

TRIPANOSSOMOSE AMERICANA: uma revisão sistemática

Braian R. Campos ^a

Raíssa L. Giacomini ^a

Roberto N. R. Filho ^a

Luiza L. Oliveira ^a

Marisa A. Almeida ^a

Alice Abranges A. Castro ^a

Marcio Luiz Rinaldi ^a

Michele Cristine D'Ávila Ribeiro Freitas ^a

Gustavo L. Camargos^{a*}

Pedro Henrique D. C. Ribeiro ^a

^aFaculdade Governador Ozanam Coelho – FAGOC/Ubá-MG

RESUMO

A tripanossomose americana ou doença de chagas é uma zoonose endêmica em 21 países da América Latina, incluindo o Brasil, que consiste em uma infecção sistêmica de evolução crônica com o desenvolvimento de cardiopatia chagásica em 30% dos atingidos, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. Tal doença negligenciada é ainda é um sério problema de saúde pública na América Latina, onde se encontram cerca de 16 a 18 milhões de pacientes infectados, 3 a 5 milhões dos quais no Brasil. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura, a fim de elucidar aspectos epidemiológicos, formas de transmissão, sintomatologia, diagnóstico clínico, diferencial e laboratorial, além de tratamento. A doença de chagas, prevalente no Continente Americano, é considerada endêmica na região Amazônica. Sua principal forma de transmissão é a oral, devido à ingestão de sucos de frutas típicas da região, como o açaí. Possui duas fases: a aguda (caracterizada em grande parte dos casos pelo chagoma de inoculação e sinal de Romanã – patognomônicos da doença) e a crônica (com sintomatologia que pode se apresentar em diferentes órgãos, de maneira mais agressiva). Um dos meios de diagnóstico é o sorológico, na fase aguda da enfermidade. Foi constatado que



existem dois fármacos (benznidazol e nifurtimox) para o tratamento, sendo o primeiro o mais usado atualmente.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiomegalia. Trypanosomacruzi. Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas foi descoberta em 1909, pelo médico e cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, pesquisador assistente do Instituto Oswaldo Cruz (Fitarelli; Horn, 2012).

O responsável pela descoberta inicialmente teria sido enviado para Lassance, interior de Minas Gerais, com o objetivo de combater a malária. Ao pesquisar as doenças locais, identificou um flagelado de mico, o qual denominou *Trypanosoma minasense*. Após mais estudos, o pesquisador encontrou outro tripanossoma, diferente do anterior, no tubo digestivo de “chupões” ou “barbeiros”, um inseto hematófago muito comum em casas da região, local onde criaram seecótopos favoráveis para a vida do vetor, o qual foi descrito como tripanossomacruzi (Coutinho; Dias, 1999). O protozoário descoberto recebeu o nome de *Trypanosoma cruzi*, em homenagem a Oswaldo Cruz e a doença passou a ser designada comumente por doença de Chagas (Costa et al., 2010).

A descoberta de Carlos Chagas foi considerada um marco da história da medicina, pois trata-se de uma tripla descoberta: o cientista

* E-mail: gustamargos@hotmail.com

mineiro descobriu o vetor (inseto conhecido popularmente como barbeiro - gênero *Triatoma*), o agente etiológico da doença (o protozoário *Trypanosoma cruzi*), e ainda descreveu a patologia (Malafaia; Rodrigues, 2010).

A tripanossomose americana ou doença de chagas é uma zoonose do continente americano com forte incidência no Brasil, que consiste em uma infecção sistêmica de evolução crônica, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (Trindade, 2008). Essa doença representa uma das enfermidades humanas mais relacionadas com a pobreza, o que torna crítica a situação de milhões de pacientes chagásicos (Hueb; Loureiro, 2005; Mota, 2006).

A doença de Chagas ainda é um sério problema de saúde pública na América Latina, onde se encontram cerca de 16 a 18 milhões de pacientes infectados, 3 a 5 milhões dos quais no Brasil. Cerca de 30% desses pacientes irão desenvolver cardiopatia chagásica crônica, a forma clínica sintomática mais prevalente e a maior determinante de sua gravidade, que tem como principais manifestações clínicas a insuficiência cardíaca, as taquicardias, as bradiarritmias, e os fenômenos tromboembólicos (Souza et al., 2008).

