

DOENÇA DE CHAGAS E O SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

Juliano Yasuo Oda¹, Catchia Hermes Uliana¹, Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado¹ e Alex Martins Machado¹

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Curso de Medicina e Enfermagem. Campus Três Lagoas; Três Lagoas, MS, Brasil.

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é a manifestação clínica da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* o qual pode ser transmitido e forma vetorial, congênita, oral, sanguíneas e transplantes de órgãos. No Brasil, em virtude da implementação de medidas de controle na transmissão vetorial e transfusional, ocorreu um decréscimo significativo nos casos, porém com registro de mais de 70 mil casos anuais, com predomínio de casos crônicos da doença, provocando lesões irreversíveis no coração, esôfago e intestino grosso com alteração na condução nervosa desses órgãos, caracterizando as formas clínicas: cardíaca, digestiva e neurológica. Na doença crônica o comprometimento nervoso entérico apresenta maior dano nos neurônios do plexo mioentérico por ação direta do parasita, com grande perda neuronal. A deservação ocorre em graus variáveis, é irregular e provavelmente esteja relacionada com fatores próprios do hospedeiro e sua interação com o parasito, reação de autoimunidade, ou persistência do parasito no tecido do hospedeiro. Dessa forma, as mudanças quantitativas e plásticas encontradas nos neurônios entéricos podem ocorrer como uma resposta à infecção e ao processo inflamatório, acometendo as fibras musculares e neurônios mioentéricos, estando fortemente associadas com a morte desses neurônios provocada pela lise mediada pelos linfócitos, evidenciando que o desenvolvimento do megacólon, após a infecção aguda por *T. cruzi* está associada com a invasão permanente dos gânglios entéricos por células T citotóxicas, levando a perda da inervação do músculo liso da parede do colo. Assim, o entendimento dos mecanismos patológicos envolvidos nesse processo, pode sustentar novas medidas de monitoramento, controle e tratamento.

Palavras-Chave: Enteropatia chagásica, Tripanossomíase humana e Doença de Chagas.

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is the clinical manifestation of infection by *Trypanosoma cruzi* which can be transmitted in vector, congenital, oral, blood and organ transplants. In Brazil, due to the implementation of control measures in vector and transfusion transmission, there was a significant decrease in cases, but with a record of more than 70 thousand cases annually, with a predominance of chronic cases of the disease, causing irreversible lesions in the heart, esophagus and large intestine with changes in the nerve conduction of these organs, characterizing the clinical forms: cardiac, digestive and neurological. In chronic disease, enteric nervous impairment presents greater damage to neurons in the myenteric plexus by

direct action of the parasite, with great neuronal loss. Denervation occurs in varying degrees, is irregular and is probably related to factors specific to the host and its interaction with the parasite, autoimmunity reaction, or persistence of the parasite in the host tissue. Thus, the quantitative and plastic changes found in enteric neurons can occur as a response to infection and the inflammatory process, affecting muscle fibers and myenteric neurons, being strongly associated with the death of these neurons caused by lysis mediated by lymphocytes, showing that the Megacolon development after acute *T. cruzi* infection is associated with permanent invasion of enteric nodes by cytotoxic T cells, leading to loss of smooth muscle innervation in the neck wall. Thus, understanding the pathological mechanisms involved in this process, can support new monitoring, control and treatment measures.

Keywords: Chagasic enteropathy, Human trypanosomiasis and Chagas disease.

1. INTRODUÇÃO

A descoberta da tripanossomíase humana por Carlos Chagas (Doença de Chagas - DC) em 1909 foi um dos trabalhos mais completos e bem-sucedidos na história da medicina tropical. Carlos Chagas não apenas descobriu uma doença nova, mas primeiramente descreveu com riqueza de detalhes não apenas um novo parasito, mas seu ciclo de transmissão, seu vetor e reservatório mamífero intermediário, bem como as manifestações clínicas agudas do primeiro caso a acometer humanos (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010, STEVERDING, 2014).

A história natural da DC começou há milhões de anos como uma doença enzoótica entre os animais selvagens, e isso ainda persiste em áreas enzoóticas, tais como a região amazônica. Devido ao extenso desmatamento para agricultura e criação de gado ao longo dos últimos 200-300 anos. Na América Latina, triatomíneos que ficaram sem suas fontes de alimentos devido à remoção de animais selvagens começaram a colonizar áreas circundantes habitações humanas, e as próprias habitações, adaptando-se a estes novos nichos e alimentando-se do sangue de humanos e animais domésticos (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; RASSI Jr; RASSI; REZENDE, 2012; STEVERDING, 2014).

A DC é a manifestação clínica causada pela infecção do protozoário *Trypanosoma cruzi* e a transmissão pode ocorrer de forma vetorial, congênita, oral, por transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos. Atualmente é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como sendo a 13ª doença tropical mais negligenciada e representa um importante problema social e econômico na América Latina, haja vista que ainda não há um tratamento que promova a cura dessa enfermidade (COURA; DIAS, 2009; RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010; BRASIL, 2010).

Essa doença é amplamente dispersa, principalmente, na América Latina, onde se estima que existam 7 milhões de pessoas infectadas e a cada ano são relatados cerca de 50 mil novos casos, sendo que aproximadamente 75 a 90 milhões de pessoas estejam sob risco potencial de se tornarem infectadas (COURA; DIAS, 2009; MAYA, et al., 2010; MUKHERJEE, et al., 2011; MOREIRA, et al., 2011; WHO 2014, WHO 2015).

No Brasil, em virtude da implementação de medidas de controle na transmissão vetorial e transfusional, ocorreu um decréscimo significativo no surgimento de novos casos de DC. No entanto, dados epidemiológicos dos últimos dez anos apontam para a continuidade dos números de casos de DC. Entre os anos de 2007 a 2017, houve uma queda significativa no número de casos de DC, porém ainda são registrados anualmente, cerca de 70.000 casos anuais ocorridos em todo o território nacional, com um número total de óbitos, durante essa década, de cerca de 51.000 casos. É ainda importante destacar, que a maior parte dos casos (71%) ocorreu por transmissão oral devido à ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana, açaí, entre outros) (BRASIL, 2020)

Portanto, no Brasil, predominam os casos crônicos de DC, decorrentes de infecções adquiridas no passado, com aproximadamente três milhões de indivíduos infectados representando um alto custo para o serviço de saúde, tendo em vista a sua característica de uma longa cronicidade (MEDEI et al., 2008; COURA; DIAS, 2009; BRASIL, 2011; MARTINS-MELO et al., 2012; BRASIL, 2020).

