DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E HISTÓRICOS



Josué da Silva Brito[1]
Christiano Tadeu Sanches Mattos Kilesse[1]
José Luiz de Faria[1]
Gabriel Antunes Dias Costa[1]
Louise Teixeira Costa e Silva[1]
Ana Teresa Araújo Viana[2]

1 Acadêmico do curso de Medicina - UniAtenas
2 Médica Residente - Uniatenas
email de contato - josuedasilvabrito1998@gmail.com

Artigo Original

Resumo

A doença de Chagas foi descrita pela primeira vez em 1909, por Carlos Chagas, consistindo em um dos únicos agravos descritos por um único cientista. Essa patologia possui como agente etiológico o Trypanossoma cruzi, protozoário flagelado transmitido por mais de 142 vetores da subfamília Triatominae. Além da transmissão vetorial, na atualidade, destacam-se a transmissão por vias oral, transfusional e em transplante de órgãos. Há relatos de transmissão sexual e através do aleitamento, principalmente associada à coinfecção HIV-Chagas. Há duas fases no curso clínico e patológico, a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda se caracteriza por miocardite difusa, lesão em miócitos e no sistema de condução cardíaco, podendo levar a cardiomegalia, flacidez cardíaca e congestão. Para fase crônica são descritas diversas apresentações. Essa é definida por baixa parasitemia e alto teor de anticorpos. A apresentação mais comum consiste na forma indeterminada, caracterizada por desnervação autonômica discreta sem impacto clínico relevante.

Palavras-chave: doença de Chagas; América Latina; tripanossomíase Sul-Americana; cardiomiopatia chagásica.

Abstract

Chagas disease was for the first time in 1909, by Carlos Chagas, consisting of one of the only injuries of a single scientist. This pathology has the etiological agent Trypanosoma cruzi, a flagellate protozoan transmitted by more than 142 vectors of the subfamily Triatominae. In addition, the vectorial transmission, at present, is made by oral, transfusional and organ transplantation. There have been reports of sexual transmission and through breastfeeding, mainly related to HIV-Chagas disease coinfection. There are two phases in the clinical and pathological course, the acute phase and the chronic phase. The acute phase is diffuse myocarditis, damage to myocytes and the cardiac heart system, can lead to cardiomegaly, cardiac flaccidity and congestion. . This is defined by low parasitemia and high antibody content. The most common presentation consists of the indeterminate form, characterized by discrete autonomic denervation with no relevant clinical impact.

Keywords: Chagas disease; Latin America; American trypanosomiasis; chagasic cardiomyopathy.

Introdução

As descrições de alterações relacionadas à doença de Chagas permeiam o século XIX, sendo em 1865, descrito o megaesôfago chagásico. Outras manifestações gerais, como febre e alterações precordiais compatíveis já se faziam presentes em dicionários de medicina popular. A descrição da patologia, entretanto, só se deu no século XX. [1,2,3]. A doença de Chagas é uma das patologias mais distribuídas pelo continente americano, tendo sido descoberta pelo médico Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, quando este realizou expedição à cidade de Lassance (MG), em 1909. [4,5,6,7,8] Mesmo tendo sido registrada em 1909, o processo que culmina no descobrimento se inicia em 1907 quando Chagas vai para o norte mineiro a fim de combater a malária entre os trabalhadores da Estrada de Ferro Central do

Brasil. Já no principio do seu trabalho ele possui despertada a curiosidade pelo inseto que atacava preferencialmente o rosto, sugando sangue durante a noite e de grande proliferação nas casas de pau-a-pique. Eram várias as patologias inexplicáveis na região. O médico conseguiu detectar nos insetos o novo parasito e fazer uma ligação com os quadros, sendo que a primeira vez se que detectou o protozoário presente no sangue humano foi na menina Berenice. [3,5,9,10.] Chagas foi um dos poucos cientistas a elucidar quase todos os aspectos relacionados à patologia ao descrever o vetor com seus hábitos, o parasito e seu ciclo de vida e a doença propriamente dita. (FIOCRUZ, 2003).[9]

