

RESPOSTA IMUNE NA PATOGÊNESE DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA

AUTORES

Kelei Cristina da Fonseca Ribeiro REIGOTA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

Amanda Priscila de OLIVEIRA

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

A doença de Chagas, descrita há mais de 100 anos pelo médico e cientista brasileiro Carlos Chagas, é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. A Cardiopatia Chagásica Crônica é a forma mais frequente da doença de Chagas, afetando aproximadamente 30% dos indivíduos infectados cronicamente. Ela é caracterizada por intenso infiltrado inflamatório no miocárdio, o qual pode ser responsável por danos teciduais. As quimiocinas são citocinas quimiotáticas envolvidas na migração de leucócitos para o local de inflamação. Elas atuam por meio de receptores específicos, acoplados a proteína G, expressos na superfície de leucócitos. Há evidências do envolvimento das citocinas e quimiocinas na geração do infiltrado inflamatório e dano tecidual observados na CCC. Assim, embora a resposta imune seja essencial no controle do crescimento do parasito, ela pode resultar em lesões teciduais observadas em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica.

PALAVRAS - CHAVE

Doença de Chagas; Cardiopatia Chagásica Crônica; *Trypanosoma cruzi*; citocinas; quimiocinas.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, descrita há mais de 100 anos pelo médico e cientista brasileiro Carlos Chagas, é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909; LANA, TAFURI, 2005). Essa enfermidade foi considerada a doença parasitária mais grave da América Latina na década de 90 e, atualmente, o número de infectados pelo *T. cruzi* é estimado entre 6 e 7 milhões de pessoas, principalmente na América Latina, onde a doença é endêmica (DIAS, SILVEIRA, SCHOFIELD, 2002; WHO 2017).

Os mecanismos de transmissão do *T. cruzi* ao homem são diversos e são divididos em primários e secundários (COURA, 2007). Entre os mecanismos primários estão incluídos a transmissão vetorial, por transfusão sanguínea, congênita e oralmente, que ocorre por meio da ingestão de alimentos e bebidas contaminados com o parasito. Acidentes de laboratório e transplantes de órgãos são outras formas de transmissão consideradas secundárias, por serem menos frequentes (COURA, 2015).

A transmissão vetorial ainda é considerada o meio de maior importância epidemiológica. Nesse caso, o *T. cruzi* é transmitido ao homem por insetos triatomíneos da família Reduviidae, por meio de fezes contaminadas eliminadas durante o hematofagismo (LANA, TAFURI, 2005; BELLINI et al., 2012; RASSI Jr, RASSI, MARCONDES DE REZENDE, 2012). O Segundo meio de transmissão de grande importância epidemiológica é a transfusão sanguínea, que possibilitou a disseminação do *T. cruzi* para áreas não endêmicas, devido à migração internacional (COURA, 2015).

O *T. cruzi* apresenta várias formas evolutivas e o ciclo biológico se apresenta diferente em hospedeiros vertebrados e invertebrados, de modo que, as formas amastigotas são encontradas intracelularmente e as formas tripomastigotas extracelularmente, nos hospedeiros vertebrados. Tripomastigota metacíclico é a forma infectante para o hospedeiro vertebrado (LANA, TAFURI, 2005).

Na doença de Chagas ocorrem duas fases sucessivas, uma aguda e outra crônica (BIOLO, RIBEIRO, CLAUSELL, 2010). Na fase aguda verifica-se elevada parasitemia e intensa ativação do sistema imunológico (JUNQUEIRA et al., 2010). Ela inicia-se com reação inflamatória no ponto de entrada do parasito (sinal de Romaña ou chagoma de inoculação). Pode ocorrer mal estar, febre, esplenomegalia, dores musculares e insuficiência cardíaca, embora a maioria dos indivíduos infectados seja assintomática nessa fase da doença. (LANA, TAFURI, 2005; BIOLO, RIBEIRO, CLAUSELL 2010; AYO et al., 2013). Após esse período, o curso da doença é variável, pois os indivíduos infectados cronicamente podem ser assintomáticos (forma indeterminada) ou apresentar comprometimento cardiovascular (forma cardíaca) e/ou gastrointestinal (forma digestiva) (JUNQUEIRA et al., 2010).