Essa doença representa a quarta causa de morte entre as doenças infecto-parasitárias, considerando a faixa etária acima de 45 anos. Martins-Melo et al. (2012), analisando os óbitos registrados no período entre 1979 a 2009 cadastrados no Sistema de Informação de Mortalidade SIM/MS/DATASUS, verificaram que de um total de 27 milhões de óbitos registrados no Brasil a DC foi mencionada como a causa de morte em mais de 172 mil (0,62%) registros (MEDEI et al., 2008; ANDREOLLO; MALAFAIA, 2009; MAYA et al., 2010; BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

A DC está emergindo na América do Norte, provavelmente a partir da migração de indivíduos infectados (COURA; VIÑA, 2010; EPTING; COATES; ENGMAN, 2010). Dessa forma, o Centro de controle de doenças e prevenção estima que mais de 300 mil pessoas estejam infectadas com *T. cruzi* e que um total de 30 a 45 mil pessoas provavelmente serão diagnosticadas com cardiopatia chagásica grave e, aproximadamente 3 a 5 mil desenvolverão a forma digestiva da DC.

Assim, se faz necessário uma melhor compreensão da DC tanto quanto a virulência do patógeno, sua interação com o indivíduo, a resposta imune do mesmo, bem como

medidas para aprimorar os métodos de diagnóstico e alternativas terapêuticas para possibilitar uma melhor assistência ao paciente e investimento para prevenir novas infecções (BERN; MONTGOMERY, 2009; NUNES et al., 2013; MONTGOMERY et al., 2014).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INTERAÇÃO PARASITO X HOSPEDEIRO

O ciclo de vida do *T. cruzi* é complexo, com diferentes estágios de desenvolvimento no inseto vetor e no hospedeiro mamífero. As formas típicas no hospedeiro mamífero são a tripomastigota não-replicativa e a amastigota (intracelular replicativa), enquanto as formas epimastigota e tripomastigota metacíclica (infectante) são encontradas no hospedeiro invertebrado (RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010, CARRASCO et al., 2014).

Como parte de seu ciclo evolutivo, o *T. cruzi* um parasito intracelular obrigatório, apresenta-se sob três formas evolutivas diferentes: tripomastigota, epimastigota e amastigota. A diferenciação ocorre como forma adaptativa necessária para o desenvolvimento nos dois hospedeiros: o invertebrado (triatomíneo hematófago) e o vertebrado (mamíferos, incluindo o homem) (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010; BARRIAS; CARVALHO; SOUZA, 2013, CARRASCO et al., 2014).

Portanto, durante a fase aguda, as formas infectantes do *T. cruzi* (amastigotas e tripomastigotas) são hábeis para infectar todas as células nucleadas do hospedeiro mamífero devido a um complexo mecanismo de invasão celular. A forma tripomastigota metacíclica invade principalmente macrófagos, fibroblastos e outros tecidos mesenquimais no sítio primário da infecção. Após a transformação na forma tripomastigota sanguínea, o parasito precisa resistir a resposta imune humoral mediada pelo complemento e para iniciar o novo ciclo de vida, o parasito precisa invadir novas células (SOUZA; CARVALHO; BARRIAS, 2010; TEIXEIRA et al., 2011; OSORIO et al., 2012).

O fato do *T. cruzi* possuir a capacidade de infectar célula nucleada *in vitro* e infectam músculo estriado, músculo cardíaco e neurônios entéricos, leva os pesquisadores a inferir um possível e intrínseco tropismo celular. Demonstra ainda perfil geográfico restrito, levando a hipótese de que existe uma relação entre determinada cepa de *T. cruzi* e seu tropismo

tecidual e clones de cepas distintas podem ser isoladas de pacientes com a forma cardíaca ou gastrointestinal da doença (EPTING et al., 2010).

Após a invasão, as tripomastigotas devem lançar mão de mecanismos de evasão do sistema imune para sobreviver ao ambiente altamente oxidado no interior dos macrófagos, com a finalidade de estabelecer a infecção. Para isso, o *T. cruzi* possui uma complexa rede de enzimas antioxidantes localizadas em diferentes compartimentos subcelulares que defendem o parasito contra um ambiente oxidado. Depois de se multiplicar e se transformar na forma tripomastigota sanguínea, os parasitos devem resistir a resposta imune humoral (DE MORAES et al., 2015).

Mediante o reconhecimento entre o parasito e a célula do hospedeiro vertebrado, guiados pelo processo de sinalização celular, eles iniciam seu ciclo intracelular e são internalizados em um processo que envolve a formação de um vacúolo endocítico o vacúolo parasitóforo, seguindo vários ciclos de divisão celular que culminam com a disseminação do parasito para os tecidos (SOUZA; CARVALHO; BARRIAS, 2010; TEIXEIRA et al., 2011; BARRIAS; CARVALHO; SOUZA, 2013). Epting et al. (2010) e Moraes et al. (2015) relatam que o *T. cruzi* possui uma vasta diversidade de moléculas de superfície e secretadas que estão envolvidas direta ou indiretamente na adesão e invasão da célula hospedeira. Osorio et al. (2012) complementam que, as estruturas, estratégias ou moléculas produzidas por um agente patogênico no intuito de invadir e estabelecer relação de parasitismo no hospedeiro, provocando doença e evadindo das defesas do hospedeiro, define-se como fatores de virulência, que são listados na tabela 1 e 2.