Discussão

Vetor

Mais de 142 espécies vetores do Trypanosoma cruzi foram descritas. As espécies fazem parte do filo Arthropoda, animais segmentados, da classe insecta, subclasse Pterygota, portanto possuem asas, sendo da ordem Hemiptera, da qual fazem parte os percevejos (animais com rostro trissegmentado apresentando dois pares de asas), da família Reduviidae (família caracterizada pela cabeça fina e alongada com clara marcação do pescoço), subfamília Triatominae (insetos com rostro longo e reto). A subfamília engloba o Triatoma infestans, T. dimidiata, T. sordida, T. brasiliensis, T. pseudomaculata, Panstrongylus Megistus, Rhodnius prolixus. [1,11,12,13,14]. O barbeiro, nome que recebeu por picar rostos, durante o período noturno, recebe diferente nomes no país, podendo ser denominado chupão, procotó, fincão, bicudo, chupança e vum-vum. O inseto possui, na maioria das vezes, tamanho entre 2 e 3 cm, podendo apresentar variação de 0,5 a 4,5 cm. O inseto possui olhos proeminentes, cabeça alongada, antenas laterais à cabeça, rostro curto e reto, que ultrapassa o primeiro par de pernas. O inseto é, em geral, hematófago, apresentando metamorfose parcial, sendo possuidor de 5 fases de desenvolvimento, sendo suscetível a infecção em qualquer fase quando em contato com sangue. [1,11,15]

O parasito

A família Trypanosomatidae pertence à ordem Kinetoplastida. Esta ordem é caracterizada por protozoários flagelados, sendo sua característica marcante a presença da organela cinetoplasto, um segmento de mitocôndria que possui kDNA. No interior do parasito há um núcleo, possuindo também um flagelo que surgi do blefaroplasto. [15,16,17.] O parasito de fato, Trypanosoma cruzi, possui variações sendo dividido em três grupos principais, o grupo 1 é presente em animais silvestres e triatomíneos na Amazônia, no homem produzindo infecções assintomáticas e esporádicas. O grupo 2 é responsável pelas formas graves e sintomáticas da doença, sendo prevalente nas áreas endêmicas de infecção humana, com ciclo de vida doméstico. O grupo 3 é raro, foi encontrado em animais silvestres. [15,16,17.] O parasito possui variações morfológicas durante seu ciclo biológico, estando condicionado ao tipo de hospedeiro, do tecido parasitado. Sua forma Amastigota possui contorno circular, ovoide ou fusiforme, sendo seu corpo achatado, com pouco citoplasma e núcleo grande, o cinetoplasto da forma é discoide e seu flagelo curto estando incluindo no bolso flagelar, sendo a forma reprodutiva em vertebrados. A forma Epimastigota é fusiforme com cinetoplasto também discoide próximo ao núcleo, o bolso flagelar é estreito com abertura lateral e emerge colado à membrana pela prega dita membrana ondulante, se tornando livre após ultrapassar o polo anterior da célula. Como Tripomastigota o corpo é longo e achatado, com cinetoplasto arredondado e bolso flagelar entra núcleo e extremidade posterior, o flagelo percorre toda a célula aderido pela membrana ondulante. [15,16,17]

Ciclo de vida do parasito

Nos vertebrados persistem três formas do Trypanosoma. A forma Tripomastigota apresenta duas variantes, a forma fina e a forma larga. A forma fina desaparece rapidamente da circulação, pela sua capacidade de penetrar células ou de ser destruída, esta forma é incapaz de evoluir no tubo digestivo de insetos, é caracterizada pelo cinetoplasto localizado próximo à extremidade posterior que é longa e delgada. A forma larga possui cinetoplasto também próximo à extremidade posterior, sendo incapaz de penetrar nas células, persistindo no sangue, visto baixa capacidade de ser fagocitados por macrófagos e ser resistente a lise ou aglutinação, a forma é altamente infectante. [1,11, 5,16,17,18,19,20,21,22,23 .] A forma tripomastigota fina presente no sangue penetra as células por diversos processos sendo por penetração passiva ou fagocitose clássica em células fagocitárias e nas demais por penetração ativa ou fagocitose induzida. O processo de in-

