

Impactos Clínicos da Coinfecção da doença de Chagas e COVID-19

Palavras-Chave: Coinfecção, Doença de Chagas, COVID-19.

Autores/as:

Larissa Klaumann Schmidt - FCM/UNICAMP;
Prof. Dr. Luiz Cláudio Martins (orientador) - FCM/UNICAMP;
Profa. Dra. Gláucia E. Barbosa Marcon (coorientadora) – Fiocruz MS ;
Msc. Paula Durante Andrade - FCM/UNICAMP;
Jônatas Piazza Pena - FCM/UNICAMP.

1. Introdução

A doença de Chagas é causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, endêmica na América Latina e considerada negligenciada, atingindo sete milhões de pessoas no mundo e transmitida por insetos *Reduviidae*, conhecidos como barbeiros (Rassi et al., 2010; WHO, 2020).

É caracterizada por uma fase aguda que dura aproximadamente 15 a 40 dias e por elevada parasitemia. Após, evolui para a fase crônica que pode durar décadas e se caracteriza por baixa parasitemia e intensa resposta imune. Em 30% dos casos pode ocorrer a forma cardíaca da doença, com miocardiopatia dilatada, arritmias, cardioembolismo, insuficiência cardíaca e morte súbita (Machado et al., 2012). Como a transmissão vetorial da doença de Chagas tem sido controlada no Brasil, uma parcela dos doentes é idosa. Assim sendo, ocorrem comorbidades como dislipidemias,

hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (Alves et al., 2009). Outras formas clínicas da doença correspondem à indeterminada e digestiva.

A maioria dos indivíduos com a doença de Chagas se apresentavam com a forma indeterminada da doença, na qual não há sintomas e os exames subsidiários são normais, principalmente o eletrocardiograma, a radiografia do tórax e do tubo digestório. No entanto, devido aos avanços da tecnologia, com exames como ecocardiograma, ressonância magnética e Holter, tem se observado um aumento de pessoas com cardiopatia chagásica crônica (CCC), antes consideradas com a forma indeterminada da doença.

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Severa Aguda pelo Coronavírus 2) e difere dos outros coronavírus que causam resfriado comum e pneumonia de pequena gravidade, possuindo transmissibilidade e disseminação muito maior que outros coronavírus. A maior gravidade da COVID -19 ocorre principalmente em idosos e nas pessoas com comorbidades, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemias, doenças renais e imunológicas (Costa et al., 2020) e dados brasileiros mostram que a maioria dos óbitos ocorre acima dos 60 anos. A infecção viral pelo SARS-CoV-2 pode causar doença respiratória e morte. Além do aparelho respiratório, a COVID-19 está associada à disfunção de múltiplos órgãos, como o coração, por exemplo (Wang et al., 2019; Song et al., 2020). Ainda é impossível mensurar o impacto da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, responsável pela pandemia em 2020, que já causou mais de 1 milhão de óbitos pelo mundo (Alberca et al., 2020).

Na doença de Chagas crônica, doenças e medicamentos que causam imunossupressão podem reativar a doença de Chagas, levando a sérias consequências como o comprometimento do sistema nervoso central (de Almeida et al., 2011). A infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear a elevada produção de citocinas, levando à desordens hematológicas e da resposta imunológica (Zaidel et al,

2020), assim como o tratamento da COVID-19 com esteroides, e imunomoduladores podem suprimir o sistema imunológico, podendo interferir na evolução da doença de Chagas, desencadeando reativação.

Está claro que a COVID-19 interage com o aparelho cardiovascular em vários níveis, desencadeando e aumentando as lesões e inflamação. Isto ocorre devido à ligação da proteína *spike* do envelope viral a receptores celulares da enzima da conversão da angiotensina 2 (ECA2) dos pulmões, coração e endotélio vascular (Costa et al., 2020; Zaidel et al.,). Durante a COVID, são observadas concentrações mais altas de citocinas e outros marcadores inflamatórios como a troponina, dímero D, IL6 (interleucina 6), proteína C reativa, ferritina e outras como resposta inflamatória sistêmica, além do aumento de marcadores de disfunção cardíaca.

Por outro lado, a cardiopatia chagásica é caracterizada por inflamação, fibrose, denervação e alterações microvasculares em resposta ao parasito (Rassi et al., 2010). Assim como nos portadores da CCC, os fenômenos tromboembólicos ocorrem nos indivíduos com COVID-19. Portanto, o entendimento da patogênese na coinfeção doença de Chagas/SARS-Cov-19 deve ser esclarecida (Zaidel et al., 2019). Alberca e colaboradores (2020) descreveram a evolução clínica desfavorável de coinfeção Chagas/CoVID-19, considerando que a doença de Chagas pode ter sido um fator de risco para a maior gravidade da CoVID-19.

Considerando que os portadores da doença de Chagas são em parte idosos e possuem comorbidades com outras doenças cardiovasculares (Alves et al., 2009), pode-se inferir que eles estão susceptíveis às formas mais graves da COVID-19, podendo ser considerados um grupo de risco (Costa et al., 2020). Dessa forma, a avaliação da coinfeção doença de Chagas/CoVID-19 pode colaborar para compreensão dos mecanismos envolvidos nas duas doenças, assim como contribuir para a melhor condução destes casos.

