

AS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO PARA A DOENÇA DE CHAGAS: REVISÃO DA LITERATURA

BRUNO TURCINSKI
EDUARDA GARCIA FELIX
KIMIMARU JOSÉ ALVES ITO

Orientadora: Prof. Ms Valquiria Ferrazzini Lozano.

USJT – 2021.2

RESUMO

A doença de Chagas já esteve totalmente contida nas Américas, porém nas últimas décadas o padrão epidemiológico da doença sofreu uma mudança radical de rural para uma doença predominantemente urbana, isso se deve à mobilidade populacional, urbanização, expansão comercial e migração, assumindo assim uma forma de endemia severa nas populações. Através de um levantamento bibliográfico este trabalho tem como objetivo abordar a atualidade das pesquisas e novas condutas de prevenção e tratamento da doença de Chagas que por se tratar de uma doença negligenciada ainda acomete milhões de pessoas no mundo. Ainda é um desafio para a saúde pública, pois é uma doença de alto custo e baixo retorno lucrativo dificultando assim novos investimentos em tratamentos eficazes para a população, alguns medicamentos em desenvolvimento estão sendo testados para sanar ou reduzir os efeitos adversos desta doença. Em 2021, a parceria entre o Instituto Oswaldo Cruz e a Universidade Federal do Rio de Janeiro, possui o intuito de promover treinamentos de professores do ensino fundamental e médio, para levar conhecimento à população sobre a doença em regiões onde a incidência é maior. Conclui-se que há necessidade de continuar com investimentos em novos fármacos, principalmente para a fase crônica da doença e iniciativas na educação da população nas regiões carentes e endêmicas para o combate da mesma.

Palavras chaves: *Trypanosoma cruzi*; doença de Chagas; triatomíneos, doenças negligenciadas.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima-se que atualmente 6 a 8 milhões de pessoas são afetadas pela infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi* no mundo, e segundo o Boletim Epidemiológico 2021 estima-se que só no Brasil 4,6 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, expondo assim o impacto que uma doença negligenciada como a doença de Chagas traz na vida de milhões de pessoas espalhadas pelo mundo tornando-se um problema de saúde global e de saúde pública, principalmente em países mais pobres e em populações mais vulneráveis.

A enfermidade chagásica também chamada de tripanossomíase americana é uma doença silenciosa por ser geralmente diagnosticada em seus estágios finais, apresenta um quadro clínico lento e frequentemente assintomático. Acometendo, principalmente, pessoas de baixa renda que não possuem voz política ou acesso a serviços de saúde (BVS).

As doenças tropicais são as maiores causadoras de mortalidade nos trópicos, o meio ambiente tropical é favorável ao surgimento dessas enfermidades. Os baixos níveis de higiene em países tropicais, os fatores "pobreza" e a deficiência de saneamento básico, contribuem também para um maior aumento das mesmas (CAMARGO, 2008).

Diversas zoonoses aparecem nos trópicos por causa dos artrópodes, que são vetores hospedeiros intermediários, e transmitem diretamente o parasita para o homem, um grande exemplo dessa zoonose é a doença de Chagas (ARRUDA, 2003).

Apesar de existir financiamento relacionado a pesquisas de doenças negligenciadas, todo o conhecimento adquirido ainda não é revertido em avanços terapêuticos, como por exemplo novos fármacos sem efeitos colaterais, vacinas aprovadas pela Anvisa e novos métodos de diagnósticos eficientes, a falta de interesse das indústrias farmacêuticas contribui para este cenário precário, devido ao baixo retorno lucrativo, e o alto custo que no Brasil chega a 5,6 milhões perdidos por conta da abstenção de trabalhadores no trabalho

devido a morte prematura ou afastamento de pessoas infectadas pela doença de Chagas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020 e OMS, 2021).

Atualmente alguns fármacos inibidores da biossíntese de ergosterol entre outros estão tendo resultados promissores para o tratamento do *T. cruzi*, além da descoberta da vacina rAdVax que contribui para o uso profilático e terapêutico, mas esta vacina ainda está em análises e testes, não sendo disponibilizada então para a população (DINIZ, 2010 e PEREIRA; LANNES, 2017).

Através de um levantamento bibliográfico este trabalho tem como objetivo abordar a atualidade das pesquisas e novas condutas de prevenção e tratamento da doença de Chagas que por se tratar de uma doença negligenciada ainda acomete milhões de pessoas no mundo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de carácter descritivo narrativo, com o objetivo de contribuir nas construções teóricas, comparações, e na validação de resultados de diversos autores sobre a doença de Chagas, foi feito um levantamento de estudos acerca de características epidemiológicas relacionados a quantidade de infectados chagásicos desde sua descoberta em 1909 até os dias atuais, e o avanço no combate desta doença.

Para realizar este trabalho foram utilizados livros de parasitologia, artigos científicos e trabalhos acadêmicos, todos os dados foram retirados de bancos digitais como PubMed, SciELO, OPAS, OMS, BVS, publicados em sua maioria na última década.

Os termos utilizados para tais buscas foram, "*Trypanosoma cruzi*", "Chagas", "doenças negligenciadas", "formas inovadoras de tratamento na doença de Chagas" e "epidemiologia". Após a busca foi feita a leitura de diversas obras, onde foram selecionadas as obras mais atuais e relevantes para o tema

em questão, como a obra de David Pereira Neves “Parasitologia Humana”, um importante livro que abrange diversas parasitologias, como a doença de Chagas entre outras parasitoses que afetam milhões de pessoas no mundo.

REVISÃO DA LITERATURA

A Doença de Chagas foi descoberta em 1909 pelo médico e cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, pesquisador assistente na época do Instituto Oswaldo Cruz. Desde então até os dias atuais, essa doença vem se espalhando por todas as regiões e a sua cura ainda é inexistente em algumas de suas formas (COSTA et al, 2013).

A doença de Chagas se estabelece por meio de um ciclo biológico complexo e ocorre pela transmissão do *Trypanosoma cruzi*, um protozoário hemoflagelado, da Ordem Kinetoplastida e da Família Trypanosomatidae. O ciclo inclui dois tipos de hospedeiros. O primeiro é um inseto hemíptero e hematófago, popularmente conhecido como barbeiro (triatomíneo) e, o segundo, um mamífero reservatório que pode pertencer a diversas classes, como marsupiais e roedores. A dispersão da doença de Chagas no Brasil guarda relação direta com a presença das principais espécies de triatomíneos domiciliares: o *Triatoma infestans*, *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata* e *Panstrongylus megistus* (FERREIRA; BRANQUINHO; LEITE,2014).

