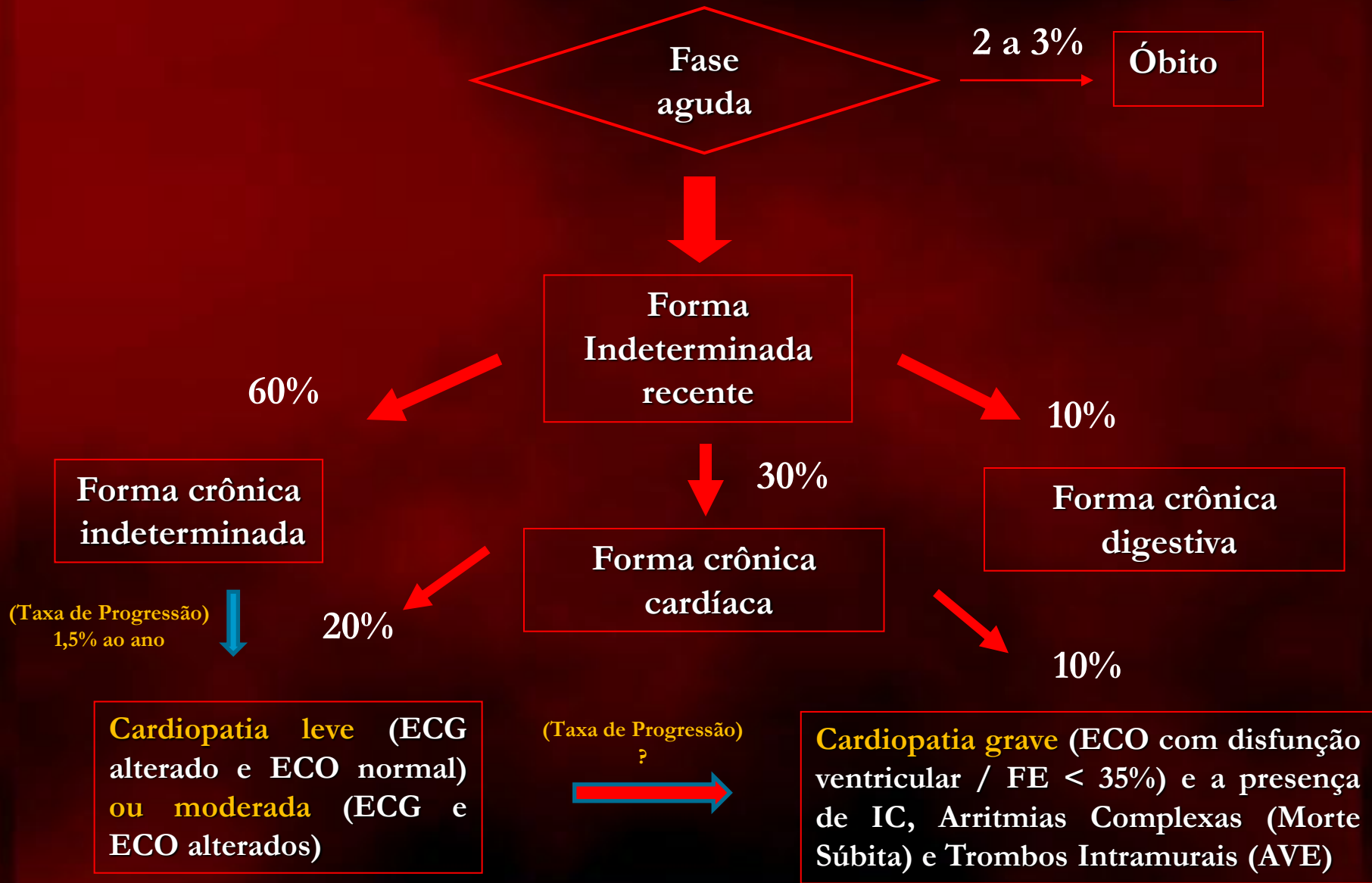


Figure 1. Peripheral-Blood Smear before Initiation of Benznidazole.

A peripheral-blood smear shows extracellular parasites (Wright–Giemsa stain). Morphologic features include an anterior flagellum, a central nucleus, and a large posterior kinetoplast, findings that are consistent with *Trypanosoma cruzi*.

This case highlights the importance of screening donors and recipients from areas in which Chagas' disease is endemic and avoiding transplantation of hearts from infected donors. It also underscores the need to consider the possibility of donor-derived infections or reactivation of chronic infection in any patient who has undergone transplantation and has a fever. As in this case, even when the diagnosis is right under our eyes in a peripheral-blood smear, it can be missed because of a lack of awareness of this potentially fatal infection that can occur after transplantation.

História Natural da Doença de Chagas





A IMUNOSSUPRESSÃO INTERFERE NA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS



1) A fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* é caracterizada por elevada parasitemia a qual diminui com o desenvolvimento da imunidade do hospedeiro através de resposta celular que envolve linfócitos Th1, CD4+ and CD8+ e produção de citocinas: IFN- γ , TNF- α and IL-12.



2) Na fase crônica a parasitemia é subpatente e há forte resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro que controla a parasitemia ao longo de toda a vida do indivíduo



3) Na Imunossupressão da fase crônica, há **reativação da doença de Chagas** com recrudescência da parasitemia e o sistema imune torna-se inoperante. Há um desequilíbrio imunológico do hospedeiro



Definição de Reativação da Doença de Chagas Crônica

Presença de sinais e sintomas de infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi* e ou aumento expressivo de parasitemia

Qual a fisiopatogenia da Reativação na Doença de Chagas Crônica ?