2. Metodologia:

2.1. Levantamento e Convocação dos casos de coinfeção Chagas/COVID-19

Inicialmente, foi feito o levantamento dos casos de coinfeção doença de Chagas/COVID-19, chegando-se a 35 pacientes elegíveis e concordantes a participarem da pesquisa após leitura e assinatura do Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, CAAE 42742820.7.0000.5404 e número do parecer 4.793.144. O levantamento foi feito a partir da base de dados do Grupo de Estudos em Doença de Chagas (GEDoCh) e do Hospital de Clínicas da Unicamp (HC) e, também, durante as consultas ambulatoriais, ao questionar aos pacientes se houve infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes que já estavam em consultas no ambulatório de doença de Chagas e que confirmaram terem contraído COVID-19 anteriormente foram convidados a participar da pesquisa.

Além disso, foram solicitados os testes realizados no momento da infecção, o que também se tornou um critério de exclusão: aqueles que não tivessem realizado RT PCR, teste rápido, quimioluminescência ou outro teste imunológico que comprovasse a anterior infecção pelo vírus não foram incluídos na pesquisa.

2.2. Análise dos prontuários e elaboração/aplicação do questionário

Quanto à análise dos aspectos clínicos, foram avaliados os prontuários dos referidos pacientes com relação à epidemiologia da doença de Chagas, comorbidades - que podem influenciar na evolução de ambas as infecções -, forma clínica da doença de Chagas antes e depois da infecção por Sars-CoV-2, eletrocardiograma antes e depois e sorologia de Chagas também antes e depois - para análise da parasitemia. É importante ressaltar que esses pacientes têm

acompanhamento anual e de extenso seguimento, dada a situação crônica em que se manifesta a doença de Chagas, por isso, os pacientes têm os referidos exames e histórico de consulta de forma que se pode estabelecer essa comparação.

Por fim, além da análise dos prontuários no que diz respeito às características da COVID-19 em cada paciente, foi elaborado e aplicado um rápido questionário para avaliar os impactos da infecção, bem como as possíveis sequelas. Neste questionário são abordados quando se teve a infecção pelo vírus, quais foram os sintomas apresentados, qual o teste diagnóstico feito, se houve internação e por quanto tempo e se o paciente em questão tomou a vacina contra a COVID-19.

2.3 Exames clínicos, de imagem e laboratoriais

Os exames clínicos, de imagem e laboratoriais são solicitados e realizados regularmente no ambulatório, pois, como já citado, os pacientes têm acompanhamento anual. Então, cada paciente envolvido na pesquisa já possuía os exames de antes da coinfeção, e, no momento da consulta ambulatorial, e com confirmação de COVID-19 previamente, eram solicitados novos exames de imagem, bem como laboratoriais.

Os novos exames laboratoriais constam na parte “B” do projeto e estão sendo realizados no laboratório de Diagnóstico de Doenças Infecciosas por Técnicas de Biologia Molecular (DITBIM/FCM/UNICAMP).

Os diagnósticos dos exames de eletrocardiograma foram avaliados por meio dos laudos constantes nos prontuários e também por avaliação dos médicos do GEDoCh.

2.4 Construção da planilha e inserção dos dados

As planilhas foram construídas no software Planilhas Google de acordo com a análise dos prontuários, onde foram inseridos todos os dados dos aspectos clínicos citados anteriormente, evidenciando as

respectivas comparações de exames de antes e depois da doença. Os cálculos bioestatísticos ainda serão realizados pelo serviço de Bioestatística da FCM/UNICAMP.

3. Resultados e discussão:

Foram analisados 35 prontuários, 22 pacientes do sexo feminino e 13 do sexo masculino, com a média de idade de 54 anos para o sexo feminino e 60 para o masculino.

Quanto à forma clínica, em geral, manteve-se a mesma antes e depois da infecção por COVID-19, sendo que, dois dos pacientes tiveram evolução da forma clínica de indeterminada para digestiva e cardíaca, respectivamente.

Características da amostra		
	Masculino	Feminino
Sexo	13	22
Idade - média (anos)	60	54
Forma da doença		
Indeterminada	2 (15,4%)	5 (22,7%)
Cardíaca	9 (69,2%)	9 (40,9%)
Digestiva	1 (7,7%)	3 (13,6%)
Mista	1 (7,7%)	5 (22,7%)

Tabela 1: Caracterização da amostra.

Observa-se que a maioria dos pacientes portadores da doença de Chagas possuem outras comorbidades associadas, justamente pela idade mais avançada, sendo que apenas cinco deles não apresentavam doenças de base. A mais comum foi Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), presente em 21 pacientes (60%), seguida de diabetes mellitus do tipo II (DM II) em nove pacientes (36%).