Diante do apresentado, esta revisão tem como objetivo apresentar aspectos que poderão corroborar para a adequada condução dos pacientes com pneumocistose, uma vez que a realização de um diagnóstico precoce é fundamental para melhorar o prognóstico e a antecipação da terapia antifúngica apropriada.

Este artigo apresenta uma revisão da literatura que buscou elucidar fatores relacionados à doença de chagas – primordialmente aspectos epidemiológicos, formas de transmissão, sintomatologia, diagnóstico clínico, diferencial e laboratorial, além de tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e

Science Direct, no período de 15 de agosto a 20 de outubro de 2016, contemplando estudos publicados entre os anos de 2006 e 2015. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os descritores: *Trypanosoma cruzi*, Doença de Chagas, diagnóstico, tratamento para *Trypanosoma cruzi*, transmissão e epidemiologia. O tempo para análise dos artigos foi de quatro meses.

Foram encontrados 58 artigos no total; contudo, adotando como critério de exclusão estudos realizados em não humanos e estudos anteriores a 2006, restaram 31 artigos, que foram lidos na íntegra para captação e síntese das informações.

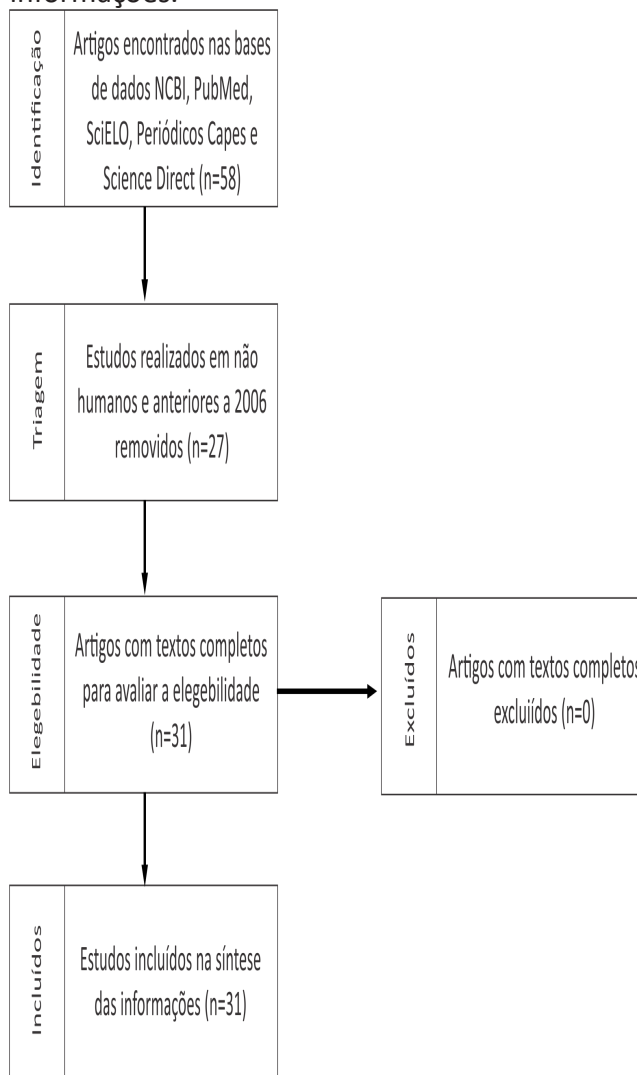


Figura 1 - Fluxograma da revisão sistemática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para melhor discussão dos resultados encontrados, foram elaborados os seguintes tópicos: Epidemiologia; Aspectos Clínicos; Diagnóstico Diferencial; Diagnóstico Clínico; Diagnóstico Laboratorial; Hemaglutinação Indireta ou Passiva (HAI); Imunofluorescência Indireta (IFI); Teste Imunoenzimático (ELISA); Exames Laboratoriais; Tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, o número de indivíduos portadores da infecção chagásica na América Latina varia entre 18-20 milhões de casos, causando 21.000 mortes anuais e uma incidência de 300.000 novos casos por ano. No Brasil, estima-se que há cerca de três milhões de portadores da doença de Chagas, sendo Goiás o estado brasileiro que apresenta maior taxa da doença (Silva, 2010; Sobreira, 2001).