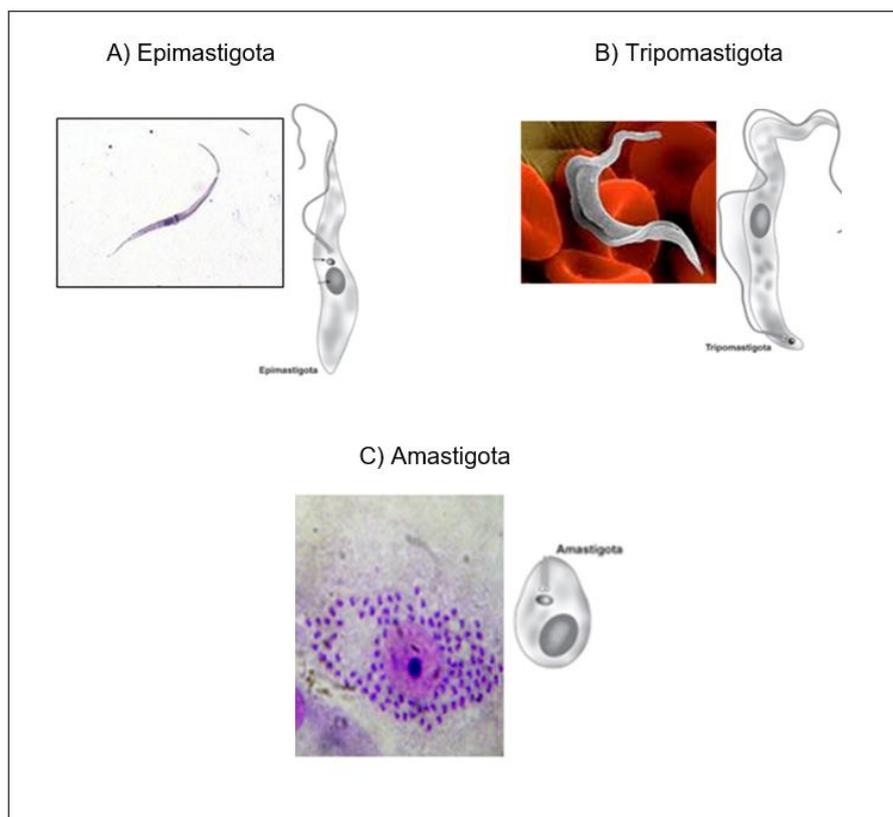
Os triatomíneos tem um tempo de vida de seis meses a dois dependendo da espécie, geralmente os triatomíneos vivem em ambientes silvestres como nas matas e costumam ficar em ninhos de pássaros, buracos de árvores e palmeiras e se alimentam do sangue de animais como pássaros, lagartos e mamíferos de médio e pequeno porte, porém quando o ambiente natural onde vivem são alterados por conta do desmatamento ou outros motivos, os triatomíneos podem migrar e se proliferar em ambientes peridomiciliar como galinheiros, currais e

lugares de armazenamento, onde se alimentam e se desenvolvem. Além de os triatomíneos poderem migrar para regiões próximas a residência, eles também podem se desenvolver dentro das casas, onde se desenvolvem e se alimentam do sangue morador, gerando um grande risco de transmissão *do Trypanosoma cruzi* e contribuindo para o aumento dos casos de doença de Chagas (MEIS; CASTRO, 2017).

Formas do *parasito* no ciclo biológico do hospedeiro invertebrado e vertebrado

Conforme descreve Neves et al 2016, durante o ciclo de vida de um *T. cruzi* no hospedeiro, pode-se observar três formas morfológicas diferentes conforme demonstrado na Figura 1:

Figura 1 - Formas do *Trypanosoma cruzi* no interior dos hospedeiros

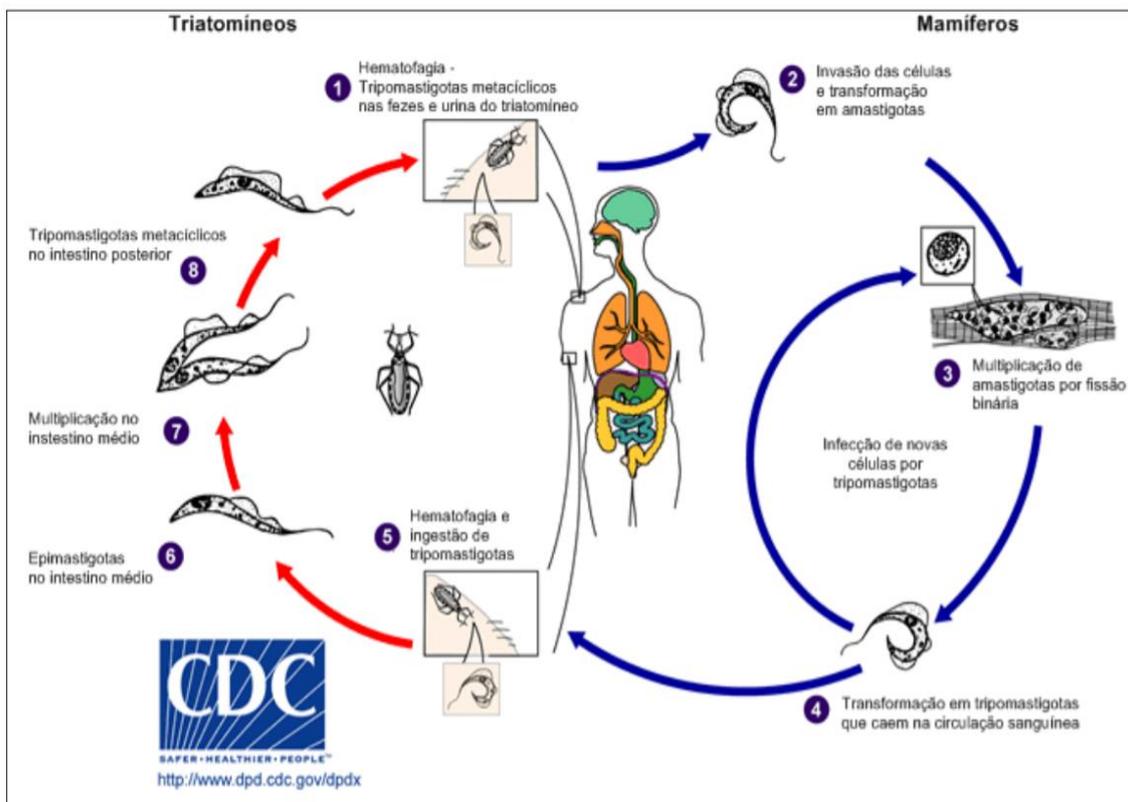


Fonte: Imagem da forma epimastigota no site da UFRGS, a imagem da forma tripomastigota no site da Fundação Oswaldo Cruz e forma amastigota acervo pessoal de Valquiria Ferrazzini.

Conforme demonstrado na Figura 1, a forma epimastigota é encontrada nas fezes no triatomíneo, mas não é infectante. A forma tripomastigota sanguínea também encontrada nas fezes do inseto, é infectante e encontrada circulante no sangue dos hospedeiros vertebrados. A forma amastigota é a forma tecidual, onde ocorre a reprodução do parasito, denominada a fase crônica (Neves et al, 2016).

A Figura 2 do CDC 2021, descreve o ciclo completo do parasito nos dois hospedeiros invertebrado e vertebrado.

Figura 2 - Ciclo de Vida do *Trypanosoma cruzi*



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention - CDC (2021).

