

Neurochagas: atualização clínica

Neurochagas: clinical update

Maria Alexandra de Carvalho Meireles¹, Randyston Brenno Feitosa¹, Douglas Schettini Andrade¹,
Leonardo Almeida Oliveira¹, Humberto Jander de Souza¹, Leonardo Brandão²

RESUMO

A doença de Chagas ainda é uma doença tropical muito prevalente no Brasil. Pode apresentar duas fases (aguda e crônica) e exibe grandes repercussões, sobretudo as que envolvem o sistema nervoso periférico e/ou central. Com o aumento do número de pessoas vivendo em estado (transitório ou permanente) de imunossupressão, os casos de manifestações neurológicas por neurochagas aumentaram, e este tornou-se um importante diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas. Este artigo teve como objetivo revisar os principais aspectos clínicos e terapêuticos da doença de Chagas no sistema nervoso central.

Descritores: Doença de Chagas; Sistema nervoso central; Imunossupressão

ABSTRACT

Chagas disease is still a very prevalent tropical disease in Brazil. It can have two phases - acute and chronic - and shows major repercussions, especially those involving the peripheral and/or central nervous system. With the increase in the number of people living in the (transient or permanent) state of immunosuppression the cases of neurological manifestations of Chagas disease increased and this became an important differential diagnosis with other opportunistic diseases. This article aimed to review the main clinical and therapeutic aspects of central nervous system Chagas disease.

Keywords: Chagas Disease; Central nervous system; Immunosuppression

INTRODUÇÃO

Já bem estabelecida na América Latina, a doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é um desafio para os profissionais da área da saúde. A complexa interação do protozoário com o sistema imune do hospedeiro humano desencadeia duas fases distintas de evolução: a aguda e a crônica. Nesses dois momentos, diversas manifestações sistêmicas podem ser descritas, como as neurológicas.¹

De fato, os danos neurológicos provocados por *Trypanosoma cruzi* merecem destaque. Desde meningoencefalites até síndromes neoplasias-like, os sinais e sintomas são variados e podem dificultar o diagnóstico, sobretudo pelas diversas possibilidades de diagnósticos diferenciais, quando considerados os pacien-

tes imunodeprimidos, como os portadores de HIV, por exemplo. Apesar de não se tratar de quadros comuns, a mortalidade relacionada a esses eventos é muito alta, exigindo apropriada compreensão fisiopatológica e instituição de terapêutica adequada de início precoce após o diagnóstico.

A fase aguda é caracterizada por sintomatologia mais branda, podendo ser assintomática ou cursar com febre, queda do estado geral, esplenomegalia e edema na ferida de inoculação, que são os mais comuns nesse período. Por vezes, em um menor número de doentes, ocorrem miocardite grave e meningoencefalite já nessa fase. Já na fase crônica, são mais comumente relatados acometimentos cardíacos e do trato gastrointestinal como megaesôfago e megacólon, entre outros. Além disso,

¹ Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil.

² Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil.

Data de submissão: 17/12/2019. **Data de aceite:** 26/01/2020.

Autor correspondente: Maria Alexandra de Carvalho Meireles. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga – Avenida Nossa Senhora das Graças, 38, apto. 102 – Guarapiranga – CEP: 35430-214 – Ponte Nova, MG, Brasil – Telefone: (32) 98426-8796 – E-mail: marimeirelles27@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhum. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: MACM, RBF, DSA, HJS, LAO e LB.

Coleta, análise e interpretação de dados: MACM e RBF

Redação e revisão crítica do manuscrito: MACM.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: LB.

injúrias neurológicas, apesar de apresentarem menor incidência, também são descritas, sendo as mais graves ocorridas no sistema nervoso central (SNC), como meningoencefalite e abscesso cerebral.²

Os pacientes portadores de imunossupressão podem apresentar reativação da doença com características semelhantes às da fase aguda. Para aqueles que tinham sido previamente infectados e não receberam o tratamento adequado, essas manifestações são adicionadas aos danos crônicos causados pela presença do parasita no organismo e, eventualmente, no tecido cerebral.¹

A prevalência da doença de Chagas merece especial atenção nos diversos níveis de assistência à saúde, especialmente diante de casos em que há o acometimento do sistema nervoso central, os quais são graves e possuem alta morbidade e mortalidade. A abordagem multidisciplinar do paciente deve ser realizada o mais precocemente possível, com vistas a diminuir os danos sistêmicos e prevenir sequelas.

