

DOENÇA DE CHAGAS POR TRANSFUSÃO DE SANGUE EM LONDRINA, PARANÁ RELATO DE DOIS CASOS AGUDOS TRATADOS COM NIFURTIMOX

José Luís da Silveira BALDY (1), Lauro TAKAOKA (2), Pedro Paulo CHIEFFI (3),
Altair Jacob MOCELIN (4) e Lauro BRANDINA (5)

RESUMO

Os Autores apresentam dois casos agudos de doença de Chagas por transfusão de sangue observados em Londrina, Paraná, Brasil. Descrevem os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais que permitiram o diagnóstico, e analisam a resposta clínica e parasitológica ao tratamento com nifurtimox, administrado por via oral na dose de 25 mg/kg/dia (durante 15 dias) e 15 mg/kg/dia (durante mais 73 dias) no primeiro caso, e na dose de 15 mg/kg/dia (durante 15 dias) e 10 mg/kg/dia (durante mais 72 dias) no segundo caso. Chama-se a atenção para à grande importância da transfusão de sangue como veículo da infecção por *Trypanosoma cruzi* no Brasil, e dá-se ênfase às normas que devem ser respeitadas quando é necessário empregar-se esse recurso terapêutico.

INTRODUÇÃO

Amplamente distribuída e com altos índices de prevalência e morbidade, a doença de Chagas é um dos maiores problemas de Saúde Pública em toda a América Latina, onde em 1960 a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE²³ estimou em sete milhões o número de indivíduos infectados por *Trypanosoma cruzi*. Em nosso país, o MINISTÉRIO DA SAÚDE²¹ admitiu a existência, em 1975, de quatro milhões de brasileiros com essa parasitose.

Excetuando o mecanismo usual de transmissão, por intermédio de triatomíneos, a transfusão de sangue constitui o mais importante meio de disseminação da tripanosomíase americana, tanto nas regiões endêmicas quanto nas zonas urbanas de áreas não endêmicas^{2,17}, como evidenciam os inquéritos sorológicos com candidatos a doadores de sangue realizados em diversas regiões do Brasil^{2,7}. Em análise recente, efetuada em 4500 candi-

datos a doadores em dois bancos de sangue de Londrina, Paraná, encontramos resultados sorológicos positivos para tripanosomíase americana em 7,9% em hospital universitário e em 5,2% em banco de sangue particular⁷.

Contudo, apesar da possibilidade de a doença de Chagas transmitida por transfusão de sangue ter sido enfatizada, entre nós, já em 1945, por DIAS¹⁹, e os primeiros casos²⁰ terem sido publicados em 1952, até 1975 apenas 20 casos de doença de Chagas aguda pós-transfusional haviam sido relatados no Brasil^{1-6,8,12,18,20,22}.

Em razão do restrito número de casos registrados e, principalmente, pela inexistência de descrições pormenorizadas em nosso país sobre a doença de Chagas aguda transmitida por transfusão de sangue tratada com modernos tripanosomicidas, consideramos oportuna a publicação de dois casos agudos dessa doen-

(1) Professor-titular da Disciplina de Doenças Transmissíveis do Departamento de Clínica Médica — Centro de Ciências da Saúde (CCS) — Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná, Brasil

(2) Ex-auxiliar-de-ensino da Disciplina de Doenças Transmissíveis

(3) Ex-professor-assistente da Disciplina de Parasitologia do Departamento de Patologia Geral — Centro de Ciências Biológicas (CCB) UEL e Instituto Adolfo Lutz de São Paulo

(4) Professor-adjunto da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Clínica Médica — CCS — UEL

(5) Professor-titular da Disciplina de Urologia, Departamento de Cirurgia — CCS — UEL

ça causada por transfusão de sangue e tratada com nifurtimox, os primeiros descritos no Estado do Paraná. Esses dois casos, juntamente com um terceiro, foram anteriormente apresentados por BALDY & col. 7.