teriorização é precedido pela adesão pelas moléculas de superfície do parasito (TGFβ-ligante, gp82) e posteriormente uma invasão, durante o processo o Tripomastigota escapam do vacúolo digestivo e invadem o citoplasma sofrendo reorganização estrutural e transformando em amastigota, com capacidade de multiplicação a cada 12 horas. Quando a forma consome citoplasma da célula parasitada, há a transformação em tripomastigota. O processo invasivo gera o rompimento celular (ciclo que se repete de 5 a 6 dias) com migração do parasito, na forma de tripomastigota, para outros tecidos. [3,18,19,20,21,22,23.] O triatomíneo ao sugar sangue de vertebrados infectados adquirem as formas tripomastigotas, os flagelados que conseguirem chegar ao intestino conseguiram ambiente favorável e se tornam epimastigotas que se instalam e permanecem por toda vida do inseto. A forma epimastigota possui capacidade de multiplicação ativa no intestino por divisão binária longitudinal, desprovida de capacidade infectante ao hospedeiro vertebrado. Aqueles que atingem o segmento posterior do intestino se tornam tripomastigotas metacíclicos, aderindo a mucosa pela extremidade do flagelo. A forma tripomastigota que adere ao epitélio da glândula retal será expulsa pelas fezes ou urina do inseto. [3,18,19,20,21,22,23.] A contaminação do vertebrado se inicia quando o inseto deposita na defecação a larva sobre pele ou mucosa na forma de tripomastigota metacíclico. No momento em que o hospedeiro se coça e há lesão, o parasita penetra, formando-se um vacúolo parasitóforo. No vacúolo se transforma em amastigota e ocorre lise do vacúolo. [3,18,19,20,21,22,23]. A partir da entrada pelo vacúolo, o parasito conta com a proteína TC-tox, com capacidade lítica e que forma poros em membrana na condição de que haja pH ácido, sua atividade é facilitada pelas enzimas transialidades, presentes na membrana dos tripomastigotas. [24]

Formas de transmissão

A doença de Chagas é transmitida para vertebrados principalmente de forma vetorial, congênita, transfusional. A transmissão vetorial é a mais comum, ocorrendo pelo contato do homem com as excreções contaminadas de triatomíneos. [25,26,27] A transmissão transfusional é de grande relevância nos centros urbanos, tendo sido controlada pelas regras de triagem adotadas nos hemocentros [25,26,27]. Atualmente, essa transmissão se dá em casos de falha da sensibilidade de testes sorológicos, porém, estes apresentam alta sensibilidade, próxima de 99,5%. 2,28. O feto está em qualquer idade gestacional, principalmente no último trimestre, é sujeito a recepção do parasita pela via transplancentária, estando a gestante em qualquer fase da doença. [2,8,28] Em animais outra via comum de transmissão é a oral, que se dá pela ingestão seja dos vetores ou reservatórios (gambá, macacos, marsupiais). Em humanos ocorre pela ingestão de alimentos que foram contaminados com o parasito, pelos triatomíneos ou por sua excreção. As formas do parasita podem estar presentes em caldos de cana, açaí, carne de caça semicrua, sopas, caldos, etc.. Outras formas envolvem acidentes de laboratório e ingestão de triatomíneos. [8,26] É também possível a transmissão é através do leite materno, por isso recomenda-se que gestantes com co-infecção T. cruzi-HIV, não ofereçam amamentação no peito. [8,29] Uma via que vem adquirindo relevância é a transmissão por transplantes de órgãos, decorrente disso, os indivíduos infectados devem ser excluídos da doação de sangues e órgãos. [8] A transmissão sexual também está presente na doença de Chagas. A forma amastigota pode estar presente nas células ovarianas, uterinas e testiculares, durante a menstruação feminina, portanto, há possibilidade de transmissão, assim como há a hipótese que pelo sêmen também haja foco de transmissão. [8]

