

Epidemiologia e clínica da coinfeção
Trypanosoma cruzi e vírus da imunodeficiência adquirida



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Reitor
JOSÉ TADEU JORGE

Coordenador Geral da Universidade
ALVARO PENTEADO CRÓSTA



Conselho Editorial

Presidente

EDUARDO GUIMARÃES

ELINTON ADAMI CHAIM – ESDRAS RODRIGUES SILVA
GUITA GRIN DEBERT – JULIO CESAR HADLER NETO
LUIZ FRANCISCO DIAS – MARCO AURÉLIO CREMASCO
RICARDO ANTUNES – SEDI HIRANO

UNICAMP ANO 50

Comissão Editorial

ITALA M. LOFFREDO D'OTTAVIANO
EDUARDO GUIMARÃES

Eros Antonio de Almeida
(org.)

EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA
DA COINFECÇÃO *TRYPANOSOMA*
CRUZI E VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Grafia atualizada segundo o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990. Em vigor no Brasil a partir de 2009.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP
DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
Bibliotecário: Helena Joana Flipsen – CRB-8ª / 5283

Ep43 Epidemiologia e clínica da coinfeção *Trypanosoma cruzi* e vírus da imunodeficiência adquirida / organizador: Eros Antonio de Almeida. – Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2015.

1. *Trypanosoma cruzi*. 2. Chagas, Doença de. 3. AIDS (Doença). 4. HIV (Vírus). 5. Imunossupressão. I. Almeida, Eros Antonio de, 1951-

CDD 616.9363

616.079

616.96079

ISBN 978-85-268-1279-6

Índices para catálogo sistemático:

1. <i>Trypanosoma cruzi</i>	616.9363
2. Chagas, Doença de	616.9363
3. AIDS (Doença)	616.079
4. HIV (Vírus)	616.079
5. Imunossupressão	616.96079

Copyright © by Eros Antonio de Almeida
Copyright © 2015 by Editora da Unicamp

Direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19.2.1998.
É proibida a reprodução total ou parcial sem autorização,
por escrito, dos detentores dos direitos.

Printed in Brazil.
Foi feito o depósito legal.

Direitos reservados à

Editora da Unicamp
Rua Caio Graco Prado, 50 – Campus Unicamp
CEP 13083-892 – Campinas – SP – Brasil
Tel./Fax: (19) 3521-7718/7728
www.editora.unicamp.br – vendas@editora.unicamp.br

Esta obra é dedicada ao professor Sílvio dos Santos Carvalhal, *in memoriam*, que dedicou toda a sua vida acadêmica ao estudo da doença de Chagas. O entusiasmo com que abordava essa doença influenciou gerações de pesquisadores pelas Universidades onde passou, no sentido de buscar entendimento sobre os vários aspectos envolvidos em sua complexa patogênese.

AGRADECIMENTOS

Aos membros da Rede Brasileira de Atenção e Estudos em Coinfecção *T. cruzi*/HIV e outras condições de imunossupressão, pela ampla aceitação da ideia de condensar o conhecimento sobre a coinfecção em forma de livro. E também pela ajuda na identificação e na distribuição dos colaboradores nos vários aspectos dessa entidade mórbida. O apoio foi sempre total e irrestrito, desde a proposta da confecção do livro até a compilação dos manuscritos.

Agradecimentos ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (Faepex), da Universidade Estadual de Campinas, pelo auxílio outorgado para a confecção do livro.

SUMÁRIO

PREFÁCIO – <i>Carlos Henrique Nery Costa</i>	13
APRESENTAÇÃO	17
SIGLAS	19
1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS <i>João Carlos Pinto Dias e José Rodrigues Coura</i>	21
2 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR HIV E DA AIDS <i>Alberto Novaes Ramos Júnior, Luiza Harunari Matida, Eliana Amorim de Souza e Jörg Heukelbach</i>	53
3 COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV/AIDS: REVISÃO DA LITERATURA <i>Eros Antonio de Almeida, Alberto Novaes Ramos Jr., Dalmo Correia Filho e Maria Aparecida Shikanai Yasuda</i>	73
4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS NA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV <i>Christina Terra Gallafrio Novaes e Maria Aparecida Shikanai Yasuda</i>	99
5 APRESENTAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV <i>Marcelo Simão Ferreira, Aécio Sebastião Borges e Ademir Rocha (in memoriam)</i>	109