Formas de Transmissão do Parasito

A transmissão da doença de Chagas pode ser realizada de diversas formas e vias diferentes (Tabela 1). A via mais comum de transmissão é pelo vetor, os triatomíneos, porém atualmente no Brasil e em países da América Latina outras vias vêm se tornando mais frequentes em áreas urbanas, dentre elas podemos citar duas principais vias de transmissão a via oral e transfusional, além de outras vias como vetorial, transplantar, congênita e acidental que também apresentam números significativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Tabela 1 - Formas de transmissão da doença de Chagas

Formas de Transmissão	Descrição
Transmissão Vetorial	Ocorre a interação do vetor com o hospedeiro.
Transmissão Oral	Ocorre através da ingestão de alimentos contaminados acidentalmente com parasito.
Transmissão Congênita	Ocorre pela via transplacentária durante a gestação ou no momento do parto.
Transmissão Transfusional	Ocorre principalmente por falhas na triagem clínica e sorológica do doador.
Transmissão Transplantar	Ocorre quando não há triagem no processo de transplantes.
Transmissão Acidental	Ocorre pela falta ou mal uso dos equipamentos de proteção individual entre outros.

Fonte: Ministério da Saúde (2019) e Costa et al, (2013).

Manifestações Clínicas da Doença

NEVES et al, 2016, descreve as seguintes fases da doença:

a) Fase Aguda: pode ser sintomática ou assintomática, quando há manifestações o primeiro sintoma é o chagoma de inoculação quando o *T. cruzi* penetra a pele, ou sinal de Romaña quando o mesmo consegue adentrar pela conjuntiva, isto se deve por conta da inflamação local, onde o organismo tenta

reagir contra o parasita, podendo levar cerca de até dois meses para a regressão desta inflamação. Estas lesões costumam aparecer em 50% dos casos agudos dentro de 4 a 10 dias após a picada do barbeiro. Os indivíduos podem também apresentar febre prolongada, edema localizado e generalizado, poliadenia, hepatomegalia, esplenomegalia, insuficiência cardíaca e problemas neurológicos.

b) Fase Crônica: é iniciada logo após a fase aguda, e tem como característica a diminuição da sintomatologia clínica, podendo ser assintomática (forma indeterminada) ou sintomática (forma cardíaca, digestiva e mista). **Forma indeterminada:** Os indivíduos passam por um longo período, chegando até 30 anos sem sintoma algum. tem como características principais exame sorológicos e ou parasitológicos com positividade, ausência de sintomas e ou sinais de doenças, eletrocardiograma com sinais normais, coração, esôfago e cólon radiologicamente normais. **Forma Cardíaca:** Há a diminuição das massas musculares ocorrendo assim uma cardiomiopatia inflamatória e com fibroses, acarretando em arritmias, formação de trombos, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e óbito. **Forma Digestiva:** Há alterações no gastrointestinal resultando em um megaesôfago que pode gerar sintomas como disfagia, odinofagia, dor retroesternal, regurgitação, pirose, soluço, tosse e sialose, outra alteração é o megacólon que se deve pela dilatação dos cólons (sigmoide e reto) o diagnóstico é feito tardiamente pois seu principal sintoma é constipação que é um sintoma muito frequente em outras doenças digestivas. **Forma Mista:** Os indivíduos apresentam ambas alterações tanto cardíaca quanto digestivas.

Diagnóstico Laboratorial por Infecção do *Trypanosoma cruzi*

No II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, Dias et al, 2015 descreve os diagnósticos necessários nas duas fases da doença (conforme detalhado abaixo) e esclarece que no Brasil o diagnóstico deve ser realizado em todos os casos suspeitos tanto da fase aguda, quanto da fase crônica. Para obter

esse diagnóstico é importante juntar evidências epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, afim de aumentar a precisão do diagnóstico. Na fase aguda é indicado métodos diretos como lâmina corada de gota espessa ou esfregaço, pesquisa a fresco do tripanossoma, método de concentração e também diagnóstico sorológico. Já na fase crônica podem ser realizados métodos parasitológicos indiretos, diagnóstico por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sorológico.

Epidemiologia

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, atualmente a doença de Chagas é endêmica em 21 países das Américas, aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas são afetadas pelo *Trypanosoma cruzi*, com uma média de 14.000 mortes por ano, incidência anual de 30 mil novos casos na região, com 8.000 recém nascidos infectados durante a gestação e mais de 75 milhões de pessoas nas Américas correm risco de contrair a doença. Cerca de 70% das pessoas com doença de Chagas, não sabem que estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*. De 7 em cada 10 pessoas com a doença desconhece a sua condição de saúde devido à ausência de sintomas clínicos da doença.

Para destacar a magnitude da doença de Chagas, podemos observar os Boletins epidemiológico de 2020 e 2021, criados pelo Ministério da Saúde que apresentam diversos dados epidemiológicos demonstrando a gravidade dessa doença no Brasil e no mundo.

Entre o período de dezembro de 2007 a dezembro de 2015, ocorreram 900.917 registros de infecção por doença de Chagas, dados obtidos através de cadastros autorreferidos como mostra a Figura 3.

Figura 3 - Cadastro autorreferidos para doença de Chagas, segundo faixa etária e área de residência. Brasil, dezembro de 2007a dezembro de 2015

Ano	Chagas 0a14a		Chagas 15a+		Área Urbana		Área Rural		Total geral
	Urbana	Rural	Urbana	Rural	Nº Registros	%	Nº Registros	%	
Dez/2007	339	193	80.164	24.727	80.503	76,36	24.920	23,64	105.423
Dez/2008	286	180	81.380	25.780	81.666	75,88	25.960	24,12	107.626
Dez/2009	243	137	81.899	25.910	82.142	75,92	26.047	24,08	108.189
Dez/2010	224	127	84.331	28.585	84.555	74,65	28.712	25,35	113.267
Dez/2011	214	87	74.810	25.838	75.024	74,32	25.925	25,68	100.949
Dez/2012	206	77	75.854	26.407	76.060	74,17	26.484	25,83	102.544
Dez/2013	188	61	72.959	26.116	73.147	73,64	26.177	26,36	99.324
Dez/2014	207	63	68.116	24.968	68.323	73,19	25.031	26,81	93.354
Dez/2015	683	50	49.862	19.646	50.545	71,96	19.696	28,04	70.241

Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Foram registrados 51.293 óbitos por doença de Chagas entre o período de 2007 a 2017 com uma média de 4.663 óbitos por ano como informa a Tabela 2.

Tabela 2 - Total de óbitos por doença de Chagas entre 2007 a 2017

Ano	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Total de óbitos por ano	4.725	5.096	4.741	4.876	4.673	4.650	4.628	4.428	4.472	4.461	4.543

Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Dentro desse período entre 2007 e 2017 a doença de Chagas se comparado com outras doenças como a tuberculose e hepatites virais, teve uma média de óbitos superior a essas doenças, a tuberculose apresentou uma média de 4.616 óbitos e as hepatites virais apresentaram uma média de 2.815 óbitos como mostra na Figura 4.

