



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**



**LORENA LUIZA DE FREITAS SILVA**

**IMUNOTERAPIA PARA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Lorena Luiza de Freitas Silva**

**Imunoterapia para doença de Chagas: Uma revisão narrativa**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Orientadora: Dra. Paula Melo de Abreu Vieira  
Coorientadora: Dra. Flávia de Souza Marques

Ouro Preto- MG  
2026

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586i Silva, Lorena Luiza de Freitas.  
Imunoterapia para Doença de Chagas [manuscrito]: uma revisão  
narrativa. / Lorena Luiza de Freitas Silva. - 2026.  
46 f.: il.: color., gráf..

Orientadora: Profa. Dra. Paula Vieira Melo de Vieira.

Coorientadora: Ma. Flavia de Souza Marques.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Graduação em Ciências  
Biológicas .

1. Doença de Chagas. 2. Imunoterapia. 3. Trypanosoma cruzi. I. Vieira,  
Paula Vieira Melo de. II. Marques, Flavia de Souza. III. Universidade  
Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.937

Bibliotecário(a) Responsável: Renata Mara de Almeida - CRB-7: 6328



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Lorena Luiza de Freitas Silva**

### IMUNOTERAPIA PARA DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel

Aprovada em 16 de fevereiro de 2026

#### Membros da banca

Dra. Paula Melo de Abreu Vieira - Orientadora - (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Dra. Flávia de Souza Marques - Co-orientadora - (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Dra. Viviane Flores Xavier - Universidade Federal de Ouro Preto  
Ms. Lucas Resende Dutra Sousa - Universidade Federal de Ouro Preto

Paula Melo de Abreu Vieira, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 25/02/2026



Documento assinado eletronicamente por **Paula Melo de Abreu Vieira, COORDENADOR(A) DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**, em 25/02/2026, às 14:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1064887** e o código CRC **903C8BEB**.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus e a São Judas Tadeu por me guiarem e me darem forças ao longo de toda essa jornada.

Em especial, agradeço à minha mãe Luciene, por todo o apoio incondicional. Mesmo diante das dificuldades, sempre me motivou, acreditou em mim e nunca soltou a minha mão. Meu porto seguro e minha melhor amiga. Agradeço ao meu pai, que está olhando por mim do céu. Tenho certeza de que, se estivesse aqui, estaria imensamente feliz pelas minhas conquistas e por cada passo que dei até chegar até aqui. Agradeço também ao meu tio Nélio, por toda a ajuda nos momentos difíceis, tornando meu caminho mais leve. Agradeço ao meu tio Freitas e à minha tia Márcia, por todo o apoio, incentivo e ajuda ao longo dessa caminhada. À minha amiga Dani, que desde o início esteve comigo, mesmo à distância sempre se fez presente. Amo vocês.

Agradeço aos professores que fizeram parte da minha formação ao longo do curso e aos meus amigos de faculdade, por compartilharem comigo essa caminhada e todos os desafios que ela trouxe. Agradeço também às moradoras da República Saia Justa, que dividiram comigo o dia a dia durante todos esses anos, tornando essa experiência ainda mais especial.

A minha orientadora, Paula Melo de Abreu, agradeço por aceitar me orientar neste trabalho, pela confiança e por me proporcionar a oportunidade de atuar em um laboratório tão acolhedor, despertando em mim o amor pela pesquisa e pela doença de Chagas. Ao LMP, agradeço pelas vivências, pelos conhecimentos adquiridos e pela paciência em todo o processo de aprendizado. A Flávia de Souza, agradeço pela orientação e pelo auxílio em todas as etapas da escrita, sempre de forma gentil e acolhedora.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), por ter sido o espaço onde pude crescer acadêmica e pessoalmente. Agradeço também aos órgãos de fomento CNPq, FAPEMIG e CAPES, pelo apoio financeiro às pesquisas e pela concessão de bolsas, fundamentais para a realização deste trabalho.

## RESUMO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, permanece como um importante desafio para a saúde pública, especialmente em razão da limitada eficácia dos tratamentos etiológicos disponíveis na fase crônica da doença e da complexa resposta inflamatória associada à infecção. Nesse contexto, a imunoterapia tem se destacado como uma abordagem promissora, com potencial para modular a resposta imune do hospedeiro, reduzir a carga parasitária e atenuar os danos teciduais característicos da doença. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre estratégias imunoterápicas investigadas em modelos experimentais da doença de Chagas, com ênfase nos desfechos clínicos avaliados e nos principais órgãos acometidos. Os estudos analisados demonstraram que intervenções imunomoduladoras estão associadas, principalmente, à redução da inflamação, da carga parasitária e da fibrose, com destaque para os efeitos observados no tecido muscular cardíaco. A avaliação de órgãos como coração, baço e músculo esquelético evidencia a importância de uma abordagem sistêmica na compreensão da imunopatogênese da infecção. Dessa forma, os resultados indicam que a imunoterapia representa uma estratégia complementar promissora no manejo da doença de Chagas, contribuindo para o controle da resposta inflamatória crônica e para a mitigação das principais manifestações clínicas da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas; imunoterapia; inflamação; resposta imune; *Trypanosoma cruzi*

## ABSTRACT

Chagas disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, remains a major public health challenge, particularly due to the limited efficacy of etiological treatments available during the chronic phase and the complex inflammatory response associated with the infection. In this context, immunotherapy has emerged as a promising approach, with the potential to modulate the host immune response, reduce parasite burden, and attenuate the tissue damage characteristic of the disease. The present study aimed to conduct a literature review on immunotherapeutic strategies investigated in experimental models of Chagas disease, with emphasis on the clinical outcomes evaluated and the main organs affected. The analyzed studies demonstrated that immunomodulatory interventions are mainly associated with reductions in inflammation, parasite burden, and fibrosis, with particular emphasis on the effects observed in cardiac tissue. The evaluation of organs such as the heart, spleen, and skeletal muscle highlights the importance of a systemic approach to understanding the immunopathogenesis of the infection. Therefore, the results indicate that immunotherapy represents a promising complementary strategy in the management of Chagas disease, contributing to the control of chronic inflammatory responses and the mitigation of the main clinical manifestations of the disease.

**KEYWORDS:** Chagas disease; immunotherapy; immune response; inflammation; *Trypanosoma cruzi*.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Carlos Chagas no laboratório ao microscópio em Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro.....                                                                    | 4  |
| <b>Figura 2:</b> Crianças em frente a uma casa de pau-a-pique na cidade de Lassance em 1909.....                                                                                | 6  |
| <b>Figura 3:</b> Formas evolutivas do <i>T. Cruzi</i> , na imagem A está a forma evolutiva amastigota, B a forma evolutiva epimastigota e C forma evolutiva tripomastigota..... | 8  |
| <b>Figura 4:</b> Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i> no inseto e humanos.....                                                                                                      | 10 |
| <b>Figura 5:</b> Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.....                   | 11 |
| <b>Figura 6:</b> Manifestações clínicas da fase aguda da infecção por <i>T. cruzi</i> . Sinal de Romanã.....                                                                    | 13 |
| <b>Figura 7:</b> Manifestações clínicas da fase aguda da infecção por <i>T. cruzi</i> . Chagoma de inoculação cutânea.....                                                      | 14 |
| <b>Figura 8:</b> Coração de um paciente morto em decorrência da cardiopatia associada à doença de Chagas.....                                                                   | 15 |
| <b>Figura 9:</b> Estratégia de busca.....                                                                                                                                       | 21 |
| <b>Figura 10:</b> Critérios de seleção.....                                                                                                                                     | 23 |

## LISTA DE GRÁFICO

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gráfico 1:</b> Modelos utilizados.....                                        | 25 |
| <b>Gráfico 2:</b> Fases da infecção.....                                         | 26 |
| <b>Gráfico 3:</b> Cepas do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....                        | 27 |
| <b>Gráfico 4:</b> Cepas do <i>Trypanosoma cruzi</i> e seus respectivos DTUs..... | 29 |
| <b>Gráfico 5:</b> DTUs identificados nos trabalhos selecionados.....             | 30 |
| <b>Gráfico 6:</b> Desfecho clínico analisados nos trabalhos selecionados.....    | 31 |
| <b>Gráfico 7:</b> Órgãos e tecidos avaliados nos trabalhos selecionados.....     | 32 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                 |                                    |
|-----------------|------------------------------------|
| BNZ             | Benznidazol                        |
| DC              | Doença de Chagas                   |
| DTU             | <i>Discrete typing units</i>       |
| NFX             | Nifurtimox                         |
| OMS             | Organização Mundial de Saúde       |
| OPAS            | Organização Pan-Americana da Saúde |
| PUBMED          | Publisher Medline                  |
| <i>T. cruzi</i> | <i>Trypanosoma cruzi</i>           |

## SUMÁRIO

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                   | <b>1</b>  |
| <b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>        | <b>3</b>  |
| 2.1. Descobrimento da doença de Chagas ..... | 3         |
| 2.2. Agente etiológico.....                  | 7         |
| 2.3. Vias de transmissão .....               | 9         |
| 2.4. Manifestações clínicas .....            | 12        |
| 2.5. Diagnóstico e Tratamento .....          | 16        |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                    | <b>20</b> |
| 3.1. Objetivo geral .....                    | 20        |
| 3.2. Objetivos específicos.....              | 20        |
| <b>4. METODOLOGIA.....</b>                   | <b>21</b> |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>       | <b>24</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>                     | <b>33</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                     | <b>34</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), ou tripanossomíase Americana, é uma enfermidade parasitária causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), sendo considerada uma das mais importantes endemias da América Latina (Dias, 1993). A doença foi descrita pela primeira vez em 1909 pelo médico sanitarista brasileiro Carlos Chagas, na cidade de Lassance, em Minas Gerais (Chagas, 1909). A transmissão vetorial ocorre quando fezes de triatomíneos infectados são depositadas sobre a pele lesionada ou mucosas do hospedeiro durante ou após o repasto sanguíneo. No entanto, outras vias de transmissão têm relevância epidemiológica, incluindo a transmissão oral (Dias et al., 2016), transfusão sanguínea, transmissão placentária, transplante de órgãos e mais raramente acidentes laboratoriais (Coura & Dias, 2009).

