

CAPÍTULO 27

AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA ABORDAGEM DO RISCO CARDIOVASCULAR

Antonio Peretti de Luna Freire Neto;
Camila Lara de la Barrera;
Gabiella Assink de Castro;
Guilherme Marcos Levy Lamella;
Hemerson Casado Gama;
Leonardo Giglio Dragone;
Rízia Kérem Gonçalves Martiniano;
Robson Amaro do Nascimento Xisto;
Rodney de Oliveira.

RESUMO

A Doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* e transmitida principalmente por insetos vetores, é uma das principais causas de cardiomiopatia na América Latina. O comprometimento cardíaco é uma das manifestações mais graves da doença e pode levar a complicações cardíacas potencialmente fatais. O parasita invade as células cardíacas, desencadeando uma resposta inflamatória crônica e danos progressivos ao tecido cardíaco. Isso resulta em uma série de alterações estruturais e funcionais no coração, incluindo dilatação ventricular, disfunção sistólica e diastólica, arritmias cardíacas e formação de trombos intracavitários. A miocardite crônica, caracterizada pela presença de infiltrados inflamatórios e fibrose, é uma das principais características patológicas do comprometimento cardíaco na Doença de Chagas. Os pacientes podem permanecer assintomáticos por anos ou décadas, mas cerca de 30% a 40% desenvolvem complicações cardíacas graves, como insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, embolia pulmonar e morte súbita cardíaca. O risco de desenvolver comprometimento cardíaco parece estar relacionado à carga parasitária inicial, além de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O diagnóstico precoce e o manejo adequado do comprometimento cardíaco na Doença de Chagas são fundamentais para melhorar o prognóstico dos pacientes. Isso inclui a avaliação clínica regular, o uso de exames de imagem cardíaca, como ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca, e a terapia farmacológica direcionada para o controle da insuficiência cardíaca, arritmias e eventos tromboembólicos. Além disso, estratégias de prevenção da transmissão do *Trypanosoma cruzi*, incluindo o controle vetorial, triagem de doadores de

sangue e transmissão vertical, são essenciais para reduzir a incidência da Doença de Chagas e suas complicações cardíacas associadas.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Cardiomiopatia. Parasitismo cardíaco. Complicações cardíacas

1. DEFINIÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma antroponose causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, que afeta cerca de 6 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo e causa aproximadamente 50 mil mortes por ano¹. Entre 65 a 100 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de infecção²⁻⁴. Embora já tenha passado mais de um século desde a sua descoberta, a DC continua sendo um dos principais problemas de saúde pública para a maioria dos países latino-americanos. Nas últimas décadas, também tem sido uma preocupação em locais não endêmicos como Canadá, Estados Unidos, Europa, Austrália e Japão, devido à constante migração de indivíduos de áreas endêmicas. Nesse caso, a transmissão ocorre principalmente por meio de transfusão de sangue, transplante de órgãos ou transmissão vertical de mãe para filho⁵.

A infecção tem duas fases sucessivas. A fase aguda é caracterizada por alta parasitemia, geralmente assintomática ou oligossintomática, com febre, anorexia e taquicardia⁶. Essas manifestações desaparecem espontaneamente em 90% dos casos, e possivelmente 60 a 70% dos indivíduos infectados nunca desenvolverão sinais ou sintomas relacionados à DC, caracterizando a forma indeterminada. Os demais pacientes – ou seja, 30 a 40% infectados – podem evoluir para a fase crônica com queixas clínicas neurológicas, cardíacas, digestivas (megacólon ou megaesôfago) ou cardiodigestivas⁷.

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave da doença, afetando um terço dos indivíduos com sorologia positiva, que, em casos graves, tem o transplante cardíaco como única opção de tratamento. Apesar dos esforços para compreender o tropismo parasitário para determinados tecidos, como o coração, os fatores envolvidos na progressão clínica das formas indeterminadas para as sintomáticas ainda são desconhecidos⁸.

A DC crônica é considerada uma doença incapacitante, responsável pela morbimortalidade mais significativa entre as doenças parasitárias, gerando um gasto global de US\$ 627,5 milhões/ano em custos de saúde^{9,10}. O custo estimado por paciente nos estágios iniciais da doença é de US\$ 200, mas na forma crônica sintomática esse valor pode ser de 4.000 a 6.000 dólares¹¹.