Figura 4 - Número de óbitos segundo principais doenças infecciosas e parasitárias e ano. Brasil, 2007 a 2017



Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Entre o período de 2007 a 2019 foram registrados 3.060 casos confirmados de doença de Chagas aguda com uma média anual de 222 casos, com destaque para a região Norte do país, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Número de novos casos por região entre 2007 à 2019

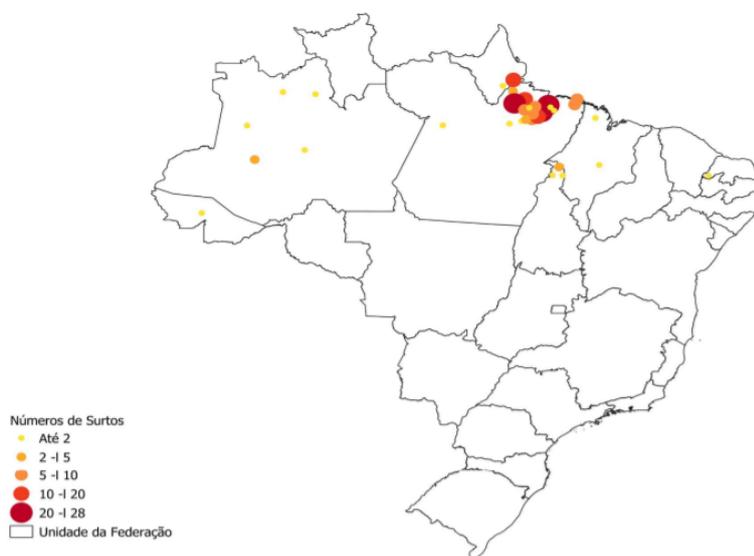
Número de Casos	Regiões	Ano												
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	Norte	144	102	221	112	148	196	146	204	269	349	332	354	312
	Nordeste	1	7	8	9	14	0	3	1	19	3	1	29	28
	Sudeste	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	2	0	4
	Sul	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	Centro-Oeste	1	0	2	14	8	0	1	2	0	0	3	0	2
	Total no Brasil	146	109	231	136	170	199	152	209	288	353	338	383	346

Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Dentre os 3.060 casos confirmados 1.639 casos eram do sexo masculino e 1.421 do sexo feminino, onde 45 eram gestantes.

Entre o período de 2007 a 2016 ocorreram 154 surtos de doença de Chagas aguda em 34 municípios diferentes, todos na região Norte e Nordeste do país, onde pode-se observar na Figura 5.

Figura 5 - Distribuição de surtos de doença de Chagas aguda no Brasil entre 2007 à 2016, segundo município de infecção



Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Segundo o Boletim epidemiológico de 2020 e estudos de revisão sistemática e metanálise publicado em 2014, estimou-se 34.629 gestantes com infecção por *T. cruzi* no Brasil e com uma média de 589 crianças nascendo com o *T. cruzi* em 2010.

Um estudo realizado em Goiás no período de setembro de 2003 a junho 2019, pelo Programa de Proteção à Gestante, junto com a parceria da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), verificou que as maiores prevalências em gestantes foram sífilis com 1,16%, toxoplasmose com 0,67% e infecção por *T. cruzi* com 0,51%.

Na Bolívia há uma prevalência de infecção por *T. cruzi* de 23% em gestantes e ainda apresenta uma taxa de transmissão vertical que está entre 2% e 4%.

No período entre 2007 a 2019 ocorreram 47 óbitos, onde 35 eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino.

Segundo o Boletim Epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 e estudos de revisão sistemática e metanálise realizado entre o período de 1980 a 2012, estima-se que haja 4,6 milhões de pessoas infectadas por *Trypanosoma cruzi* no Brasil. Estima-se também que 60 % das pessoas infectadas por *T. cruzi* permanecem na forma indeterminada podendo variar entre 819.351 a 1.927.885 pessoas, 30% na forma cardíaca, entre 409.676 a 963.943 pessoas e 10% na forma digestiva, entre 136.559 a 321.314 pessoas no Brasil, como mostra a Figura 6.

Figura 6 - Projeções das estimativas de prevalência de infecção por *Trypanosoma cruzi* e da doença de Chagas na fase crônica indeterminada, cardíaca e digestiva no Brasil. Brasil, 2015 a 2020

Ano	Estimativa população brasileira	Faixa etária de Referência			Estimativa do número de pessoas infectadas		Estimativa de casos indeterminados		Estimativa de casos com a forma cardíaca		Estimativa de casos com a forma digestiva	
		Faixa etária	População	%	Infecção 1,02%	Infecção 2,4%	Infecção 1,02%	Infecção 2,4%	Infecção 1,02%	Infecção 2,4%	Infecção 1,02%	Infecção 2,4%
2015	204.450.649	≥20	139.901.357	68,4	1.426.994	3.357.633	856.196	2.014.580	428.098	1.007.290	142.699	335.763
2020	212.077.375	≥25	133.880.929	63,1	1.365.585	3.213.142	819.351	1.927.885	409.676	963.943	136.559	321.314

Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Em 2020 foram registrados 146 casos confirmados de doença de Chagas aguda no Brasil, sendo que 138 casos foram registrados na região Norte, 3 casos no Nordeste, 4 casos no Sudeste, 1 caso no Sul e 0 casos no Centro-Oeste. Além dos casos confirmados foi registrado 2% de letalidade (3/146), onde todos os óbitos ocorreram no estado do Pará.

Dos 146 casos confirmados, 93 eram do sexo masculino e 53 do sexo feminino, sendo que 3 eram mulheres gestantes. A forma de transmissão mais frequente foi oral com 75,34%, seguida da ignorada, que não foi possível

identificar a forma de transmissão com 15,07%, em terceiro a transmissão vetorial com 6,85% e em quarto as outras formas de transmissão com 2,74%.

Os registros também mostraram um decréscimo da notificação dos casos suspeitos e dos casos confirmados de doença de Chagas na fase aguda comparado com o ano de 2019, sendo um decréscimo de 47,39% da notificação dos casos suspeitos, que em 2019 foram de 4.169 casos suspeitos e em 2020 foram de 2.193 casos suspeitos. Para os casos confirmados houve um decréscimo de 62,27%, que em 2019, foram registrados 387 casos confirmados e em 2020 foram registrados 146 casos confirmados.

Sobre a mortalidade por doença de Chagas no ano de 2020 foram registrados 1.746 óbitos, sendo 38 óbitos na região Norte, 400 óbitos no Nordeste, 862 no Sudeste, 98 óbitos no Sul e 348 óbitos no Centro-Oeste. Dentre os 1.746 óbitos, 29 deles mencionam a COVID-19 ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) como comorbidades que agravaram ou contribuíram de forma direta ou indireta nos óbitos.

O boletim epidemiológico informa que foram registradas 29.003 requisições de exames para doença de Chagas, sendo 48,2% na região Nordeste com 13.988 requisições, 33,7% no Norte com 9.777 requisições, 8,2% no Sudeste com 2.384 requisições, 6,3% no Centro-Oeste com 1.817 requisições e 3,6% no Sul com 1.037 requisições. Os registros mostrar uma redução de 24% do número de requisições emitidas em 2020 comparado à média de 2017 a 2019.

A negligência com a doença de Chagas

A doença de Chagas acomete principalmente indivíduos de baixa renda familiar, em situações precárias de países subdesenvolvidos, a pobreza é um fator determinante desta doença que chega a infectar milhões por ano na América Latina, além de ser considerada uma das maiores doenças tropicais negligenciadas do mundo (DIAS, 2001).