Perda do balanço entre o sistema immune do hospedeiro e o parasita, induzindo:

- 1) Perda da regulação da resposta efetora do sistema imune
- 2) Aumento expressivo da parasitemia



Clínica da Reativação da Doença de Chagas Crônica

FEBRE

MIOCARDITE

MENINGOENCEFALITE (COM OU SEM PROCESSO
EXPANSIVO EM SNC)

LESÕES CUTÂNEAS (PANICULITE – ERITEMA NODOSO)

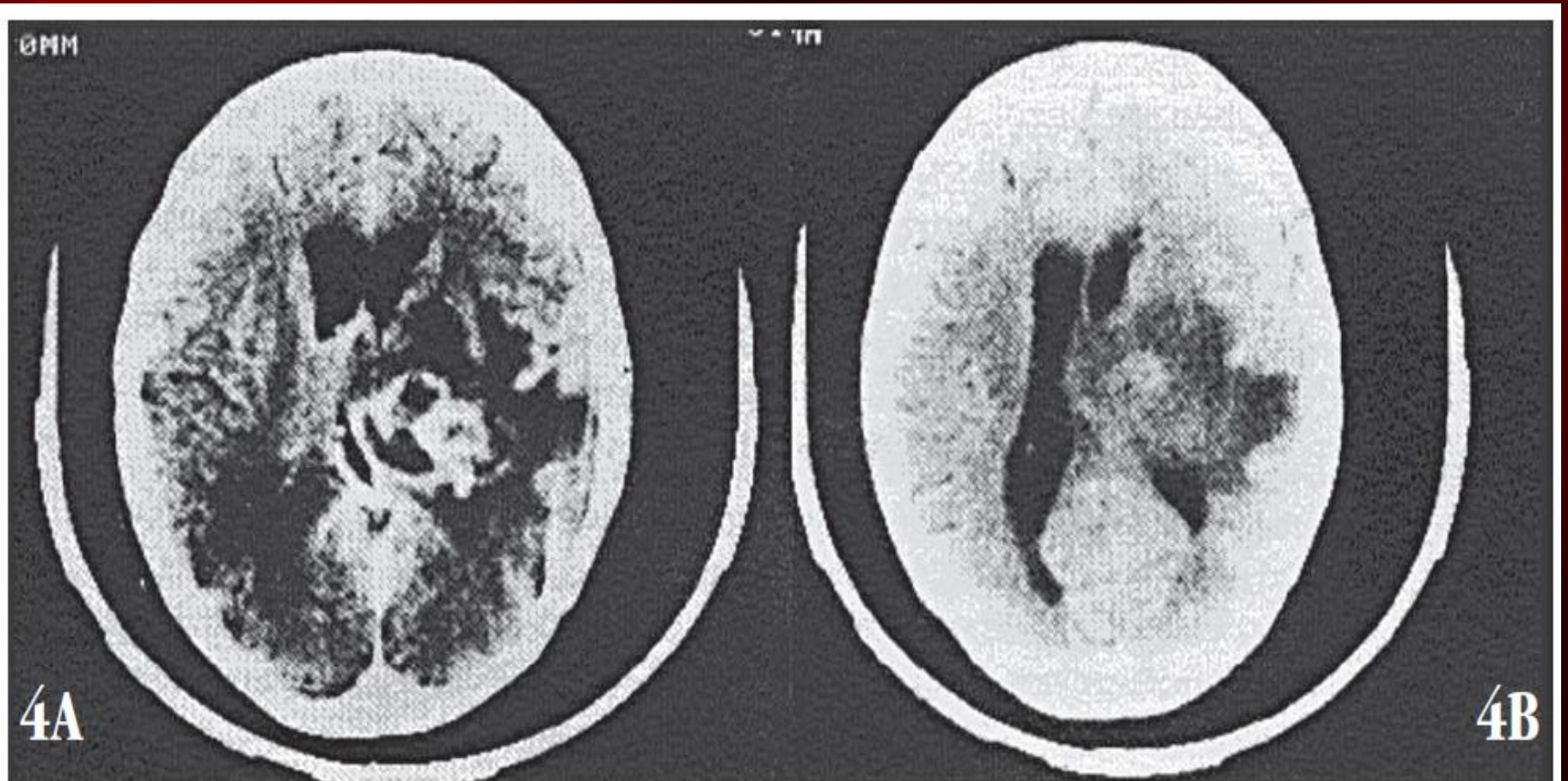
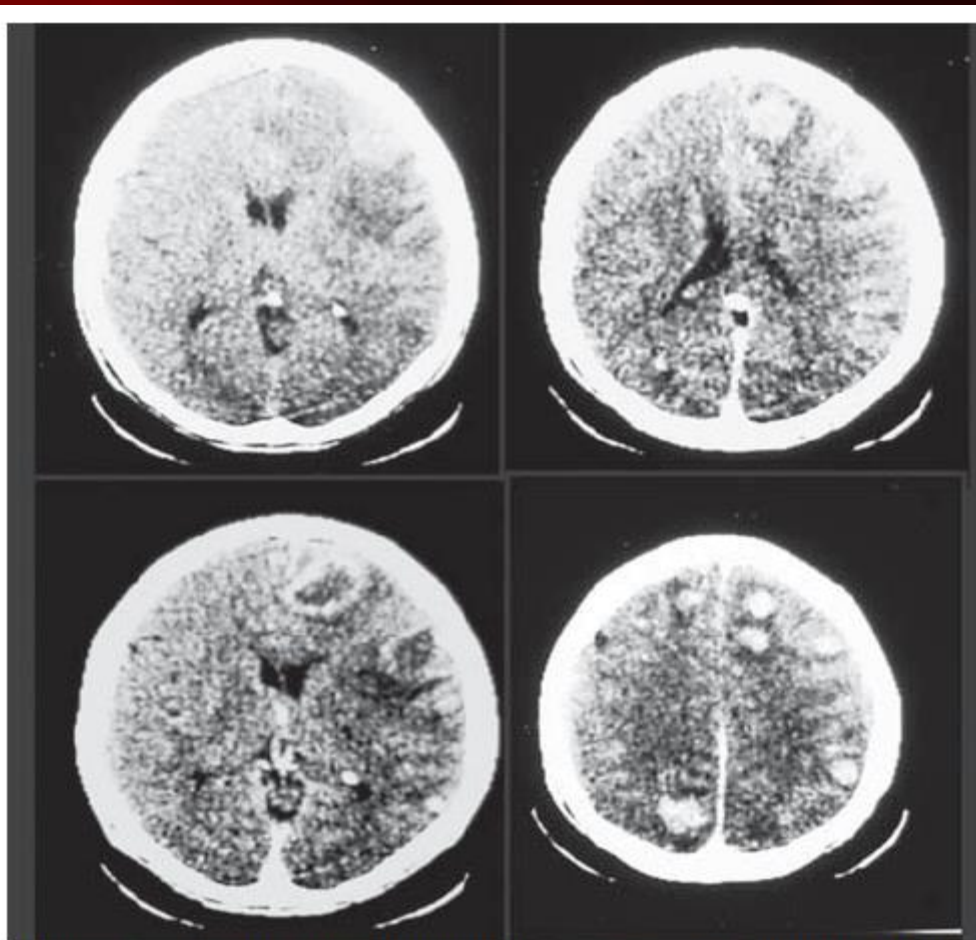