Do ponto de vista clínico, a infecção por *T. cruzi* apresenta duas fases: a primeira, a aguda, caracterizada por elevada parasitemia, podendo ocorrer sinais como febre prolongada, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e o sinal de Romaña. E a segunda fase crônica que pode permanecer assintomática por décadas. Em aproximadamente 30 a 40% dos casos, ocorre progressão para formas clínicas determinadas, especialmente a forma cardíaca, responsável por arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita, além das formas digestivas, como megaesôfago e megacólon (Prata, 2001).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que cerca de mais de 7 milhões de pessoas estão infectadas com DC em todo o mundo e aproximadamente 10.000 a 12.000 mortes a cada ano é devido às complicações da infecção, principalmente cardíacas e digestivas. Estima-se que mais de 75 milhões de pessoas estejam em risco de contrair a doença, principalmente em países endêmicos das Américas, embora casos também sejam detectados em outras regiões devido à mobilidade humana e à migração. Menos de 10% das pessoas com doença de Chagas recebem diagnóstico oportuno, e ainda menos tendo acesso adequado ao tratamento dificultam o controle e o manejo da enfermidade (OPAS, 2025)

O tratamento etiológico da doença de Chagas baseia-se, até o momento, no uso de dois fármacos: o benznidazol (BNZ) e o nifurtimox (NFX), ambos desenvolvidos na década de 1970. Esses medicamentos permanecem como as únicas opções terapêuticas disponíveis para a infecção por *T. cruzi*, sendo o benznidazol o único atualmente disponível no Brasil (Coura; de Castro, 2002). Os dois medicamentos apresentam maior eficácia quando administrados na fase aguda e em infecções recentes, promovendo redução significativa da parasitemia. Contudo, na fase crônica da doença, sua efetividade é limitada, especialmente no que se refere à prevenção ou reversão das manifestações clínicas já estabelecidas (Coura, 2009). Ademais, os esquemas terapêuticos prolongados e a elevada incidência de efeitos adversos, como alterações gastrointestinais, reações cutâneas e distúrbios neurológicos, constituem importantes entraves à adesão ao tratamento (Peres et al., 2021).

Nesse contexto, apesar dos avanços no controle vetorial e na triagem de doadores de sangue, a doença de Chagas permanece como um relevante problema de saúde pública, com milhões de pessoas infectadas, sobretudo na fase crônica. A limitação das opções terapêuticas disponíveis, aliada à frequência de efeitos adversos associados ao uso do BNZ e do NFX, compromete a continuidade do tratamento, resultando em taxas de abandono terapêutico que variam entre 20 e 30% (Peres et al., 2021). Esses fatores reforçam a necessidade de novos estudos voltados ao aprimoramento das estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

A imunoterapia para a doença de Chagas ainda é pouco explorada, mas nos últimos anos tem emergido como uma estratégia promissora no enfrentamento da doença, especialmente diante das limitações do tratamento medicamentoso convencional, que apresenta eficácia reduzida na fase crônica e frequentes efeitos colaterais. As abordagens imunoterápicas visam modular a resposta imune do hospedeiro de modo a favorecer o controle da infecção por *T. cruzi* e, simultaneamente, reduzir os danos teciduais associados à inflamação crônica, sobretudo no coração (Santos et al., 2021).

Entre as estratégias estudadas destacam-se as vacinas terapêuticas, o uso de antígenos recombinantes, vetores virais, nanopartículas e a combinação

de imunoterapia com quimioterapia antiparasitária, demonstrando resultados promissores em modelos experimentais, como a redução da carga parasitária, da inflamação cardíaca e da progressão da cardiomiopatia chagásica crônica (Santos et al., 2021).

Sendo assim, o presente trabalho tem o intuito de realizar uma revisão da literatura, acerca das principais estratégias imunoterapêuticas investigadas para a doença de Chagas, abordando seus fundamentos imunológicos, resultados obtidos em modelos experimentais e perspectivas para aplicação clínica, contribuindo para a compreensão dos avanços e desafios relacionados a essa abordagem terapêutica.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Descobrimento da doença de Chagas**

Em junho de 1907, o médico sanitarista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas foi enviado ao norte de Minas Gerais para implementar uma campanha contra a malária, que estava comprometendo as obras de extensão da Ferrovia Central do Brasil entre Corinto e Pirapora (Kropf & Sá 2009). Chagas improvisou um laboratório em um vagão de trem, que também usava como dormitório, enquanto coordenava as atividades de profilaxia antimalária. Durante a campanha, o médico foi informado sobre a existência de um inseto hematofágico, conhecido como “barbeiro”, que habitava os domicílios da população local e atacava à noite as pessoas. Durante o dia, os insetos ficavam escondidos em frestas das paredes e na cobertura das casas (Chagas, 1909).

A partir desta descoberta, os insetos hematófagos foram enviados para o Instituto de Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro (figura 1) e, juntamente com o Dr. Oswaldo Cruz, foi dado início aos estudos, nos quais foi examinado o conteúdo do intestino do barbeiro, no qual foi encontrado um novo protozoário flagelado. A princípio, foi utilizado como cobaia um macaco da espécie

*Callithrix penicillata*, no qual o primata foi picado diversas vezes pelo hematófago. Ao decorrer de 20 a 30 dias de estudo, apresentou em seu sangue periférico tripanossomas de morfologia distinta das outras espécies conhecidas do gênero *Trypanosoma*. Dando prosseguimento às investigações, diferentes espécies animais foram infectadas experimentalmente com o protozoário recentemente identificado. Após a confirmação de sua classificação taxonômica correta, o tripanossomatídeo passou a ser oficialmente denominado *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909). A partir desse marco, os estudos sobre o parasito avançaram progressivamente, permitindo a consolidação do conhecimento acerca de sua biologia, de seu ciclo de vida nos hospedeiros vertebrados e invertebrados, bem como de seus reservatórios naturais.

**Figura 1:** Carlos Chagas no laboratório ao microscópio em Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro



**Fonte:**

<https://basearch.coc.fiocruz.br/index.php/carlos-chagas-ao-microscopio>.

Acesso em: 21 de dezembro. 2025.

Entre os casos mais emblemáticos descritos por Chagas está o de uma criança de dois anos, denominada Berenice, residente de Lassance, considerada o primeiro caso confirmado da doença de Chagas, que se encontrava febril, com o baço e o fígado aumentados e linfonodos inchados, cuja infecção foi diagnosticada por meio da observação do parasito em seu sangue (Chagas, 1909). A partir desse atendimento, Chagas passou a sistematizar os achados clínicos e laboratoriais, descrevendo manifestações típicas da fase aguda da infecção, como o edema palpebral unilateral, posteriormente reconhecido como sinal de Romana, além de febre persistente e alterações hematológicas (Neves et al., 2016).

Os atendimentos realizados em Lassance também contribuíram para a compreensão do caráter endêmico e social da doença de Chagas. Carlos Chagas observou que os pacientes atendidos viviam em habitações precárias, com paredes de barro e frestas que favoreciam a infestação por triatomíneos, reforçando a relação entre a doença e as condições socioeconômicas da população rural (Figura 2). Essas observações clínicas e sociais ampliaram o entendimento da enfermidade para além do campo biológico, inserindo-a no contexto da saúde pública e das doenças tropicais negligenciadas (Kropf & Sá, 2009). Ainda em 1909, Chagas publicou um artigo no primeiro volume da revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz relatando a morfologia e o ciclo de vida da espécie de tripanossoma recém-descoberta.

**Figura 2:** Crianças em frente a uma casa de pau-a-pique na cidade de Lassance em 1909



**Fonte:**

<https://basearch.coc.fiocruz.br/index.php/criancas-em-casa-de-pau-pique>.

Acesso em: 21 de dezembro. 2025.

De acordo com Lannes-Vieira et al., a história da Doença de Chagas pode ser dividida em três períodos principais. O primeiro, entre 1909 e 1934, inicia-se com os estudos pioneiros de Carlos Chagas e é marcado por debates científicos e sociais sobre a definição da doença. O segundo período, de 1935 a 1960, ocorreu após sua morte e destaca-se pelas contribuições de pesquisadores como Mazza, Romaña, Evandro Chagas e Emmanuel Dias, que confirmaram a fase aguda e o caráter endêmico e crônico da enfermidade. O terceiro período, iniciado em 1961 e vigente até os dias atuais, caracteriza-se pelos desafios contínuos no controle da doença e pelo avanço do conhecimento sobre seus aspectos biológicos e clínicos (Lannes-Vieira et al., 2010).

## 2.2. Agente etiológico

O *T. cruzi* é um protozoário hemoflagelado pertencente à ordem Kinetoplastida e à família Trypanosomatidae (Chagas, 1909). Caracteriza-se pela presença do cinetoplasto, uma estrutura rica em DNA mitocondrial, localizada próxima à base do flagelo, que constitui uma de suas principais características morfológicas. O parasito apresenta um ciclo de vida complexo e heteroxênico, envolvendo insetos triatomíneos como hospedeiros invertebrados e uma ampla variedade de mamíferos como hospedeiros vertebrados (Fidalgo; Gille, 2011). Ao longo desse ciclo, *T. cruzi* assume diferentes formas evolutivas (figura 3): tripomastigota, epimastigota e amastigota, adaptadas às condições ambientais e fisiológicas de cada hospedeiro. A diversidade genética do parasito é atualmente organizada em unidades discretas de tipagem (DTUs), contribui para a variabilidade biológica, epidemiológica e clínica da infecção, influenciando a patogênese e a evolução da doença de Chagas nos indivíduos infectados (Coura & Dias, 2009).

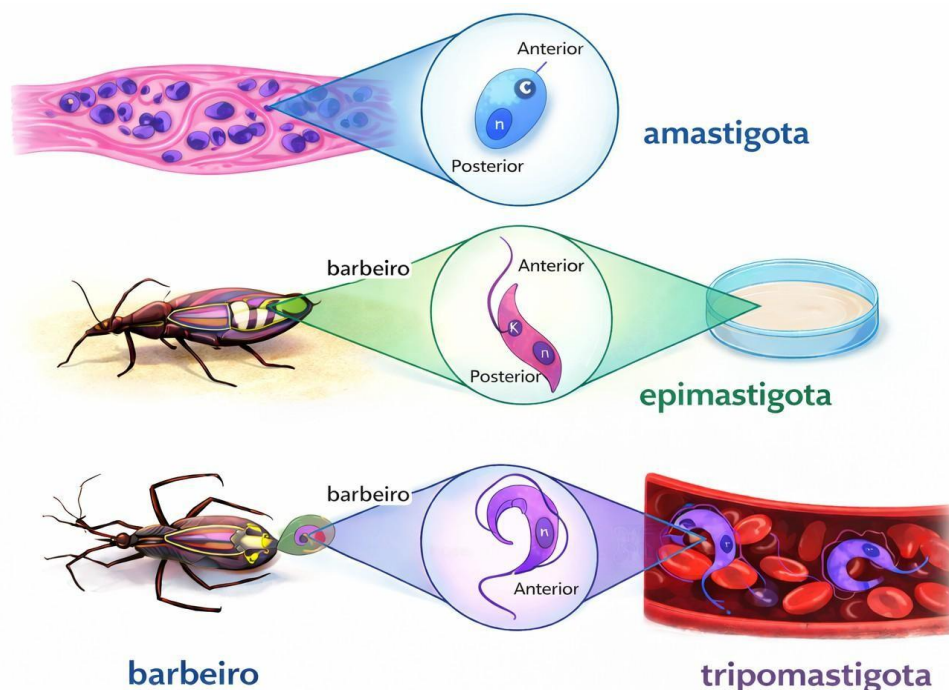
A forma epimastigota é predominante no hospedeiro invertebrado, sendo encontrada principalmente no intestino médio dos insetos triatomíneos. Caracteriza-se pela presença de um flagelo livre, cinetoplasto localizado anteriormente ao núcleo e elevada capacidade de multiplicação por divisão binária (De Souza, 2011). Nessa fase, o parasito não apresenta infectividade para o hospedeiro vertebrado, mas desempenha papel fundamental na amplificação populacional dentro do vetor (Coura & Dias, 2009). Posteriormente, os epimastigotas diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos, forma infectante eliminada nas fezes do inseto durante a alimentação hematófaga.