Por conta da doença emergir neste meio social, nota-se uma falta de interesse por parte das indústrias farmacêuticas em conseguir um tratamento mais eficaz e menos prejudicial para os infectados. Entre 1976 e 2014 foram registrados somente 117 patentes, onde o ápice ocorreu em 2009 somando um total de 9 patentes, demonstrando assim que não houve tanta evolução no tratamento desta doença desde sua descoberta (CRUZ et al, 2016 e NOGUEIRA DA SILVA et al, 2021).

Além de problemas relacionados a saúde pública, a doença de Chagas desencadeia problemas socioeconômicos, segundo o Boletim epidemiológico de 2020 foram disponibilizados benefícios para cerca de 13.500 pessoas, entre os anos de 2007 a 2019, com uma média anual de aproximadamente 1.000 benefícios auxílio-doença, como mostra a Tabela 4 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Tabela 4 - Benefícios auxílio-doença concedidos aos declarantes com infecção por doença de Chagas no Brasil entre 2007 à 2019

Ano	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Benefícios	2007	1719	1359	1270	1130	1060	950
Ano	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
Benefícios	823	592	792	584	667	554	13507

Fonte: Ministério da Saúde (2020)

Segundo o Ministério da Saúde, 2020, foram gastos aproximadamente US\$ 750 milhões anuais na América Latina com implantes de marcapassos e cirurgias corretivas em pessoas com doença de Chagas na sua fase crônica cardíaca. Por conta da doença de Chagas, estima-se que 752.000 dias útil são perdidos por conta de mortes prematuras em pessoas infectadas com o *T. cruzi* na América Latina. No Brasil estima-se que US\$ 5,6 milhões são perdidos por conta da abstenção de trabalhadores no trabalho.

Tratamento para Doença de Chagas

Conforme Costa et al, 2013, o tratamento da doença de Chagas vem sendo muito estudado durante as últimas décadas, porém até o momento não foi encontrada uma cura definitiva contra a infecção do *Trypanosoma cruzi*, os medicamentos encontrados só promovem efeitos supressivos. Que algumas drogas foram testadas, mas somente dois compostos ativos se mostraram eficientes no combate da doença em sua fase aguda, sendo eles o nifurtimox e o benzonidazol. Os dois fármacos possuem índices de cura superior a 80% quando são administrados na fase aguda, enquanto na fase crônica os fármacos só conseguem atingir apenas 8% a 30% de taxa de cura. No Brasil a única droga disponível no tratamento da doença de Chagas é o benzonidazol, o nifurtimox é encontrado na América Central e é utilizado como medicamento alternativo em pessoas com intolerância ao benzonidazol.

Tabela 5 - Medicamentos mais utilizados, compostos e vacina em fase de testes para a Doença de Chagas.

Nome do medicamento	Atuação do medicamento/ Composto/ Vacina
Benzonidazol	No Brasil a única droga disponível no tratamento da doença na fase aguda (Costa et al, 2013).
Nifurtimox	Medicamento alternativo em pessoas com intolerância ao benzonidazol na América Central (Costa et al, 2013).
Inibidores da Biossíntese de ergosterol	Se mostraram eficaz na diminuição de proliferação do <i>T. cruzi</i> in vitro e em modelos de animais (DINIZ, 2010).
D0870 e Posaconazol	Conseguiu cura parasitológica na fase aguda e crônica (DINIZ, 2010).
TAK-187	Conseguiu obter de 60- 100% de cura na fase aguda e 56% de cura na fase crônica em diferentes cepas do <i>T. cruzi</i> (DINIZ, 2010 e OLIVEIRA et al, 2008).
Albaconazol (UR-9825)	Induziu 100% de cura em cães contaminados com a cepa Y do <i>T. cruzi</i> , porém a cepa Berenice-78 foi resistente a droga (GUEDES et al, 2004 e DINIZ, 2010).
Ravuconazol (RAV)	Estudos mostram que conseguiu 70% de cura parasitológica e 100% de sobrevivência em camundongos infectados pela cepa Y de <i>T. cruzi</i> (SPÓSITO, 2017).
Itraconazol	Conseguiu interromper ou adiar a evolução natural da doença de Chagas na fase crônica (APT et al, 2013).
Benidipina e Clofazimina	Foram testados por atuarem inibindo a principal cisteína-protease do parasito denominada cruzipaina ou também conhecida gp57/51 (SBARAGLINI et al, 2016; RIBEIRO, 2017 e UEHARA, 2010).
Clomipramina	Atua inibindo a tripanotina-redutase, uma enzima que é exclusiva e essencial para a vida do parasito, o composto não foi capaz de eliminar completamente o parasito, mas conseguiu aumentar a sobrevivência de camundongos infectados, reduzindo a parasitemia (FAURO et al, 2013 e RIBEIRO, 2017).
Resveratrol	Apresentou uma atividade cardioprotetora e antioxidante na fase crônica da doença, mas não destruindo o parasita (VILAR-PEREIRA et al, 2016).
Fexinidazol	Se mostrou eficaz na prevenção da morte de camundongos e preveniu e diminuiu a inflamação causada pela infecção, porém não conseguiu eliminar o parasito por completo (BAHIA et al, 2012 e RIBEIRO, 2017).
Triclabendazol, Setaconazol e Paroxetina	Obtiveram resultados na inibição da proliferação do <i>T. cruzi</i> na forma epimastigota (ALBERCA et al, 2016, RIBEIRO, 2017).
Aurofina	Aumentou a capacidade de sobrevivência de camundongos infectados, mas não reduziu a parasitemia (DA SILVA et al, 2016 e RIBEIRO, 2017).
Nitazoxanida	Não apresentar resultados contra o <i>T. cruzi</i> (VALLE-REYES et al, 2016 e RIBEIRO, 2017).
rAdVax	Apresentou melhor funcionamento das funções cardíaca, além de reprogramar a resposta imune do camundongo vacinado (Pereira; Lannes, 2017).

Fonte: Autores mencionados na tabela.

Segundo o Ministério da Saúde, 2021, entre 2016 a 2020, foram distribuídos 1.450.100 comprimidos de benzonidazol 100 mg no Brasil, sendo 23,8% em 2016 com 344.600 comprimidos, 17,7% em 2017 com 256.100 comprimidos, 19,5% em 2018 com 283.700 comprimidos, 18,9% em 2019 com 274.500 comprimidos e 16,6% em 2020 com 241.200 comprimidos.

O nifurtimox atua na inibição do desenvolvimento intracelular do parasito, causando danos oxidativos ao parasito, sendo muito eficaz nas formas sanguíneas e parcialmente eficaz nas formas teciduais, mas a utilização desse fármaco causa efeitos adversos geralmente cutâneos, digestivos e sintomas nervosos de longa duração para quem utiliza o medicamento O benzonidazol é

uma droga utilizada desde 1967 contra a doença de Chagas, ela é mais efetiva do que o nifurtimox, porém ela apresenta moderada toxicidade lavando a efeitos colaterais como sintomas de hipersensibilidade, depressão da medula óssea e polineuropatia periférica. A droga atua na eliminação dos parasitas principalmente sob as formas sanguíneas (COSTA et al, 2013 e RIBEIRO, 2017).