Figura 4 - Encefalopatia chagásica: tomografia de crânio de paciente do sexo feminino com meningoencefalite por *Trypanosoma cruzi* associada à aids. A contagem de CD4 era de 88 células/mm³. Observa-se lesão expansiva comprimindo os ventrículos laterais com intenso edema perilesional. Fig. 4A com captação de contraste e Fig. 4B sem captação de contraste.



*Figura 6** - Tomografia de crânio de paciente com doença de Chagas reativada associada à aids.*

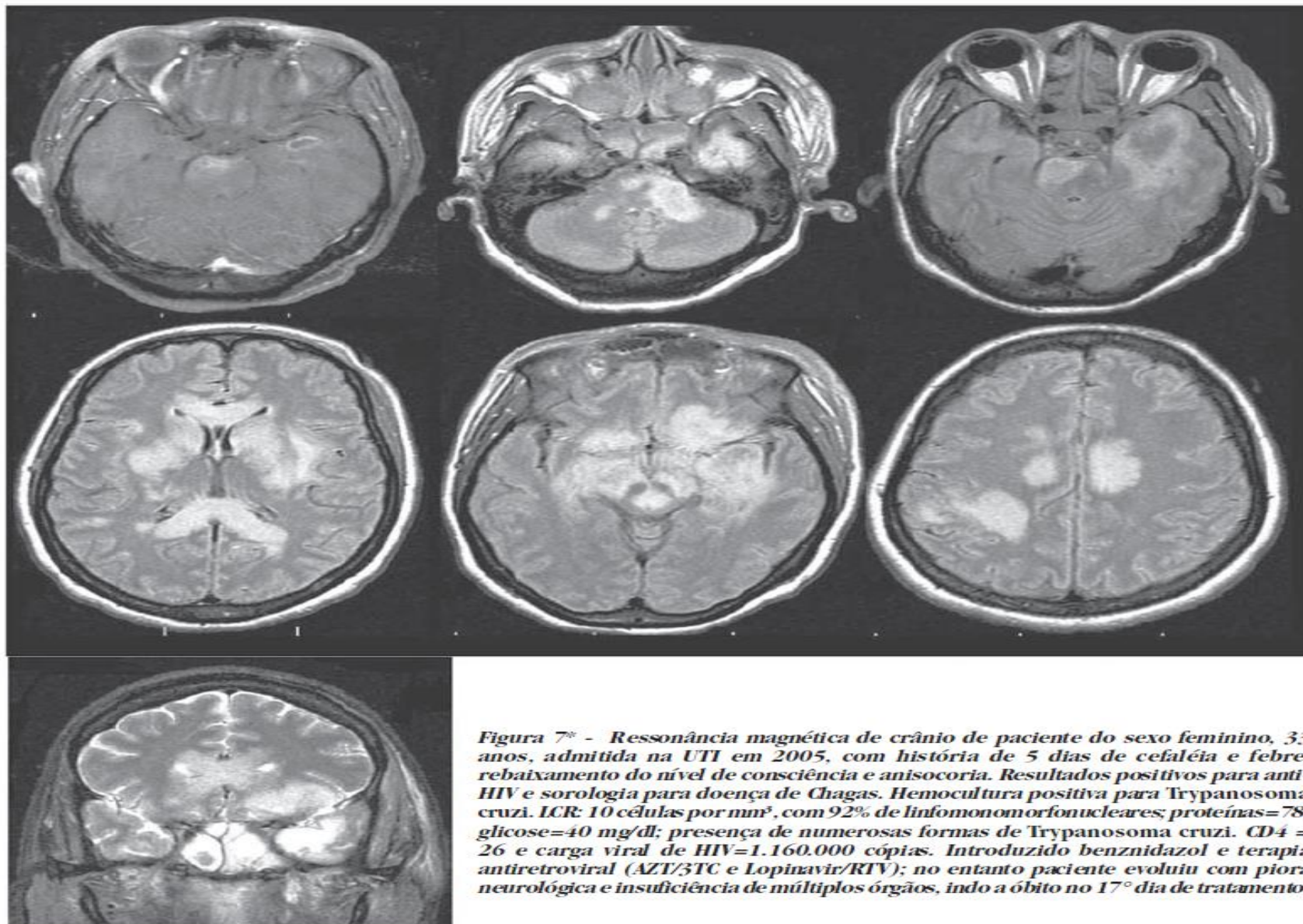
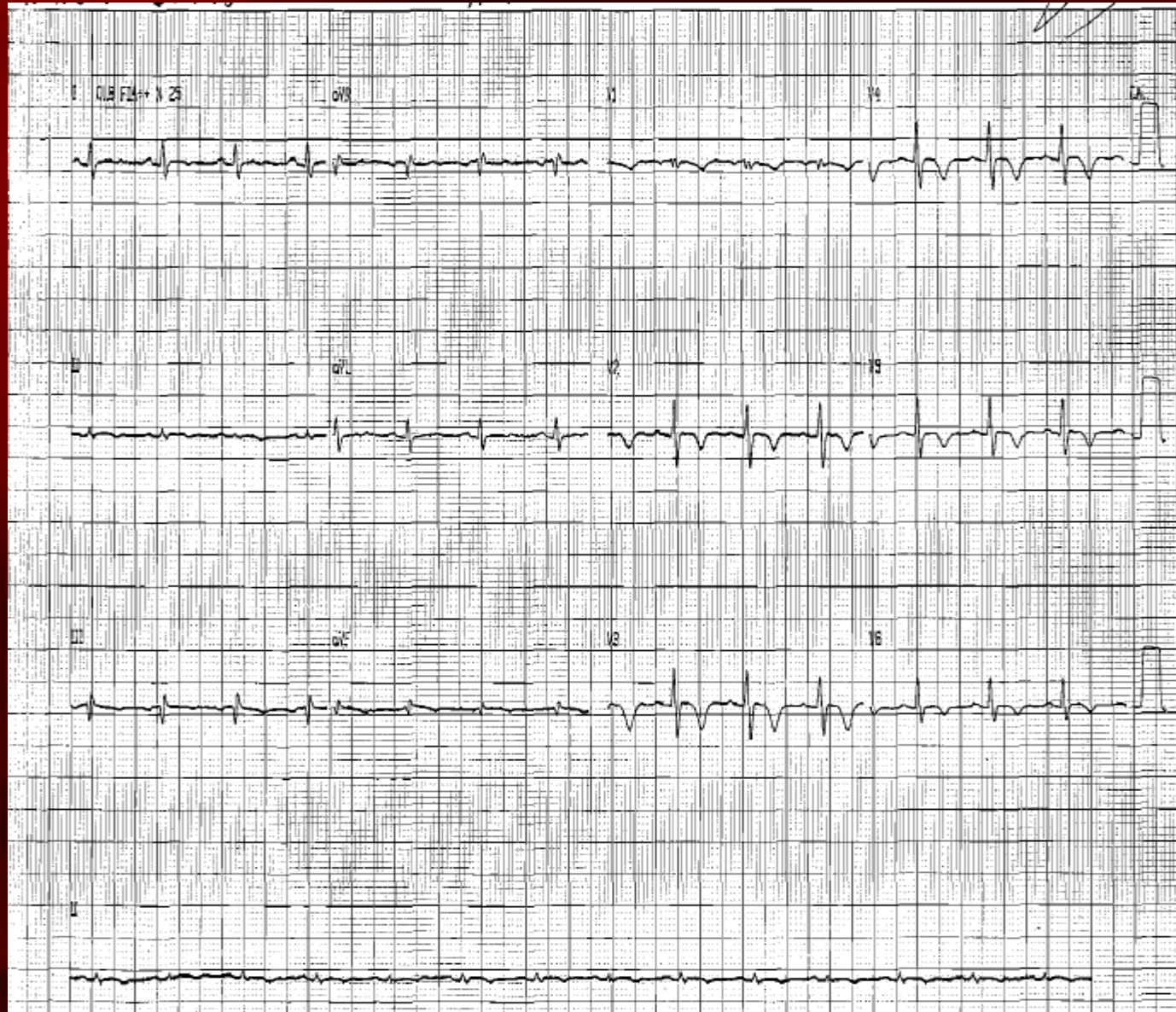