Na década de 70, as áreas endêmicas da doença de Chagas correspondiam a 18 estados com mais de 2.200 municípios, sendo confirmada a presença do *Triatominae* em 711 deles (Brasil, 2012). Porém com a realização de campanhas de saúde pública e investimentos em ações de controle da endemia obteve-se resultados satisfatórios no aspecto epidemiológico da transmissão vetorial, reduzindo a população de infectados (Aras, 2003).

Atualmente, a região Amazônica é considerada como área endêmica para tripanossomose americana¹³. Haja vista que é o estado brasileiro com o maior número de casos da tripanossomose americana. Entre 1997 a 2008 foram notificados, 617 casos da doença de Chagas aguda, compreendidos como pequenos surtos. A maioria desses surtos está particularmente relacionada com a transmissão oral, devido à ingestão de sucos de frutas típicas da região, como o açaí (Pinto, 2008).

Entre 2000 a 2011, conforme divulgado pelo Ministério da Saúde foram registrados 1.252 casos da doença de Chagas no Brasil. Setenta por cento

destes casos a transmissão ocorreu por via oral, em 7% a transmissão ocorreu por via vetorial e em 22% dos casos a forma de transmissão foi desconhecida (Brasil, 2012).

Diante da promoção de campanhas de combate ao vetor, o principal meio de transmissão nos países endêmicos foi por meio de transfusões sanguíneas. Todavia, a prevalência da enfermidade em doadores de sangue no Brasil era nos anos 50 de 8,3%, diminuindo para nos anos 60 e 70 para 6,9% e, no fim dos anos 80 e início de 90 atingiu 3,2%. Em 2006 a Organização Mundial da Saúde apresentou um índice de prevalência de doadores de sangue contaminados pelo protozoário de 1,3% na América Latina e de apenas 0,2% no Brasil (Barbosa-Ferreira, 2008).

Esse baixo índice de prevalência da doença de Chagas é considerado como resultado das medidas de melhoria da qualidade dos serviços de hemoterapia realizadas a partir dos anos 80 na maioria dos estados brasileiros e ao novo caráter de doação, atualmente voluntária (Melo et al, 2008).

ASPECTOS CLÍNICOS

Segundo Mota e et al. (2014), a doença de Chagas é uma doença infecciosa causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma Cruzi*. O “Center for Disease Control and Prevention” discorre ainda sobre transmissão gestante-feto, por via oral ou através de transfusão de sangue contaminado.

Para Schmunis e Yadon (2010), logo após a infecção dá-se início à fase aguda da doença – que pode ser assintomática ou sintomática. Nesta última, os sinais e sintomas geralmente se manifestam de forma amena e podem até não ser percebidos. Tais apresentações clínicas são: sinal de Romanã, chagoma de inoculação, febre, astenia, anorexia, cefaléia, edema, linfadenomegalia, aumento do volume linfonodal, hepato e esplenomegalia, além de alterações cardíacas e neurológicas.

Tanto o Ministério da Saúde (2012) quanto os autores Coura e Borges-Pereira (2011) afirmam

que após a fase aguda inicia-se a fase crônica da doença – que pode manifestar sintomatologia ou não. Para o “centro de controle da parasitemia nº 2”, a fase crônica pode afetar o coração, esôfago e cólon, nas formas de miocardiopatia chagásica, megaviscera e megacólon, respectivamente.

Zampa et al. (2014) afirmam que a forma cardíaca da doença de Chagas pode ser subdividida segundo a ausência ou presença de disfunção ventricular. Pacientes com cardiomiopatia chagásica, mesmo com fração de ejeção preservada, podem evoluir com arritmias ventriculares graves e com inúmeros distúrbios de condução.