Novos Medicamentos em Testes para Doença de Chagas

Drogas inibidores da biossíntese de ergosterol

São drogas originalmente criadas para fungos, porém tem sido as mais promissoras para o tratamento do *T. cruzi*, já que foi descoberto que a composição de esteróis no *T. cruzi* são similares com o que são encontrados em fungos, sendo o ergosterol e os esteróis tipo-ergosterol os principais componentes da membrana desse parasito. Pesquisas mostram que esses esteróis específicos tem função importante para a proliferação celular em todos os ciclos de vida do parasito. Os inibidores da biossíntese de ergosterol se mostraram eficaz na diminuição da proliferação do *T. cruzi* in vitro e em modelos de animais (DINIZ, 2010).

Compostos promissores para Doença de Chagas

Os principais compostos promissores incluem D0870, Albaconazol, TAK-187, Posaconazol, Ravuconazol e Itraconazol (DINIZ, 2010 e RIBEIRO, 2017).

O D0870 e Posaconazol conseguiram a cura parasitológica em modelo murinos e foram os primeiros compostos a conseguirem agir tanto na fase aguda quanto crônica, além de apresentar atividade curativa para cepas resistentes a nifurtimox e benzonidazol. Porém o estudo com o D0870 foi descontinuado por

induzir reações adversas relevantes e por sua concentração plasmática após a administração variarem muito de um camundongo para outro (DINIZ, 2010).

Os estudos com Posaconazol continuam, em 2020 combinaram a utilização de benzonidazol e posaconazole para o tratamento contra o *T. cruzi* em modelos de ratos Wistar, foi constatado que a combinação dos fármacos teve uma eficácia do tratamento na fase aguda da doença para o controle da carga parasitária e na redução de lesão miocárdica induzida pela infecção parasitária em comparação com as monoterapias nifurtimox e benzonidazol. O estudo também mostrou uma redução parasitária quase imediata logo após a aplicação da combinação dos fármacos, que pode ser utilizada futuramente em pacientes que necessitam de um controle rápido do parasita ou em imunocomprometidos com suspeita de resistência (ECHEVERRÍA et al, 2020).

O fármaco TAK-187 teve grande atividade anti-*T. cruzi* in vitro e in vivo conseguiu obter de 60- 100% de cura na fase aguda e 56% de cura na fase crônica em diferentes cepas do *T. cruzi*, inclusive as resistentes a nifurtimox e benzonidazol, além de ter uma diminuição a progressão cardíacas superior em modelos murinos comparado com o benzonidazol (DINIZ, 2010 e OLIVEIRA et al, 2008).

Albaconazol (UR-9825) induziu 100% de cura em cães contaminados com a cepa Y do *T. cruzi*, porém a cepa Berenice-78 foi resistente a droga, além de possuir um tempo de meia-vida curto em camundongos (GUEDES et al, 2004 e DINIZ, 2010)

Ravuconazol (RAV) é um fármaco promissor para o tratamento contra o *T. cruzi*, estudos mostram que conseguiu 70% de cura parasitológica e 100% de sobrevivência quando o fármaco foi utilizado em duas doses diárias de 10 mg/kg de peso em camundongos infectados pela cepa Y de *T. cruzi*. Com a utilização do fármaco não foram observadas reações adversas, mas o fármaco não conseguiu induzir cura na fase crônica da doença e em cepas resistentes, por conta do tempo de meia-vida plasmática curto que é de apenas 4,5 horas (SPÓSITO, 2017). Em modelos caninos o Ravuconazol teve atividade supressora, mas não curativa, também por conta do baixo tempo de meia-vida plasmática, que foi de 8,8 horas nesse modelo experimental (DINIZ, 2010).

Segundo Ribeiro, 2017 o Itraconazol conseguiu interromper ou adiar a evolução natural da doença de Chagas na fase crônica, causando a regressão de algumas anormalidades no eletrocardiograma (APT et al, 2013).

Para se obter um tratamento contra o *T. cruzi* foram utilizadas também outras estratégias como o reposicionamento de fármacos, que consiste na utilização de fármacos já existentes para obter um novo fármaco, isso além de reduzir os custos de pesquisa, proporciona uma redução do tempo para a descoberta de um novo medicamento (RIBEIRO, 2017).

Com essa estratégia foi possível realizar o estudo com diversos fármacos contra o *T. cruzi*, entre eles estão o Benidipina, um composto utilizado para o tratamento de doenças cardiovasculares, como hipertensão e angina, e o antibiótico clofazimina, esses dois compostos foram testados por atuarem inibindo a principal cisteína-protease do parasito denominada cruzipaina ou também conhecida gp57/51 que são moléculas importantes para o ciclo de vida dos parasitos, ajudando a interação do parasito com o hospedeiro vertebrado e estão envolvidos em processamento de proteínas para fins nutricionais. Esses compostos conseguiram reduzir a carga parasitaria tanto no sangue quanto nos tecidos de camundongos infectados e também conseguiram reduzir efeitos inflamatórios da infecção (SBARAGLINI et al, 2016; RIBEIRO, 2017 e UEHARA, 2010)

Clomipramina, utilizado para tratar depressão e distúrbios de humor, atua inibindo a tripanotina-redutase, uma enzima que é exclusiva e essencial para a vida do parasito, o composto não foi capaz de eliminar completamente o parasito, mas conseguiu aumentar a sobrevivência de camundongos infectados, reduzindo a parasitemia (FAURO et al, 2013 e RIBEIRO, 2017).

Resveratrol, um suplemento conhecido por estimular a produção de antioxidantes naturais no corpo, apresentou uma atividade cardioprotetora e antioxidante na fase crônica da doença, mas não destruindo o parasita (VILAR-PEREIRA et al, 2016)

O fexinidazol, um antiparasitário recentemente indicado para tratar a doença do sono causado pelo *Trypanosoma brucei*, se mostrou eficaz na prevenção da morte de camundongos e preveniu e diminuiu a inflamação

causada pela infecção, porém não conseguiu eliminar o parasito por completo (BAHIA et al, 2012; 2014, DNDi, 2018, RIBEIRO, 2017).

Os compostos triclabendazol, setaconazol e paroxetina, obtiveram resultados na inibição da proliferação do *T. cruzi* na forma epimastigota (ALBERCA et al, 2016, RIBEIRO, 2017).

O composto aurofina e nitazoxanida não apresentaram resultados esperados, a aurofina aumentou a capacidade de sobrevivência de camundongos infectados, mas não reduziu a parasitemia (DA SILVA et al, 2016 e RIBEIRO, 2017).

Nitazoxanida além de não apresentar resultados contra o *T. cruzi*, trouxe efeitos prejudiciais aos camundongos como danos teciduais maiores do que animais não tratados, aumento da mortalidade e agravamento da infecção (VALLE-REYES et al, 2016 e RIBEIRO, 2017).

Outra estratégia adotada foi a associação de fármacos, a combinação entre itraconazol e benzonidazol obteve bons resultados com diminuição de lesões no tecido cardíaco e menos células inflamatórias causadas pela fase crônica da doença em camundongos quando comparados com animais tratados com apenas um fármaco (MARTINS et al, 2015). A associação de benzonidazol e clomipramina reduziu a necrose e lesões no fígado (STRAUSS et al, 2013 e RIBEIRO, 2017) e a associação de benzonidazol e alopurinol com uso sequencial trouxe alterações imunológicas indicativas de benefícios terapêuticos na fase crônica da doença (PEREZ-MAZLIAH et al, 2012 e RIBEIRO, 2017).