Figura 7* - Ressonância magnética de crânio de paciente do sexo feminino, 33 anos, admitida na UTI em 2005, com história de 5 dias de cefaléia e febre, rebaixamento do nível de consciência e anisocoria. Resultados positivos para anti-HIV e sorologia para doença de Chagas. Hemocultura positiva para *Trypanosoma cruzi*. ICR: 10 células por mm^3 , com 92% de linfomononucleares; proteínas=78; glicose=40 mg/dl; presença de numerosas formas de *Trypanosoma cruzi*. $\text{CD4} = 26$ e carga viral de HIV=1.160.000 cópias. Introduzido benznidazol e terapia antiretroviral (AZT/3TC e Lopinavir/RITV); no entanto paciente evoluiu com piora neurológica e insuficiência de múltiplos órgãos, indo a óbito no 17º dia de tratamento.

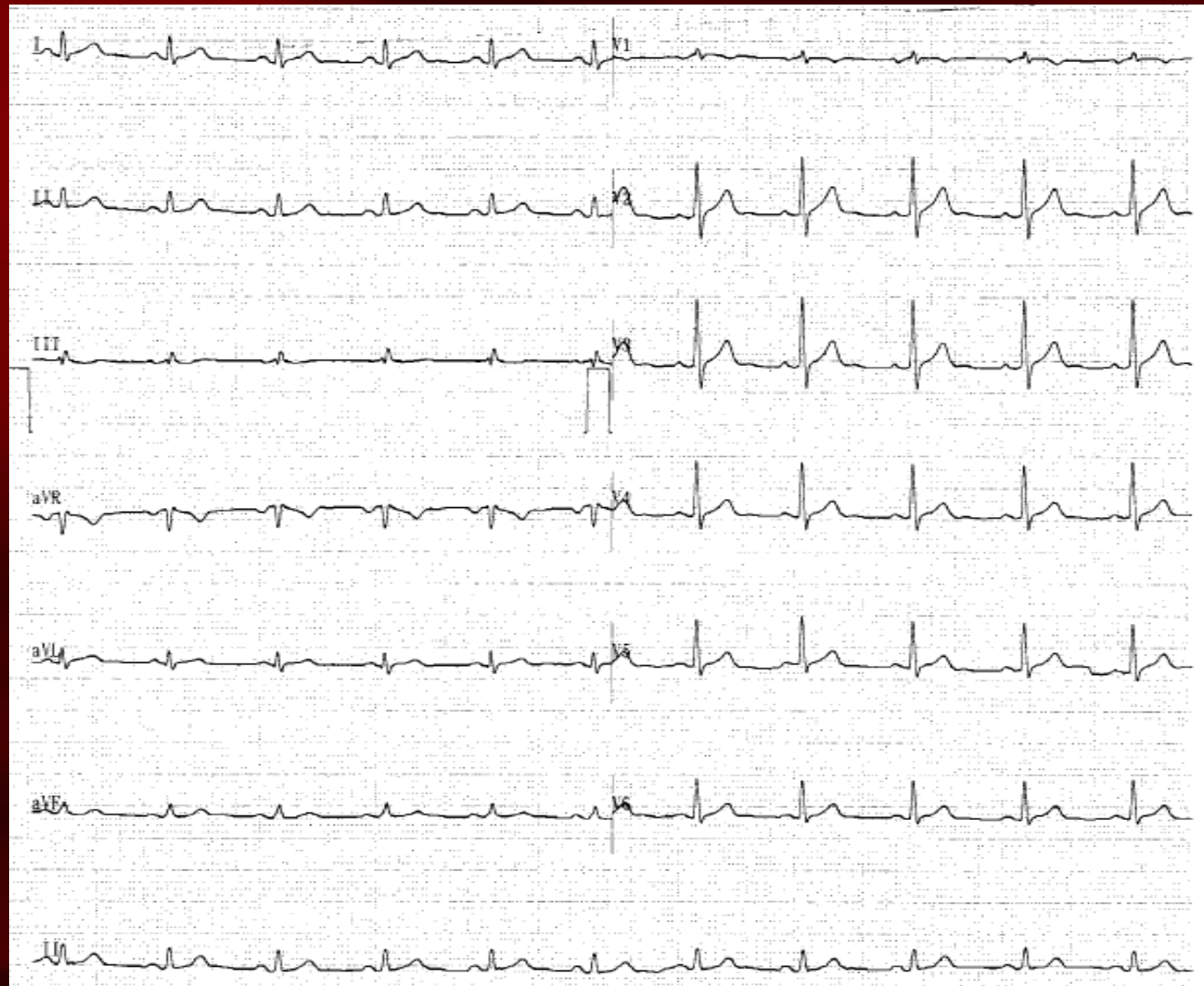


ECG DE MIOCARDITE AGUDA – PRÉ TRATAMENTO





ECG PÓS TRATAMENTO





A, Skin lesions on left medial thigh. B, Skin lesions on right medial thigh.



Diagnóstico da Reativação da Doença de Chagas Crônica

- 1) Pesquisa direta do parasito na corrente sanguínea (através de esfregaço sanguíneo ou métodos de concentração – Strout), no Líquor e outras secreções
- 2) PCR Quantitativo – Carga Parasitária
- 3) Xenodiagnóstico Quantitativo



Há Quatros condições imunossupressoras

1) Doenças Autoimunes

2) Neoplasias

3) Imunossupressão Pós Transplante

4) HIV / AIDS



DOENÇAS AUTOIMUNES



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
30(2):93-99, mar-abr, 1997.

ARTIGOS

INFLUÊNCIA DE CORTICÓIDE, NA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA, ADMINISTRADO EM VIRTUDE DE AFECÇÕES ASSOCIADAS

**Anis Rassi, Vicente Amato Neto, Astolpho Ferraz de Siqueira,
Jarbas Doles, Maurício Sérgio Brasil Leite, Osterno Queiroz Silva
e Vasco Martins Cardoso**

comparação, grupo controle. Através do xenodiagnóstico ficou constatada acentuação da parasitemia, diretamente relacionada com a dose de corticóide, sem influência na evolução da enfermidade parasitária, pelo menos durante o período no qual ocorreu a investigação.



Open Forum Infectious Diseases

NOVEL ID CASES