2. DESCOBERTA DA DOENÇA DE CHAGAS

O DC recebeu esse nome em homenagem ao seu descobridor, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, nascido em uma fazenda de café na cidade

de Oliveira, em Minas Gerais, em 9 de julho de 1878^{12,13}. Formado em Medicina em 1903, Chagas foi convidado por Oswaldo Cruz para trabalhar como médico no Ministério da Saúde Pública e Higiene do Brasil, onde aplicou pela primeira vez o controle vetorial intradomiciliar contra a malária. Devido ao sucesso de seu trabalho, se tornou membro da Academia Nacional de Medicina do Brasil e recebeu diversos prêmios e títulos de instituições de Paris, Bélgica, Lima e Estados Unidos, incluindo Doutor Honoris Causa pela Universidade de Harvard. Além disso, Chagas foi indicado duas vezes ao Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (1913 e 1921), mas nunca foi premiado¹³.

Algumas evidências apontam para oposição política a Chagas no Brasil, devido à característica socioeconômica da doença^{14,15}. Além disso, pesquisadores europeus não aceitaram essa descoberta incomum e a doença de Chagas ainda não era completamente compreendida em 1912. Embora Chagas tivesse estabelecido as principais características da nova doença e a publicado em uma revista relevante. Em 1921, ainda não havia nenhum relatório escrito sobre a avaliação de Chagas no Comitê Nobel do Instituto Karolinska, e nenhum cientista recebeu o prêmio naquele ano. Ele dirigiu o Instituto Oswaldo Cruz por 17 anos – de 1917 até sua morte em 1934 – e coordenou uma campanha contra a epidemia de gripe espanhola no Brasil (1918)¹⁵⁻¹⁷.

Em 14 de fevereiro de 1909, Chagas consultou uma paciente que seria o primeiro caso de DC descrito na literatura: uma criança de 2 anos, chamada Berenice, que apresentava febre alta, hepatoesplenomegalia, edema facial e presença do parasita no sangue. Berenice permaneceu assintomática durante toda a vida e morreu aos 73 anos por outras causas. Ela foi incluída em vários estudos clínicos de DC dos 55 aos 71 anos de idade¹². A partir daí, a investigação sobre a DC na América Latina foi intensificada, com os primeiros relatos da doença em 1913, em El Salvador; em 1919, no Peru e na Venezuela; em 1922, na Costa Rica; em 1924, no Paraguai; em 1933, na Guatemala; em 1937, no Chile; em 1938, no México; em 1942, na Bolívia; em 1947, na Colômbia; em 1949, na Nicarágua e na Argentina; e 1960, em Honduras¹⁸⁻²⁷.

Somente mais tarde, o DNA do *T. cruzi* foi encontrado em múmias do Chile/Peru e do Brasil, datadas de 7.050 anos a.C. e de 2.500 a 5.000 anos a.C., respectivamente, demonstrando que a doença existe na América Latina há mais de 9 mil anos. Apesar de datar do período pré-colombiano, a DC não foi mencionada antes de 1909, o que torna os achados de Carlos Chagas um feito único na história da parasitologia e da medicina. Somente ele descreveu as características mais importantes de uma nova doença tropical: o vetor, o patógeno e seus diferentes estágios de desenvolvimento, os hospedeiros, assim como suas manifestações clínicas, epidemiologia e até mesmo sua profilaxia²⁸⁻³⁰.

Segundo Lannes-Vieira et al³¹, a história da DC pode ser dividida em 3 fases importantes. A primeira, de 1909 a 1934, é caracterizada pelo

trabalho de Chagas e pela polêmica quanto à definição e legitimação da doença como fato científico e problema social. A segunda fase, de 1935 a 1960, ocorre após a morte de Chagas, quando Mazza e Romaña confirmaram a forma aguda da doença na Argentina e quando Evandro Chagas (filho de Chagas) e Emmanuel Dias identificaram o caráter endêmico e crônico da doença. Por fim, a terceira fase, de 1961 até os dias atuais, representa um desafio tanto para o controle quanto para a compreensão da DC em diversos aspectos, tornando a implementação de políticas de saúde nacionais e internacionais uma necessidade constante³¹.

3. CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE CHAGAS

Também conhecida como tripanossomíase americana, a DC é causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*. Com fisiopatologia complexa e perfil epidemiológico dinâmico, a DC continua sendo um importante problema de saúde pública, sendo uma doença emergente em países não endêmicos¹.