Os tripomastigotas metacíclicos constituem a forma infectante do parasito para o hospedeiro vertebrado e são encontrados tanto no sangue periférico quanto nas fezes do vetor. Morfologicamente, apresentam corpo alongado, flagelo livre e cinetoplasto localizado posteriormente ao núcleo (De Souza, 2011). Após penetrarem no organismo do hospedeiro, os tripomastigotas invadem células nucleadas e diferenciam-se em amastigotas,

perdendo o flagelo e adquirindo uma forma arredondada (Rassi et al., 2010). Essa transição é crucial para o estabelecimento da infecção intracelular e para a evasão de mecanismos imunológicos do hospedeiro.

A forma amastigota é a principal responsável pela multiplicação do parasito nos tecidos do hospedeiro vertebrado (Brenner, 1973). Localizada no citoplasma das células infectadas, especialmente em tecidos musculares e no sistema nervoso, a amastigota se replica intensamente por divisão binária (Elias et al., 2001). Após múltiplos ciclos replicativos, as amastigotas diferenciam-se novamente em tripomastigotas, que rompem a célula hospedeira e disseminam-se pela corrente sanguínea, perpetuando a infecção (Brenner, 1973). A persistência dessa forma intracelular está diretamente associada à patogênese da doença de Chagas, particularmente ao desenvolvimento das formas crônicas da enfermidade.

**Figura 3:** Formas evolutivas do *T. cruzi*, na imagem está a forma evolutiva amastigota, a forma evolutiva epimastigota e forma evolutiva tripomastigota



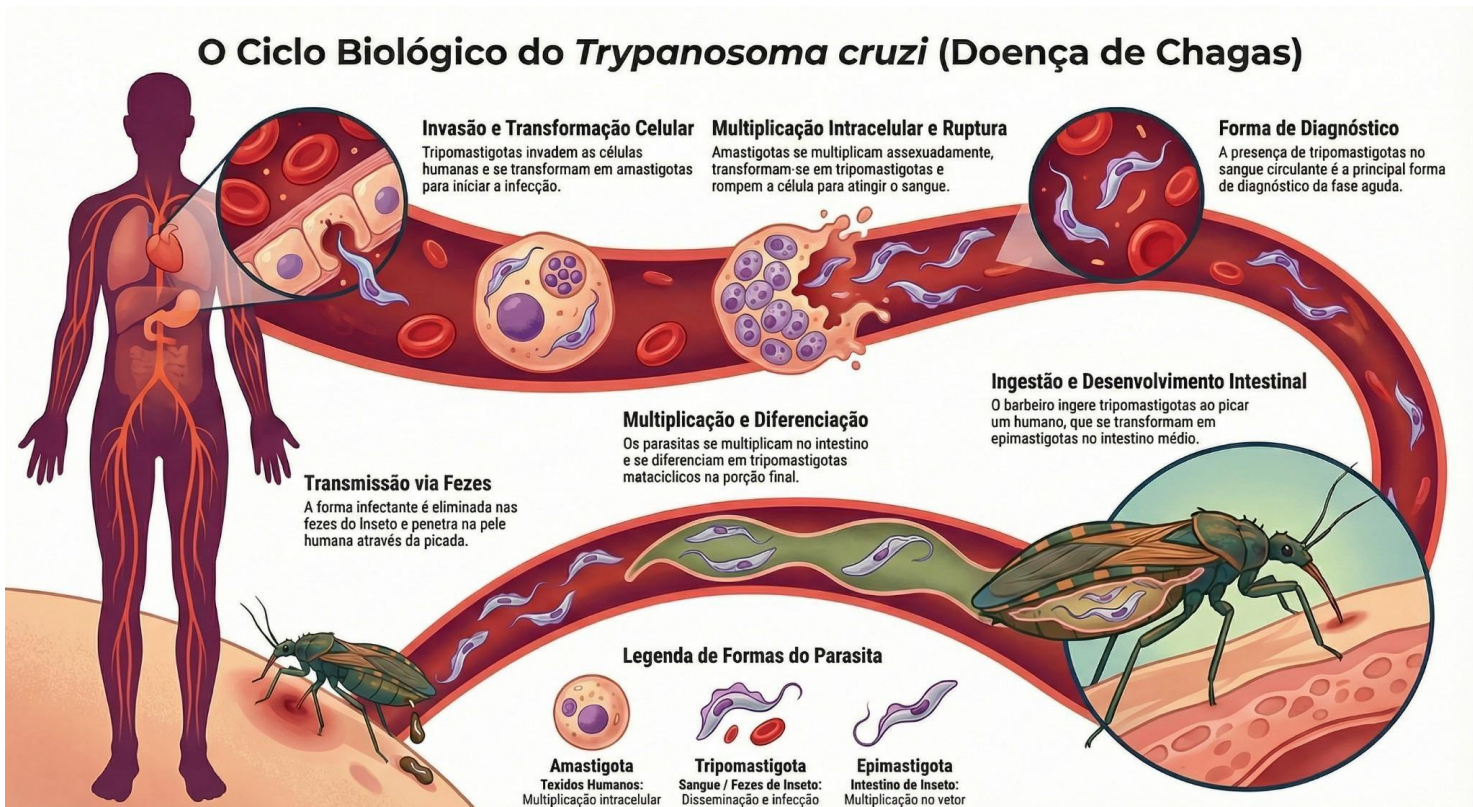
**Fonte:** Elaborado pela autora.

### 2.3. Vias de transmissão

A doença de Chagas pode ser adquirida por diferentes vias de transmissão. Entre as formas mais frequentes de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* destacam-se a transmissão vetorial, a transmissão oral, a transfusão de sangue contaminado e a transmissão congênita (Pereira; Navarro, 2013). Em contrapartida, existem vias consideradas menos comuns, como a transmissão associada a transplantes de órgãos, a ingestão de leite materno contaminado, acidentes laboratoriais, exposição a artrópodes contaminados e a transmissão por via sexual (Dias; Neto; De Albuquerque Luna, 2011).

A transmissão vetorial constitui a forma clássica de aquisição da Doença de Chagas em áreas endêmicas (Pereira; Navarro, 2013), sendo a principal responsável pela manutenção da DC nos países da América Latina. O inseto vetor do *T. cruzi* pica um hospedeiro humano para se alimentar do seu sangue, elimina fezes contendo o parasito próximo ao local da picada, possibilitando a infecção do hospedeiro (Pereira; Navarro, 2013).

**Figura 4:** Ciclo de vida do *T. cruzi* no inseto e humanos

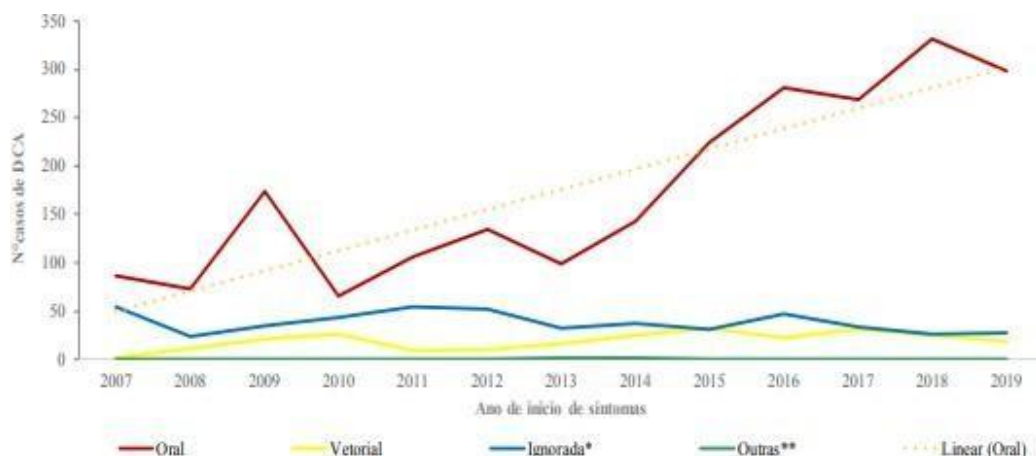


**Fonte:** Elaborada pela autora

A transmissão oral da doença de Chagas tem se destacado nas últimas décadas como uma via emergente e de crescente importância epidemiológica (figura 5), especialmente em países da América Latina (Coura, 2015). Essa forma de transmissão ocorre pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados com formas infectantes do *T. cruzi*, geralmente associada à presença de triatomíneos ou de suas fezes durante o processamento ou armazenamento dos alimentos, como sucos de frutas, açaí e caldo de cana. Uma das hipóteses para a ocorrência dessa elevada taxa de contaminação é o uso de luz artificial na hora do preparo, o que atrai o hospedeiro intermediário, ocorrendo a maceração do barbeiro infectado juntamente com o alimento (Carvalho et al., 2018). Diferentemente da transmissão vetorial clássica, os

surtos por via oral costumam resultar em quadros agudos mais graves, com maior carga parasitária e manifestações clínicas intensas (Dias et al., 2016). O aumento da incidência dessa via de transmissão está relacionado a mudanças nos hábitos alimentares, processos artesanais de produção, expansão urbana em áreas silvestres e maior vigilância epidemiológica, que têm permitido a identificação mais precisa desses surtos (Shikanai-Yasuda & Carvalho, 2012).

**Figura 5:** Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.



**Fonte:**

<https://www.saude.pa.gov.br/wp-content/uploads/2022/02/boletim-especial-chagas-20abr20.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2025.

A transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue foi relatada pela primeira vez em 1936, na Argentina, por Mazza e colaboradores, sendo posteriormente confirmada no Brasil em 1952 (Wendel, 2010). Historicamente, essa via de transmissão representou uma das principais formas de disseminação do *T. cruzi* em áreas urbanas e não endêmicas, sobretudo em um contexto no qual os serviços hemoterápicos apresentavam tecnologia limitada, ausência de controle adequado dos materiais transfundidos e baixa cobertura de testes sorológicos para a doença de Chagas, inferior a 20%. Além disso, os métodos diagnósticos disponíveis à época eram de difícil execução e

apresentavam sérios problemas de padronização, o que contribuía significativamente para o risco de transmissão transfusional (Dias, 2006).

A probabilidade de infecção por essa via está relacionada a múltiplos fatores, destacando-se a presença do parasito no sangue ou nos hemocomponentes transfundidos, o tipo e a quantidade de hemoderivados administrados, bem como o estado imunológico do receptor. Ademais, a qualidade da triagem clínico-epidemiológica dos doadores, a abrangência da triagem sorológica e a sensibilidade dos testes laboratoriais utilizados no rastreamento das doações desempenham papel fundamental na redução do risco de transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea (Wendel, 2010).

A transmissão congênita, também chamada de transmissão vertical da doença de Chagas, ainda apresenta relevância no Brasil, mesmo diante da ausência de ações preventivas sistemáticas voltadas especificamente para essa via de infecção no país (Dias et al., 2016). Nessa forma de transmissão, a mulher infectada pode transmitir o *T. cruzi* ao filho durante a gestação ou no momento do parto. A infecção pode ocorrer por passagem transplacentária do parasito, independentemente da fase da doença, seja ela aguda ou crônica. Além disso, embora menos frequente, a transmissão também pode ocorrer por meio do leite materno ou durante a amamentação, especialmente em situações de sangramento decorrente de fissuras mamárias. Estima-se que a prevalência da infecção por *T. cruzi* entre gestantes varie entre 1% e 40%, e que cerca de 1,8 milhão de mulheres em idade reprodutiva nas Américas estejam infectadas pelo parasito (Dias et al., 2016).

## **2.4. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da doença de Chagas são variadas e dependem, principalmente, da fase da infecção, da resposta imunológica do hospedeiro e de fatores relacionados ao parasito. A doença apresenta duas fases clinicamente distintas: a fase aguda e a fase crônica, que podem evoluir de maneira distinta entre os indivíduos infectados. Enquanto alguns pacientes

desenvolvem sintomas evidentes, outros permanecem assintomáticos por longos períodos, o que dificulta o diagnóstico precoce e contribui para a manutenção da transmissão (Rassi et al., 2010).

A fase aguda ocorre logo após a infecção pelo *T. cruzi* e geralmente se manifesta entre duas e oito semanas após o contato inicial com o parasito. Nessa fase, os sintomas costumam ser inespecíficos e incluem febre prolongada, mal-estar, fadiga, dores musculares e cefaléia (Neves et al., 2016). Em alguns casos, podem ser observados sinais característicos da infecção, como o sinal de Romana (Figura 6), que corresponde ao edema unilateral da pálpebra quando a porta de entrada do parasito é a conjuntiva ocular, ou o chagoma de inoculação (Figura 7), uma lesão inflamatória no local de penetração do parasito (Neves et al., 2016). Embora a maioria dos casos agudos evolua de forma benigna, crianças, idosos e indivíduos imunossuprimidos podem apresentar complicações graves, como miocardite aguda e meningoencefalite (Dias et al., 1956).

**Figura 6:** Manifestações clínicas da fase aguda da infecção por *T. cruzi*. Sinal de Romana.



**Fonte:** [https://www.researchgate.net/publication/265335604\\_A\\_Doenca\\_de\\_Chagas\\_e\\_seus\\_Principais\\_Vetores\\_no\\_Brasil/figures?lo=1](https://www.researchgate.net/publication/265335604_A_Doenca_de_Chagas_e_seus_Principais_Vetores_no_Brasil/figures?lo=1). Acesso em: 27 de dezembro. 2025.

**Figura 7:** Manifestações clínicas da fase aguda da infecção por *T. cruzi*. Chagoma de inoculação cutânea.



**Fonte:** <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/parasito-hospedeiro>. Acesso em: 27 de dezembro. 2025.

Após a fase aguda, os indivíduos que sobrevivem à infecção e não recebem tratamento etiológico, ou não alcançam a cura, evoluem para a fase crônica, a qual pode permanecer assintomática por muitos anos, caracterizando a chamada forma indeterminada da doença de Chagas (Coura & Dias, 2009). Nessa fase, o paciente não apresenta sintomas clínicos aparentes, porém, o parasito permanece no organismo, podendo causar lesões progressivas nos tecidos ao longo do tempo. Estima-se que cerca de 60% a 70% dos indivíduos permaneçam nessa forma durante toda a vida, sem desenvolver manifestações clínicas evidentes (Jr; Rassi; Marin-Neto, 2010).

Entretanto, uma parcela dos indivíduos infectados pode evoluir para as formas clínicas crônicas sintomáticas, que afetam principalmente o coração e o trato digestório. A forma cardíaca crônica é a mais grave e caracteriza-se por alterações como arritmias, insuficiência cardíaca, cardiomegalia e risco aumentado de morte súbita (Rassi et al., 2010). Já a forma digestiva resulta do comprometimento do sistema nervoso entérico, levando à dilatação de órgãos como o esôfago e o cólon, originando o megaesôfago e o megacólon, que se manifestam por disfagia, constipação intestinal e dor abdominal (Dias et al.,

2016). Em alguns casos, o paciente pode apresentar simultaneamente alterações cardíacas e digestivas, configurando a forma mista da doença.

**Figura 8:** Coração de um paciente morto em decorrência da cardiopatia associada à doença de Chagas.



**Fonte:**

<https://www.ioc.fiocruz.br/noticias/centenario-do-nascimento-de-emmanuel-dias-pioneiro-em-estrategias-de-eliminacao-do-vetor-da>. Acesso em: 27 de dezembro. 2025.

De modo geral, as manifestações clínicas da doença de Chagas refletem a complexa interação entre o *T. cruzi* e o sistema imunológico do hospedeiro, bem como a persistência do parasito nos tecidos. A progressão lenta e muitas vezes silenciosa da doença reforça a importância do diagnóstico precoce, do acompanhamento clínico adequado e da implementação de estratégias eficazes de controle e prevenção, especialmente em áreas endêmicas e em

populações vulneráveis.

## 2.5. Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da doença de Chagas varia de acordo com a fase da infecção, uma vez que a presença do *T.cruzi* no organismo e a resposta imunológica do hospedeiro se comportam de maneira diferente ao longo do tempo (Neves et al., 2016). De modo geral, na fase aguda há elevada parasitemia, o que permite a identificação direta do parasito no sangue, enquanto na fase crônica a parasitemia é baixa, sendo necessário o uso de métodos sorológicos para a detecção de anticorpos específicos (Dias et al., 2016).

Na fase aguda da DC, o diagnóstico é realizado principalmente por métodos parasitológicos diretos, que permitem a visualização do parasito no sangue periférico. Entre os exames mais utilizados estão o exame a fresco, o método da gota espessa, e o método de concentração, que são eficazes devido à grande quantidade de tripomastigotas circulantes nessa fase (Alves et al., 2018). Além desses, métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), podem ser empregados para aumentar a sensibilidade diagnóstica, especialmente em casos com baixa parasitemia ou em situações específicas, como transmissão congênita e surtos por transmissão oral (Carvalho et al., 2018).

Já na fase crônica, o diagnóstico baseia-se principalmente em testes sorológicos, uma vez que a quantidade de parasitos circulantes no sangue é geralmente insuficiente para a detecção direta (Alves et al., 2018). Nessa fase, são utilizados exames que detectam anticorpos IgG específicos contra o *T. cruzi*, como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), a imunofluorescência indireta (IFI) e a hemaglutinação indireta (HAI).

Além da confirmação laboratorial da infecção, o diagnóstico da fase crônica pode ser complementado por avaliações clínicas e exames

complementares, como eletrocardiograma, ecocardiograma e exames radiológicos do trato digestório, com o objetivo de identificar possíveis formas clínicas da doença, especialmente as manifestações cardíacas e digestivas (Rassi et al., 2010). Dessa forma, o diagnóstico da DC não se limita apenas à detecção do parasito ou de anticorpos, mas também envolve a avaliação do impacto da infecção sobre os órgãos e sistemas do paciente.

O tratamento da doença de Chagas tem como principal objetivo eliminar ou reduzir a carga parasitária, minimizar a progressão das lesões teciduais e prevenir o desenvolvimento de formas clínicas graves, especialmente as manifestações cardíacas e digestivas. Atualmente, as opções terapêuticas específicas disponíveis são limitadas e baseiam-se principalmente no uso de fármacos antiparasitários, que apresentam maior eficácia quando administrados nas fases iniciais da infecção (Rassi; Ferreira, 1971). Além disso, o manejo clínico da doença inclui o tratamento das complicações associadas, especialmente nas fases crônicas sintomáticas.

Os dois medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento etiológico da DC são o BNZ e o NFX , ambos com ação tripanocida. Esses fármacos apresentam elevada eficácia na fase aguda, com taxas de cura que podem ultrapassar 60% a 80%, especialmente quando o tratamento é iniciado precocemente (Coura & Castro, 2002). O BNZ é o medicamento de primeira escolha no Brasil, devido à melhor tolerabilidade e maior disponibilidade no sistema de saúde (Boainain, 1979). No entanto, ambos os medicamentos estão associados a efeitos adversos frequentes, como reações cutâneas, distúrbios gastrointestinais, neuropatias periféricas e alterações hematológicas, o que pode levar à interrupção do tratamento em parte dos pacientes (Peres et al., 2021).

Na fase crônica, a eficácia do tratamento antiparasitário ainda é motivo de debate na literatura científica, onde o mecanismo de ação destes compostos ainda não foi totalmente elucidado (Sales et al., 2017). Estudos indicam que o uso de benznidazol ou nifurtimox em indivíduos na fase crônica pode reduzir a parasitemia e retardar a progressão da doença, especialmente em pacientes

jovens e na forma indeterminada. No entanto, a capacidade desses medicamentos de promover a cura parasitológica completa na fase crônica é limitada, e seus benefícios clínicos a longo prazo ainda não são totalmente esclarecidos (Lamas et al., 2006). Dessa forma, a indicação do tratamento nessa fase deve considerar fatores como idade, forma clínica da doença, presença de comorbidades e risco de efeitos adversos.