RELATO DOS CASOS

CASO N.º 1 — L.S.B., 40 anos, masculino, pardo, natural de São Migule das Matas (BA) e residente na zona urbana de Arapongas (PR). Por causa de hemorragia digestiva, recebeu 73 frascos de sangue em 18-3-74, data em que foi submetido a esplenectomia e ligadura de varizes esofagianas secundárias a hipertensão porta por esquistossomose mansônica. No pós-operatório entrou em insuficiência renal, apresentando febre irregular de 37,3 a 39°C e sinais de toxemia; a febre persistiu durante todo o período em que foi submetido a hemodiálises, de 24-3 a 8-4-74 e além dele, quando foi feito o diagnóstico de septicemia por *Staphylococcus aureus*, confirmada por hemoculturas e tratada com diversos antibióticos. Tendo havido melhora do quadro clínico, em 29-4-74 recebeu alta hospitalar, se bem que ainda persistisse febre diária, irregular, de até 39°C. Foi reinternado cinco dias depois, quando estava em mau estado geral, com 37,3°C, fígado a 4 cm da reborda costal, firme, liso; palpavam-se gânglios linfáticos axilares e inguinais, com tamanho moderadamente aumentado, numerosos, móveis, firmes e indolores. Nessa data, três pesquisas de *Trypanosoma cruzi* no sangue, em amostras diferentes, em gota espessa, foram positivas; foi também positivo, em leitura feita 30 dias depois, o xenodiagnóstico com material colhido em 5-5-74. Nesse caso o período de incubação da infecção por *Trypanosoma cruzi* foi de 36 a 46 dias. As reações sorológicas para doença de Chagas, fixação do complemento (FC) e imunofluorescência (IF) eram negativas em 25-3-74; o leucograma desse dia apresentava-se com 12.800 leucócitos, 1% de bastonetes, 24% de segmentados, 2% de eosinófilos, 65% de linfócitos e 8% de monócitos, com atípicas linfocitárias (++) ; a velocidade de hemossedimentação na primeira hora (VHS) era de 48 mm (Westergren). Em 10-5-74, quatro dias após o início da terapêutica com nifurtimox, a IF tinha resultado duvidoso e a FC era de 1,8 (resultado positivo acima de 1,9). Em 18-6-74 a FC era de 2,0 e a IF de +++, e em 4-7-74 a FC era de 4,0 e a IF de +++. Os resultados

desses testes, em 30-8-75 e 29-9-75, 116 e 166 dias após o término do tratamento específico, eram respectivamente de 3,6 e 4,0 para a FC e de +++, em ambos, para a IF. As pesquisas de *Trypanosoma cruzi* no sangue, em gota espessa, ainda positivas em 11-5-74, foram negativas em 24-5-74 e 18-6-74. Xenodiagnósticos efetuados 30 dias após o tratamento e em 4-10-77, foram negativos. Em 24-5-74, no 19.º dia de tratamento específico, o leucograma apresentava-se com 12.000 leucócitos, 1% de metamielócitos, 2% de bastonetes, 52% de segmentados, 4% de eosinófilos, 40% de linfócitos e 1% de monócitos, e não havia linfócitos atípicos. O tratamento foi iniciado em 6-5-74, administrando-se 25 mg/kg/dia de nifurtimox, por via oral. A febre, irregular, de até 39°C, foi diminuindo de intensidade até desaparecer por completo no 4.º dia de tratamento. Manteve-se durante 15 dias a dose inicial; depois disso, até completar 88 dias de terapêutica, o paciente tomou 15 mg/kg/dia de nifurtimox. Durante esse período, o doente perdeu 1,5 kg de peso, apresentou hipersalivação e cansaço nas pernas, crises de amnésia e nervosismo, sono inquieto, zumbidos e gosto desagradável na boca. Na última semana de tratamento passou a queixar-se de formigamento intenso nas pernas, estando normais a sensibilidade e os reflexos patelares. Com a suspensão do nifurtimox no 88.º dia, esses sintomas cessaram rapidamente, com exceção do formigamento nos pés, que, diminuindo progressivamente de intensidade, só desapareceu cerca de oito semanas depois.