Nos pacientes imunossuprimidos, as manifestações da tripanossomíase podem ser confundidas com outras infecções, e o atraso do diagnóstico e do tratamento pode piorar o quadro clínico do paciente. A suspeição diagnóstica é essencial. Este artigo tem como objetivo revisar os principais consensos sobre o assunto disponíveis na literatura e reunir os aspectos mais importantes já estudados no acometimento do sistema nervoso central pela doença de Chagas em pacientes imunocomprometidos, com ênfase maior naqueles coinfectados pelo HIV.

DESENVOLVIMENTO

A doença de Chagas é uma entidade clínica infecciosa causada pelo *T. cruzi*, um protozoário flagelado da família Trypanosomatidae. Bem estabelecida na América Latina, pode ser considerada uma moléstia tropical com duas fases distintas: uma aguda e a outra com repercussões que se desenvolvem ao longo dos anos, adquirindo características de cronicidade.

A tripanossomíase americana, nomenclatura que a doença de Chagas pode receber em alguns lugares, pode ser adquirida por meio da ingestão de alimentos contaminados com o vetor infectado, transfusões sanguíneas ou de órgãos sólidos, transmissão congênita e por via sexual (que é possível na fase aguda na doença).³

O vetor da doença de Chagas no Brasil é o triatômico, popularmente conhecido como barbeiro. A transmissão ocorre por meio do depósito de fezes que o inseto deixa sobre a pele do ser humano no momento da picada. A coceira provocada pelas fezes facilita a entrada do protozoário no organismo e a consequente infecção. Atualmente, a principal forma de transmissão da enfer-

midade no país é a ingestão de alimentos contendo fezes de barbeiros contaminados (principalmente açaí e caldo de cana).³

Uma vez ocorrida a infecção, sem tratamento adequado, o *T. cruzi* permanece no organismo humano por toda a vida, mesmo sem causar manifestações clínicas. Alguns estudos sugerem que a veia suprarrenal possa ser um dos reservatórios do protozoário, fato que tem papel importante nos casos de reativação.^{1,4}

Dentre as várias possibilidades de manifestações sistêmicas, as neurológicas têm ganhado destaque nos últimos anos e vêm sendo alvo de estudos devido à sua relação com os estados de imunossupressão. O número de pacientes imunocomprometidos vem aumentando ao longo do tempo e essa debilidade do sistema imunológico humano pode ser causada por várias situações, como doenças hematológicas, neoplasias, uso de drogas imunossupressoras, transplantes de órgãos sólidos e infecção pelo vírus do HIV.⁵

Apesar de o diagnóstico de neurochagas ser mais frequente em pacientes com algum tipo de imunossupressão, é descrito na literatura caso de meningoencefalite por *T. cruzi* em paciente sem debilidade imunológica conhecida.⁶

A infestação do tecido cerebral pelo protozoário pode acontecer de duas maneiras distintas: a penetração do tripanossoma no eixo encefalomedular e os acidentes embólicos na cardiopatia crônica, ou seja, qualquer meio que possibilite a invasão desse parasita ao sistema nervoso central.^{7,8}

Bem estabelecida na literatura, a relação entre o *T. cruzi* e o HIV é conhecida desde a década de 1980, tendo sido incorporada à lista de doenças oportunistas relacionada ao vírus da imunodeficiência humana em 2004.⁶ Vale ressaltar que a infecção pelo HIV agrava o quadro de infestação pelo protozoário, e a doença de Chagas, por sua vez, piora o quadro de imunossupressão do paciente. Isso tudo devido à destruição das células T de defesa, que seriam as responsáveis pela resposta imune do organismo ao parasita.¹

Nas situações de pacientes portadores do HIV, pode acontecer a reativação da doença de Chagas em formas mais graves, quando comparadas aos pacientes imunocompetentes. A reativação é entendida como um aumento dos níveis sanguíneos de parasitas circulantes (semelhante aos encontrados nos pacientes com doença aguda), devido à incapacidade de o organismo controlar a infecção.⁹

A fisiopatologia da doença no sistema nervoso central é complexa e envolve uma série de processos. Um deles é a denervação autonômica que, comumente, acontece na fase aguda da doença e atua de maneira relevante nas repercussões da fase crônica.¹