Além do tratamento etiológico, o tratamento das formas clínicas crônicas da DC é fundamental e deve ser direcionado às manifestações apresentadas pelo paciente. Na forma cardíaca, são utilizados medicamentos para o controle da insuficiência cardíaca, arritmias e prevenção de eventos tromboembólicos, podendo incluir betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antiarrítmicos e anticoagulantes (Marin-Neto et al., 2014). Em casos mais graves, pode ser necessária a implantação de marcapasso ou até o transplante cardíaco. Já na forma digestiva, o tratamento é principalmente sintomático e cirúrgico, visando corrigir distúrbios como megaesôfago e megacólon, melhorando a qualidade de vida do paciente (Marin-Neto et al., 2014).

Diante das limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, novas abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, incluindo o uso de novos fármacos, terapias combinadas e estratégias imunomoduladoras, especialmente para a cardiomiopatia chagásica crônica (Santos et al., 2021). Dentre elas, a imunoterapia tem se consolidado como uma abordagem promissora para o tratamento da DC. Diversos estudos experimentais têm demonstrado resultados favoráveis a partir do uso de antígenos específicos do parasito, como Tc24, TSA-1, ASP-2 e cruzipaína, isolados ou associados a adjuvantes imunomoduladores (Garg; Tarleton, 2014). Promovendo respostas imunes predominantemente do tipo Th1, consideradas essenciais para o controle da infecção (Dumonteil et al., 2012). Ensaios pré-clínicos em modelos murinos indicam que vacinas terapêuticas e imunoterapias baseadas em antígenos recombinantes podem reduzir significativamente a parasitemia, a inflamação cardíaca e a fibrose, além de potencializar os efeitos do benznidazol quando utilizados de forma combinada (Low et al., 2020).

Embora promissoras, essas estratégias ainda se encontram em fases experimentais ou em estudos clínicos, reforçando a necessidade de investimentos contínuos em pesquisa e desenvolvimento. Assim, apesar dos avanços no manejo clínico da DC, o tratamento ainda apresenta desafios significativos, destacando a importância do diagnóstico precoce e da ampliação do acesso às terapias disponíveis.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Realizar uma revisão narrativa da literatura com o intuito de analisar as principais abordagens imunoterápicas utilizadas no tratamento da doença de Chagas experimental

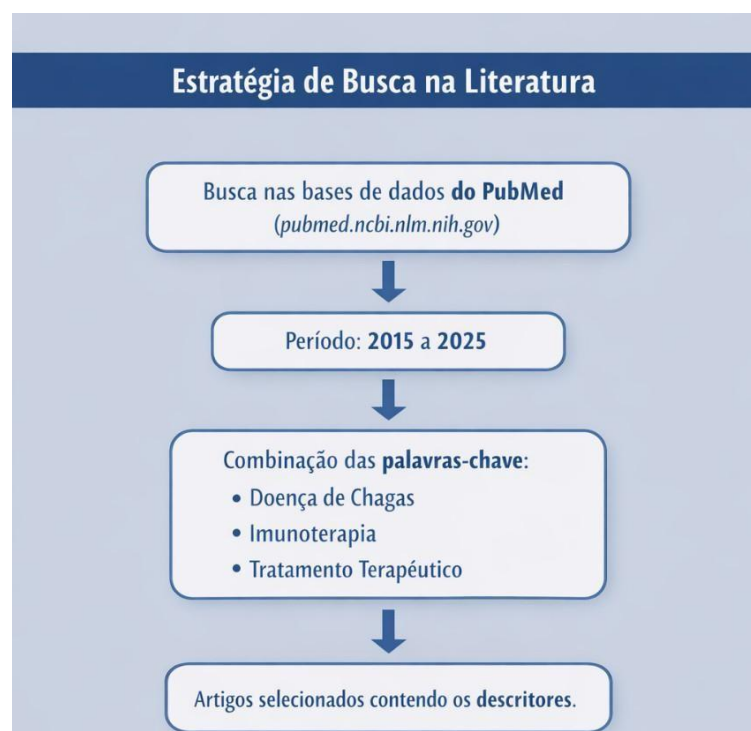
#### **3.2. Objetivos específicos**

- Traçar estratégias de busca na literatura;
- Selecionar as publicações de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos;
- Extrair de cada publicação selecionada a partir dos bancos de dados as informações sobre: modelo experimental utilizado, linhagem celular utilizada, fase da DC avaliada, órgãos avaliados, desfecho do tratamento, principais antígenos analisados e cepas avaliadas;
- Analisar o potencial da imunoterapia como alternativa ou complemento aos tratamentos antiparasitários convencionais.
- Identificar os principais desafios e perspectivas para a aplicação da imunoterapia no manejo da doença de Chagas.

#### 4. METODOLOGIA

Com o propósito de alcançar o objetivo estabelecido, foram definidas estratégias de busca na literatura. A coleta de dados foi realizada entre o mês de outubro e novembro de 2025, por meio da seleção de artigos científicos disponíveis nas bases de dados acessadas pelo portal de periódicos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Nos estudos publicados entre os anos de 2015 a 2025, foi realizada a associação entre as palavras-chave utilizadas na busca: “Doença de Chagas”, “Imunoterapia”, “Tratamento terapêutico”. Filtrando assim apenas artigos que continham as palavras chaves escolhidas, dentro do período de dez anos, restringindo-se a dimensão da pesquisa (figura 9)

**Figura 9:** Estratégia de busca



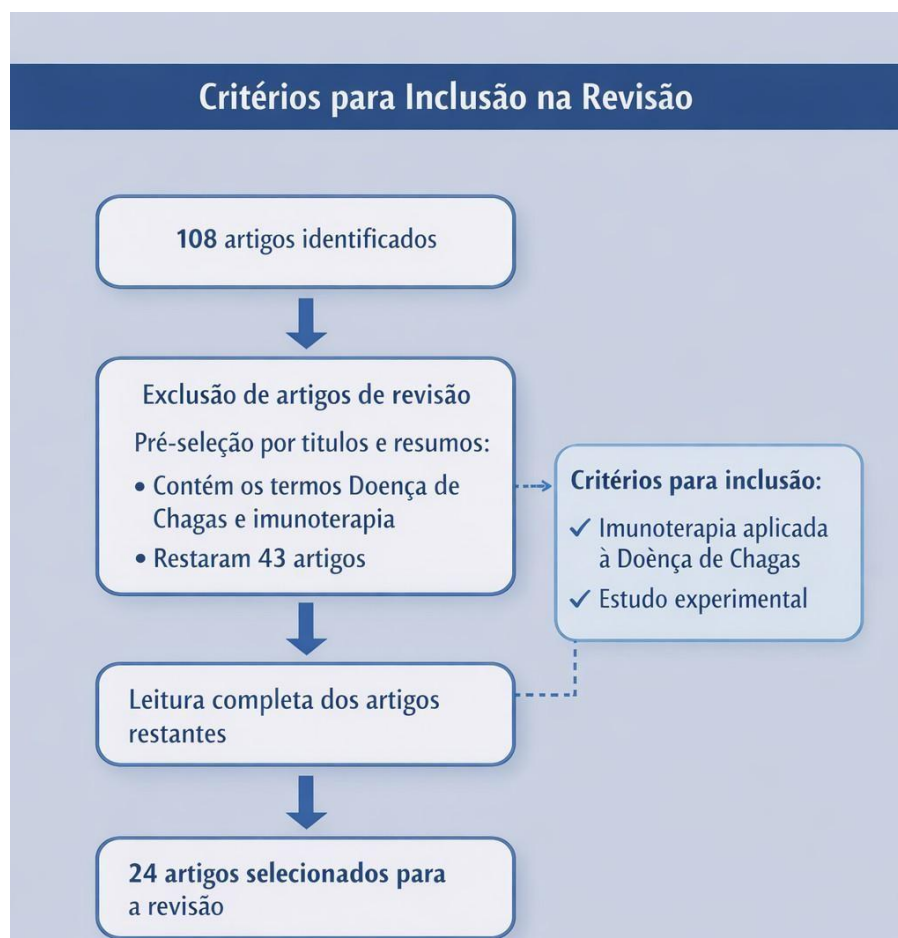
**Fonte:** Elaborada pela autora.

Inicialmente, foi realizada uma pré-seleção dos estudos identificados nas bases de dados previamente definidas, resultando em um total de 108 artigos potencialmente relevantes.

Em seguida, foram excluídos os artigos de revisão, permanecendo apenas estudos originais. Essa etapa foi acompanhada da análise dos títulos e resumos, adotando como critério principal a presença dos termos *doença de Chagas* e *imunoterapia*. Após essa triagem inicial, 43 artigos atenderam aos critérios estabelecidos e foram mantidos para a próxima fase da análise.

Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, permitindo uma avaliação mais detalhada do conteúdo. Nessa etapa, foram incluídos apenas os estudos que abordavam especificamente a imunoterapia aplicada à doença de Chagas e que apresentavam caráter experimental. Ao final desse processo, 24 artigos atenderam plenamente aos critérios de inclusão e foram selecionados para compor a presente revisão (figura 10).

**Figura 10:** Critérios de seleção



**Fonte:** Elaborada pela autora.

Para a extração das informações dos artigos selecionados, foi elaborada uma tabela com a finalidade de sistematizar e organizar, de forma objetiva e concisa, os dados mais relevantes. Essa tabela inclui os seguintes aspectos: DOI do artigo, modelo experimental empregado, linhagem celular utilizada, fase da doença de Chagas avaliada, órgãos analisados, desfechos do tratamento, principais antígenos investigados e cepas do *T. cruzi* avaliadas. Por fim, os dados coletados foram analisados de maneira integrada, visando à interpretação dos resultados e à construção de uma compreensão sobre a imunoterapia na doença de Chagas.