Tabela 1. Fatores de virulência expressados pelo *T. cruzi* durante sua interação com a célula hospedeira.

| Fatores de Virulência envolvidos na resistência do <i>T. cruzi</i> ao estresse oxidativo | |
|--|---|
| Peroxidases (detoxificação de hidroperóxidos) | Referência |
| Glutationa Peroxidase-I (TcGPXI) | Alvarez et al. (2004, 2011) |
| Glutationa Peroxidase-II (TcGPXII) | Alvarez et al. (2004, 2011) |
| Triparedoxina Peroxidase Citosólica (TcCPx) | Piacenza et al. (2008, 2009) |
| Triparedoxina Peroxidase Mitocondrial (TcMPx) | Piacenza et al. (2008, 2009) |
| Superóxido Dismutases | Referência |
| Ferro superóxido dismutase (Fe-SOD) | Mateo et al. (2008) |
| Fatores de Virulência envolvidos na resistência do <i>T. cruzi</i> ao Sistema Imune da Célula Hospedeira e Evasão Imune | |
| Moléculas envolvidas na Resistência ao Sistema Complemento | Referência |
| Fator de Aceleração de Decaimento do <i>T. cruzi</i> (T-DAF) | Norris et al. (1991), Tambourgi et al. (1993) |
| Proteína reguladora do complemento (CRP) | Norris et al. (1991, 1998) Beucher (2008) |
| Proteína trispanning inibidora do receptor de C2 (CRIT) | Cestari et al. (2008, 2009), Blom et al. (2009) |
| Calreticulina (CRT) | Valck et al. (2010), Ramirez et al. (2011) |
| Prolina racemase (PR) | Chamond et al. (2005), Coutinho et al. (2009) |
| Tc52 | Ouaissi et al. (1998, 2002) |
| Indução de microvesículas derivadas da célula hospedeira | Cestari et al. (2012) |

Tabela 2. Fatores de virulência expressados pelo *T. cruzi* durante sua interação com a célula hospedeira.

| Fatores de Virulência Envolvidos na Adesão e Invasão da Célula Hospedeira por Tripomastigotas | Referência |
|--|---|
| gp82 e gp35/50 | Atayde et al. (2004), Staquicini et al. (2010) |
| Mucinas | Bugliala et al. (2006), Alcaide et al. (2004) |
| Cruzipaína | Berasain et al. (2003), Alvarez et al. (2012) |
| Oligopeptidase B (OpB) | Burleigh et al. (1998), Coetzer et al. (2008) |
| gp85/Família Trans-sialidase (TS) | Magdesian et al. (2007), Tonelli et al. (2011) |
| Superfamília das TS | Lieke et al. (2011), Rubin e Schenkman (2012) |
| Calcineurina | Araya et al. (2009), Naderer et al. (2011) |
| Peptidil-prolil cis-trans Isomerase (TcMIP) | Moro et al. (1995) |
| Fosfolipase A1 (PLA1) | Belaunzaran et al. (2011) |
| Gp 63 | Yao (2010) |
| Fatores de Virulência envolvidos no escape do <i>T. cruzi</i> do Fagolisossomo | Referência |
| Tc-tox | Rubin-de-Celis et al. (2006) |
| LYT1 | Zago et al. (2008) |
| Fatores de Virulência envolvidos na diferenciação ou proliferação do <i>T. cruzi</i> | Referência |
| Proteasoma | De Diego et al. (2001) |
| Fosfatidilinositol Fosfolipase C (TcPI-PLC) | Vde et al. (2010) |
| Proteína Fosfatase 2A (TcPP2A) | Lauwaet et al. (2007), Madeira da Silva et al. (2010) |
| Calpaínas | Sangenito et al. (2009), Ennes-Vidal et al. (2010) |

Assim, a invasão da célula hospedeira por tripomastigotas é um processo complexo, compreendendo diferentes etapas, envolvendo moléculas de adesão, eventos de sinalização e atividades proteolíticas.

No entanto, a patogenia da DC ainda permanece controversa. Diversas teorias tentam elucidar os mecanismos que provocam lesões teciduais e provocam intensas e severas disfunções, entre elas (1) persistência do parasito, (2) a proposta neurogênica e (3) a autoimunidade (TEIXEIRA et al., 2011).

A teoria da persistência do parasito baseia-se na detecção precoce de ninhos de amastigotas nos tecidos musculares durante a fase aguda da infecção. No entanto, a ausência de parasitismo nas lesões encontradas na fase crônica coloca em dúvida sua credibilidade, uma vez que aproximadamente 90% dos pacientes que morrem em decorrência da DC não apresentam parasitos nos tecidos (TORRES et al., 2004; TEIXEIRA et al., 2011).

A detecção de perdas significativas de neurônios em gânglios autonômicos e entéricos na ausência de *T. cruzi in situ*, é a base para a hipótese da liberação de uma neurotoxina do ninho do parasito escondido em alguma parte do corpo do hospedeiro. No entanto, não há relatos que demonstrem a estrutura da neurotoxina ou qualquer substância neurotóxica liberada pelo parasito (TEIXEIRA et al., 2011).

Já a teoria da autoimunidade é baseada na demonstração de uma interação citotóxica acelerada entre linfócitos T reativos ao *T. cruzi* com células alogênicas não parasitadas. Esses linfócitos aderem às miofibras e lisam as fibras musculares livres de parasitos. Além disso, são capazes de destruir neurônios dos plexos entéricos (TEIXEIRA; NASCIMENTO; STURM, 2006; ROFFE; MURPHY, 2018).

As respostas imunes contra antígenos próprios na DC humana e experimental foram demonstradas em vários estudos, entre os quais, anticorpos contra antígenos expressos em células cardíacas (MCCORNICK; ROWLAND 1989; CUNHA-NETO et al., 1995), células nervosas (RIBEIRO-dos-SANTOS et al., 1979), entre outros, foram detectados durante a infecção pelo *T. cruzi*. No entanto, os autoanticorpos são comumente encontrados após a infecção com patógenos diferentes, sem qualquer implicação sobre uma patologia autoimune (BASSO, 2013; ROFFE; MURPHY, 2018).

Dessa forma, Teixeira et al. (2011) concluem que a teoria da autoimunidade da DC continua sendo indefinida, uma vez que o mecanismo direto que reconhece o próprio como não-próprio e resulta na ativação de linfócitos inflamatórios efetores ainda é desconhecido.

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FORMAS DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS

2.2.1 Transmissão da doença de Chagas

Muitos autores relatam que a forma de transmissão ocorre tipicamente a partir do contato da pele lesada e de mucosas com as fezes contaminadas de insetos vetores da subfamília *Triatominae*. A abrangência geográfica da endemia se estende desde o México, na América do Norte, até a Argentina, na América do Sul (SANGENIS et al., 2016).

No entanto, são descritas outras formas de transmissão da DC, como a transmissão vertical da doença de Chagas (de mãe para filho) que se mantém como realidade, mesmo com o impacto favorável das ações de controle de vetores e da qualificação do processo transfusional em vários países, inclusive no Brasil. A existência de mulheres em idade fértil infectadas, em países endêmicos ou não, sustenta este risco (DIAS et al., 2015).