Imunologia e Chagas

Assim que depositado na pele, o T. cruzi enfrenta barreiras físicas – pele e mucosas –, as células fagocitárias e proteínas do sistema complemento. A replicação do parasito no início é controlada pela resposta inata, esta também prepara o sistema imune para a resposta adquirida do tipo Th1. 1[2,30,31,32,33,34] O T. cruzi induz a ativação sequencial do sistema complemento, levando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) destinado a causar lise do parasito. Esse sistema possui três vias de ativação, a via clássica, alternativa e via das lectinas; sendo a clássica ativada pelas imunoglobulinas IgG e IgM que se ligam à superfície do patógeno e formam um complexo enzimático; a via alternativa pela ligação de C3b à superfície do parasito, sem a presença de anticorpos; a via das lectinas por sua vez se ativa pela ligação das lectinas MBL e ficolinas a resíduos de carboidratos na superfície do parasita. Apesar da importância da via, apenas a forma epimastigota é sensível as três, sendo as

formas tripomastigotas resistentes a ação lítica, pela expressão de proteínas (T-DAF e calreticulina) de superfícies que desestabiliza a C3 convertase. [12,31,32,33,34] Na fase aguda da doença, há síntese de citocinas pró-inflamatórias de forma sistêmica culminando na ativação da imunidade inata, nesta as células NK produziram IFN-γ e ativarão macrófagos. Os macrófagos que tiverem sido ativados por IFN-γ terão a capacidade de destruir parcialmente parasitos, visto que produziram enzimas proteolíticas nos fagolisossomos e ERO's . [12,31,32,33,34] O sistema inato é envolvido a resistência do hospedeiro. São sintetizados IL-12 e TNF-α por macrófagos que ativam células NK que produzem IFN-γ e TNF-α, favorecendo diferenciação de linfócitos T CD4+ com fenótipo Th1, sendo uma célula produtora de IFN-γ, o que resulta em uma onda de ativação de células Th1. Macrófagos ativados também produzem NO, "responsável pelo controle parcial da replicação do parasito na fase aguda da doença". [12,31,32,33,34] A parasitemia acaba sendo controlada pela resposta imune adquirida, porém sem controle contra re-infecções. No inicio da resposta a produção de IgM e IgG é prioritária, elas reconhecem o epítopo galactosil α-(1→3) galactose, presente nas glicoproteínas 16, que são ancoradas na membrana do parasita. A IgG possui seus níveis máximos ao fim da terceira semana, modulando a parasitemia, e se mantendo até o fim da vida. [12,31,32,33,34] Os linfócitos com o fenótipo Th1 será responsável pela ativação dos linfócitos T CD8+, mediado pelas citocinas IL-2 e INF-γ. Depois de ativados eles exercem grande controle, visto que várias células com MHC tipo I são atacadas. [12,31,32,35,36]

Patogenia

A patogenia da doença de Chagas envolve a resposta inflamatória, as lesões celulares e o processo de fibrose. [1,2,3] Após a invasão de fibroblastos e macrófagos, entre 3 a 5 dias haverá processo de multiplicação que culminará no rompimento da célula, ao mesmo que há um processo de inflamação. Com o rompimento celular haverá disseminação pela corrente circulatória, penetração de células vizinhas ou invasão dos interstícios de restos celulares e parasitos mortos, que atuam como desencadeadores de resposta inflamatória – com infiltração fugaz de neutrófilos [1,14] O parasitismo na fase aguda é intenso resultando em diversos focos inflamatórios, repercutindo em nível de miocárdio e SN, estes focos podem confluir e se ampliar tornando-se difusos. [1,2,3] Na terceira semana haverá as reações imunológicas com monócitos e linfócitos. O agravamento do processo resultará em degenerações celulares com focos necróticos e áreas de fibrose. Cabe ressaltar que o processo fibrótico na fase aguda é limitado, sendo mais predominante a formação de granulomas. [1,2,3] Entre a fase aguda e crônica há o parasitismo decresce com regressão das lesões e melhora clínica do paciente, mesmo assim há persistência nas invasões celulares, com menor intensidade. [1,2,3] Durante a fase aguda haverá miocardite focal, que pode se tornar uma cardiomegalia com hipertrofia e dilatação do coração na fase crônica. [1,2,3,14,11,18] Outro fator de grande importância, e com muita repercussão na fase aguda, na evolução da doença é a liberação de substâncias neurolíticas ou com alto nível de toxidade que resultam na morte de células nervosas, principalmente de gânglios parassimpáticos. A morte neuronal do plexo mioentérico resultará a diminuição do controle muscular e do peristaltismo. Um menor peristaltismo resulta primeiramente em estase de conteúdo que dilatará ao órgão e levará a maior estimulação motora, os fatores se juntam levando a hipertrofia da musculatura e perturbação fisiológica, um persistente círculo vicioso que leva a musculatura a atonia. Há autores que divergem do processo, não obstante, defendendo que as manifestações não são apenas decorrentes das lesões pela presença do parasito, mas sim resultando de um estado de hipersensibilidade. [1,2,3,11,14,18]