Andrade et al. (2011) e Rassi, Rassi e Rassi (2001) relatam que a mortalidade do portador de cardiomiopatia chagásica tem como causas principais as taquiarritmias – taquicardia e fibrilação ventricular – além da insuficiência cardíaca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A doença de Chagas se comporta como uma enfermidade de sinais e sintomas pouco evidentes. Os principais sintomas incluem dispneia aos esforços, exame sorológico positivo para Chagas, eletrocardiograma anormal, palpitações, febre que geralmente não ultrapassa 39°C e que possui elevações vespertina, outras manifestações de insuficiência cardíaca, disfagia e constipação intestinal (Pinto et al., 2008; Rey, 2008).

Além disso, na fase aguda, o diagnóstico é facilitado, devido à presença de sinais de porta de entrada do parasito, o sinal de Romaña, que é caracterizado por edema elástico das pálpebras em um dos olhos, indolor, com reação de linfonodo satélite (principalmente pré-auricular), podendo ocasionar oclusão total da fenda palpebral. Outro sinal relevante é o chagoma de inoculação, que é um eritema cutâneo, pouco saliente, endurecido e praticamente indolor (Dias et al., 2016; MS, 2005; Rassi et al., 2000).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial é relevante para a confirmação da enfermidade e consiste no exame parasitológico (método direto) e no exame sorológico (método indireto). O primeiro é realizado em um microscópio, onde se visualiza a gota espessa corada na lâmina (Achá, 2009; Luquetti et al., 2003).

O segundo, o sorológico, é um método com alta sensibilidade e fácil execução, que oferece resultados em curto prazo e no qual se utilizam diversas técnicas para detecção de anticorpos, sendo relevante na triagem de doadores de sangue (Luquetti et al., 2003).

Na fase aguda, pode-se utilizar o exame parasitológico, em que se apresentará alta parasitemia da forma tripomastigotametacíclica no sangue, como também o exame sorológico, que detectará presença de imunoglobulinas específicas anti- *T. cruzi* da classe IgM (Brasil, 2012).

Na fase crônica observa-se baixa parasitemia e altos títulos de imunoglobulinas IgG. Nesta fase, os exames sorológicos mais indicados são imunofluorescência indireta (IFI) para pesquisa de IgG e IgM, teste isoenzimático (Eliza) e a hemaglutinação indireta ou passiva (Lunardeli et al., 2009). Esses testes podem determinar o diagnóstico em quase 100% dos casos (Silveira et al., 2001).

HEMAGLUTINAÇÃO INDIRETA OU PASSIVA (HAI)

Esse método possui sensibilidade maior que 90% e pode ser utilizado para o diagnóstico de fase aguda e crônica. A preparação do reagente consiste em fixar hemácias aos componentes proteicos (antígeno) do *T. cruzi* com o soro do paciente. Na presença de anticorpos específicos ocorre o processo de aglutinação da preparação (Neves et al., 2005).

IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI)

Essa técnica é a mais utilizada e possui alta sensibilidade na fase aguda. Consiste em fazer reagir antígenos fixos em lâminas de microscópio, anticorpos do soro do paciente e posteriormente o conjugado (antiimunoglobulina marcada com substância fluorescente). O episódio de fluorescência em microscópio de fluorescência revela a presença de anticorpo (Neves et al., 2005). A imunofluorescência pode ser utilizada para detectar IgM anti-tripanosomo, típica da fase aguda da doença, desde que o conjugado seja específico, anti-IgM. No entanto, é preferível a utilização de IgG, que não oferece riscos de reações cruzadas e reações positivos falsos (Rey, 2008).

TESTE IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)

Trata-se de um método automatizado que possibilita fazer vários testes de uma vez só, oferecendo benefícios em relação as outras técnicas sorológicas. O princípio básico desse método consiste na imobilização de um dos reagentes (antígeno ou anticorpo) em fase sólida; em seguida adiciona-se a amostra e, posteriormente, outro reagente ligado a uma enzima (conjugado), que por sua vez reagirá com o complexo antígeno-anticorpo. A fixação do conjugado imunoenzimático é revelada ao adicionar um substrato da enzima e um cromógeno formará um produto colorido que poderá ser medido por espectrofotometria (Cavalcanti et al., 2008).