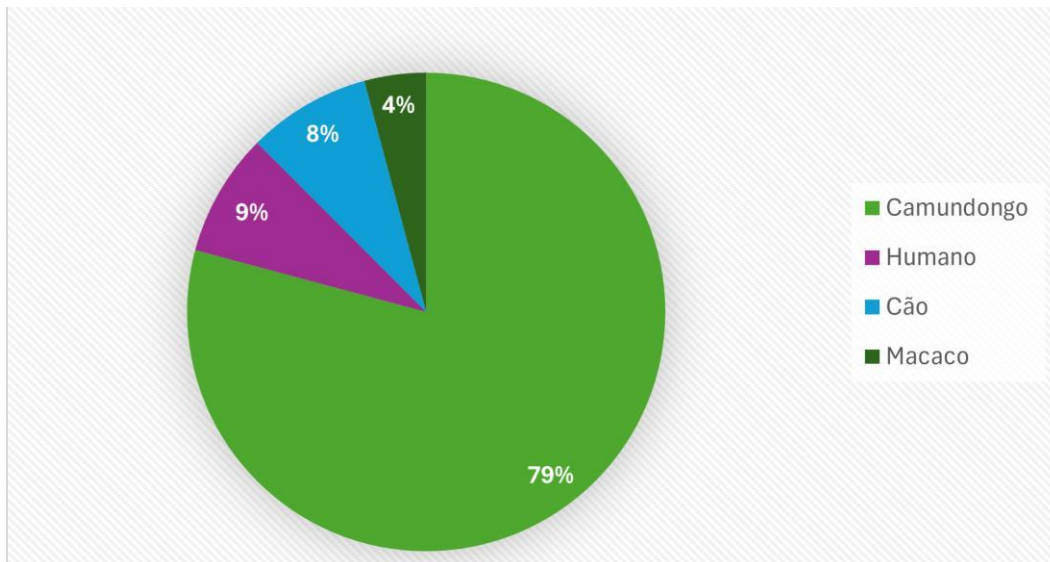
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na plataforma Pubmed resultou na identificação inicial de 108 artigos relacionados à temática proposta. Após a aplicação dos critérios temporais, publicações entre 2010 e 2025 e a análise criteriosa dos títulos e resumos, foram excluídos os estudos que não apresentavam relação direta com os objetivos desta revisão, especialmente aqueles que não abordavam no resumo a imunoterapia no contexto da doença de Chagas ou que não possuíam caráter experimental. Dessa etapa, 43 artigos foram selecionados para leitura na íntegra.

A análise detalhada desses estudos permitiu identificar aqueles que investigavam abordagens imunoterápicas aplicadas à DC, considerando diferentes estratégias experimentais, modelos biológicos e desfechos imunológicos. Ao final do processo, 24 artigos atenderam aos critérios de inclusão dos quais foram retiradas as informações necessárias para este trabalho.

A análise dos estudos incluídos revelou a utilização de quatro modelos experimentais distintos, conforme apresentado no gráfico 1. Observou-se o predomínio do modelo murino, empregado em 79% dos trabalhos analisados, evidenciando sua ampla aceitação na investigação experimental da DC e de abordagens imunoterapêuticas. Em menor proporção, estudos envolvendo humanos corresponderam a 9% do total, seguidos por pesquisas em cães com 8% e macacos com 4%. A predominância do uso de camundongos pode ser atribuída ao fácil acesso, facilidade de manejo, menor custo, além da disponibilidade de linhagens geneticamente definidas, o que favorece a padronização dos resultados (Andrade, 1987).

**Gráfico 1:** Principais modelos utilizados em pesquisas com imunoterapia na doença de Chagas

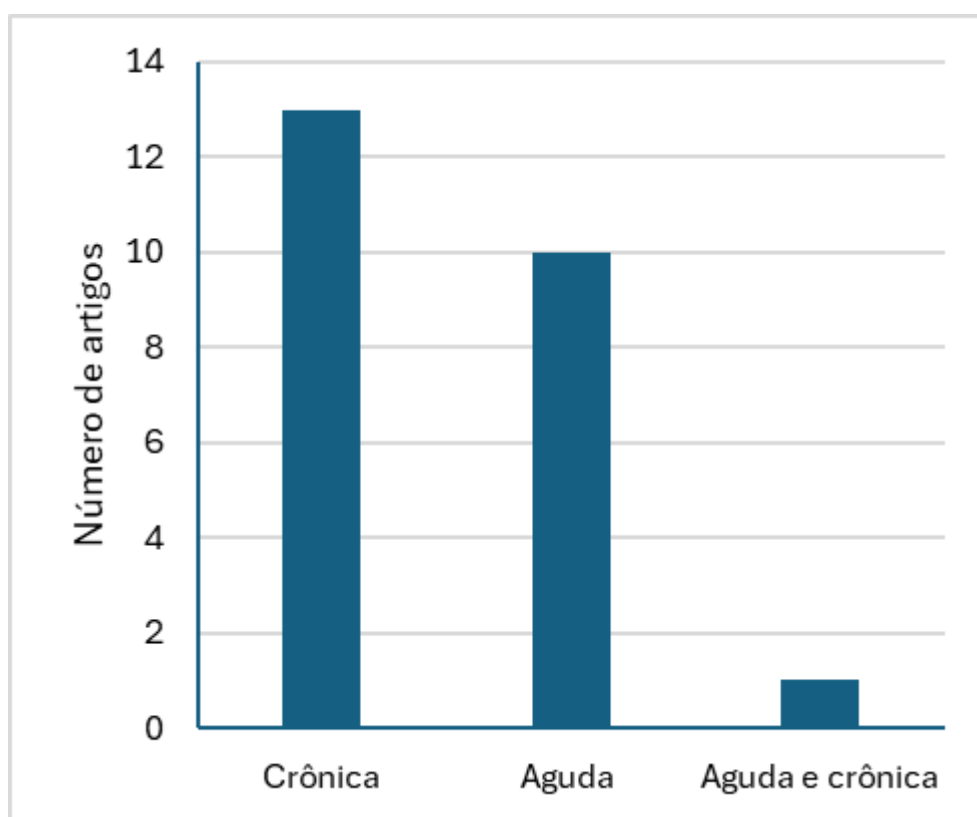


A avaliação dos estudos incluídos nesta revisão evidenciou uma predominância de trabalhos voltados para a fase crônica da infecção por *T. cruzi*. Do total de trabalhos selecionados, 13 estudos avaliaram exclusivamente a fase crônica da doença, enquanto 10 abordaram a fase aguda e apenas 1 estudo contemplou simultaneamente as fases aguda e crônica, conforme apresentado no gráfico 2. Essa distribuição reflete o maior interesse científico na compreensão dos mecanismos envolvidos na persistência da infecção, no prognóstico da doença e na evolução da doença de Chagas ao longo do tempo, sobretudo em função da complexidade biológica e imunológica característica da fase crônica.

A fase aguda da infecção é marcada por intensa parasitemia e por uma resposta imune inicial robusta, sendo um período fundamental para a compreensão da interação inicial entre o parasito e o hospedeiro (Neves et al., 2016). Os estudos que abordaram essa fase concentraram-se na caracterização da resposta inflamatória precoce, na ativação de diferentes perfis imunológicos e na influência desses fatores sobre o estabelecimento da infecção. Por sua vez, a fase crônica caracteriza-se pela persistência do parasito em baixos níveis e por um processo inflamatório contínuo,

frequentemente associado a alterações teciduais progressivas (Alves et al., 2018). Os trabalhos que tiveram foco nessa fase buscaram compreender os mecanismos de manutenção da infecção, a modulação da resposta imune ao longo do tempo e as alterações estruturais que se desenvolvem de forma lenta e cumulativa. Já o estudo que avaliou concomitantemente as duas fases, aguda e crônica permitiu uma abordagem integrada da infecção, possibilitando a compreensão da continuidade dos processos biológicos ao longo da DC.

**Gráfico 2:** Número de artigos por fase da infecção avaliada em estudos imunoterápicos na doença de Chagas.

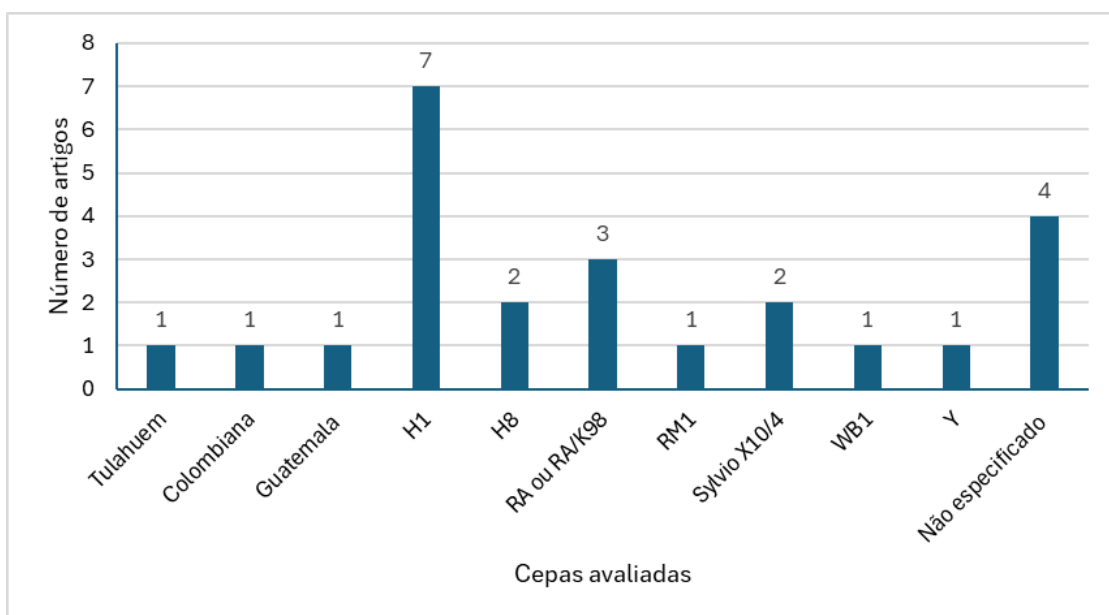


Com relação às cepas do parasito avaliadas nos estudos incluídos nesta revisão, observou-se a utilização de 11 cepas distintas de *T. cruzi*, conforme apresentado no gráfico correspondente. A diversidade de cepas empregadas reflete a heterogeneidade genética do parasito. Dentre os artigos selecionados, a cepa H1 foi a mais frequentemente utilizada, estando presente em 7 estudos, o que evidencia sua ampla aplicação em modelos experimentais, especialmente em camundongos.

Outras cepas também foram empregadas, embora em menor frequência. A cepa Tulahuem foi utilizada em 1 estudo, assim como as cepas colombiana, guatemala, WB1 e Y, cada uma presente em 1 artigo. Essas cepas são reconhecidas por apresentarem diferentes perfis de virulência, associados à infecções crônicas que causam cardiomiopatia e megasíndromes em pacientes (ZINGALES et al., 2012). Contribuindo para uma abordagem mais abrangente da infecção por *T. cruzi*.

As cepas H8 e Sylvio X10/4 foram utilizadas em 2 estudos cada, enquanto a cepa RA ou RA/K98 esteve presente em 3 trabalhos. A utilização dessas cepas destaca o interesse em avaliar variantes do parasito associadas a diferentes padrões de infecção e evolução da doença, especialmente no que se refere ao comprometimento cardíaco e muscular (Zingales et al., 2009). A cepa RM1 foi empregada em 1 estudo, reforçando a diversidade de isolados analisados. Por fim, um artigo não informou qual a cepa utilizada.