Um padrão anatomopatológico encontrado é a meningoencefalite focal, na qual é possível detectar a presença do *T. cruzi* em macrófagos, células da glia e infrequentemente nos neurônios.¹ Em áreas pseudotumorais, são encontrados focos hemorrágicos de tamanhos variáveis e necrose focal, que são descritos tanto nos hemisférios cerebrais quanto no tronco cerebral/cerebelo – embora essas duas últimas localizações sejam mais raras. O volume e o peso cerebral aumentam ocorrendo o alargamento dos giros concomitantemente ao estreitamento dos sulcos.^{1,7} A doença tende a predominar mais nas áreas de substância branca, embora possa acometer também as de substância cinzenta.⁷

Além disso, microscopicamente, ocorre processo inflamatório, com exsudato composto entre outras células por macrófagos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Outros achados possíveis são os nódulos microgliais, a gliose astrocítica multifocal e os macrófagos livres no interstício.¹⁰

Destaca-se ainda que o paciente portador do HIV pode apresentar outros achados morfológicos ao estudo anatomopatológico devido a alterações próprias da imunossupressão e à possibilidade de infecção por outros agentes oportunistas, que não *T. cruzi*.⁷

As manifestações clínicas, nos pacientes imunodeprimidos, são semelhantes às da fase aguda da doença, podendo estar presentes febre elevada, linfadenomegalias, erupções cutâneas, vômitos, miocardite, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana e meningoencefalite aguda difusa.⁷ Défices focais, perda progressiva de consciência, cefaleia e convulsões também podem ocorrer. Os distúrbios do sensorio podem evoluir para coma, e a imunodeficiência parece favorecer o aparecimento dessas manifestações graves.^{1,6}

Metade dos pacientes pode apresentar abscessos cerebrais aos exames de neuroimagem, e quase a totalidade deles apresentará alterações.⁶ Podem ser encontradas ainda lesões cerebrais expansivas denominadas neoplasias-like, fazendo importante diagnóstico diferencial com a infecção cerebral pelo *Toxoplasma gondii*.¹

O tratamento adequado e precoce é a principal forma de assistência a esses pacientes, tendo em vista que a meningoencefalite e os abscessos cerebrais por reativação apresentam alta taxa de mortalidade.

O Consenso Brasileiro em Doença de Chagas recomenda, para pacientes coinfectados pelo HIV, a instituição de terapêutica antiparasitária e o monitoramento quantitativo dos níveis do parasita no sangue, nos casos em que há reativação com síndrome clínica, exame parasitológico positivo no sangue/liquor ou lesão característica em tecidos.³

Há indicação de tratamento para os pacientes que possuem a doença de Chagas (altos níveis do parasita, com mais de 20% das ninfas positivas, no exame parasitológico indireto, PCR quantitativo ou parasitemia contínua) e não foram tratados previamente, mesmo sem reativação clínica da doença, devendo-se atentar apenas para o risco de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica.^{3,9}

A profilaxia secundária pode ser realizada em pacientes com níveis de CD4 < 200/mm³ que tiveram reativação da doença e alcançaram remissão clínica e parasitológica, caso haja necessidade.³

A droga de escolha para o tratamento da neurochagas é o Benznidazol (Rochagan® e Rodanil®), que é um fármaco específico para essa doença. A posologia indicada pelo fabricante varia de 5 a 7mg/kg, divididos em duas tomadas por dia. A duração do tratamento medicamentoso pode variar de 2 a 3 meses, a depender da situação clínica do paciente. A dose máxima de Benznidazol permitida por dia atualmente é de 300mg.⁹

A droga de escolha para o tratamento da neurochagas é o Benznidazol (Rochagan® e Rodanil®), que é um fármaco específico para essa doença. A posologia indicada pelo fabricante varia de 5 a 7mg/kg, divididos em duas tomadas por dia. A duração do tratamento medicamentoso pode variar de 2 a 3 meses, a depender da situação clínica do paciente. A dose máxima de Benznidazol permitida por dia atualmente é de 300mg.⁹

DISCUSSÃO

Após sistemática revisão de literatura, pode-se observar que, em paralelo ao aumento do número de pacientes em estado de imunossupressão ao longo dos anos, os casos de reativação da doença de Chagas aumentaram, principalmente os relacionados à coinfeção com o HIV.³

Outro ponto importante analisado durante a revisão trata-se do tratamento. O Benznidazol continua sendo a droga de escolha no país, tanto para neurochagas quanto para as outras formas e manifestações da doença.^{3,9} Discussões têm^{1,3,5,6,9} sido realizadas quanto aos benefícios da instituição da terapêutica em pacientes na fase crônica da doença, com ou sem imunossupressão. Até o momento, de acordo com estudo brasileiro,¹¹ parece haver vantagens no uso da droga fora do período agudo da parasitose.