EXAMES LABORATORIAIS

A eletrocardiografia de tórax pode se apresentar normal ou pode evidenciar cardiomegalia em vários graus, como também, derrame pleural. O eletrocardiograma em muitos casos estará alterado e os principais sinais eletrocardiográficos são representados por alterações inespecíficas da repolarização ventricular, seguidas de intervalo QTc prolongado, sobrecarga de átrio esquerdo, baixa voltagem dos complexos QRS, bloqueios

atrioventriculares, bloqueios de ramo, taquicardia sinusal e fibrilação atrial.

No ecocardiograma, podem estar presentes: derrame pericárdico, regurgitação valvar atrioventricular, alterações da função sistólica ventricular esquerda, aumento das dimensões das câmaras cardíacas e presença de trombos intracavitários (Souza et al. 2013).

TRATAMENTO

O tratamento da doença de Chagas teve início em 1936, com a utilização de um derivado quinoleínico (Bayer 7.602), que tinha uma discreta atividade parasitocida na forma aguda da DC (Mazza e Zucardi, 1937), seguido por tentativas de tratamento específico da fase aguda no período de 1937 a 1960 que não tiveram resultados de efetividade. Então, em 1961, o composto 5-nitrofurano foi sugerido para tratamento contra a forma circulante do T. cruzi, inibindo assim o ciclo deste no hospedeiro (Brener, 1961). A posteriori, experimentos em camundongos, com observação em cultura de tecidos, demonstraram que nifurtimox (1967) e benznidazol (1972) eram efetivos contra as formas intracelulares do parasito, sendo então adotados como drogas de tratamento (os dois primeiros até hoje).

Houve propostas para avaliar a terapêutica nas fases aguda e crônica da DC. A primeira ocorreu em 1962, num encontro de pesquisadores no Rio de Janeiro (RDDC, 1963). A segunda, em abril de 1998, foi realizada pela OMS e OPAS no Rio de Janeiro e antecedeu o Congresso Mundial de Cardiologia (OPAS, 2007). Em 2005, foi publicado o I Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, que sistematizou estratégias de tratamento, diagnóstico, prevenção e controle da DC. No entanto, foi substituído em 2015 pelo II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, que vigora atualmente (Dias, 2016).

O tratamento antitripanosomal da DC com o uso de benznidazol e nifurtimox é indicado para todos os casos agudos, pois atingem um percentual de cura superior a 80% quando administrados nessa fase. No entanto, quando

administrados na fase crônica, a taxa de cura cai para 8 a 30% (Oliveira et al, 2008).

O Nifurtimox (Figura 1), 3-metil-4 (5'-nitrofurfurilidenamino)-tetraidro (1,4)-tiazina-1-1-dióxido, foi produzido pelo Laboratório Bayer e lançado com o nome comercial de Lampit[®], em comprimidos de 120 mg42.

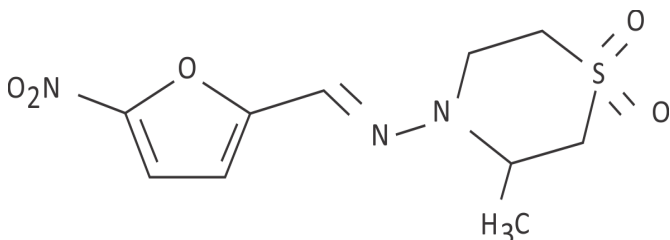


Figura 2 - Fórmula química do Nifurtimox.

O mecanismo de ação descrito do Nifurtimox (Nf) baseia-se na inibição do desenvolvimento intracelular do parasito, já que ele tem uma boa atuação antitripanosomal sobre as formas sanguíneas e parcial sobre as formas teciduais. Sua administração é feita via oral na forma de comprimido, por um período de três meses e com o esquema terapêutico variado de acordo com a idade do paciente. É um fármaco mais bem tolerado por indivíduos mais jovens (Coura; Castro, 2002).