**Gráfico 3:** Principais Cepas do *Trypanosoma cruzi* utilizadas em estudos imunoterápicos.



Nos estudos selecionados, observou-se que o DTU I foi o mais frequentemente identificado, abrangendo diferentes cepas, como Colombiana, Guatemala, H1, RM1, WB1 e Sylvio, o que evidencia a ampla representatividade desse genótipo nos trabalhos analisados. O DTU I é considerado um dos grupos mais antigos e geneticamente conservados de *T. cruzi*, estando amplamente distribuído em áreas endêmicas da América Latina, especialmente em ciclos silvestres, embora também esteja associado a infecções humanas (Zingales et al., 2009). Estudos apontam que esse DTU apresenta elevada heterogeneidade e capacidade adaptativa a diferentes hospedeiros e vetores, o que explica sua recorrência em investigações experimentais e epidemiológicas (Coura; Viñas, 2010). Além disso, o DTU I tem sido frequentemente relacionado a manifestações clínicas relevantes, incluindo comprometimentos cardíacos e neurológicos, reforçando sua importância para a compreensão da patogênese da doença de Chagas e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas (Messenger; Miles, 2015).

O DTU II foi identificado nos trabalhos selecionados, abrangendo predominantemente a cepa Y, uma das mais estudadas e bem caracterizadas de *T. cruzi*. O DTU II está fortemente associado ao ciclo doméstico da doença de Chagas e apresenta ampla distribuição geográfica, especialmente na América Latina, sendo frequentemente relacionado a casos humanos e a formas clínicas mais graves, como a cardiomiopatia chagásica crônica (Zingales et al., 2012). Estudos experimentais demonstram que cepas pertencentes ao DTU II, como a cepa Y, apresentam elevada capacidade de invasão celular, parasitemia acentuada e intensa resposta inflamatória tecidual, características que contribuem para a sua relevância em modelos experimentais e para a compreensão dos mecanismos patogênicos da infecção (Miles et al., 2009). A recorrente identificação do DTU II nos trabalhos analisados reforça sua importância epidemiológica e clínica, bem como seu papel central em estudos voltados à patogênese, diagnóstico e avaliação terapêutica da DC.

Já o DTU IV foi identificado nos trabalhos selecionados, abrangendo as cepas Tulahuem, RA ou RA/K98 e H8. O DTU IV apresenta distribuição mais restrita quando comparado a outros DTUs de *T. cruzi*, sendo historicamente associado a ciclos silvestres e a regiões específicas da América do Sul, embora também tenha sido identificado em infecções humanas (ZINGALES et al., 2012). Estudos indicam que cepas pertencentes ao DTU IV exibem características biológicas particulares, como variações na virulência, no tropismo tecidual e na resposta imunológica do hospedeiro, onde é possível investigar a patogênese e a evolução clínica da DC (Miles et al., 2009).Reforçando a importância de considerar a diversidade genética de *T. cruzi* na interpretação dos achados experimentais e no avanço do conhecimento sobre os diferentes perfis de infecção associados à doença.

**Gráfico 4:** Cepas do *Trypanosoma cruzi* e seus respectivos DTUs

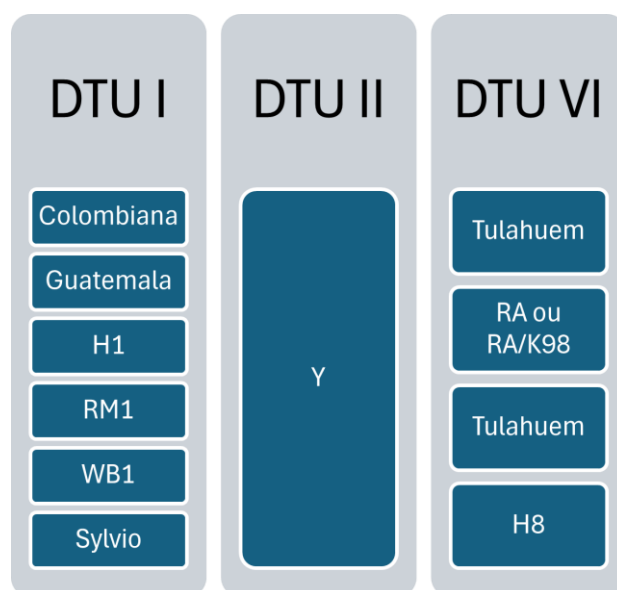
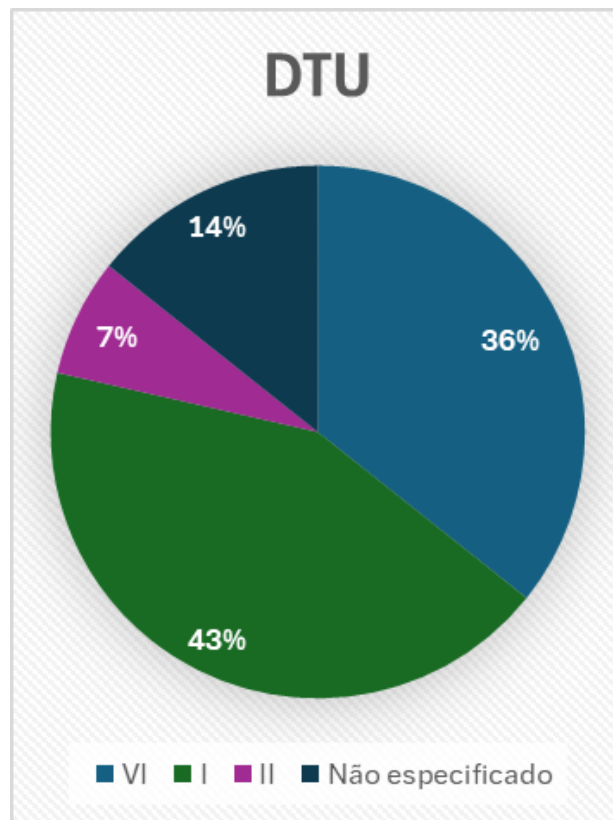
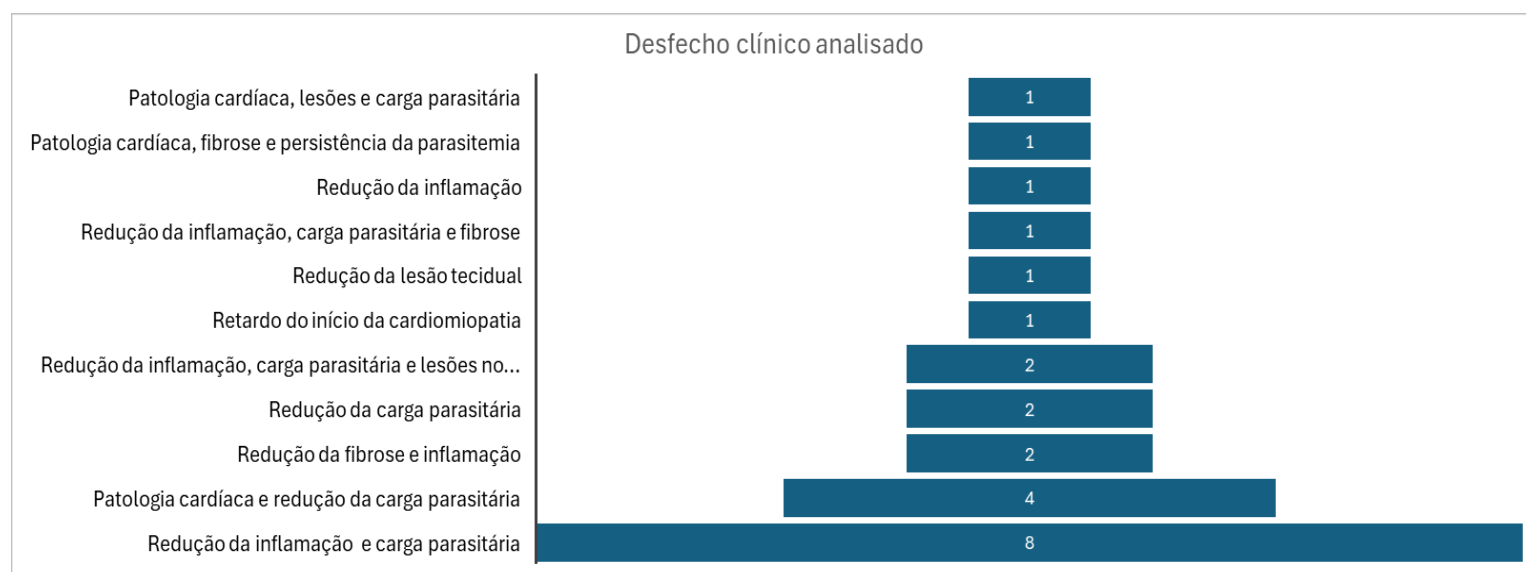