Comorbidades associadas à d. de Chagas		
	n (35)	%
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	21	60
Diabetes mellitus tipo II	9	25,71
Dislipidemia	6	17,14
Hipotireoidismo	6	17,14
Obesidade	4	11,43
Marcapasso	4	11,43
Depressão/Ansiedade	3	8,57
Hipertireoidismo	2	5,71
Neoplasia da tireoide	2	5,71
Doença do refluxo gastroesofágico	2	5,71
Imunossupressão por transplante renal	2	5,71
Osteoporose	1	2,86
Hipertrigliceridemia	1	2,86
Síndrome de Alport	1	2,86
Osteoartrose	1	2,86

Tabela 2: Comorbidades associadas a d. de Chagas.

Em relação aos eletrocardiogramas dos pacientes, foi possível a análise de antes e depois da infecção por COVID-19 em 25 pacientes, dentre os quais apenas quatro (16%) tiveram alterações: dois pacientes evoluíram com a necessidade de implantar marcapasso, um de bloqueio atrioventricular grau I para grau II e um com uma nova alteração, antes com bloqueio fascicular esquerdo e bloqueio atrioventricular grau I e, depois, também com bloqueio de ramo direito.

Foi possível aplicar o questionário sobre a infecção por COVID-19 com 27 pacientes, dentre os quais apenas oito relataram

sequelas, sendo as mais frequentes: dispneia, tosse e dor torácica. Os pacientes foram infectados entre maio de 2020 e julho de 2021, quando ainda não haviam sido vacinados contra a COVID-19, ou haviam recebido apenas uma dose, sendo que um adquiriu a infecção durante a internação para implantação de marcapasso.

Além disso, quanto à internação, sete pacientes precisaram ser internados, sendo que, deles, três precisaram ser intubados (7,41% dos que responderam ao questionário).

Questionário sobre infecção por Sars-CoV-2					
Forma clínica da D. de Chagas	Internação			Percepção de piora/Relato de Sequelas	
	Não	Enferm aria	UTI	Sim	Não
Indeterminada	3	2	1	3	3
Cardíaca	11	1	2	3	11
Digestiva	3	-	-	-	3
Mista	3	1	-	2	2

Tabela 3.

Alterações clínicas pós COVID-19	n (27)	%
Dispneia	4	14,81%
Tosse	2	7,41%
Dor torácica	2	7,41%
Anosmia	1	3,70%
Ageusia	1	3,70%
Prurido	1	3,70%
Piora da disfagia e/ou da constipação	1	3,70%

Perda de peso	1	3,70%
Tontura	1	3,70%
Mialgia	1	3,70%
Palpitações	1	3,70%
Ortopneia	1	3,70%
Dor nas articulações	1	3,70%
Alteração na glicemia	1	3,70%
Coriza	1	3,70%
Marcha tabética	1	3,70%

Tabela 4.

Tabelas 3 e 4: dados dos questionários sobre COVID-19 aplicados e informações sobre alterações clínicas retiradas dos prontuários dos que responderam ao questionário.

4. Conclusões

Espera-se que, pela idade, esses pacientes tenham maior grau de comorbidades atrelados à situação clínica, e, por isso, mais internações por COVID-19 e mais sequelas são esperadas, por exemplo em pacientes portadores de HAS e DM II.

Pelos resultados absolutos, a doença de Chagas não parece ser fator de risco associado à piora do quadro clínico na infecção por COVID-19, e sim o grau de comorbidades associadas. Contudo, os dados ainda não passaram pela análise estatística para se ter, de fato, essa conclusão.

5. Referências bibliográficas

Alberca RW, Oliveira LDEM, Branco ACCC, Pereira NZ, Sato MN, 2020. **Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview.** Crit Ver Food Sci Nutr 15: 1–15. doi: 10.1080/10408398.2020.1775546.

Alves RMDA, Thomaz RP, De Almeida EA, Wanderley JDS, Guariento ME, 2009. **Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients.** Rev Soc Bras Med Trop 42: 622–628.

Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, Andrade FTA, et al. **O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber.** Arq. Bras. Cardiol. 2020;114(5):805-16.

Almeida EA, Ramos AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA, 2011. **Coinfecção Trypanosoma cruzi/HIV: revisão sistemática (1980–2010).** Rev Soc Bras Med Trop 44: 762–770.

Machado FS et al., 2012. **Chagas heart disease: report on recent developments.** Cardiol Rev 20: 53–65.

Rassi A, Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. **Chagas disease.** The Lancet. 2010; 375(9723): 1388–402. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)

Song Y, Gao P, Ran T, Qian H, Guo F, Chang L, Wu W, Zhang S, 2020. **High inflammatory burden: a potential cause of myocardial injury in critically ill patients with COVID-19.** Front Cardiovasc Med 7: 128.

Wang Y, Zheng Y, Tong Q, Wang L, Lv G, Xi Z, Liu W, 2020. **Cardiac injury and clinical course of patients with coronavirus disease 2019.** Front Cardiovasc Med 7: 147.

World Health Organization, 2020. **Chagas Disease (Also Known as American Trypanosomiasis).** Chagas Disease Fact Sheets. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagasdisease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagasdisease-(american-trypanosomiasis))>. Acesso em: 21/10/20.

Zaidel EJ, et al. COVID-19: **Implications for People with Chagas Disease.** Global Heart. 2020; 15(1): 69. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.891>