Vacina

Na busca por um meio de tratamento eficaz Pereira e Lannes, 2017 apresentaram um estudo sobre uma promissora vacina que está sendo estudada. Com o avanço da tecnologia e pesquisas com o *Trypanosoma cruzi*, foi possível descobrir uma possível vacina contra a doença de Chagas que pode funcionar tanto para ação profilática quanto terapêutica, atribuíram o nome dessa vacina de rAdVax.

No processo de pesquisa da rAdVax, foram descobertas duas proteínas muito importantes chamadas de ASP2 uma proteína de superfície de formas amastigotas, importantes para o estabelecimento da fase crônica da doença, e a outra foi a TS uma enzima de formas tripomastigotas que catalisa a transferência do ácido siálico de glicoproteínas do hospedeiro para moléculas receptoras na membrana do parasito.

Como principal resultado da utilização da rAdVax foram observados o controle das funções cardíacas como batimentos cardíacos próximos do normal e melhora da lesão cardíaca ocasionados pela infecção do *T. cruzi*, além do melhor funcionamento das funções cardíacas a vacina reprogramou a resposta imune dos camundongos vacinados, diminuindo a produção de óxido nítrico, que pode ser tóxico, diminuiu também a produção de perforina, uma proteína que causa alterações elétricas e lesão nas fibras musculares do coração, não afetou as citocinas benéficas, que ajudam a reduzir os danos cardíacos e reduziu a fibrose cardíaca, como mostra a Figura 7.

Figura 7 - Redução da fibrose cardíaca após a utilização da rAdVax



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Precauções Inovadoras

Segundo Gomes, 2021, levar o conhecimento é sempre importante para combater qualquer doença e principalmente a doença de Chagas, que além de ajudar a conter a sua disseminação também pode salvar muitas vidas.

Por esse motivo em 2021 o Instituto Oswaldo Cruz em parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro tem organizado treinamentos para professores do 6º ano do ensino fundamental ao 3º ano do ensino médio, em regiões onde a incidência da doença de Chagas é maior.

Segundo os dados disponibilizados mais de 30 profissionais de 14 escolas de regiões urbanas e rurais de Teresina no Piauí, receberam esse treinamento que proporcionou um vasto conhecimento sobre os insetos triatomíneos que são os vetores da doença, além de abordar a sua participação na transmissão do *Trypanosoma cruzi*.

O Instituto Oswaldo Cruz já planeja levar esse treinamento para outras regiões do Brasil, principalmente em regiões onde a doença de Chagas é endêmica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista as pesquisas realizadas atualmente, entende-se que há baixos investimentos em pesquisas e experimentos para o tratamento da doença de Chagas, por se tratar uma doença negligenciada e de baixo retorno lucrativo para as indústrias farmacêuticas, todavia algumas instituições como a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/ IOC) ainda procuram por um tratamento mais eficaz e medidas profiláticas, reduzindo assim as reações adversas causadas pela doença de Chagas e a toxidades de medicamentos existentes como o benzonidazol.

A melhoria dos tratamentos contra o *Trypanosoma cruzi*, vem sendo estudada há décadas, mas ainda não há nada conclusivo. Alguns resultados vêm sendo promissores, principalmente fármacos inibidores da biossíntese de ergosterol e experimentos como a radVax, que atuam em proteínas importantes para a sobrevivência do *Trypanosoma cruzi* como a cruzipaína.

Dados estes resultados observa-se a importância no investimento de novas pesquisas e em ações preventivas que disseminem o conhecimento geral desta doença, principalmente para a população subdesenvolvida, que possuem dificuldade no acesso a informações básicas de saúde e saneamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERCA, Lucas N. et al. **Discovery of novel polyamine analogs with anti-protozoal activity by computer guided drug repositioning**, 2016. Journal of computer-aided molecular design, v. 30, n. 4, p. 305-321. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10822-016-9903-6>. Acessado em: 30 set. 2021.

APT, Werner et al. **Treatment of Chagas disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up**, 2013. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 68, n. 9, p. 2164-2169. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/68/9/2164/780990>. Acessado em: 30 set. 2021.

ARRUDA, Ives da Cunha. **Doença de Chagas**. Centro Universitário de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde (UNICEUB), 2003. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2463/2/9861526.pdf>. Acessado em: 03 out. 2021.

BAHIA, Maria T. et al. **Antitrypanosomal activity of fexinidazole metabolites, potential new drug candidates for Chagas disease**, 2014. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 58, n. 8, p. 4362-4370. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136024/>. Acessado em: 30 set. 2021.

BAHIA, Maria Terezinha et al. **Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas disease**, 2012. PLoS Negl Trop Dis, v. 6, n. 11, p. e1870. Disponível

em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001870>. Acessado em: 30 set. 2021.

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Dia Mundial da Doença de Chagas**. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/14-4-dia-mundial-da-doenca-de-chagas/>. Acessado em: 26 out. 2021.

BRITTO, Constança; MOREIRA, **Otacílio**. **Diagnóstico molecular da doença de Chagas**, 2017. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/doenca/diagnostico/>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

CAMARGO, Erney Plessmann. **Doenças Tropicais**, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/hjBqj6dv5qrY3LYZYsyQnTp/?lang=pt&format=pdf>. Acessado em: 03 out. 2021.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **American Trypanosomiasis**, 2021. DPDx – Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

COSTA, Milce et al. **DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** – Revista eletrônica da faculdade de ceres (REFACER), 2013. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3376/2376>. Acesso em: 29 de jul. 2021.

CRUZ, Cleide Ane Barbosa da et al. **Tecnologias que empregam fármacos antiparasitários para tratamento da doença Chagas**, 2016. Revista Eletrônica de Comunicação Informação & Inovação em Saúde (RECIIS). Disponível em: https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/receis/article/view/1075/pdf_1075. Acessado em: 7 out. 2021.

DA SILVA, Marco Túlio Alves et al. **In vivo and in vitro auranofin activity against *Trypanosoma cruzi*: Possible new uses for an old drug**, 2016. Experimental parasitology, v. 166, p. 189-193. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014489415001484?via%3Dihub>. Acessado em: 30 set. 2021.

DIAS, João Carlos Pinto. **Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado**, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zkCYKqg4SgZB3hDsyVxXgdq/?lang=pt&format=html>. Acessado em: 7 out. 2021.

DIAS, João Carlos Pinto et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas**, 2015. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2016.v25nspe.7-86/pt/#>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

DINIZ, Lívia de Figueiredo. **Avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* do derivado triazólico Ravuconazol utilizando o cão como modelo**

experimental, 2010. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/3270/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_%20Avalia%C3%A7%C3%A3oAtividadeTrypanossoma.pdf. Acessado em: 30 set. 2021.

DNDi – Drugs for Neglected Diseases *initiative*. **A Agência Europeia de Medicamentos recomenda o uso do fexinidazol, o primeiro tratamento exclusivamente oral para a doença do sono**, 2018. Disponível em: <https://www.dndial.org/2018/comunicacao-e-informacao/press-releases/a-agencia-europeia-de-medicamentos-recomenda-o-uso-do-fexinidazol-o-primeiro-tratamento-exclusivamente-oral-para-a-doenca-do-sono/>. Acessado em: 30 set. 2021.