**Gráfico 5:** Principais DTUs identificados nos trabalhos selecionados.



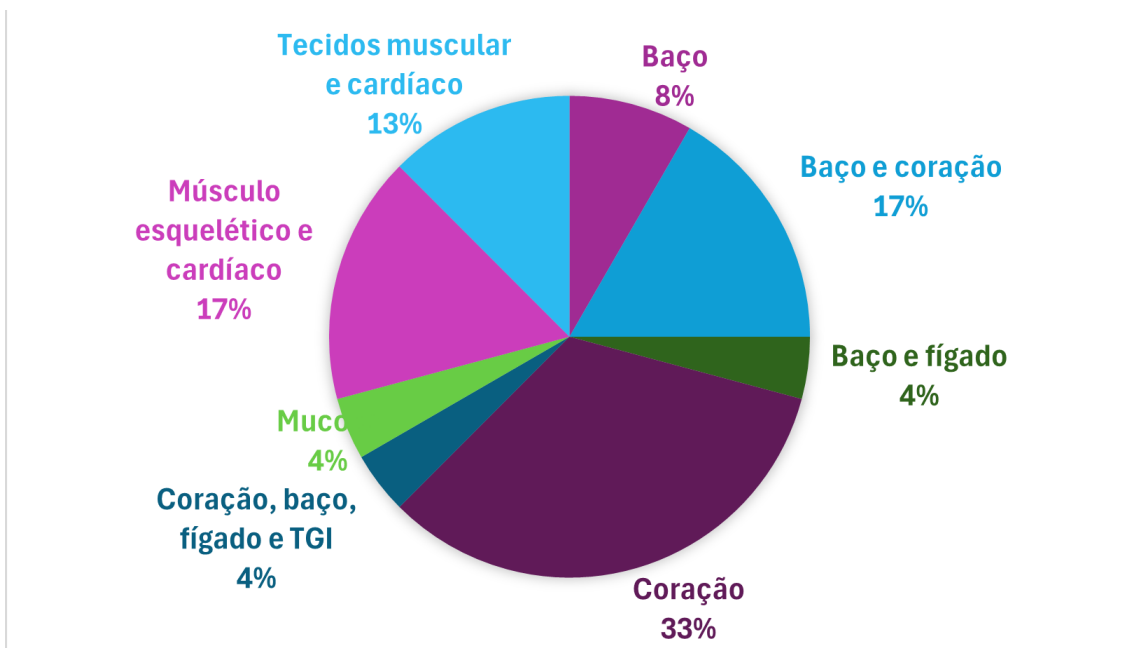
A análise dos desfechos clínicos avaliados nos estudos selecionados demonstra que os efeitos mais frequentemente investigados estão relacionados à redução da inflamação associada à diminuição da carga parasitária, presentes em 8 dos estudos analisados. Além disso, observou-se recorrência de estudos que avaliaram simultaneamente patologia cardíaca e carga parasitária, bem como aqueles que analisaram fibrose, lesões teciduais e inflamação, evidenciando o foco predominante das pesquisas na compreensão dos mecanismos patológicos e na modulação do dano tecidual causado por *T. cruzi*. Segundo Coura e Borges Pereira (2010), o controle da fase aguda e a redução do parasitismo na fase crônica são cruciais para frear os danos teciduais irreversíveis. Esses achados refletem a relevância da resposta inflamatória crônica e da persistência parasitária como fatores centrais na progressão da cardiomiopatia chagásica, amplamente descritos na literatura como determinantes da gravidade clínica da doença (Rassi; Marin-Neto, 2010).

**Gráfico 6:** Desfecho clínico analisados nos trabalhos selecionados.



No que se refere aos órgãos e tecidos avaliados, observou-se predominância do coração como principal alvo de investigação, seguido por análises combinadas envolvendo coração e baço, bem como músculo esquelético e cardíaco. Essa distribuição reforça a afinidade do *T. cruzi* pelo tecido cardíaco e a importância do miocárdio como principal sítio de inflamação, fibrose e disfunção na fase crônica da doença de Chagas (Zingales et al., 2012). A inclusão do baço, fígado e trato gastrointestinal em menor proporção reflete a abordagem sistêmica adotada em alguns estudos, considerando o papel desses órgãos na resposta imune, no controle da parasitemia e na disseminação do parasito. Dessa forma, os resultados evidenciam que os estudos selecionados concentram-se majoritariamente em desfechos e tecidos diretamente associados à morbidade da doença, alinhando-se aos principais modelos experimentais e às lacunas apontadas pela literatura quanto à patogênese e ao controle da infecção chagásica.

**Gráfico 7:** Órgãos e tecidos avaliados nos trabalhos selecionados



## 6. CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que a

imunoterapia tem emergido como uma abordagem promissora no contexto da doença de Chagas, especialmente diante das limitações dos tratamentos etiológicos convencionais e da complexidade da resposta inflamatória associada à infecção por *Trypanosoma cruzi*. Os resultados demonstram que a diversidade genética do parasito, representada pelos diferentes DTUs, exerce influência significativa sobre a resposta imune do hospedeiro, a carga parasitária e a intensidade das lesões teciduais, sendo fundamental para a interpretação dos efeitos das estratégias imunomoduladoras avaliadas.

Além disso, a ênfase na avaliação do coração, associada a órgãos como baço, músculo esquelético e fígado, reforça a importância de uma abordagem sistêmica na compreensão da imunopatogênese da doença. Os achados indicam que estratégias imunoterapêuticas podem atuar não apenas no controle do parasito, mas também na regulação da resposta inflamatória persistente, contribuindo para a redução do dano tecidual e para a melhora do prognóstico clínico.

Dessa forma, este trabalho evidencia que a imunoterapia representa uma alternativa promissora e complementar no manejo da doença de Chagas, sobretudo quando considerada em conjunto com a diversidade genética de *T. cruzi*. Estudos futuros que integrem diferentes DTUs, abordagens imunomoduladoras e modelos experimentais mais representativos são essenciais para o avanço do conhecimento e para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, seguras e direcionadas ao controle da inflamação crônica e das principais manifestações clínicas da doença.

## REFERÊNCIAS:

- ALVES, Maria Teresa et al. Diagnóstico laboratorial da doença de Chagas: avanços e desafios. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 51, supl. 1, p. 1–9, 2018.
- ANDRADE, S. G. Morphological and behavioural characterization of *Trypanosoma cruzi* strains. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 20, p. 89-99, 1987.
- BOAINAIN, E. Xenodiagnóstico na doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, v. 25, n. 1, p. 5–12, 1979.
- BRENER, Zigman. Chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection. *Advances in Parasitology*, Londres, v. 11, p. 247–292, 1973.
- CARVALHO, Tarcísio Braga et al. Transmissão oral da doença de Chagas no Brasil: aspectos epidemiológicos e fatores associados. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 51, n. 4, p. 1–8, 2018.
- CHAGAS, Carlos. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*, n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 159–218, 1909.
- COURA, José Rodrigues. Chagas disease: what is known and what is needed — a background article. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, supl. 1, p. 113–122, 2009.
- COURA, José Rodrigues. The main sceneries of Chagas disease transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 48, n. 1, p. 6–13, 2015.
- COURA, José Rodrigues; CASTRO, Solange L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, p. 3–24, 2002.
- COURA, José Rodrigues; DIAS, João Carlos Pinto. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, supl. 1, p. 31–40, 2009.
- COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. *Chagas disease: what is known and what is should be needed: a review*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2010.
- COURA, J. R.; VIÑAS, P. A. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*, Londres, v. 465, n. 7301, p. S6–S7, 2010.
- DE SOUZA, Wanderley. Structural organization of the cell surface of *Trypanosoma cruzi*. *Subcellular Biochemistry*, v. 47, p. 185–217, 2011.
- DIAS, Emmanuel et al. Epidemiologia e profilaxia da doença de Chagas.

*Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, Rio de Janeiro, v. 8, p. 441–450, 1956.

DIAS, João Carlos Pinto. A doença de Chagas e seu controle na América Latina: uma análise de possibilidades. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 201–209, 1993. DOI: 10.1590/S0102-311X1993000200012.

DIAS, João Carlos Pinto. Doença de Chagas: sucessos e desafios. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 2020–2027, 2006.

DIAS, João Carlos Pinto et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 25, número especial, p. 7–86, 2016.

DIAS, João Carlos Pinto; ALBUQUERQUE NETO, Carlos de; LUNA, Expedito José de Albuquerque. Doença de Chagas: uma visão epidemiológica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 44, supl. 2, p. 30–37, 2011.

DUMONTEIL, Eric et al. Vaccination strategies against *Trypanosoma cruzi*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 8, n. 9, p. 1–7, 2012.

ELIAS, Maria Cristina et al. Cell cycle progression and differentiation of intracellular amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, v. 48, n. 1, p. 38–44, 2001.

FIDALGO, Luciana M.; GILLE, Lionel. Dosage and treatment duration of benznidazole for Chagas disease: current evidence and perspectives. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 106, n. 6, p. 661–670, 2011.

GARG, Nisha J.; TARLETON, Rick L. Immunopathogenesis of Chagas disease. *Trends in Parasitology*, v. 30, n. 8, p. 389–398, 2014.

KROPF, Simone Petraglia; SÁ, Magali Romero. A descoberta da Doença de Chagas: ciência, saúde e política no Brasil (1909–1930). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, supl. 1, p. 13–22, 2009.

LAMAS, Cristiane C. et al. Treatment of Chagas disease: current status and new developments. *The Lancet Infectious Diseases*, Londres, v. 6, n. 6, p. 385–393, 2006.

LANNES-VIEIRA, Jacqueline; ARAÚJO-JORGE, Tânia C.; SOARES, Maria Beatriz P. Perspectives on Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 105, supl. 1, p. 1–3, 2010.

LOW, Henry P. et al. Therapeutic vaccination and drug combination strategies in experimental Chagas disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 6, e0008325, 2020.

MARIN-NETO, José Antônio et al. Pathogenesis of chronic Chagas

cardiomyopathy. *Circulation*, Dallas, v. 129, n. 24, p. 2423–2435, 2014.

MESSENGER, L. A.; MILES, M. A. Evidence and importance of genetic exchange among field populations of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, Amsterdã, v. 151, p. 150–155, 2015.

MILES, M. A.; LLEWELLYN, M. S.; LEWIS, M. D.; YEO, M.; BALEELA, R.; FITZPATRICK, S.; GAILLARD, M.; MAURICIO, I. L. The molecular epidemiology and population genetics of *Trypanosoma cruzi* and parallel research on *Leishmania*: looking back and to the future. *Parasitology*, Cambridge, v. 136, n. 12, p. 1509–1528, 2009.

NEVES, David Pereira et al. *Parasitologia humana*. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Chagas disease (American trypanosomiasis)*. Genebra: OMS, 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Less than 10% of people with Chagas receive diagnosis*. Washington, DC: OPAS, 13 abr. 2023.

PERES, Renata B. et al. In vitro phenotypic activity and in silico analysis of natural products from Brazilian biodiversity on *Trypanosoma cruzi*. *Molecules*, v. 26, n. 18, p. 1–13, 2021.

PEREIRA, Paulo César; NAVARRO, Elaine Cristina. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, Botucatu, v. 19, n. 34, p. 1–11, 2013.

PRATA, Aluizio. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet Infectious Diseases*, Londres, v. 1, n. 2, p. 92–100, 2001.

RASSI, Anis; FERREIRA, Helio de Almeida. Contribuição ao estudo clínico da doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, v. 17, n. 1, p. 3–16, 1971.

RASSI JR., Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antônio. Chagas disease. *The Lancet*, Londres, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

SALES, Paulo André et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: challenges and perspectives. *Frontiers in Public Health*, Lausanne, v. 5, art. 162, p. 1–12, 2017.

SANTOS, Elen de S. et al. Immunomodulation for the treatment of chronic Chagas disease cardiomyopathy: a new approach to an old enemy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, art. 765879, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.765879.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; CARVALHO, Noemi B. Oral transmission of Chagas disease. *Clinical Infectious Diseases*, v. 54, n. 6, p. 845–852, 2012.

WENDEL, Silvano. Transfusion-transmitted Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 105, supl. 1, p. 70–74, 2010.

ZINGALES, B. et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, n. 7, p. 1051–1054, 2009.

ZINGALES, B. et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 12, n. 2, p. 240–253, 2012.