6	REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA COINFECCIÓN <i>T. CRUZI</i> /HIV: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL <i>Marcelo Corti, María Florencia Villafaña e Omar J. Palmieri</i>	117
7	A REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS NA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV: CORAÇÃO <i>Rosália Morais Torres</i>	131
8	LA REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA COINFECCIÓN <i>T. CRUZI</i> /HIV: OTRAS REGIONES DEL ORGANISMO QUE NO EL SISTEMA NERVIOSO Y CORAZÓN <i>Jorge Néstor Velásquez e Silvana Carnevale</i>	143
9	TRANSMISSÃO VERTICAL DA DOENÇA DE CHAGAS NA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV <i>Eros Antonio de Almeida, Eliane Dias Gontijo, Helaine Milanez e Eliane Amaral</i>	159
10	CARACTERIZAÇÃO DO PARASITO <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> E O PARASITISMO NA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV <i>Eliane Lages Silva e Luis Eduardo Ramirez</i>	189
11	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS NA COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV <i>Alejandro Luquetti Ostermayer e Marcelo Simão Ferreira</i>	205
12	A COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> /HIV EM REGIÕES NÃO ENDÊMICAS PARA A DOENÇA DE CHAGAS <i>Valentina Balasso Eros Antonio de Almeida, Israel Molina Romero, Magda Campins Martí, Fernando Salvador Vélez, Marco Antônio de Ávila Vitória e Pedro Albajar Viñas</i>	215
13	REDE BRASILEIRA DE ATENÇÃO E ESTUDOS EM COINFECÇÃO <i>T. CRUZI</i> / HIV E OUTRAS CONDIÇÕES DE IMUNOSSUPRESSÃO: CONSTITUIÇÃO, DESAFIOS E PERSPECTIVAS PARA UMA RESPOSTA INTEGRADA <i>Alberto Novaes Ramos Júnior, Alejandro Marcel Hasslocher Moreno, Dalmo Correia Filho, Eros Antonio de Almeida e Maria Aparecida Shikanai Yasuda</i>	237

14	LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y OTRAS FORMAS DE INMUNOSUPRESIÓN	
	<i>María Jesús Pinazo e Joaquim Gascón Brustenga</i>	251
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
	AUTORES	315

PREFÁCIO

Carlos Henrique Nery Costa

O *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) é transmitido há milhões de anos entre muitas espécies de mamíferos, muito antes de o *Homo sapiens* passar a existir. A infecção ocorre seja através dos triatomíneos vetores, seja por contato direto entre animais. A possibilidade de contato com humanos só ocorreu após a ocupação das Américas, há menos de 50 mil anos, talvez entre 10 mil e 30 mil anos, a qual se completou, de norte a sul, em cerca de mil anos. Finalmente, o contato se deu quando começou a domesticação de animais, a construção de habitações e o advento da agricultura, o que ocorreu há aproximadamente seis mil anos. Assim, a doença de Chagas era uma enzootia enraizada nas Américas que se tornou uma zoonose há milhares de anos, sendo transmitida entre seres humanos, mas continuamente, a partir de reservatórios silvestres. Essas características fazem com que seja praticamente impossível sua erradicação, uma vez que os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais, embora seu controle seja facilmente alcançado quando existem recursos e vontade política.