CASO N.º 2 — A. T., 64 anos, masculino, branco, natural e Blumenau (SC) e residente na zona urbana de Londrina (PR). Em 18-7-75 e em 12-8-75 foi submetido, respectivamente, a gastrectomia (úlceras pépticas hemorrágicas) e a prostatectomia (adenoma de próstata) em hospital de Londrina (PR), tendo recebido cinco frascos e três frascos de sangue, em cada oportunidade. Em 3-9-75, 47 dias após a primeira intervenção cirúrgica, passou a apresentar febre vespertina diária de até 38°C, acompanhada de calafrios, sem sudorese. Ao exame físico, além de febre, havia aumento discreto de gânglios linfáticos cervicais (tamanho de grãos de arroz) e axilares (tamanho de grãos de milho) e baço percutível e palpável na reborda costal; o restante do exame físico era normal. O tratamento, com gentamicina, de infecção urinária por *Escherichia coli*, então diagnosti-

cada laboratorialmente, não levou a alteração do quadro clínico, se bem que tivesse ocorrido normalização dos exames de urina. Em 9-9-75, quando foi feita a suspeita diagnóstica, as reações sorológicas para doença de Chagas (FC=1,5 e IF não reagente) eram negativas, mas a pesquisa de *Trypanosoma cruzi* no sangue, em gota espessa, foi positiva. Também foi positivo o xenodiagnóstico então realizado (leitura em 30 dias). Nesse caso, o período de incubação da infecção chagásica foi de 21 a 45 dias. A reação de FC positivou-se (4,1) e a IF passou a ser reagente (++++) em sangue colhido em 24-11-75, em plena vigência do tratamento específico. Este foi iniciado em 14-9-75, com nifurtimox na dose de 15 mg/kg/dia, por via oral. Diminuindo progressivamente de intensidade, a febre desapareceu por completo no 3.º dia de tratamento. A dose de nifurtimox, 15 dias depois, foi diminuída para 10 mg/kg/dia. Por volta do 30.º dia de tratamento, passou-se a observar diminuição moderada do apetite e perda de peso (total de 5 kg no final do tratamento). No início do terceiro mês de tratamento, o doente começou a queixar-se de nervosismo e irritabilidade fácil, seguindo-se a instalação de parestesias, de caráter progressivo, ascendente e simétrico, nos membros inferiores, chegando a atingir o terço superior das pernas; havia hiporreflexia aquiliana e patelar e não estavam presentes sinais de atrofia muscular; foi feito o diagnóstico de polineurite tóxico-medicamentosa e receitado complexo B. O nifurtimox foi suspenso no 87.º dia de tratamento. Logo desapareceram as alterações psíquicas e houve recuperação rápida do apetite e do peso normal. Seis meses depois, ainda se observavam parestesias de moderada intensidade na região plantar de ambos os pés. A pesquisa de *Trypanosoma cruzi* em gota espessa, feita no 13.º dia de tratamento, foi negativa. Xenodiagnósticos realizados no 30.º dia de tratamento e seis meses depois da suspensão do nifurtimox foram negativos. Quanto ao leucograma, apresentava-se com 5.600 leucócitos, 2% de bastonetes, 37% de segmentados, 3% de eosinófilos, 49% de linfócitos, 9% de monócitos e 2 plasmócitos em 100 leucócitos. No 16.º dia de tratamento, a VHS era de 69 e as mucoproteínas (Winzler) eram de 6,3 mg/dl, encontrando-se o leucograma com 12.900 leucócitos, 2% de bastonetes, 28% de segmentados, 2% de eosinófilos, 63% de linfócitos, 5% de monóci-

tos. No 68.º dia de tratamento o leucograma estava normal, a VHS era de 39 e as mucoproteínas séricas de 3,0 mg/dl.

Em nenhum dos dois casos foram estudados os doadores a cujo sangue transfundido aos pacientes foi atribuída a infecção.