Reactivation of Chagas Disease in a Patient With an Autoimmune Rheumatic Disease: Case Report and Review of the Literature

Mary M. Czech,¹ Ashwin K. Nayak,² Kavitha Subramanian,² Jose E. Suarez,¹ Jessica Ferguson,¹ Karen Blake Jacobson,¹ Susan P. Montgomery,³ Michael Chang,⁴ Gordon H. Bae,⁵ Shyam S. Raghavan,⁶ Hannah Wang,⁶ Eugenia Miranti,² Indre Budvytiene,⁷ Stanford Mervyn Shoor,⁸ Niaz Banaei,⁷ Kerri Rieger,^{5,6} Stan Deresinski,¹ Marisa Holubar,^{1,✉} and Brian G. Blackburn¹

2021 Feb 5;8(2):ofaa642. doi: 10.1093/ofid/ofaa642



NEOPLASIAS



Review

Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge

María-Jesús Pinazo^{1*}, Gerard Espinosa², Cristina Cortes-Lletget³, Elizabeth de Jesús Posada¹, Edelweiss Aldasoro¹, Inés Oliveira¹, Jose Muñoz¹, Montserrat Gállego⁴, Joaquim Gascon¹

January 2013 | Volume 7 | Issue 1 | e1965

Table 3. Demographic and clinical manifestations of patients with *T. cruzi* infection and neoplastic disease.

Patient	Epidemiological Features			Neoplastic Disease			Chagas Disease						Outcomes	
	Department, Country	Age	Sex	Year of Diagnosis	Type	Therapy	Characteristics at Diagnosis			Follow-Up				
							Risk Factor	Year	Treatment (m/year)	Clinical Form	Clinical Manifestations	Time (months)		PCR Follow-Up
1	Chuquisaca, Bolivia	52	F	2008	Myeloid acute leukemia M1	IDICE-G	VC	1997	ND	KI	No	36	Negative (01/16/2006; 10/14/2008)	Alive/NR
2	Chuquisaca, Bolivia	50	F	2006	B cell high-grade non Hodgkin lymphoma	R-MEGACHOP/R-ESHAP	VC	2006	BZD (02/2007)	IND	No	48	Negative (01/24/2007; 06/26/2007)	Alive/NR
3	Arequipa, Perú	50	F	2005	Myeloid acute leukemia secondary to gastric adenocarcinoma	• IDICE-G • MTX • Mitox +ARA-C (intensification)	VC	2005	BZD (ND/2006)	IND	No	40	Negative (01/19/2006; 03/26/2007)	Death
4	Cochabamba, Bolivia	44	M	2010	Multiple myeloma (IgG kappa)	• VBCMP • Zoledronate	VC	2005	BZD (04/2010)	IND	No	12	Positive (03/17/2010;04/21/2010); negative (05/04/2010)	Alive/NR
5	Cochabamba, Bolivia	37	F	2007	Breast adenocarcinoma (pT4N3, RH, HER2)	Docetaxel + radical mastectomy	VC, VT	2007	Not indicated	CCC (K III) ^a	Syncope	24	NA	LN progression, death