Fase Aguda

Na fase aguda estão presentes: miocardite difusa, lesões em miócitos e no sistema de condução do coração. Há cardiomegalia com o coração flácido e com congestão. São disseminadas lesões neurais em vísceras ocas. No SN pode haver meningoencefalite e no tubo digestivo miosite focal. [1,11,14,18] Sintomaticamente há febre, cefaleia, astenia, mal-estar generalizado, edema, hipertrofia de linfonodos, a presença ou não de hepato-esplenomegalia. Pode ser evidente o local de entrada, se na face será o Sinal de Romaña, um edema bipalpebral, elástico indolor, de inicio ab-rupto, coloração rósea e com congestão conjuntiva, devido a enfartamento de linfonodos satélites, se em outros locais no corpo será o Chagoma de Inoculação, uma formação cutânea arredondada, eritematosa, dura, incolor e circundada por edema, que pode exulcerar. [1,2,3]

Fase crônica

A fase crônica pode apresentar diversas formas. Por definição se compreende a fase com baixa parasitemia e alto teor de anticorpos. Em geral nas duas primeiras décadas persiste a forma indeterminada, isto é, não há lesões demonstráveis e funcionalmente os órgãos estão inalterados. Esses casos podem apresentar desnervação autonômica, porém muito discreta para se apresentar clinicamente. A forma indeterminada pode persistir por toda a vida do paciente de 30 a 50% dos casos. [1,14,18]

Alterações cardíacas

A forma crônica cardíaca é responsável pela maioria da mortalidade em áreas endêmicas. No coração ocorrerá miocitólise, inflamação crônica e processo fibrótico. Haverá lesão das fibras cardíacas, das células do sistema excitomotor e das células nervosas ganglionares. [1,37,38,39,40] A fibrose difusa será predominante no ventrículo esquerdo, local de produção de trombos. O processo resulta na redução da força de contração e leva a mecanismos compensatórios como aumento do diâmetro dos cardiomiócitos, aumento do volume cardíaco, dilatação das cavidades, hipertrofia das paredes do órgão e taquicardia. [1,37,38,39,40] Pela destruição do sistema excitomotor haverá perturbações na geração e condução dos estímulos, levando a arritmias sinusais, extrassitolia, bloqueio na condução, bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial. [1,37,38,39,40] As falhas de mecanismos compensatórios levam a deficiências de contração levando a insuficiência circulatória, levando a insônia, congestão visceral, edema dos membros inferiores, etc. [1,37,38,39,40] Outros fenômenos que ocorrem no interior do coração são um adelgaçamento e aneurismas ventriculares (aneurisma de ponta). Há na insuficiência cardíaca a produção de trombos e êmbolos intramurais que provocam tromboembolismos periféricos. [1,37,38,39,40] Em estado terminal o coração se apresenta com vários aneurismas, fibrose intensa e em toda área de extensão do coração, dilatação dos anéis valvares, musculatura papilar falha, decorrente da dilatação e degrado o sistema His-PurKinje (nódulos sinusal e AV, ramos direito e esquerdo). [1,37,38,39,40] Na cardiopatia chagásica crônica estão também envolvidos auto-anticorpos que possuem reatividade contra receptores muscarínicos colinérgicos do miocárdico e contra os receptores beta-1 e beta-2-adrenégicos. São eles responsáveis por grande alteração nos pacientes crônicos. [35]