DISCUSSÃO

Considerando-se os antecedentes de transfusões de sangue, o quadro febril com adenomegalia, a positividade da pesquisa do parasita no sangue e do xenodiagnóstico, a viragem (de negativas para positivas) das reações sorológicas específicas e a resposta terapêutica (clínica e parasitológica) ao nifurtimox, é indiscutível o diagnóstico de doença de Chagas aguda por transfusão de sangue, nos dois casos que relatamos. O período de incubação de 36 a 46 dias no primeiro, e de 21 a 47 dias no segundo caso, corresponde ao referido para a maioria dos casos sintomáticos de infecção chagásica pós-transfusional registrados na literatura^{1,9}. Períodos de incubação mais curtos, entre dez e 16 dias, foram observados por CAMARGO & LESER¹² e BECKER⁸; em contraste, AMATO NETO & DIAS⁵ relataram um caso com longo período de incubação (116 dias).

Em nossos doentes, febre e adenomegalia foram as principais alterações clínicas do primeiro caso, a que se associou esplenomegalia discreta, no segundo. Achados semelhantes encontram-se registrados na literatura^{1,5,9}.

Em nossos casos, os antecedentes de transfusões de sangue, os achados clínicos e as alterações do leucograma^{1,4,9} — com linfocitose, monocitose e plasmocitose no segundo caso, e linfocitose com atipia linfocitária no segundo — sugeriram a hipótese diagnóstica, confirmada pela positividade da pesquisa de *Trypanosoma cruzi* no sangue. A positivação das reações de FC e IF permitiu o diagnóstico sorológico em nossos pacientes; não realizamos, entretanto, pesquisa por IF de IgM anti-*Trypanosoma cruzi*, cujo valor para o diagnóstico da fase aguda foi ressaltado por CAMARGO & AMATO NETO¹¹.

Quanto ao tratamento com nifurtimox, verificamos em nossos doentes imediata resposta clínica — com desaparecimento da febre em 72 e 96 horas, melhora dos sintomas gerais e também supressão parasitológica, pelo menos

na medida em que pôde ser avaliada pelas pesquisas diretas de *Trypanosoma cruzi* e pelo pequeno número de xenodiagnósticos realizados depois do tratamento. Tendo, porém, presentes as advertências e conclusões de CANÇADO & col.¹⁵, não nos iludimos quanto à obtenção de "cura parasitológica", já que o número de xenodiagnósticos foi pequeno e houve persistência da positividade das reações sorológicas após o tratamento. BERGOGLIO⁹, empregando o nifurtimox em cinco casos de doença de Chagas aguda pós-transfusional, refere ter obtido rápida normalização da temperatura e redução no tempo de evolução sintomática, ao contrário do que observou em nove doentes tratados só com repouso e dieta, nos quais a febre e outras manifestações clínicas persistiram durante seis a oito semanas.

Não analisamos a evolução das reações sorológicas a longo prazo, se bem que no caso n.º 1 ainda persistiam positivas, com títulos de FC ascendentes, 166 dias após o término do tratamento. Estudando 400 pacientes com doença de Chagas aguda que receberam nifurtimox durante três meses, CERISOLA & col.¹⁶ comprovaram a negatificação das reações sorológicas (hemaglutinação, FC e IF), 18 meses após o diagnóstico, em 81% dos casos, nos quais também houve negatificação parasitológica. RASSI & FERREIRA²⁴, em nosso país, verificaram a negatificação da reação de FC em diversos exames realizados durante vários anos depois do tratamento, em três dos seis doentes agudos que apresentavam FC positiva antes da terapêutica com nifurtimox.