Separados do *T. cruzi* pelo oceano Atlântico, no coração da África, os vírus da imunodeficiência dos símios (SIVs) evoluíram desde tempos imemoriais. Ao longo do tempo, os SIVs passaram a ser transmitidos para chimpanzés e gorilas, estes predadores de macacos menores. Em algum momento da história evolutiva, algumas variantes de SIVs sofreram novas recombinações gênicas, uma delas tendo se transformado no vírus da imunodeficiência humana (HIV). Não está claro se um SIV se transformou em HIV ainda entre os símios, ou se foi transmitido para os seres humanos e apenas nestes se recombinau para se transformar no HIV. No início do século XX, provavelmente em torno da década de 1920, passou então a ser encontrado em seres humanos, adquirido pelo

hábito carnívoro – no caso, pela ingestão de carne de chimpanzés, especificamente da subespécie *Pan troglodytes troglodytes*. O mundo não seria o mesmo a partir de então.

Assim, tal qual o *T. cruzi*, o HIV era uma enzootia que se tornou uma antroponose letal, embora muito mais recentemente, com menos de um século de transmissão para os seres humanos e, ainda mais recentemente, transmitida de forma epidêmica. Embora o hábito de ingerir carne de macacos continue existindo, a transmissão zoonótica do HIV provavelmente é rara. Enquanto os SIVs são poucos, ou não patogênicos para algumas espécies de símios, o HIV, mais que o *T. cruzi*, é letal. Assim, enquanto o *T. cruzi* é um parasito estabelecido há milênios, com uma relação parasito-hospedeira relativamente estabilizada, o HIV é recente, em plena evolução em seres humanos, com uma capacidade notável de evadir-se das defesas do organismo, das medicações e de vacinas experimentais. Essas diferenças em tempo de evolução entre os humanos provavelmente estão relacionadas com a progressão da doença, pois apenas cerca de metade dos pacientes com doença de Chagas, após décadas, manifesta a doença clinicamente, ao passo que a vasta maioria dos pacientes com HIV evolui para Aids em menos de dez anos.

O *T. cruzi* era essencialmente um patógeno rural, acometendo indivíduos que viviam em habitações precárias, as quais possibilitavam a colonização de triatomíneos; assim, habitualmente, estava longe dos grandes centros urbanos. Contudo, diante da grande diáspora rural da América Latina ocorrida em meados do século XX, que foi agravada nos anos 1970 e 1980 pelas imposições das instituições financeiras internacionais em favor do livre mercado, e diante das limitações peculiares da agricultura de subsistência, os portadores da doença de Chagas mudaram-se para as cidades. Ao doarem ou venderem o sangue, muitos como estratégia de sobrevivência, acabaram propiciando a transmissão do *T. cruzi* também no meio urbano.

Algumas décadas depois da América Latina, a África teve sua diáspora rural. O HIV, até então relativamente limitado ao sudeste da República dos Camarões, onde emergiu, teve seu epicentro em Kinshasa, de onde se dispersou para as nações ao sul do Saara, por rodovias que cortavam o continente de norte a sul e de leste a oeste, chegando às cidades maiores. De lá, uma série de eventos ligados à geopolítica, à guerra fria, às imigrações, à doação de sangue, ao uso de injeções e de drogas, assim como ao turismo sexual, permitiu a mi-

gração do HIV para as grandes cidades do Ocidente, inicialmente dos Estados Unidos e da Europa Ocidental, e depois para todo o mundo. A infecção em humanos passou então a ser reconhecida no *début* explosivo da pandemia atual.

Em 1982 o HIV chegou ao Brasil e às regiões endêmicas em doença de Chagas. Em 1986, na Venezuela, foi publicado o primeiro registro do encontro do *T. cruzi* com o HIV em indivíduos sorologicamente reagentes para as duas infecções. Finalmente, em 1988, em São Paulo, a mais cosmopolita das cidades brasileiras, foram descritas as primeiras manifestações clínicas de pacientes com doença de Chagas reativada pela Aids. Este livro trata dessa história.