Uma outra modalidade relatada é a transmissão acidental, na qual o processo de captura, transporte, processamento dos experimentos laboratoriais ou em campo contribuem para que ocorra a infecção. Alguns fatores de risco são evidenciados, como desconhecimento, desatenção, falta ou mau uso de equipamentos de proteção individual,

instalações e equipamentos inadequados, iluminação deficiente, falta de capacitação, não observância de medidas de precaução padrão, não adoção de protocolos técnicos na rotina, entre outros (HERWALDT, 2001; DIAS; AMATO-NETO, 2011; DIAS et al., 2015).

O II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas descreve que a transmissão da DC por transfusão de sangue teve amplificação pelo processo de urbanização da doença de Chagas no Brasil e em outros países endêmicos na América Latina. O risco de transmissão via transfusional está na dependência de diferentes fatores: (i) presença do parasita no sangue ou componente transfundido; (ii) tipo e número de produto sanguíneo infectado transfundido; (iii) estado imunológico do receptor; (iv) qualidade na triagem clínico-epidemiológica; (v) nível de cobertura da triagem sorológica dos doadores; e (vi) sensibilidade dos testes sorológicos empregados no processo de triagem dos candidatos à doação (DIAS et al., 2015).

As medidas de controle vetorial da DC no Brasil proporcionaram uma expressiva redução nos novos casos de DC classicamente relacionados com seu principal vetor o *T. infestans*, dessa forma a transmissão oral apresenta atualmente um importante contexto epidemiológico. Esta via de transmissão é considerada como mecanismo primário, em especial no ciclo silvestre, e seguirá ocorrendo independentemente das ações de controle empreendidas, no caso do homem, esta transmissão ocorre de maneira esporádica e circunstancial, por meio de alimentos contaminados com o parasita, principalmente a partir de triatomíneos ou de suas dejeções (DIAS et al., 2015).

Vale enfatizar que as fezes de triatomíneos infectados podem permanecer durante algumas horas com potencial infectante em ambientes com elevada umidade, podendo contaminar alimentos e carreadores secundários como moscas e baratas. O parasito manteve-se viável por até 24 horas à temperatura ambiente em leite ou caldo de cana em estudos experimentais. Em um estudo conduzido por Martin et al. (2014), foi demonstrado que a capacidade do *T. cruzi* de sobreviver a longos períodos de armazenamento a +4 e -80 °C sugere que os tecidos infectados com *T. cruzi* armazenados nessas condições são potencialmente infecciosos. Apesar de o suco gástrico ter a capacidade de destruir parte considerável dos parasitas, parte é capaz de evadir-se desta ação, mediante mecanismos químicos de proteção externa, o que possibilita sua penetração através da mucosa intestinal (SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012; DIAS et al., 2015).

2.2.2. Manifestações clínicas da doença de Chagas

A infecção que causa a DC apresenta duas fases bem definidas: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda, com duração de aproximadamente dois a três meses, com a ocorrência de sintomas não específicos, comumente encontrados em outras doenças que dificultam seu diagnóstico e caracterizada por uma parasitemia, febre, mal-estar, linfocitose e astenia. Poucos indivíduos desenvolvem síndromes clínicas severas nesta fase, porém cerca de 10% dos acometidos podem vir a óbito como resultado de severa miocardite ou meningoencefalite (RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010; MONTGOMERY et al., 2014, MALIK et al., 2015).

Segundo Montgomery et al. (2014), a fase aguda é diagnosticada pela identificação do parasito na circulação sanguínea com avaliação microscópica ou hemocultura do sangue periférico. De acordo com Hofflin et al. (1987) a parasitemia desenvolve-se em uma fase indetectável microscopicamente (período pré-patente), outra detectável e crescente e uma terceira, detectável e decrescente.

Segundo os estudos de Correa Oliveira et al. (1999), as manifestações clínicas observadas na DC são em parte devido à resposta imune dirigida ao parasito. O sistema imune, portanto, estaria envolvido tanto na redução da carga parasitária quanto nas lesões teciduais verificadas na fase crônica da doença (CUNHA- NETO, 2014).

As manifestações da fase aguda da DC, geralmente, se resolvem espontaneamente em 90% dos indivíduos infectados, mesmo se a infecção não for tratada com drogas tripanocidas e aproximadamente 60% destes não manifestarão as formas clínicas cardíaca, neurológica, mista ou digestiva. Esses indivíduos possuem a forma indeterminada da DC que é caracterizada por ausência de sintomatologia clínica, sorologia positiva para *T. cruzi*, e eletrocardiograma e radiografias de tórax e abdome normais (DIAS, 1995; RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Estudo realizado por Filigheddu et al. (2017) demonstra que a manifestação clínica mais frequente na DC é a febre, que pode ser acompanhada de sintomatologia inespecífica como prostração, diarreia, cefaleia, vômito, mialgia, exantema cutâneo entre outras, podendo também estar associada com manifestações específicas da DC que incluem: miocardite aguda, pericardite aguda, insuficiência cardíaca aguda, tamponamento cardíaco, edema de face, membros inferiores ou generalizado, dor torácica, dispneia ou arritmia.

De acordo com Barrias, Carvalho e Souza (2013), 30 a 40% dos pacientes podem desenvolver uma forma crônica e sintomática da doença, que se desenvolve 10-20 anos

após a infecção inicial, provocando lesões irreversíveis no coração, esôfago e intestino grosso com alteração na condução nervosa desses órgãos, caracterizando as formas clínicas: cardíaca, digestiva e neurológica (MALIK et al., 2015). Durante a fase aguda da infecção experimental por *T. cruzi* observa-se uma curva de parasitemia, que por consequência leva a um intenso processo inflamatório com lesões secundárias em diversos tecidos do hospedeiro (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010). Normalmente, o parasito não circula no sangue do hospedeiro durante a fase crônica. Por isso, assume-se que a maior parte das lesões teciduais observadas na DC ocorra na fase aguda da infecção.

A progressão direta da fase aguda para as formas clínicas da DC acomete uma pequena parcela dos pacientes (5 a 10%) (BRAZ; AMATO-NETO; OKAY, 2008). A reagudização da doença pode acontecer em indivíduos imunossuprimidos ou que fazem uso de medicamentos imunossupressores.