A fase aguda da doença é diagnosticada pela presença de parasitos circulantes no sangue, por meio de métodos parasitológicos diretos, tais como exame de sangue a fresco, gota espessa e esfregaço sanguíneo (LANA, TAFURI, 2005). O diagnóstico da fase crônica é melhor determinado por testes sorológicos, os quais detectam a presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG. Os testes convencionais realizados no diagnóstico dessa fase da doença incluem: imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA - Enzyme linked immunosorbent assay) e hemaglutinação indireta (HAI). É recomendado a realização de dois métodos sorológicos distintos (LANA, TAFURI, 2005; RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010; RIBEIRO et al., 2012).

Após o diagnóstico da fase aguda, o tratamento deve ser iniciado imediatamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). As drogas existentes para o tratamento da doença de Chagas são: Nifurtimox e o Benzonidazol, sendo aplicadas em esquemas terapêuticos prolongados. Essas drogas são mais eficazes no tratamento da fase aguda da doença (CLAYTON, 2010).

Tabela 1. Insetos vetores do *Trypanosoma cruzi* epidemiologicamente mais significantes.

Gênero	Espécie
<i>Triatoma</i>	<i>Triatoma infestans</i>
	<i>Triatoma brasiliensis</i>
	<i>Triatoma dimidiata</i>
	<i>Triatoma pseudomaculata</i>
	<i>Triatoma sordida</i>
<i>Rhodnius</i>	<i>Rhodnius prolixus</i>
<i>Panstrongylus</i>	<i>Panstrongylus megistus</i>

Fonte: BELLINI et al. (2012)

2. RESPOSTA IMUNE E PATOGÊNESE NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Na infecção por *T. cruzi* ocorre intensa ativação do sistema imune e o controle do parasito envolve a imunidade inata e adquirida, por meio das células *Natural Killer (NK)*, células T CD4⁺ e CD8⁺ e células B (GUTIERREZ et al., 2009; ÁLVAREZ et al., 2014). A multiplicação do *T. cruzi* é reduzida, no entanto, ele não é completamente eliminado, o que resulta no prolongamento da resposta imune, que pode causar lesões teciduais decorrentes de atividades celulares (LANA, TAFURI, 2005).

A Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) é a forma mais frequente da doença de Chagas, afetando aproximadamente 30% dos indivíduos infectados cronicamente (AYO et al., 2013; BILOLO, RIBEIRO, CLAUSELL, 2010; BESTETTI, RESTINI, 2014). Ela é caracterizada por intenso infiltrado inflamatório no miocárdio, o qual pode ser responsável por danos teciduais (GUTIERREZ et al., 2009, CUNHA-NETO et al., 2009; DUTRA et al., 2009; de OLIVEIRA et al., 2016). De fato, há correlação entre a gravidade clínica da doença e a ocorrência de miocardite (CUNHA-NETO, CHEVILLARD, 2014).

No miocárdio de pacientes com CCC pode ser observado miocardite difusa, fibrose e danos nas fibras musculares cardíacas (CUNHA-NETO, CHEVILLARD, 2014). Resposta imune exacerbada do tipo T_H1 foi observada em pacientes com CCC e o infiltrado inflamatório pode estar associado com o desenvolvimento e progressão da doença. A destruição das células musculares cardíacas e fibrose estão associadas com o infiltrado mononuclear, além disso, o prognóstico dos pacientes com CCC é pior do que aqueles com cardiomiopatias de etiologia não inflamatória (CUNHA-NETO et al., 2009).