A dose máxima da droga permitida por dia foi estabelecida em vários países da América Latina. No Brasil, é de 300mg.⁹

O protocolo clínico⁹ de tratamento para a doença de Chagas publicado em 2019 traz considerações importantes sobre situações especiais no paciente coinfectado pelo HIV e indica a instituição da terapêutica nos casos de reativação da doença e de ausência de reativação, mas presença de parasitemia.

O estabelecimento da profilaxia secundária ainda exige alguns estudos, uma vez que a reincidência da doença nos pacientes em uso de terapia antiviral de alta potência (HAART) é rara.^{3,9} No entanto, ela pode ser prescrita nos casos em que o profissional julgar necessário, como nos pacientes que tiveram reativação da doença, atingiram cura clínica e parasitológica e apresentaram posteriormente queda dos níveis de CD4 inferiores a 200 células/mm³.

CONCLUSÃO

A doença de Chagas é uma enfermidade tropical que atinge cerca de 5,7 milhões de pessoas na América Latina e pode prejudicar a qualidade de vida das pessoas infectadas, gerando elevada morbimortalidade, além de gastos para o sistema público de saúde. Nos pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles que possuem HIV, essa mortalidade é ainda mais elevada, e as manifestações, por sua vez, tendem a ser mais graves. A neurochagas entra na lista de doenças oportunistas relacionadas ao HIV e tem diagnóstico diferencial com uma série de outras infecções oportunistas na neuroaids. Conhecer os principais achados clínicos, bem como o tratamento adequado para essa doença, é papel do médico, e a suspeição em tempo hábil pode ajudar a mudar o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Toledo-Monte Verde D, Moraes-Martins G, Majeski-Colombo M, Messeder JC, et al. Neuroinfecção humana por *Trypanosoma cruzi*. *Rev Neurocienc* [Internet]. 2008 [citado 2020 Dez 9] 16/4:310-5. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2008/RN%2016%2004/Pages%20from%20neuro-16.4-web%5B11%5D.pdf>
2. Córdova E, Maiolo E, Orduña T. Neurological manifestations of Chagas' disease. *Neurological Research*. 2010;32(3):238-44. doi: <https://doi.org/10.1179/016164110X12644252260637>
3. Dias JC, Ramos Júnior AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2016 [citado 2020 Dez 9];25(núm. esp.):7-86. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v25nspe/2237-9622-ress-25-esp-00007.pdf>
4. Pittella JE, Meneguette C, Barbosa AJ. Histopathological and immunohistochemical study of the brain and heart in the chronic cardiac form of Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51(1):8-15. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1993000100002>
5. Dias JC, Coura Júnior org. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.
6. FERNANDES HJ, BARBOSA LO, MACHADO TS, CAMPOS JP, MOURA AS, et al. Meningoencephalitis caused by reactivation of Chagas disease in patient without known immunosuppression. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;8:96(2):292-4. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0225>
7. Forjaz SV. Aspectos neurológicos da Doença de Chagas: Sistema Nervoso Central. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) [Internet]. 1967 [citado 2020 Dez 9];23(3). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v25n3/02.pdf>
8. Gallo P, Fabião Neto OM, Suarez JM, Borba RP. Acute central nervous system infection by *Trypanosoma cruzi* and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr*. 1992;50(3):375-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1992000300019>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença de Chagas [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2020 Dez 9]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDDT_Doenca_de_Chagas.pdf
10. Rocha A, Menezes AC, Silva AM, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MK, et al. Pathology of patients with chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Amer Soc Trop Med & Hygiene* [Internet]. 1994 [cited 2020 Dez 9];50:261-8. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/59141>
11. Ferreira AM, Sabino EC, Moreira HF, Cardoso CS, Ribeiro AL, Ramos BC, et al. Avaliação do conhecimento acerca do manejo clínico de portadores da doença de Chagas em região endêmica no Brasil. *Rev APS*. 2018;21(3):345-54. doi: <https://doi.org/10.34019/1809-8363.2018.v21.16230>