A morbimortalidade da DC ocorre principalmente na fase crônica, em decorrência de lesões teciduais que ocorrem ainda na fase aguda (RASSI; MARIN-NETO, 2010). Estudos epidemiológicos realizados em países da América Latina demonstram que 70% dos acometidos por DC são assintomáticos, e 30% podem desenvolver cardiopatia severa ou lesões digestivas ou distúrbios neurológicos. É importante ressaltar que a cada ano aproximadamente 2 a 3% dos indivíduos assintomáticos passam a manifestar alterações cardíacas, digestivas ou neurológicas (MAYA et al., 2010; MALIK et al., 2015).

Segundo Verani et al. (2009) e Afonso, Ebell e Tarleton (2012), na fase crônica da DC o parasito pode ser encontrado esparsamente distribuído intracelularmente em tecidos por todo o corpo e raramente no sangue. O parasitismo não pode ser detectado por microscopia, mas apenas por mecanismos mais sensíveis como a PCR (Reação de cadeia da polimerase).

Como as manifestações gastrointestinais da DC provocam baixas taxas de mortalidade em comparação com as manifestações cardíacas, elas acabam recebendo pouca atenção por parte dos pesquisadores e até mesmo políticas públicas de saúde, no entanto os pacientes que manifestam a forma digestiva da DC possuem altos índices de morbidade, o que resulta em uma qualidade de vida severamente prejudicada (MATSUDA et al., 2009; PINAZO et al., 2014).

A forma digestiva da DC é caracterizada por alterações na função motora, secretória e absorptiva do trato gastrointestinal. Ela é encontrada quase que exclusivamente em países ao sul da bacia amazônica (Brasil, Chile, Argentina e Bolívia) e raramente em países da

América Central e do Norte. Essa distribuição geográfica ocorre devido a diferenças nas cepas do parasito (RASSI et al., 2010; RASSI-Jr; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

As alterações nos órgãos do trato gastrointestinal que se manifestam durante a fase crônica da DC são atribuídas a lesões no plexo mioentérico, resultando em movimentos peristálticos incoordenados, hipertrofia muscular e dilatação de órgãos como esôfago e intestinos (CAMPOS et al., 2016). Em geral os sintomas digestivos são inespecíficos e diversos fatores, incluindo outras infecções comuns acabam gerando dificuldade no diagnóstico.

O megaesôfago e o megacólon são as maiores causas de morbidade na forma clínica digestiva da DC crônica (da SILVEIRA et al., 2007; MATSUDA; MILLER; EVORA, 2009), sendo que para o desenvolvimento do megaesôfago é necessária uma redução de aproximadamente 85% do número de neurônios, e no megacólon, uma perda de pelo menos 50% do número de neurônios (RIBEIRO-DOS-SANTOS et al., 1979).

Ainda são escassos os estudos que visam a elucidar as alterações no sistema nervoso entérico após infecção por *T. cruzi*, bem como o papel das células inflamatórias no desenvolvimento das manifestações gastrointestinais. É possível que ocorra uma inflamação crônica ao redor dos gânglios entéricos nos indivíduos infectados que desenvolvem os sintomas gastrointestinais. Acredita-se que a causa da morte neuronal durante a fase aguda da DC seja, em partes, provocada pela presença do parasito em altas concentrações nos tecidos, em contraste durante a fase crônica a carga parasitária é muito baixa nas lesões, assim a destruição dos neurônios mioentéricos pode ser uma consequência da resposta imune que segue a infecção postulando que o processo inflamatório e a redução das células gliais encontradas em pacientes chagásicos pode perturbar o funcionamento do SNE, contribuindo para o desenvolvimento das manifestações gastrointestinais (DA SILVEIRA et al., 2007).

2.3 NEUROPATIA ENTÉRICA CHAGÁSICA

O trato gastrointestinal (TGI) difere de todos os demais órgãos periféricos, pois é dotado de um extenso sistema nervoso intrínseco, denominado de sistema nervoso entérico (SNE), que pode controlar suas funções intestinais mesmo quando totalmente isolado do sistema nervoso central (BAYLISS; STARLING, 1899 *apud* FURNESS, 2012).

O SNE é a maior e mais complexa divisão do sistema nervoso autônomo em vertebrados. Distribuído por todo o TGI, vesícula biliar e o pâncreas, é organizado como uma

rede interconecta de neurônios e células da glia que são agrupados no interior de gânglios, localizados nos dois maiores plexos ganglionados: o mioentérico e o plexo submucoso, localizados entre os estratos circular e longitudinal da túnica muscular, e na tela submucosa, respectivamente, demonstrados na figura 1 (FURNESS, 2012).