Neoplasias e Quimioterapia não foram associadas à reativação da doença de Chagas



IMUNOSSUPRESSÃO PÓS TRANSPLANTE

História Natural da Doença de Chagas

FORMA CRÔNICA CARDÍACA
GRAVE



INSUFICIÊNCIA CARDÍACA REFRATÁRIA



TRANSPLANTE CARDÍACO



IMUNOSSUPRESSÃO



REVIEW



Chagas disease in the immunosuppressed host

Caryn Bern

Volume 25 • Number 4 • August 2012

KEY POINTS

- Immunosuppressed patients are more likely than immunocompetent individuals to have severe acute infection, including meningoencephalitis and/or myocarditis.
- Reactivated infection in transplant recipients causes increased parasitemia, myocarditis and/or skin lesions; management relies on standard courses of antitrypanosomal therapy.



Chagas disease in the immunosuppressed host

Caryn Bern

Reactivation in organ recipients

In Latin America, heart transplantation is considered a treatment of choice for end-stage Chagas

cardiomyopathy [43]. In Brazil, Chagas disease is the third most frequent indication for heart transplantation [44]. Reported reactivation rates vary

plant recipients [37,38,46–49]. In a large cohort of heart transplant patients, survival of those transplanted for Chagas cardiomyopathy was better than among those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy, and *T. cruzi* reactivation was a rare cause of death [38,44,50]. In a cohort of 23 kidney



REVIEW



Chagas disease in the immunosuppressed host

Caryn Bern

from less than 20 to 90% [38,45¹¹]. Regimens used before 1992 that included high-dose cyclosporine and sustained high-dose steroids were associated with much higher risk than later regimens with lower dose cyclosporine and rapid steroid tapering



COINFECÇÃO *TRYPANOSOMA* *CRUZI* / HIV



A infecção por Trypanosoma cruzi foi classificada como uma parasitose oportunista definidora de AIDS pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos em 2004



Prevalência da Coinfecção
Trypanosoma cruzi-HIV é estimada
entre 1.3-8.9%.

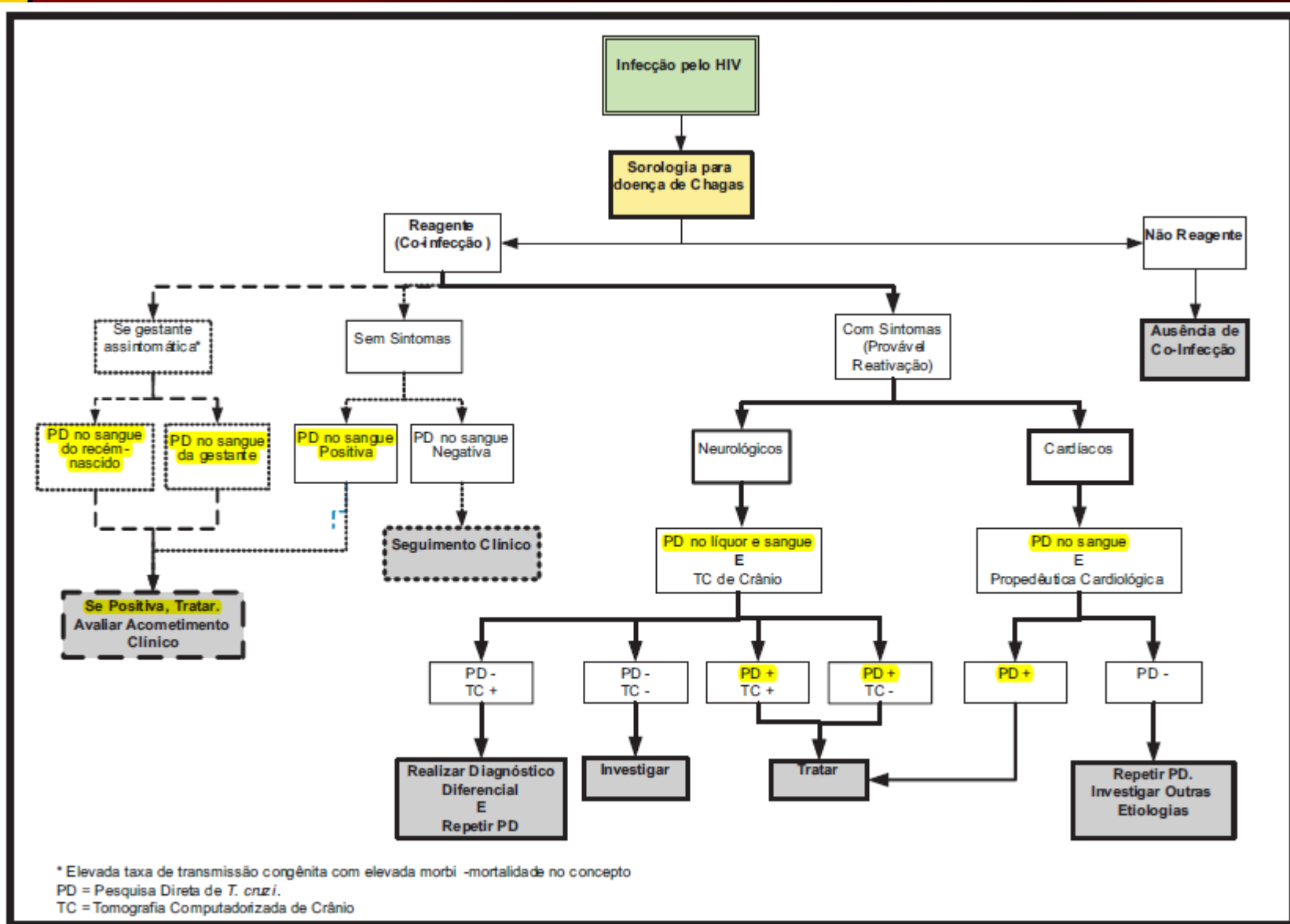
11.960 [5.460-16,900] pessoas
com coinfecção *T. cruzi*-HIV no
Brazil



RELATÓRIO TÉCNICO/TECHNICAL REPORT

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(4):392-415, jul-ago, 2006

**Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento
da co-infecção *Trypanosoma cruzi* - vírus da imunodeficiência
humana***



Fluxograma para sistematização das condutas e recomendação de tratamento etiológico em pacientes HIV positivos com história epidemiológica compatível com infecção por Trypanosoma cruzi.