ECHEVERRÍA, Luis Eduardo et al. **Efficacy of the Benznidazole+Posaconazole combination therapy in parasitemia reduction: An experimental murine model of acute Chagas**, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/3gHKTZwJcqHzrxq4MFQGNCz/?lang=en#>. Acessado em: 16 set. 2021.

FAURO, Romina et al. **Use of clomipramine as chemotherapy of the chronic phase of Chagas disease**, 2013. *Parasitology*, v. 140, n. 07, p. 917-927. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/abs/use-of-clomipramine-as-chemotherapy-of-the-chronic-phase-of-chagas-disease/1929DFCF1B05771B769A6C38B3003BF4>. Acessado em: 30 set. 2021.

FERREIRA, Renata Trotta Barroso; BRANQUINHO, Maria Regina; LEITE, Paola Cardarelli: **Transmissão oral da doença de Chagas pelo consumo de açaí: um desafio para a Vigilância Sanitária** – Revista Visa em debate, 2014. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/358/160>. Acesso em: 2 de jul. 2021.

GOMES, Max. **Professores do Piauí recebem capacitação em doença de Chagas**, 2021. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/professores-do-piaui-recebem-capacitacao-em-doenca-de-chagas>. Acessado em: 8 out. 2021.

GOMES, Yara de Miranda. **Diagnóstico laboratorial – situação atual**, 2017. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/doenca/diagnostico/>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

GUEDES, Paulo Marcos da Matta et al. **Activity of the new triazole derivative albaconazole against Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi in dog hosts**, 2004. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 48 (11), p. 4286-4292. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC525424/>. Acessado em: 30 set. 2021.

Laboratório de Triatomíneos e Epidemiologia da doença de Chagas – LATEC. **Folder Informativo Triatomíneos**, 2018. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/08/07-folder-5-Informativo-Triatom%C3%ADneos.pdf>. Acessado em: 30 set. 2021.

MARTINS, Tassiane Assíria Fontes et al. **Benznidazole/Itraconazole combination treatment enhances anti-*Trypanosoma cruzi* activity in experimental Chagas disease**, 2015. PloS one, v. 10, n. 6, p. e0128707. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128707>. Acessado em: 30 set. 2021.

MEIS, Juliana de; CASTRO, Rejane Seila da Silva: **Manual para diagnóstico em doença de Chagas para microscopistas de base no estado do Pará**, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/08/02-Manual-de-Chagas-Diagramado.pdf>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

Ministério da Saúde: **GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**, 2019. Capítulo 8, Página 465-487. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acessado em: 6 de set. 2021.

Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doença de Chagas**, 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/23/boletim-especial-chagas-20abr20.pdf>. Acessado em: 6 de set. 2021.

Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doença de Chagas**, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf. Acessado em: 6 de set. 2021.

NEVES, David Pereira et al. **Parasitologia Humana**, 2016. 13ª Edição. Editora Atheneu. Capítulo 11. Pág. 91 – 117. Disponível em: http://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer_public/31/76/3176ffaa-16bb-4615-b066-a81a5344d823/neves_-_parasitologia_humana_-_13ed_-_2016.pdf. Acessado em: 8 out. 2021.

NOGUEIRA DA SILVA, P.L.N. et al. **Impacto do déficit de investimentos para o tratamento da doença de Chagas no Brasil: revisão narrativa**, 2021. Revista Nursing. Disponível em: <http://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/revistanursing/article/view/1473/1678>. Acessado em: 7 out. 2021.

OLIVEIRA, M. de F. et al (2008). **Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil**. Revista De Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology, 37(3), 209–228. Disponível em:

<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/5063/4218>. Acesso em: 29 de jul. 2021.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Chagas disease (American trypanosomiasis)**, 2021. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1. Acessado em: 03 out. 2021.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS). **Doença de Chagas**. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease>. Acessado em: 6 de set. 2021.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS). **OPAS: 70% das pessoas com Chagas não sabem que estão infectadas**, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>. Acessado em: 6 de set. 2021.

PASSOS, Luiz Augusto Corrêa et al. **Sobrevivência e infectividade do *Trypanosoma cruzi* na polpa de açaí: estudo in vitro e in vivo**. Epidemiol. Serv. Saúde [online]. 2012, vol.21, n.2, pp.223-232. ISSN 1679-4974. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000200005. Acessado em: 6 set. 2021.

PEREIRA, Isabela Resende; LANNES, Joseli. **Vacina para doença de Chagas: realidade ou utopia?**, 2017. Portal da Doença de Chagas. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/doenca/vacinas/>. Acessado em: 28 out. 2021.

PEREZ-MAZLIAH, D. E. et al. **Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection: a pilot study**, 2012. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, p. dks390. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543119/>. Acessado em: 30 set. 2021.

PINTO, Pâmela. **Diagnóstico preciso para a doença de Chagas**, 2009. Instituto Oswaldo Cruz (IOC/ FIOCRUZ). Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=633&sid=32>. Acessado em: 29 de jul. 2021.

RIBEIRO, Vanessa Aparecida Oliveira. **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS E SUAS PERSPECTIVAS**, 2017. Universidade de Brasília – UNB. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/17566/1/2017_VanessaAparecidaOliveiraRibeiro.pdf. Acessado em: 30 set. 2021.

SBARAGLINI, María L. et al. **Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas disease**, 2016. International journal of antimicrobial agents, v. 48, n. 1, p. 91-95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216381/>. Acessado em: 30 set. 2021.

SPÓSITO, Pollyanna Álvaro Ferreira. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas autoemulsionáveis (SEDDS) contendo ravuconazol para o tratamento da doença de Chagas experimental**, 2017. Universidade Federal de Ouro Preto. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/10667/1/TESE_DesenvolvimentoCaracteriza%C3%A7%C3%A3oSistemas.pdf. Acessado em: 30 de set. 2021.

STRAUSS, Mariana et al. **Clomipramine and benznidazole association for the treatment of acute experimental *Trypanosoma cruzi* infection**, 2013. Parasitology international, v. 62, n. 3, p. 293-299. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383576913000251?via%3Dihub> ou <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500720/>. Acessado em: 30 set. 2021.

UEHARA, Livia Almeida. **Determinação da relevância da cruzipaina na interação de *Trypanosoma cruzi* com *Rhodnius prolixus***, 2010. Instituto Oswaldo Cruz. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/6238/1/livia_a_uehara_ioc_bcm_0025_2010.pdf. Acessado em: 28 out. 2021.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). ***Trypanosoma cruzi***. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/parasite/siteantigo/Imagensatlas/Protozoa/Trypanosomacruz.htm>. Acessado em: 02 set. 2021.

VALLE-REYES, Juan Salvador et al. **Antiprotozoal drug nitazoxanide enhances parasitemia, tissue lesions and mortality caused by *Trypanosoma cruzi* in murine model**, 2016. Experimental Parasitology, v. 172, p. 44-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011170/>. Acessado em: 30 set. 2021.

VILAR-PEREIRA, Glaucia et al. **Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in Mice**, 2016. PLoS Pathog, v. 12, n. 10, p. e1005947. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005947>. Acessado em: 30 set. 2021.