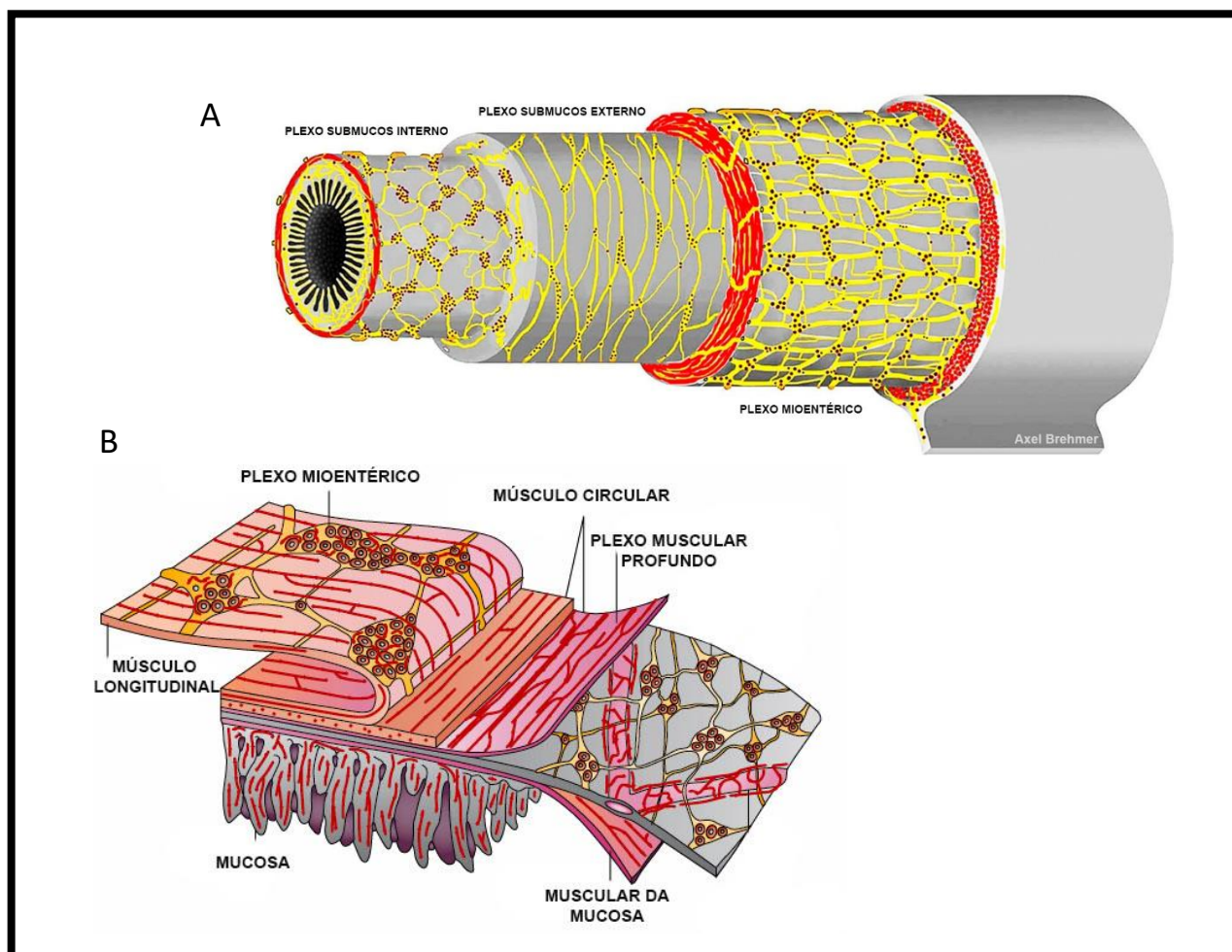


Figura 1. (A) Desenho esquemático dos plexos ganglionares do sistema nervoso entérico (Adaptado de BREHMER, 2006). (B) Organização do plexo mioentérico de humanos e mamíferos médios e grandes. Adaptado de FURNESS (2006).

Furness (2012), ressalta que o SNE, no entanto, não é autônomo, pois o controle neural da função gastrointestinal é um sistema integrado que envolve interações entre reflexos entéricos locais, reflexos que passam por gânglios simpáticos e reflexos que passam pelo intestino e voltam ao sistema nervoso central (SNC).

Esse sistema contém vários tipos diferentes de neurônios comparáveis em número ao da medula espinal (80-100 milhões) e uma série de neurotransmissores e neuromoduladores semelhantes aos encontrados no SNC. Com base nas propriedades eletrofisiológicas e

histoquímicas podem ser classificados em subpopulações funcionalmente distintas, incluindo neurônios aferentes primários intrínsecos, interneurônios, neurônios motores, neurônios intestinais, neurônios secretores e vasomotores (GIORGIO; CAMILLERI, 2004; FURNESS, 2012).

Os neurônios mioentéricos são classificados quanto sua forma, suas propriedades fisiológicas e farmacológicas, diferenças quanto ao seu código químico, estruturas que inervam e conexões que recebem. A maior parte dos neurônios mioentéricos humanos são colinérgicos ou nitrérgicos (JABARI et al., 2014). Como em outras espécies os neurônios nitrérgicos humanos parecem ser interneurônios descendentes ou neurônios motores inibitórios. Em contraste, os neurônios mioentéricos colinérgicos são neurônios motores excitatórios (FURNESS, 2012).

Os neurônios motores ainda são divididos em: neurônios excitatórios dos músculos da camada circular e longitudinal, que possuem em seu código químico, entre outras substâncias, acetilcolina; neurônios inibitórios, que possuem em seu código químico a enzima óxido nítrico sintase (NOS) e peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e neurônios secretomotores/vasodilatadores que são encontrados no plexo submucoso e podem ser colinérgicos ou não colinérgicos, tendo o primeiro em seu código químico a calretinina, e o segundo faz a mediação da maioria das respostas reflexas locais utilizando VIP ou um peptídeo relacionado, como seu transmissor primário (FURNESS, 2012).

O VIP é um neuropeptídeo não-adrenérgico e não-colinérgico encontrado em neurônios secretomotores do intestino. Inervam diretamente o epitélio e regulam a concentração de íons e a secreção de fluidos. Em diferentes estudos VIP é demonstrado como regulador da resposta inflamatória. VIP é principalmente produzido por neurônios entéricos dos plexos mioentérico e submucoso. Esse neuropeptídeo apresenta um potente efeito anti-inflamatório, afetando as respostas imunes inata e adaptativa (Di GIOVANGIULIO et al., 2015).

Já a Substância P (SP), um neuropeptídeo expresso em diversas regiões, incluindo o TGI é liberada principalmente por neurônios do plexo mioentérico e submucoso, bem como neurônios sensitivos intrínsecos e extrínsecos. Estudos sugerem um efeito pró-inflamatório para a SP na inflamação intestinal (KARAGIANNIDES, POTHOUKAKIS, 2009).

Os distúrbios de motilidade são comuns em pacientes com a forma digestiva da DC (da SILVEIRA et al., 2007; MATSUDA; MILLER; EVORA, 2009), os quais são decorrentes de lesões no plexo mioentérico.

Estudos experimentais (MOREIRA et al., 2011) e em pacientes (da SILVEIRA et al., 2007; JABARI et al., 2014) revelam morte de neurônios mioentéricos durante a infecção chagásica. No entanto, Jabari et al. (2011) relatam que os neurônios nitrérgicos são mais resistentes aos fatores patológicos que levam à morte neuronal quando comparados com os neurônios colinérgicos.

A desnervação leva à perda de coordenação motora e alteração no funcionamento dos esfíncteres, e a musculatura lisa do segmento permanece em estado de contração (JABARI et al., 2014), prejudicando o esvaziamento de material semissólido, provocando assim a dilatação; este é o mecanismo fisiopatológico subjacente ao megaesôfago e megacólon (RASSI; REZENDE; LUQUETTI, 2010).

No megacólon, os distúrbios da motilidade são relacionados com a dilatação do colo e a constipação. O reto e o colo sigmoide são os segmentos mais comprometidos (da SILVEIRA et al., 2007; JABARI et al., 2014). Assim, a dificuldade em defecar contribui para a dilatação do colo provocando dor e desconforto (TEIXEIRA et al., 2011).