Alterações digestivas

O T.cruzi também possui a capacidade de acometer o TGI, principalmente com lesões no esôfago e colón terminal, gerando miosiste e levando a alterações motoras, anatômicas, na absorção e secreção. [1,14]A grande gama de processos que ocorrem são consequentes da desnervação parassimpática intramural. Inicialmente as consequências serão pequenas disfunções motoras que resultarão em órgãos dilatados ou alongados (megaesôfago, megacolón, megaestômago, dolicomegaesôfago). Mesmo no início haverá disfunção do esfíncter inferior do esôfago e no estado terminal torção obstrutiva do sigmoide. [1,14]

Alterações no sistema nervoso

Já foram identificadas diversas alterações no SNC no estado agudo, no cérebro, bulbo e na medula espinhal. No SNA a grande alteração é a desnervação do sistema digestório e das vias urinárias. Os neurônios são destruídos tanto na fase aguda quanto na crônica. [1,14]

Diagnóstico

No diagnóstico clínico, destaca-se a anamnese, visto que será por ela que se poderá identificar a região de precedência do paciente, bem como informações sobre contato com áreas endêmicas de triatomíneos ou a realização de transfusões. O sinal de Romaña na fase aguda também facilita o diagnóstico, assim como aumento de fígado e baço, febre, sintomas cardíacos. [1,4,14] O diagnóstico laboratorial no período agudo envolve a microscopia direta, xenodiagnóstico e na fase crônica pode se acrescentar a cultura ou a inoculação em animais. [1,4,14]

Diagnóstico parasitológico

O diagnóstico do parasita pode ser explorado de diversas formas. Nos primeiros dias uma forma de realização é através da pesquisa no sangue, já que há grande infecção. [1,14] Pode-se realizar biopsia de linfonodos principalmente quando há adenite satélite, encontrando T.cruzi em macrófagos ou no exsudato. [1,14] Na fase aguda pode ser realizada hemocultura. Na fase crônica, o exame apresenta pouca aplicabilidade. [1,14] Outra forma laboratorial é o xenodiagnóstico, ele envolve a punção do paciente com infecção de insetos criados no laboratório, por fim se realiza observação do esfregaço por microscopia direta. Essa investigação laboratorial é mais fidedigna entre 7 a 10 dias de infecção. [1,4,14]

Diagnóstico imunológico

Os métodos imunológicos são de grande importância pela alta sensibilidade e por fornecer rapidamente informações. Dos métodos: a imunofluorescência indireta é em geral aplicada na fase crônica e possui alta sensibilidade e especificidade; o imunoteste enzimático se realiza com extratos de T.cruzi identificando ligação de anticorpos do soro do paciente; a hemaglutinação se utiliza de reagentes e do soro para identificar a presença ou não do parasito. [1,4,14]

Tratamento

No caso da Chagas o tratamento envolve duas práticas, o tratamento sintomático e o tratamento específico que visa à erradicação do parasito. A cura pode ocorrer em pacientes agudos, congênitos, mais jovens e com infecção recente. Já o tratamento sintomático é mais destinado à fase crônica. [1,4,14] Existem dois fármacos que podem ser utilizados contra as formas sanguíneas do parasito: o benznidazol e o nifurtimox, sendo o segundo de difícil obtenção e usado em casos de intolerância ao primeiro. O medicamento deve ser administrado por um período de 60 dias, o mais precoce possível, sendo contraindicação a gravidez e as insuficiências renal e hepática. Muitas vezes ocorrem casos de intolerância ao benznidazol sendo reações adversas dermopatia e neuropatia, podendo estar presentes distúrbios gastrintestinais. [1,25,41] O tratamento sintomático pode ser realizado por antitérmicos, analgésicos, dietas leves, repouso, e o uso de nifedipina contra o aumento de pressão esfincteriana facilitando a deglutição. [1,2] Os principais benefícios esperados do tratamento são a redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda quanto na crônica) e aumento da qualidade de vida. [38,39,40]