**Rede Brasileira de Atenção e Estudos na Co-infecção
Trypanosoma cruzi/HIV e em outras condições de imunossupressão**

Brazilian Network of Attention and Studies on *Trypanosoma cruzi*/HIV
Co-infection and others immunossuppression conditions



Review Article/Artigo de Revisão

Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980 - 2010)

Coinfecção *Trypanosoma cruzi*/HIV: revisão sistemática (1980 - 2010)

Eros Antonio de Almeida¹, Alberto Novaes Ramos Júnior², Dalmo Correia³ and Maria Aparecida Shikanai-Yasuda⁴

TABLE 1 - Number of cases, age and gender of individuals with the co-infection *T. cruzi*/HIV and distribution by country in the period from 1980 to 2010.

Country	Cases		Age (years)	Gender	Cases	
	n	%			n	%
Brazil	222	76.2	minimum 19	male	126	66.3
Argentina	56	19.2		female	64	33.7
USA	5	1.7	maximum 66	not informed	101	34.7
Chile	5	1.7				
Spain	3	1.0	average 37.3			
Total	291		115 (39.5%)		190	65.3

HIV: human immunodeficiency virus; USA: United States of America.



EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA DA COINFECÇÃO

Trypanosoma cruzi
e vírus da imunodeficiência adquirida

Eros Antonio de Almeida
(organizador)

EDITORA
UNICAMP

FEVEREIRO DE 2015

15 EXPERIÊNCIA BRASILEIRA SOBRE A COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV EM CENTROS DE REFERÊNCIA.....	275
1. Instituto Evandro Chagas – Pará.....	275
2. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fundação Oswaldo Cruz	279
3. Universidade Estadual de Campinas	285
4. Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto	291
5. Universidade de São Paulo.....	298
6. Universidade Federal de Minas Gerais	308
7. Serviço Público em Saúde – Rio Grande do Sul.....	310



REVIEW



Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas

José A. Pérez-Molina

Curr Opin Infect Dis Volume 27 • Number 00 • Month 2014

EXPERT
REVIEWS

An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients

Expert Rev. Anti infect. Ther. Early online, 1–17 (2014)

Angela Martinez-Perez,
Francesca F Norman,
Begoña Monge-Maillo,
Jose-Antonio
Perez-Molina and
Rogelio Lopez-Velez*



CONITEC Conselho Nacional de
Integração de
Tecnologias no SUS

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Manejo da infecção
pelo HIV em adultos

Junho/2017



protocolo

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**

9	COMORBIDADES INFECCIOSAS RELACIONADAS AO HIV	162
9.1	TUBERCULOSE – HIV	162
9.2	VÍRUS DA HEPATITE C E HIV	177
9.3	VÍRUS DA HEPATITE B E HIV	182
9.4	SÍFILIS E HIV	185
9.5	DOENÇA DE CHAGAS E HIV	191
9.6	HANSENÍASE E HIV	196
9.7	HTLV 1/2 E HIV	201
9.8	LEISHMANIOSES E HIV	202
9.9	PARACOCCIDIOIDOMICOSE E HIV	206
9.10	ZIKA VÍRUS E PVHIV	210



Recomenda-se que toda pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deva ser avaliada por testes sorológicos

A reativação foi descrita na maioria dos casos no sistema nervoso central, seguido pelo coração, e caracterizada clinicamente por sinais de doença aguda, sendo a febre

9.5.4 TRATAMENTO ESPECÍFICO DA REATIVAÇÃO

Evidência de reativação parasitária deve ser abordada com **internação hospitalar e instituição de tratamento específico**, seguindo os esquemas apresentados no quadro abaixo.

Fármaco	Dose	Esquema	Duração
Benzonidazol, comprimidos de 100mg, adultos	5 a 7mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12/horas	60-90 dias
Benzonidazol, formulação	7 a 10mg/kg/dia	8/8 horas ou	60-90 dias



María-Jesús Pinazo Delgado
Joaquim Gascón

Chagas Disease

A Neglected Tropical Disease

© Springer Nature Switzerland AG 2020
M.-J. Pinazo Delgado, J. Gascón (eds.), *Chagas Disease*,
https://doi.org/10.1007/978-3-030-44054-1_1

 Springer

**Chagas Disease: A Parasitic Infection in an Immunosuppressed
Host** 213

Maria Aparecida Shikanai-Yasuda, Eros Antonio de Almeida,
Manuel Carlos López, and María-Jesús Pinazo Delgado



CONCLUSÕES

A freqüência desta reativação não é totalmente conhecida

Percentual de reativação, em seguimento prolongado, foi em torno de 20%

A reativação tem sido traduzida na maioria dos casos por meningoencefalite



Grande parte dos pacientes infectados pelo HIV com reativação da doença de Chagas evoluiu para óbito antes mesmo do diagnóstico etiológico ou durante o tratamento específico para a tripanossomíase

A grande maioria dos pacientes tratados precocemente apresenta boa resposta

A letalidade cai para aproximadamente 20% nos pacientes que completaram mais de 30 dias de tratamento específico



Em pacientes sem reativação clínica documentada, porém com parasitemia elevada, ou seja, **REATIVAÇÃO PARASITOLÓGICA SUB CLÍNICA**, pode ser considerado o tratamento específico