Quanto aos efeitos adversos determinados pelo nifurtimox, nossos doentes apresentaram diminuição do apetite, emagrecimento moderado e alterações psíquicas, que desapareceram rapidamente com o término do tratamento. Nos dois, instalou-se tardiamente quadro de polineuropatia periférica, que persistiu durante pelo menos seis meses no segundo caso. Em diversas casuísticas^{10,14-16,24}, os mesmos efeitos adversos do nifurtimox, que observamos em nossos pacientes, foram também os mais comuns, com exceção da polineuropatia, que pode ser evitada quando se utilizam doses que não ultrapassam 10 mg/kg/dia¹⁵.

À guisa de conclusão, devemos afirmar que com este relato tivemos o objetivo de ressaltar mais uma vez a importância da trans-

fusão de sangue como veículo da infecção por *Trypanosoma cruzi* em nosso país, e dar ênfase à necessidade de impor-se maior rigor às prescrições desse recurso terapêutico. Deve-se exigir que, nos casos com indicação formal, o sangue a ser utilizado tenha sido submetido a testes sorológicos rigorosamente padronizados, recorrendo-se à adição de violeta de genciana^{2,17,22,25} ao sangue a ser transfundido em áreas endêmicas ou em qualquer local onde não se possa dispor de recursos para avaliação sorológica fidedigna de todos os candidatos a doadores; lembre-se a esse respeito a possibilidade de eventuais resultados negativos de testes de FC feitos com sangue de doadores comprovadamente infectados, mesmo quando se utilizam técnicas adequadas¹³. Onde quer que se realizem transfusões de urgência, especialmente de sangue fresco, deve-se recorrer a doadores conhecidos e controlados. Havendo desrespeito a qualquer dessas normas, exige-se que o médico brasileiro esteja atento à possibilidade da ocorrência de infecção pós-transfusional por *Trypanosoma cruzi*, já que é consideravelmente elevada a prevalência de reações sorológicas positivas em candidatos a doadores de bancos de sangue de diversas regiões do nosso país^{2,7}. Por sua vez, não há dúvida de que a indicação do nifurtimox, em esquemas terapêuticos adequados, no tratamento da infecção aguda pós-transfusional por *Trypanosoma cruzi*, porventura diagnosticada, pode vir a beneficiar os pacientes, tanto do ponto de vista clínico quanto parasitológico^{9,10,16,24}.

SUMMARY

Chagas'disease by blood transfusion in Londrina, Paraná State. Report of two acute cases treated with nifurtimox

The Authors present two cases of acute Chagas'disease caused by blood transfusion, observed in Londrina, Paraná State, Brasil. The epidemiological, clinical, and laboratory data used for diagnosis are described; they also report the clinical and parasitological response to treatment with nifurtimox, administered by the oral route, 25 mg/kg/day (during 15 days) and 15 mg/kg/day (during 73 days) in the first case, and 15 mg/kg/day (during 15 days) and 10 mg/kg/day (during 72 days) in the second case. The Authors emphasize the impor-