Considerações Finais

A Doença de Chagas possui como principal forma de controle ações de combate aos insetos vetores e melhorias habitacionais, complementadas por rigorosa seleção de doadores de sangue. Há que relatar a via transplancentária, sexual e por aleitamento carecem de pesquisas maiores e relatos para observar o maior impacto epidemiológico. Não há ainda uma forma de prevenir a transmissão do parasito por via congênita, sendo consenso que, para esta modalidade, a melhor estratégia é a detecção precoce do caso e seu pronto tratamento. O tratamento da infecção é efetivo nas fases iniciais e muito pouco benéfico nas formas crônicas avançadas. O estudo sugere o desenvolvimento de novos trabalhos elucidando a atualização constante desta patologia.

Referências

1. ARRUDA, I.C. Doença de Chagas. 2003. Monografia (Biologia) – Brasília, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2003.

2. CARVALHO, A.A.A. Doença de Chagas e seus Vetores sob o Olhar de Agentes Comunitários de Saúde da Região Administrativa de Ceilândia. TCC (Graduação em Enfermagem) – Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

3. RIBEIRO, V.A.O. Tratamento farmacológico da doença de Chagas e suas perspectivas. TCC (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília,

4. CHIARI, E. Diagnostic tests for Chagas disease. In: Wendel S, editors. Chagas Diasease (American Trypanosomiaseis): Its Impact in Transfusion and Clinical Medicine. São Paulo: ISBT; 1992. p.153-4

5. KROPF, S.P. Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2009.

6. KROPF, S.P.; AZEVEDO, N.; FERREIRA, L.O. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil*. Ciência & Saúde Coletiva, v.2, n.2, p. 347-365, 2000.

7. MALAFAIA,G.; RODRIGUES, A.S.L. Centenário do descobrimento da doença de Chagas: desafios e perspectivas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v.43, n.5, Sept./Oct. 2010

8. ROTTA, D.S.; SIQUEIRA, L.; PEDROSO, D. Transmissão congênita da Doença de Chagas: Uma revisão. Arq Ciênc Saúde, v.20, n.4, p.140-146, out-dez 2013.

9. FIOCRUZ. Carlos Chagas: história. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/ sys/start.htm?infoid=109&sid=7>. Acesso em: 04 de fevereiro 2017.

10. GARCIA, S.B. et al. Doença de Chagas: os 100 anos da descoberta e a atualidade do pensamento do seu descobridor. Arquivos de Gastroenterologia, v. 46, n. 4, p. 249-251, 2009.

11. ARGOLO A.M. Doença de Chagas e seus principais vetores. 1. Ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. 63 p.

12. PENA, D.A. Caracterização biológica e molecular de cepas de Trypanosoma cruzi isoladas durante o surto de doença de chagas agudo em Santa Catarina. 2010. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

13. SILVA, M. B. A. et al. Synanthropic triatomines (Hemiptera, Reduviidae) in the state of Pernambuco, Brazil: geographical distribution and natural Trypanosoma infection rates between 2006 and 2007. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.45, p.60-65. 2012

14. REY, L. Parasitologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

15. GALVÃO, C. et al. J. A checklist of the current valid species of the subfamily Triatominae Jeannel, 1919 (Hemiptera, Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes. Zootaxa 202. Auckland: Magnolia Press, 2003. p.1-36.

16. DIAS, J.C.P. Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.39, n.4, p.370-375, jul-ago, 2006.

17. BRASIL. Ministério da Saúde.. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Doença de Chagas: Textos de apoio. Brasília: Ministério da Saúde. Sucam, 1989. 52 p.