O mecanismo patofisiológico que leva a lesão e morte neuronal observada na DC ainda é muito discutido no meio científico. Embora a maioria dos danos aos neurônios do plexo mioentérico e suas fibras nervosas ocorram durante a fase aguda da infecção devido à ação direta do parasito (JABARI et al., 2014), uma grande perda neuronal ocorre lentamente ao longo da fase crônica da doença. A desnervação ocorre em graus variáveis, é irregular e provavelmente esteja relacionada com fatores próprios do hospedeiro e sua interação com o parasito (RASSI Jr; RASSI; REZENDE, 2012), reação de autoimunidade, ou persistência do parasito no tecido do hospedeiro (da SILVEIRA et al., 2007).

Dessa forma, as mudanças quantitativas e plásticas encontradas nos neurônios entéricos podem ocorrer como uma resposta à infecção e ao processo inflamatório (DE GIORGIO et al., 2004). As lesões inflamatórias que acometem as fibras musculares e afetam os neurônios mioentéricos (TEIXEIRA; NASCIMENTO; STURM, 2006; da SILVEIRA et al., 2007), estão fortemente associadas com a morte desses neurônios provocada pela lise mediada pelos linfócitos (TEIXEIRA et al., 2011). Da Silveira et al. (2007) complementam que o desenvolvimento do megacólon, após a infecção aguda por *T. cruzi* está associada com a invasão permanente dos gânglios entéricos por células T citotóxicas, levando a perda da inervação do músculo liso da parede do colo. Jabari et al. (2012) sugerem que o predomínio de fibras nervosas inibitórias intramusculares pode ser um fator importante no desenvolvimento do megacólon.

A inflamação provoca lesões no cólon devido à presença de células NK e células T citotóxicas, reforçando a participação da resposta imune na perda neuronal que pode ocorrer vários anos após o episódio da fase aguda (SILVEIRA et al., 2007). No megaesôfago os mastócitos participam da indução da patologia do *T. cruzi*, onde a liberação de proteínas específicas, como a triptase, pode contribuir para morte neuronal.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Chagas é uma doença infecciosa que afeta principalmente o sistema nervoso central, o coração e o trato gastrointestinal, assim, nesta revisão foi focado na observação das principais manifestações gastrointestinais crônicas associadas ao Chagas. Entre os distúrbios gastrointestinais crônicos decorrentes de danos às inervações motoras entéricas excitatórias e inibitórias, levando a megaesôfago e megacólon com vários distúrbios fisiológicos funcionais. O mecanismo patofisiológico que leva a estes quadros ainda é muito discutido no meio científico, definindo que deva-se a uma grande perda neuronal que ocorre lentamente ao longo da fase crônica da doença. Assim, a desnervação pode estar relacionada a diferentes fatores próprios do hospedeiro, sua interação com o parasito, reação de autoimunidade, ou persistência do parasito no tecido do hospedeiro. O conhecimento destas interações possibilitará um melhor conhecimento sobre o tema, bem como, fornecerá uma base científica sólida para o desenvolvimento de tratamentos e terapêuticas.

4. REFERÊNCIAS

ANDREOLLO, N.A.; MALAFAIA, O. Os 100 anos da doença de Chagas no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 22, n. 4, p. 185-191, 2009.

BARRIAS, E.S.; CARVALHO, T.M.U.; SOUZA, W. *Trypanosoma cruzi*: Entry into Mammalian Host Cells and Parasitophorous Vacuole Formation. **Frontiers Immunology**, v. 4, p. e186, 2013.

BASSO, B. Modulation of immune response in experimental Chagas disease. **World Journal of Experimental Medicine**, v. 3, n. 1, p. 1–10, 2013.

BERN, C.M.; MONTGOMERY, S.P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clinical Infection Disease**, v. 49, p. e52–54, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico. Doença de Chagas. Número especial**, Abril 2020. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/23/boletim-especial-chagas-20abr20.pdf>>. Acesso em 18/08/2021.

BRAZ, L.M.; AMATO-NETO, V.; OKAY, T.S. Reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standardization. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 50, n. 1, p. 65-66, 2008.

CAMPOS C.F.; CANGUSSÚ S.D.; DUZ A.L.C.; CARTELLE C.T.; NOVIELLO M.; VELOSO V.M. et al. Enteric Neuronal Damage, Intramuscular Denervation and Smooth Muscle Phenotype Changes as Mechanisms of Chagasic Megacolon: Evidence from a Long-Term Murine Model of *Trypanosoma cruzi* Infection. **Plos ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153038, 2016.

CARRASCO, H.J.; SEGOVIA, M.; LONDOÑO, J.C.; ORTEGOZA, J.; RODRÍGUEZ, M.; MARTÍNEZ, C.E. *Panstrongylus geniculatus* and four other species of triatomine bug involved in the *Trypanosoma cruzi* enzootic cycle: high risk factors for Chagas' disease transmission in the Metropolitan District of Caracas, Venezuela. **Parasites & Vectors**, v. 7 p. e602, 2014.

COURA, J.R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115 p. 5-13, 2010.

COURA, J.R.; VIÑA, P.A. Chagas disease: a new worldwide challenge. **Nature**, v. 465, p. s6-s7, 2010.

CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. e683230, 2014.

DA SILVEIRA, A.B.M.; LEMOS, E.M.; ADAD, S.J.,; CORREA-OLIVEIRA, R.; FURNESS, J.B.; REIS, D.D. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. **Human Pathology**, v. 38, p. 1256-1264, 2007.

DE GIORGIO, R.; GUERRINI, S.; BARBARA, G.; CREMON, C.; STANGHELLINI, V.; CORINALDESI, R. New insights into human enteric neuropathies. **Neurogastroenterol Motility**, v. 16, n. suppl. 1, p. 143-147, 2004.

De MORAES, K.C.M.; et al. Role of cyclooxygenase-2 in *Trypanosoma cruzi* survival in the early stages of parasite host-cell interaction. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 2, p. 181-191, 2015.

DI GIOVANGIULIO, M.; VERHEIJDEN, S.; BOSMANS, G.; STAKENBORG, N.; et al. The neuromodulation of the intestinal immune system and its relevance in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. e590, 2015.

DIAS J.C.P.; AMATO-NETO V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. suppl 2, p. 68-72, 2011.

DIAS, J.C. P.; et al . II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 25, n. spe, p. 7-86, 2016.