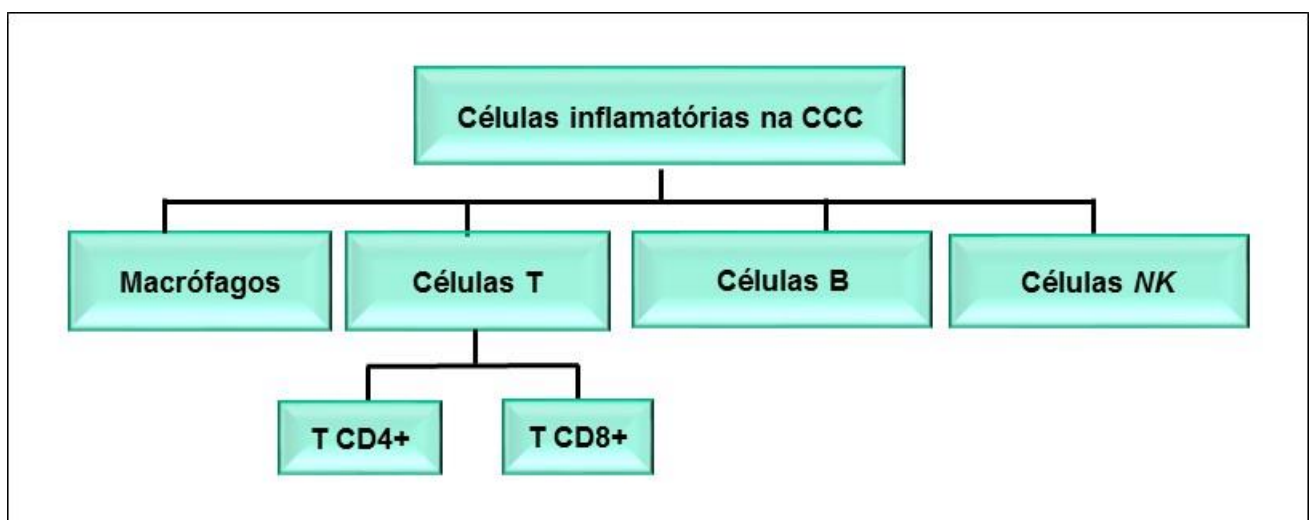
A replicação do *T. cruzi* ocorre no citoplasma de diferentes tipos celulares, embora o parasito apresente tropismo para células do miocárdio. O recrutamento de leucócitos para o tecido inicia-se logo após o parasitismo e depende da produção local de citocinas, quimiocinas e da expressão de seus receptores (GUTIERREZ et al., 2009). As citocinas são proteínas mensageiras, atuando na comunicação entre as células. As quimiocinas são citocinas quimiotáticas envolvidas na migração de leucócitos para o local de inflamação (DELVES et al., 2013). Elas atuam por meio de receptores específicos, acoplados a proteína G, expressos na superfície de leucócitos (SALLUSTO, MACKAY, LANZAVECCHIA, 2000; DELVES et al., 2013). Há evidências da participação das citocinas e quimiocinas na geração do infiltrado inflamatório e dano tecidual observados na CCC (CUNHA-NETO et al., 2009).

As seguintes quimiocinas foram detectadas no tecido cardíaco durante a fase aguda da infecção por *T. cruzi*: CXCL1, CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4 e CCL5. Na fase crônica, foi observada a expressão de CXCL9, CXCL10 e CCL5 (MACHADO et al., 2012a). Há relatos do envolvimento da produção local de citocinas e quimiocinas nos danos cardíacos observados em pacientes com CCC (CUNHA-NETO et al. 2011). Já foi relatada associação entre elevadas concentrações de TNF- α e pior função cardíaca (MACHADO et al., 2012b).

Tabela2. Expressão de citocinas e quimiocinas na doença de Chagas.

Citocina/quimiocina	Forma da doença	Referências
TNF- α e CCL2	CCC grave	Talvani et al., 2004
IFN- γ	CCC	Gomes et al., 2003
CXCL9 e CCL5	CCC	Nogueira et al., 2012
MIF	CCC grave	Cutrullis et al., 2013
IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β	CCC	Souza et al., 2014

Figura 1. Infiltrado inflamatório na Cardiopatia Chagásica Crônica



Fonte: CUNHA-NETO et al. (2009)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As citocinas, quimiocinas e a mobilização das células do sistema imune são de grande importância na redução da carga parasitária na infecção por *T. cruzi*, no entanto, a expressão acentuada de citocinas e quimiocinas, bem como de seus receptores podem resultar na migração excessiva de leucócitos para o tecido cardíaco, os quais podem atuar como efetores nos danos teciduais (GUTIERREZ et al., 2009; CUNHA-NETO et al., 2009). De fato, a patogênese da CCC está ligada a intensidade da resposta imune. (CUNHA-NETO, CHEVILLARD, 2014).