A partir de 1980, a comercialização do Nifurtimox foi interrompida, inicialmente no Brasil, seguida pelos demais países da América do Sul, devido ao efeito antitripanosomal reduzido em regiões endêmicas (Coura; Castro, 2002). É produzido pelo mesmo laboratório que o criou, porém em El Salvador, e pode ser requisitado pela Organização Mundial de Saúde –OMS (Schofield et al, 2006).

O Benznidazol (Bz) é um derivado nitroimidazólico (Figura 2), sintetizado por Wineholt e Liebman no laboratório Hoffman - La Roche, na Suíça em 1972 (Cançado, 2000). Entretanto, em 2003 seus direitos e tecnologia de fabricação foram cedidos pela Roche ao Brasil, onde está sendo produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) (Bezzerra et al., 2012).

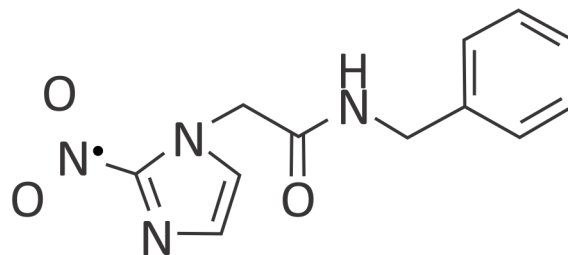


Figura 3 - Fórmula química do Benznidazol

Além disso, Bz é um fármaco nitroheterocíclica (N-benzil-2-nitroimidazole-1-acetamida), que tem uma atividade antiprotozoária maior que o Nf, pois é capaz de eliminar os parasitas nas formas sanguíneas e teciduais, aliada a atividade antibacteriana. No entanto, só tem tal efeito se for administrado na dose certa (Oliveira 2008; Bezzerra et al., 2012), nos adultos de 5mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, quantia máxima de 300mg/dia, e crianças na dosagem de 10mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, nos dois casos durante dois meses na fase aguda (Dias, 2016). Detectaram ainda que possui efeito na fase crônica, prevenindo o desenvolvimento de cardiopatia chagásica crônica severa ao reduzir a parasitemiae a miocardite (Garcia, 2005).

Atualmente, no Brasil, o Benznidazol é a única droga disponível para o tratamento da DC48. Porém, em casos de intolerância ao Bz, o Nf é uma opção terapêutica, no seguinte esquema: adultos, 10mg/kg/dia, por via oral, em três tomadas diárias, durante 60 dias; crianças. 15mg/kg/dia, por via oral, em três tomadas diárias, durante 60 dias40.

Os efeitos adversos e toxicidade do Bz são similares ao do Nf que são Dermopatia por hipersensibilidade, Polineuropatia periférica, Ageusia e Depressão da medula óssea. No caso do Nf tem ainda, menor tolerância digestiva, que se reflete então em anorexia e distúrbios psíquicos (Dias, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que a tripanossomose americana – doença negligenciada prevalente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento – possui duas fases, sendo elas a aguda (caracterizada em grande parte dos casos pelo chagoma de inoculação e sinal de Romanã – patognomônicos da doença) e a crônica (com sintomatologia que pode se apresentar em diferentes órgãos, de maneira mais agressiva).

O tratamento consiste basicamente no uso oral de Benznidazol, porém deve-se ressaltar que a sintomatologia na fase aguda é leve, fato que diminui a procura por atendimento médico e consequentemente diagnóstico. Durante a fase mais avançada – que é justamente quando o paciente busca assistência médica e é de fato diagnosticado como doença de Chagas – o tratamento farmacológico não é tão eficaz. Logo, a prevalência aumenta, pois não há cura.

A disponibilidade de artigos acadêmicos não é tão vasta. Isso se deve ao baixo nível socioeconômico da população atingida pela doença, o que implica – mesmo que indiretamente – em pouca notificação e baixo estímulo por parte da indústria farmacêutica de desenvolver pesquisas e novos fármacos. A partir da situação exposta, é evidente a importância de se discutir e disponibilizar informação acerca da doença de Chagas, colocando-a em pauta para maior visibilidade.