- EPTING, C.L.; COATES, B.M.; ENGMAN, D.M. Molecular mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, v. 126, n. 3, p. 283-91, 2010.
- FILIGHEDDU M.T.; GÓRGOLAS M.; RAMOS J.M. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. **Medicina Clinica**, v. 148, p. 125–131, 2017.
- FURNESS, J. B.; COSTA, M.; ECKENSTEIN, F. Neurones localized with antibodies against choline acetyltransferase in the enteric nervous system. **Neuroscience Letters**, v. 40, n. 2, p. 105-109, 1983.
- FURNESS, J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 286–294, 2012.
- HOFFLIN, J.M.; SADLER, R.H.; ARAUJO, F.G.; PAGE, W.E.; REMINGTON, J.S. Laboratory-acquired Chagas disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene**, v. 81, p. 437-440, 1987.
- JABARI, S.; OLIVEIRA, E.C.; BREHMER, A.; Da SILVEIRA, A.B.M. Chagasic megacolon: enteric neurons and related structures. **Histochemistry Cell Biology**, v.142, p. 235-244, 2014.
- KARAGIANNIDES, I.; POTHOUKAKIS, C. Substance P, obesity, and gut inflammation. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, p. 47-52, 2009.
- MALIK, L.H.; GAGAN D.; SINGH, E. A. Amsterdam. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. **Clinical Cardiology**, v. 38, n. 9, p. 565-69, 2015.
- MARTINS, P. R.; NASCIMENTO, R. D.; LISBOA, A. S.; MARTINELLI, P. M.; REIS, D. d'Á. Neuroimmunopathology of *Trypanosoma cruzi*-induced megaesophagus: Is there a role for mast cell proteases? **Hum Immunol**, v. 75, p. 302-305, 2014.
- MARTINS-MELO, F.R.; RAMOS, A.N.; ALENCAR, C.H.; HEUKELBACH, J. Mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 1–4, 2012.
- MATSUDA, N.M.; MILLER, S.M.; EVORA, P.R.B. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. **Clinics**, v. 64, n. 12, p. 1219- 1224, 2009.
- MAYA, J.D.; ORELLANA, M.; FERREIRA, J.; KEMMERLING, U.; LOPEZ-MUÑOS, R.; MORELLO, A. Chagas disease: presente status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. **Biological Research**, v. 43, p. 323-331, 2010.
- MCCORMICK, T.S.; ROWLAND, E.C. *Trypanosoma cruzi*: cross-reactive anti-heart autoantibodies produced during infection in mice. **Experimental Parasitology**, v. 69, n. 4 p. 393-401, 1989.
- MEDEI, E.H. et al. Envolvimento de auto-anticorpos na fisiopatologia da Doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. 281-286, 2008.
- MENEGHELLI, U.G. Chagasic enteropathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, n. 3, p.252-260, 2004.

- MONTGOMERY, S.P.; STARR, M.C.; CANTEY, P.T.; EDWARDS, M.S.; MEYMANDI, S.K. Neglected parasitic infections in the United States: Chagas disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 5, p. 814-818, 2014.
- MOREIRA, N.M.; SANT'ANA, D.M.G.; ARAÚJO, E.J.A.; TOLEDO, M.J.O.; GOMES, M.L.; ARAÚJO, S.M. Neuronal changes caused by *Trypanosoma cruzi*: an experimental model. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 2, p. 545-555, 2011.
- MUKHERJEE, S.; MACHADO, F.S.; HUANG, H.; OZ, H.S.; JELICKS, L.O., PRADO, C.M.; et al. Aspirin treatment of mice infected with *Trypanosoma cruzi* and implications for the pathogenesis of Chagas disease. **Plos ONE**, v. 6, n. 2, p. e16959, 2011.
- NUNES, M.C.P.; DONES, W.; MORILLO, C.A.; ENCINA, J.J.; RIBEIRO, A.L.; et al. Chagas disease: na overview of clinical and epidemiological aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62 n. 9, p.767-76, 2013.
- OSORIO, L.; et al. Virulence factors of *Trypanosoma cruzi*: who is who? **Microbes Infection**, v.14, n. 15, p. 1390-1402, 2012.
- PEREZ, C.J.; LYMBERY, A.J.; THOMPSON, A. Chagas disease: the challenge of polyparasitism? **Trends in Parasitology**, v. 30, n. 4, p. 176-182, 2014.
- PINAZO, M.J.; LACIMA, G.; ELIZALDE, J.I. et al. Characterization of digestive involvement in patients with chronic *T. cruzi* infection in Barcelona, Spain. **PLoS Negl Trop Diseases**, v. 8, n. 8, p. e3105, 2014.
- RASSI JR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, p.1388-402, 2010.
- RASSI JR, A., RASSI, A., REZENDE, J.M. American Trypanosomiasis (Chagas disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 275-291, 2012.
- RIBEIRO-DOS-SANTOS, R.; MARQUEZ, J.O.; VON GAL FURTADO, C.C.; RAMOS DE OLIVEIRA, J.C.; MARTINS, A.R.; KOBERLE, F. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. **Tropenmed Parasitol**, v. 30, p. 19-23, 1979.
- ROFFE, E.; MURPHY, P.M. **Autoimmunity and the Paradox of Chagas Disease**. In: RAGAB, G.; ATKINSON, T.; STOLL, M. *The Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*, Springer, Cham, 2018.
- SASSELI, V.; PACHNIS, V.; BURNS, A.J. The enteric nervous system. **Developmental Biology**, v. 366, p. 64-73, 2012.
- SHIKANAI-YASUDA M.A.; CARVALHO N.B. Oral transmission of Chagas disease. **Clinical Infection Disease**, v. 54, n. 6, p. 845-52, 2012.
- SOUZA, W.; CARVALHO, T.M.; BARRIAS, E.S. Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction. **International Journal of Cell Biololgy**, v. 2010, p. e295394, 2010.
- STEVERDING, D. The history of Chagas disease. **Parasites & Vectors**, v. 7, .n 1, p. 317, 2014.

TEIXEIRA, A.R.L.; HECHT, M.M.; GUIMARO, M.C.; SOUZA, A.O.; NITZ, N. Pathogenesis of Chagas disease: parasite persistence and autoimmunity. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, p. 592-630, 2011.

TEIXEIRA, A.R.L.; NASCIMENTO, R.J.; STURM, N.R. Evolution and pathology in Chagas disease – a Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 5, p. 463-491, 2006.

TORRES, C. M. Myocytolysis and fibrosis of the myocardium in Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 58, p. 161–182, 1960.

WHO. World Health organization. **Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates**. Weekly Epidemiol Record, n. 6, 2015.