Assim, embora a resposta imune seja essencial no controle do crescimento do parasito, ela pode resultar em lesões teciduais observadas em pacientes com CCC (LANA, TAFURI, 2005).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ, J.M. **Chagas disease: still many unsolved issues.** Mediators Inflamm, p. 1-9, 2014.
- AYO, C.M. et al. **Genetic susceptibility to Chagas disease: an overview about the infection and about the association between disease and the immune response genes.** Biomed Res Int, p. 1-13, 2013.
- BELLINI, M.F. et al. **Biologic and genetics aspects of chagas disease at endemic areas.** J Trop Med, p. 1-11, 2012.
- BESTETTI, R.B.; RESTINI, C.B. **Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease.** Int J Cardiol, v. 176, n. 2, p. 309-14, Set. 2014.
- BIOLO, A.; RIBEIRO, A.L.; CLAUSELL, N. **Chagas cardiomyopathy - where do we stand after a hundred years?** Prog Cardiovasc Dis, v. 52, n. 4, p. 300-16, Jan./Fev. 2010.
- CHAGAS, C. **“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”.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 1, p. 159–218, 1909.
- CLAYTON, J. **Chagas disease 101.** Nature, v. 465, n. 7301, p. S4-S5. Jun. 2010. Suplemento.
- COURA, JR. **Chagas disease: what is known and what is needed--a background article.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 102, p. 113-22, Out. 2007.
- COURA, J.R. **The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - a comprehensive review.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 110, n. 3, p. 277-82, Maio 2015.
- CUNHA-NETO, E. et al. **Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, p. 252-8, Jul. 2009. Suplemento.
- CUNHA-NETO, E. et al. **Myocardial gene and protein expression profiles after autoimmune injury in Chagas' disease cardiomyopathy.** Autoimmun Rev, v. 10, n. 3, p. 163-5, Jan. 2011.
- CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. **Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics.** Mediators Inflamm, v. 2014, p. 1-12, 2014.
- CUTRULLIS, R.A. et al. **Elevated serum levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with progressive chronic cardiomyopathy in patients with Chagas disease.** PLoS One, v. 8, n. 2, 2013.
- de OLIVEIRA, A.P. et al. **The role of CCR5 in Chagas disease - a systematic review.** Infect Genet Evol, v. 45, p. 132-37, Nov. 2016.
- DELVES, P.J. et al. **Produção de efetores.** Roitt, fundamentos de imunologia. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 234-71.

DIAS, J.C.; SILVEIRA, A.C.; SCHOFIELD, C.J. **The impact of Chagas disease control in Latin America: a review.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 97, n. 5, p. 603-12, Jul. 2002.

DUTRA, W.O. et al. **Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, p. 208-18, Jul. 2009. Suplemento.

GOMES, J.A. et al. **Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response.** Infect Immun, v. 71, n. 3, p. 1185-93, Mar. 2003.

GUTIERREZ, F.R. et al. **The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease.** Parasite Immunol, v. 31, n. 11, p. 673-85, Nov. 2009.

JUNQUEIRA, C. et al. **The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease.** Expert Rev Mol Med, v. 12, p. 1-23, Set. 2010.

LANA, M.; TAFURI, W.L. ***Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas.** In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M.; VITOR, R.W.A. (editores). Parasitologia Humana. 11a ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 85-108.

MACHADO, F.S. et al. **Pathogenesis of Chagas disease: time to move on.** Front Biosci (Elite Ed), v. 4, p. 1743-58, 2012a.

MACHADO, F.S. et al. **Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease.** Semin Immunopathol, v. 34, n. 6, p. 753-70, Nov. 2012b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.** Rev Soc Bras Med Trop, 2005. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/chagas05_consenso_svs.pdf. Acesso em: 20 Jul. 2017.

NOGUEIRA, L.G. et al. **Myocardial chemokine expression and intensity of myocarditis in Chagas cardiomyopathy are controlled by polymorphisms in CXCL9 and CXCL10.** PLoS Negl Trop Dis, v. 6, n. 10, p. 1-13, 2012.

RASSI, A. JR.; RASSI, A.; MARCONDES DE REZENDE, J. **American trypanosomiasis (Chagas disease).** Infect Dis Clin North Am, v. 26, n. 2, p. 275-91, Jun. 2012.

RASSI, A. Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. **Chagas disease.** Lancet, v. 375, n. 9723, p.1388–1402, Abr. 2010.

RIBEIRO, A.L. et al. **Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy.** Nat Rev Cardiol, v. 9, n. 10, p. 576-89, Out. 2012.

SALLUSTO, F.; MACKAY, C.R.; LANZAVECCHIA, A. **The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses.** Annu Rev Immunol, v. 18, p. 593-620, 2000.

SOUSA, G.R. et al. **Plasma cytokine expression is associated with cardiac morbidity in chagas disease.** PLoS One, v. 9, n. 3, p. 1-9, Mar. 2014.

TALVANI, A. et al. **Elevated concentrations of CCL2 and tumor necrosis factor-alpha in chagasic cardiomyopathy.** Clin Infect Dis, v. 38, n. 7, p. 943-50, Abr. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis):** Fact Sheet No 340. Geneva, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. Acesso em: 24 Jul. 2017.