18. NEVES, E. A. D. P. Parasitologia Humana. São Paulo: Atheneu. 2005. 494 p.

19. TEIXEIRA, A. R. L. et al. Chagas disease. Postgrad Med J, 13 July, p.788–798. 2006.

20. TEIXEIRA, A. R. L. et al. Pathogenesis of Chagas' Disease: Parasite Persistence and Autoimmunity. Clin Microbiol Rev, v.24, n.3, July, p.592–630. 2011.

21. TEIXEIRA, D. E. et al. Atlas Didático: Ciclo de vida do Trypanosoma cruzi. . Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, Consórcio CEDERJ. 2011. 61 p.

22. TRINDADE, M.L. NTPDase-1 De Trypanosoma cruzi: Imunolocalização e estudo de seu papel nas etapas iniciais da infecção celular por formas espimastigotas. 2012. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) – Viçosa, Universidade Federal de Viçosa, 2012.

23. SANTOS, S.O. Eco-Epidemiologia Da Doença De Chagas Aguda Em Área Amazônica. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, 2013.

24. BARROS, M.P. Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários intracelulares: Trypanosoma cruzi, Leishmania spp., Toxoplasma gondii e Plasmodium spp. Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 13, n. 20, p. 01-XX, jul./dez. 2012.

25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.

26. SILVA, A.R. Transmissão Sexual do Trypanosoma cruzi em Mus musculus. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Brasília, Universidade de Brasília, 2013.

27. TARTAROTTI, E.; AZEREDO-OLIVIERA, M.T.V., CERON, C.R. Vectorial problematic of the Chagas disease, Arq Ciênc Saúde, v.11, n.1, p.44-7, jan-mar 2004.

28. MORAES-SOUZA, H.; FERREIRA-SILVA, M. M. O controle da transmissão transfusional. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.44, p.64-67. 2011.

29. OLIVEIRA, L.C. et al. Lack of evidence of seronegative infection in an endemic area of Chagas disease. Rev Inst Med Trop, v.61, e11, 2019.

30. TARLETON, R.L. et al. Susceptibility of β2-microglobulin-deficient mice to Trypanosoma cruzi infection. Nature, v.356, p.338-340, 1992.

31. TARLETON, R.L. Immune system recognition of Trypanosoma cruzi. Current Opinion in Immunology, v.19, p.430-434, 2007.

32. GAZZINELLI, R.T. et al. Direct lysis of Trypanosoma cruzi: a novel effector mechanism of protection mediated by human anti-gal antibodies. Parasite Immunology, v.13, p.345-356, 1991.

33. GAZZINELLI, R.T. et al.. The microbicidal activity of interferon-γ-treated macrophages against Trypanosoma cruzi involves an L-arginine-dependent, nitrogen oxide-mediated mechanism inhibitable by interleukin-10 and transforming growth factor-β. European Journal of Immunology, v.22, p.2501–2506, 1992.

34. GAZZINELLI, R.T.; DENKERS, E.Y. Protozoan encounters with Toll-like receptor signalling pathways: implications for host parasitism. Nature Reviews Imunology, v.6, p.895-906, 2006.

35. MEDEI, E.M. et al. Envolvimento de Auto-Anticorpos na Fisiopatologia da Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol, n.91, v.4, p.281-6, 2008.

36. ZHANG, L.; TARLETON, R.L. Persistent production of inflammatory and antiinflammatory cytokines and associated MHC and adhesion molecule expression at the site of infection and disease in experimental Trypanosoma cruzi infection. Experimental Parasitology, v. 84, p.203-213, 1996.

37. SIMÕES, M.V. et al. Cardiomiopatia da Doença de Chagas. Int J Cardiovasc Sci., v.31, n.2, p.173-189, 2018.

38. BERN, C. Chagas' Disease. N Engl J Med, v. 30, n. 373, p. 456-66, 20150730 DCOM20150814

39. BERN, C. et al. Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States. Clin Microbiol Rev, v. 24, n. 4, p. 655-81, Oct 2011. ISSN 0893-8512.

40. RASSI, A; RASSI, A; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. The Lancet, v.375, n. 9723, p.1388-1402, abr. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140- 6736(10)60061-x.

41. PINHEIRO, E.et al. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba , v. 50, n. 3, p. 296-300, June 201 .