Tratamento com benzonidazol

adultos: 5 a 7 mg/kg/dia

crianças: 7 a 10 mg/kg/dia

Por um período de no mínimo 60 dias

Nos casos de intolerância ao Benzonidazol ou Nifurtimox os derivados triazólicos podem ser utilizados com o intuito de reduzir a parasitemia. (Posaconazol**)**



O exame direto, as hemoculturas e o xenodiagnóstico tornam-se negativos nas primeiras duas semanas do tratamento, demonstrando o desaparecimento do parasito do sangue periférico e líquido

Este fato não significa necessariamente que a infecção pelo *T. cruzi* tenha sido definitivamente curada, podendo ocorrer episódios secundários de reativação da doença enquanto os linfócitos T CD4+ forem menores que 200 células/mm³

Profilaxia Secundária

2,5 a 5 mg/kg/dia de benzonidazol três vezes por semana



CASO CLÍNICO DE COINFECÇÃO T. CRUZI / HIV

XENODIAGNÓSTICO nº 126

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dr. José [redacted]

Realizado em 28/10/1987

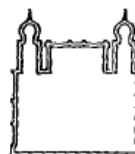
Espécie empregada Domonte *Triatoma infestans* estágio 4º

Número 40 mufos

Data da leitura 28/11/87 → leitura aos 30 dias

28/12/87 → leitura aos 60 dias

Resultado Positivo aos 30 dias (2 borboeiros positivos)
————//————



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Departamento de Medicina Tropical
Laboratório de triatomíneos
Av. Brasil, 4365 - Caixa Postal 926 - Rio de Janeiro - 20000
Tel.: 280-3740 e 280-8787 R. 232/313

XENODIAGNÓSTICO nº 183

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dona [redacted] (Hospital Evandro Chagas)

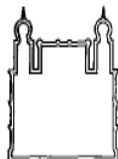
Realizado em 02/01/1989

Espécie empregada *Panstrongylus megistus* estágio 4º

Número 40 mufos

Data da leitura 17/02/1989

Resultado Positivo aos 45 dias (apenas 1 borboeiro positivo)



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
 Departamento de Medicina Tropical
 Laboratório de triatomíneos
 Av. Brasil, 4365 - Caixa Postal 926 - Rio de Janeiro - 20000
 Tel.: 280-3740 e 280-8787 R. 232/313

XENODIAGNÓSTICO nº 271/R

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dra. [redacted] (Hospital Evandro Chagas)

Realizado em 14/12/1990

Espécie empregada *Panstrongylus megistus* e *Triatoma infestans* estádio 4º

Número 40 insetos (20 de cada espécie)

Data da leitura 28/01/1991

Resultado Positivo aos 45 dias (11 borriões positivos)



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
 Departamento de Medicina Tropical
 Laboratório de triatomíneos
 Av. Brasil, 4365 - Caixa Postal 926 - Rio de Janeiro - 20000
 Tel.: 280-3740 e 280-8787 R. 232/313

XENODIAGNÓSTICO nº 289/R

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dr. Alexandre

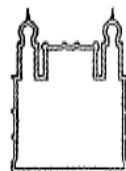
Realizado em 05/03/91

Espécie empregada *Panstrongylus megistus* e *Triatoma infestans* estádio 4º

Número 40 insetos (20 de cada espécie)

Data da leitura 25/03/1991 -> leitura aos 20 dias
19/04/1991 -> leitura aos 45 dias

Resultado Negativo aos 20 e 45 dias
" "



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
 Departamento de Medicina Tropical
 Laboratório de triatomíneos
 Av. Brasil, 4365 - Caixa Postal 926 - Rio de Janeiro - 20000
 Tel.: 280-3740 e 280-8787 R. 232/313

XENODIAGNÓSTICO nº 302/R

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dr. Olympio [redacted] (Hospital Evandro Chagas)

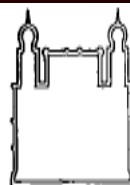
Realizado em 17/04/1991

Espécie empregada *Pentatomus mixolus* e *Triatoma infestans* estágio 4º

Número 40 miríops (20 de cada espécie)

Data da leitura 31/08/1991

Resultado Positivo aos 45 dias (18 borboeiros positivos)



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
 Departamento de Medicina Tropical
 Laboratório de triatomíneos
 Av. Brasil, 4365 - Caixa Postal 926 - Rio de Janeiro - 20000
 Tel.: 280-3740 e 280-8787 R. 232/313

XENODIAGNÓSTICO nº 315/R

Paciente [redacted] de [redacted]

Solicitado por Dr. Olympio (Hospital Evandro Chagas)

Realizado em 06/09/1991

Espécie empregada *Pentatomus mixolus* e *Triatoma infestans* estágio 4º

Número 40 miríops (20 de cada espécie)

Data da leitura 21/10/1991

Resultado Negativo aos 45 dias



Clinical profile and mortality in patients with *T. cruzi*/HIV co-infection from the 1 multicentre data base of the “*Network for Healthcare and Study of Trypanosoma 2 cruzi/HIV co-infection and other immunosuppression conditions*”

(Trabalho submetido à Plos Neglected Diseases)



Objective:

- This study aimed to analyze the clinical characteristics and the mortality rates of T. cruzi-HIV co-infection

Methods:

- This is a cross-sectional retrospective study including patients with CD and HIV
- 13 Centers: Brazil (9), Spain (2), Argentina (1) e Chile (1). Between 2007 a 2017



Results:

- Of the 241 patients with coinfection, 47.5% with CD4+ T cells number <200.
- Sixty (60) cases of Chagas Disease Reactivation (CDR) were included.
- Lower CD4+ cells numbers at co-infection diagnosis was associated with reactivation.
- Additionally, CD4+ cells numbers was lower in meningoencephalitis than in myocarditis and milder forms.



Conclusion:

- This study showed novel features and confirmed the role of CD4+ cells in the morbidity and mortality of T. cruzi-HIV coinfection.
- Since lethality was high in meningoencephalitis and 100% of these untreated patients died shortly after diagnosis.
- Early diagnosis and immediate antiparasitic treatment are essentials in the CDR management.



OBRIGADO