A história é muito interessante. A epidemiologia da doença de Chagas é descrita com a devida amplitude e com os *insights* das forças sociais que determinam a transmissão do patógeno, assim como todo o ambiente da epidemiologia do HIV, também com forte impressão do contexto social de sua transmissão. Uma detalhada revisão sistemática reúne os principais conhecimentos sobre o tema. A apresentação anatomopatológica da coinfeção tem correlação com as formas clínicas. Inicialmente estão as manifestações no sistema nervoso central e no coração, os principais alvos, seguidas pela exposição relativa a outros órgãos envolvidos. A complexidade das características genéticas do *T. cruzi* é descrita com detalhes, seguida pelas recomendações para o diagnóstico da coinfeção. É feita significativa contribuição para o reconhecimento da coinfeção em regiões não endêmicas, de grande importância, em virtude da migração de latino-americanos para outros países. A iniciativa pioneira para abordar e lidar com o problema é apresentada, mostrando a importância da reunião dos esforços que deu origem a esta obra. De forma extensiva, também é discutida a exacerbação da doença de Chagas em pacientes com outras condições de imunossupressão. Finalmente, vários centros de referência sobre a coinfeção apresentam suas experiências com o problema.

Este é o primeiro livro sobre um novo evento mórbido que não está para acabar, o qual reúne duas importantes doenças. Embora o início do combate efetivo da doença de Chagas tenha demorado cerca de 30 anos após a demonstração inequívoca da eficiência do uso de inseticida, quando começou teve resultado espetacular, levando à interrupção da transmissão vetorial entre seres humanos no Brasil. Por seu lado, após o início devastador do HIV, o advento de um coquetel de drogas de alta eficiência, aliado ao esforço internacional para a sua distribuição, possibilitou uma redução ou uma estabilização da in-

cidência em várias partes do globo, levando o visionário olhar a um horizonte de um mundo livre do HIV. Seriam magníficas vitórias do gênero humano em relação a ambas as doenças.

Entretanto, muito resta. A doença de Chagas continua a ser ocasionalmente transmitida a seres humanos pela ingestão de alimentos contaminados com triatomíneos infectados, e a colonização das habitações humanas por espécies de triatomíneos peridomésticos continua a ser uma permanente ameaça para o retorno da transmissão vetorial. O HIV e a Aids ainda são profundamente ligados a complexas relações individuais, sociais e econômicas que têm resultado na explosão da epidemia no leste europeu e na China, na persistência e no incremento em populações especiais, como entre homens afrodescendentes que fazem sexo com homens nos Estados Unidos e, no Brasil, no incremento da incidência entre as populações mais pobres, mais iletradas, mais vulneráveis, principalmente das regiões Norte e Nordeste. De fato, muito resta para o futuro. O problema persistirá por muito tempo entre nós, o que indica que a importância prática deste livro perdurará, também, ainda por muitos anos.

APRESENTAÇÃO

O maior número de casos de Aids registrados no Brasil se sobrepôs à região de maior endemicidade da doença de Chagas, ou seja, as regiões Sul e Sudeste, tornando a coinfeção inevitável. Os relatos de casos de coinfeção começaram no Brasil em 1988, com estudo de Spina-França & Livramento descrevendo anormalidades no liquor de indivíduos com Aids e hoje se contabilizam inúmeros casos na literatura médica, a maioria neste país. No entanto, o número de indivíduos coinfectados que se encontra na literatura deve estar subestimado, uma vez que estudos de prevalência demonstram uma cifra de 1,3% de coinfectados, o que dá uma estimativa de, aproximadamente, 10 mil casos apenas no Brasil. A coinfeção assume caráter importantíssimo do ponto de vista clínico, porque a doença de Chagas sofre reagudização em um número expressivo de casos, muitas vezes na forma de meningoencefalite, atingindo alta mortalidade.

Em vista da gravidade da reagudização, da falta de resposta a várias perguntas sobre a coinfeção, mas principalmente por ser o Brasil o país com maior número de casos relatados, um grupo de pessoas se propôs a formar uma rede de atenção e estudos sobre o tema. Assim, em 2006 foi oficializada a criação da Rede Brasileira de Atenção e Estudos em Coinfeção *T. cruzi*/HIV/Aids e Outras Condições de Imunossupressão, durante a 22ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, realizada na cidade de Uberaba, em Minas Gerais. Na ocasião foi indicada, em assembleia, para presidir a Rede, a doutora Maria Aparecida Shikanai Yasuda, tendo como vice-presidente o doutor Dalmo Correia Filho. A Rede tem recebido o apoio irrestrito da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e do Ministério da Saúde, assim como da Or-