REFERÊNCIAS

- Achá RES. Doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol., [s.l.], v. 93, n. 6, p.140-142, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO).
- Almeida BR, Santiliano FC. Levantamento dos métodos de diagnóstico para a doença de Chagas. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia. v.8, nº 14, p. 1586. 2012.
- Andrade, JP et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ; 6(96): 434-442.
- Aras R, Gomes I, Veiga M, Melo A. Transmissão vetorial da doença de Chagas em Mulungu do Morro, Nordeste do Brasil. Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 24 dez. 2011; 36(3): 359-363.
- Barbosa-Ferreira JM, Guerra JAO, Santana Filho FS, Magalhães BML, Coelho LI, Barbosa MG. Acometimento cardíaco em casos de doença de Chagas aguda da Amazônia, 2010. Arq. Bras. Card. 94(6): 147-149.
- Bezzera WS, Meneguetti DUO, Camargo LMA. A busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana: 103 anos de negligência. 2012. Revista Saúde (Sant Maria). 38(1):09-20,
- Brasil, Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Aspectos epidemiológicos. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2012.
- Brener Z. Contribuição ao estudo de terapêutica experimental da doença de Chagas. Tese. Fac. Odont. Farm. Universidade de Minas Gerais. Mimeografada. Belo Horizonte, 1961. 79p
- Brener Z. Terapêutica experimental na doença de Chagas. In: Brener Z, Andrade Z, BarraL-Neto M (eds.). Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2.ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ed., 2000. p. 379-388.
- Cançado JR. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. In: Brener Z, Andadre ZA, Barral-Neto M (Eds.). Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. p.389-405
- CAVALCANTE, M. P.; LORENA, V. M. B.; GOMES, Y. M. Avanços biotecnológicos para o diagnóstico das doenças infecciosas e parasitárias. Revista de Patologia Tropical. v. 37, nº 1, p. 1-14. 2008.
- COSTA, M. et al. Doença de Chagas: Uma revisão Bibliografica.Rev. Refacer v.1 n.2 (2010)
- Coura JR, Castro SL. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. MemInstOswaldo Cruz 97: 3-24, 2002.
- Coutinho M, Dias JCP. A descoberta da doença de chagas. Caderno de Ciências & Tecnologia, Brasília, ago. 1999; v. 116, n. 2, p.11-51, ago. 1999.
- Dias JCP et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol. Serv. Saúde [s.l.], v. 25, n. 21, p.1-10, jun. 2016.
- Dias JCP. Human Chagas Disease and Migration in the Context of Globalization: Some Particular Aspects. Journal of Tropical Medicine, [s.l.], v. 2013, p.1-9, 2013. Hindawi Publishing Corporation.
- Fitarelli D. B, Hornorn, J. F. Descarte de bolsas de sangue devido à reatividade para doença de Chagas em um laboratório de triagem sorológica de doadores em Porto Alegre-RS. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008.
- Garcia S, Ramos CO, Senra JFV, Vilasboas F, Rodrigues MM, Campos De Carvalho AC, Santos RR, Soares MBP. Treatment with Benznidazole during the Chronic Phase of Experimental Chagas' Disease Decreases Cardiac Alterations. AntimAgentsChemoth 49: 1521-1528, 2005
- Hueb MFD, Loureiro SR. Revisão: aspectos cognitivos e

psicossociais associados a Doença de Chagas. *Psicol. Estud.*, [s.l.], v. 10, n. 1, p.137-142, abr. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

Lamas M, Villaggi L, Nocito I, Bassani G, Leonardi D, Pascutti F, et al. Development of parenteral formulations and evaluation of the biological activity of the trypanocide drug benznidazole. *Int J Pharm.* 2006; 307(2):239-43.

Lunardelli A, Borges FP, Mello KF, Zeferino ASA. Soroprevalência da doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue. *Revista Brasileira de Análise Clínica*, 2007, 39(2): 139-141.