tance in Brasil of blood transfusion, as infectious source of *Trypanosoma cruzi*, and remember the principles to follow when it's necessary to use blood transfusions in countries where Chagas'disease is endemic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V. — *Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas*. (Tese). São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1958.
2. AMATO NETO, V. — Transmissão por transfusão de sangue. In CANÇADO, J. R. (Ed.) — *Doença de Chagas*. Belo Horizonte, Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, 1968.
3. AMATO NETO, V.; MAGALDI, C. & BIANCHI, A. — Comprovação de mais um caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Hospital (Rio)* 64: 123-130, 1963.
4. AMATO NETO, V.; DOLES, J.; RASSI, A.; BORGES, A. P.; REZENDE, J. M. & GOMES, M. C. O. — Relato de novos casos de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10: 46-51, 1968.
5. AMATO NETO, V. & DIAS, A. F. — Comentários sobre caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue e longo período de incubação. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 3: 273-275, 1969.
6. BALDY, J. L. S.; TAKAOKA, L.; PASSOS, J. N.; MOCELIN, A. J.; CHIEFFI, P. P. & GOMES, A. C. — Doença de Chagas pós-transfusional: apresentação de três casos. *XII Congresso Soc. Brasil. Med. Trop.*, Belém (PA), 1976.
7. BALDY, J. L. S.; TAKAOKA, L.; PEREIRA, J. D.; CALIXTO, A. A. & DUARTE, E. F. — Prevalência da infecção por *Trypanosoma cruzi*, em 1975, em dois bancos de sangue de Londrina, Paraná, Brasil. *Rev. Saúde Públ. (São Paulo)*. (Em publicação).
8. BECKER, P. F. L. — Moléstia de Chagas aguda acidental por transfusão de sangue de doador chagásico. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 187-198, 1975.
9. BERGOGLIO, R. M. — Perfil clínico de la enfermedad de Chagas posttransfusional. *Rev. Méd. Córdoba* 60: 123-138, 1972.
10. BOCCA-TOURRES, C. L. — La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol. Chil. Parasit.* 24: 24-27, 1969.
11. CAMARGO, M. E. & AMATO NETO, V. — Anti-*Trypanosoma cruzi* IgM antibodies as serological evidence of recent infection. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 200-202, 1974.
12. CAMARGO, M. E. & LESER, P. G. — Diagnóstico acidental de laboratório de infecções chagásicas agudas pós-transfusionais não suspeitadas. *Rev. Ass. Méd. Brasil.* 20: 335-336, 1974.
13. CAMPOS, C.; REZENDE, J. M. & RASSI, A. — Prevalência da doença de Chagas no banco de sangue do Hospital das Clínicas de Goiânia. Possibilidade de falha da reação de Guerreiro-Machado na seleção de doadores. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 9: 165-174, 1975.
14. CANÇADO, J. R.; SALGADO, A. A.; MARRA, U. D.; ALVARES, J. M. & MACHADO, J. R. — Ensaio terapêutico clínico na doença de Chagas crônica com o nifurtimox em três esquemas de duração prolongada. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 111-125, 1975.
15. CANÇADO, J. R.; SALGADO, A. A.; BATISTA, S. M. & CHIARI, C. — Segundo ensaio terapêutico com o nifurtimox na doença de Chagas. *Rev. Goiana Med.* 22: 203-233, 1976.
16. CERISOLA, J. A.; LUGONES, H. & RABINOVICH, L. B. — *Tratamiento de la Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Fundación Rizzuto, 1972.
17. CERISOLA, J. A.; RABINOVICH, L. B.; ALVAREZ, M.; Di CORLETO, C. A. & PRUNEDA, J. — Enfermedad de Chagas y transfusión de sangre. *Bol. Of. Sanit. Panamer.* 63: 203-221, 1972.
18. COURA, J. R.; NOGUEIRA, E. S. & SILVA, J. R. — Índices de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue de doadores na fase crônica da doença. *Hospital (Rio)* 69: 991-998, 1966.
19. DIAS, E. — *Um ensaio de profilaxia da Moléstia de Chagas*. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, 1945.
20. FREITAS, J. L. P.; BIANCALANA, A.; AMATO NETO, V.; NUSSENZWEIG, V.; SONNTAG, R. & BARRETO, J. G. — Primeiras verificações de transmissão acidental da moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. *Rev. Paul. Med.* 40: 36-40, 1952.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL) — Campanha contra Doença de Chagas. Relatórios de atividades de 1975. Brasília, 1976.
22. NUSSENZWEIG, V.; AMATO NETO, V.; FREITAS, J. L. P.; NUSSENZWEIG, R. S. & BIANCALANA, A. — Moléstia de Chagas em bancos de sangue. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo* 10: 265-283, 1955.
23. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD — Enfermedad de Chagas. Serie de Informes Técnicos nº 202. Ginebra, 1960.
24. RASSI, A. & FERREIRA, H. O. — Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 5: 235-262, 1971.
25. REZENDE, J. M.; ZUPELLI, W. & BAFUTTO, M. G. — O problema da transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. Emprego da violeta de genciana como medida profilática. *Rev. Goiana Med.* 11: 35-47, 1965.

Recebido para publicação em 24/5/1978.