ganização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), sendo objetivo que ela se torne internacional, englobando principalmente os demais países endêmicos para a doença de Chagas na América Latina. Embora a doença de Chagas acometa predominantemente o coração e o tubo digestório, a distribuição do parasito é variada, sendo descrita sua presença em todo o organismo. Assim, a reagudização tem ocorrido em muitos locais, possibilitando a interface de múltiplas áreas, com contribuição ao conhecimento médico de várias especialidades. Do mesmo modo, o público-alvo desta publicação é diverso, desde alunos de cursos de graduação até médicos e pesquisadores, uma vez que as informações se encontram esparsas em publicações de periódicos, geralmente na forma de descrição de casos reagudizados.

Então, o objetivo na preparação deste livro foi o de condensar as informações sobre a coinfeção *T. cruzi*/HIV/Aids na forma de coletânea, propiciando ao leitor um marco sobre o conhecimento desta entidade, desde sua primeira descrição até o momento da publicação do livro. Aos autores convidados de outros países foi facultado escreverem os capítulos em sua língua de origem, evitando-se os possíveis erros de tradução para o português. Como são de origem latina, escrevendo em espanhol, não haverá problemas no entendimento dos textos, já que essa língua se aproxima muito do português. Concordamos com a citação do professor José Antonio Franchini Ramires, cardiologista do Instituto do Coração (Incor) de São Paulo, ao apresentar o livro *Endotélio e doenças cardiovasculares* (Da Luz, Laurindo & Chagas, 2003) de que “artigos científicos em revistas renovam o conhecimento, mas somente nos livros ele é perpetuado”; portanto, enfrentamos o desafio de desenvolver este projeto.

Assim, a sequência dos capítulos foi estruturada logicamente e integrada sobre o tema proposto, cuja coerência e cuja relevância consideramos justificadas.

SIGLAS*

ACTG – *Aids Clinical Trial Group Study 076*

Adiv – *Adictos a Drogas Intravenosas*

AR – *Artritis Reumatoide*

Baar – *Bacilos Ácido Alcohol-Resistentes*

CCC – Cardiopatia Crônica Chagásica

DAI – *Desfibrilador Automático Implantable*

DC – Doença de Chagas

DCH – Doença de Chagas Humana

DTU – *Discrete Typing Unit* (ou Unidade de Tipificação Discreta)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

Aids/Sida – Acquired Immune Deficiency Syndrome

Bireme – Biblioteca Regional de Medicina

Elisa – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Faepex – Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão

Fapesp – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Haart – *Highly Active Antiretroviral Therapy* (ou Terapia Antirretroviral Altamente Ativa)

HAI – Hemaglutinação Indireta

* Constam em espanhol as siglas utilizadas nos capítulos nesse idioma. (N. do E.)

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (ou Vírus da Imunodeficiência Humana)

HPV – *Human Papiloma Virus* (ou Papiloma Vírus Humano)

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

Ieca – Inibidor(es) da Enzima de Conversão da Angiotensina

IFI – Imunofluorescência Indireta

IRC – *Insuficiencia Renal Crónica*

LCR – Liquor Cefalorraquidiano

LES – *Lupus Eritematoso Sistémico*

Lilacs – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

NIH – National Institute of Health

OMS – Organização Mundial da Saúde

Opas – Organização Pan-Americana da Saúde

PNCDC – Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (ou Reação em Cadeia da Polimerase)

QBC – *Quantitative Buffy Coat*

RM – Ressonância Magnética

Siclom – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Siscel – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SNC – Sistema Nervoso Central

Targa – *Terapia Antirretroviral de Gran Actividad*

Tarv – Terapia Antirretroviral

TC – Tomografia Computadorizada

TVNS – *Taquicardia Ventricular No Sostenida*

TVS – *Taquicardia Ventricular Sostenida*

WHO – World Health Organization