Luquetti AO et al. Diagnóstico sorológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*: prevalência de resultados duvidosos e suas principais causas. *RevSocMedTrop* 2003; 36 (supl I):96.

Malafaia G, Rodrigues ASL. Centenário do descobrimento da doença de Chagas: desafios e perspectivas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 43, n. 5, p. 483-485, out. 2010. FapUNIFESP (SciELO).

Mazza S, Cássio R, Zucardi E. Primer caso agudo de enfermedad de Chagas comprobado em Tucumán y su tratamiento con Bayer 7602. *Misión de Estudios de Patología Regional (MEPRA)* 32: 3-18, 1937.

Melo AS, Lorena VMB, Moraes AB, Pinto MBA, Leão SC, Soares AKA, Gadelha MFS, Gomes YM. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue no estado de Pernambuco, Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2008.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *RevSocBrasMed Trop.* 2005;38 Supl 3:1-29.

Miranda L, Campos G. História natural da forma crônica da doença de Chagas. Tratamento específico. *Rev Centro oeste Cardiol* 1: 25-29, 1994.

Moraes-Souza H, Ferreira-Silva MM. O controle da transmissão transfusional. *Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil*, 2011, 44(II): 64-67.

Mota DCG et al. Estresse e resiliência em doença de Chagas. *Aletheia*, Canoas, dez. 2006, 24 p. 57-68, dez. 2006

Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. *Parasitologia humana*. 11ª. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. 85-108.

Oliveira MF, Nagão-Dias AT, Pontes VMO, Souza JAS, Coelho HLL, Coelho ICB. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. *Revista de Patologia Tropical*, 2008; 37(3):209-228.

OPAS – Organización Panamericana de la Salud. Consulta Técnica sobre Información, Educación y Comunicación (IEC), em Enfermedad de Chagas Congénita. Montevideo, Uruguay; 2007.

Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de reunión de especialistas. *RevPatolTrop*, 2009. 28: 247-279.

Pinto AYN, Valente SA, Valente VC, Ferreira Jr AG, Coura JR.

Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 1995. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2008. 41(6):602-614.

Pontes VMO, Souza JAS, Cruz FMT, Coelho LL, Dias ATN, Coêlhos ICB, OLIVEIRA M. F. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benznidazol, no Estado do Ceará. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, 2010; 43(2):182-187.

Rassi A, Rassi Júnior A, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M (Orgs). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 231-45.

Rassi Junior A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na doença de Chagas. *ArqBrasCardio*, Goiânia- Go, 24 abr. 2000, 76(1):75-85.

Reunião de debate sobre doença de Chagas. Rio de Janeiro: 19 a 21 de março de 1962. *Rev Goiana Medicina* 9 (Supl): 1-300, 1963.

REY, L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 295-343.

Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 22: 583-588, 2006.

Silva EM, Rocha MOC, Silva RC, Paixão GC, Buzzati H, Santos AN. Estudo clínico-epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul, Mateus Leme, centro-oeste do estado de Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2010; 43(2):178-181.

Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol*. 2001 jun; 17(6):286-91.

Sobreira ACM, Gomes V BAF, Silva MAM, Oliveira MF. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Iguatu, CE. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, mar-abr. 2001; 34(2):193-196.

Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR. Estratégias de prevenção do acidente vascular encefálico cardioembólico na doença de Chagas. *ArqBrasCardio*, Rio de Janeiro, RJ, out. 2008; 12(5):306-310.

Souza DSM, Almeida AJB, Costa FA, Costa EG, Figueiredo MTS, Póvoa RMS. O eletrocardiograma na fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral. *RevBrasCardiol*, 2013 mar-abr; 26(2):127-30.

Trindade CNS. Anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em uma população canina do município de Pelotas, RS. 2008. 112 f. Tese (Doutorado) - Curso de Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas; 2008.

Zampa HB et al. Valor do Ângulo Qrs-T na Predição de Indução de Taquiarritmias Ventriculares em Pacientes Chagásicos. *ArqBrasCardiol*, São Paulo, Sp, 17 fev. 2014; 6(103):460-467.