3.1 TRYPANOSOMA CRUZI E VETOR

O *T. cruzi* é um parasita intracelular hemoflagelado que pertence à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae³². É o agente causador da DC, possuindo a capacidade de infectar qualquer célula, principalmente macrófagos, fibroblastos e células epiteliais³³. Durante seu ciclo de vida, o parasita evolui da seguinte forma³⁴:

- **Amastigotas** – forma proliferativa encontrada dentro de células hospedeiras vertebradas);
- **Epimastigotas** – forma proliferativa encontrada no intestino de hospedeiros invertebrados); e
- **Tripomastigotas** – forma infecciosa originada de amastigotas em hospedeiros vertebrados; e de epimastigotas no trato digestivo de hospedeiros invertebrados.

A DC é transmitida por vetores, sendo o parasita transmitido por insetos sugadores de sangue – também conhecidos como barbeiros – da subfamília Triatominae^{35,36}. Sabe-se que 140 espécies de Triatominae são capazes de transmitir o *T. cruzi* e estão amplamente distribuídas nas Américas. As espécies vetores mais importantes são^{37,38}:

- **Triatoma infestans** – na Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Peru;
- **Rodnius prolixus** – na Colômbia, Venezuela e América Central;
- **T. dimidiata** – no Equador e na América Central; e
- **Rhodnius pallescens** – no Panamá (OPAS).

Na parte sul dos Estados Unidos, o inseto vetor comum é *Triatoma gerstaeckeri*, seguido por *T. lecticularia* e *T. sanguisuga*³⁸.

3.2 ROTAS DE TRANSMISSÃO

A via vetorial é considerada o modo clássico de transmissão do *T. cruzi* e a mais interessante do ponto de vista epidemiológico, devido à sua ligação direta com aspectos sociais, culturais e econômicos de uma população³⁹. Curiosamente, a área endêmica para DC se sobrepõe à distribuição da maioria dos insetos da família Triatominae. Com isso, o controle sistemático de insetos reduz drasticamente ou até elimina a expansão da doença. Nesse sentido, diversos esforços internacionais foram realizados nas últimas décadas e resultaram no controle vetorial na América Central, Brasil, Uruguai, Chile, Argentina e Paraguai⁴⁰⁻⁴². No ciclo silvestre, os reservatórios dos mamíferos são principalmente primatas, roedores e marsupiais. No ciclo doméstico, os reservatórios dos mamíferos são humanos, cães e gatos³⁴.

Como existe um fluxo considerável de migrantes de países endêmicos para países não endêmicos, a transmissão do *T. cruzi* por transfusão de sangue contaminado representa uma barreira ao controle da doença⁴³. A transmissão transfusional depende de parâmetros técnicos do ensaio para doadores de sangue, como triagem sistemática de anticorpos anti-*T. cruzi*, e de aspectos intrínsecos do doador ou receptor, como carga parasitária e estado imunológico, respectivamente. Além disso, a transmissão por meio de órgãos infectados precisa ser cuidadosamente acompanhada, uma vez que a infecção por *T. cruzi* pode ser elevada devido ao estado imunossupressor do receptor do órgão^{44,45}.

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS)³, existem 1.124.930 mulheres, com idades entre 15 e 44 anos, infectadas pelo *T. cruzi* na América Latina, sendo o risco geral de infecção congênita em crianças nascidas de mães infectadas de cerca de 5%⁴⁶. O sucesso da transmissão materno-fetal depende principalmente da variabilidade genética do parasita e das respostas imunes materno-fetais⁴³. A via de transmissão oral foi observada pela primeira vez em modelos animais em 1913, quando foi proposto que os reservatórios poderiam adquirir o parasita com a alimentação de insetos contaminados. Isso foi posteriormente confirmado por infecções experimentais em um modelo murino, usando sangue contaminado com tripomastigotas, urina e fezes de insetos contaminados ou cultura de *T. cruzi*⁴⁷⁻⁴⁹.

Em humanos, a transmissão oral do *T. cruzi* tem sido descrita como surtos pontuais em que grupos de pessoas compartilharam alimentos ou bebidas contaminados durante um evento⁵⁰. Os primeiros casos de DC transmitidos por via oral foram descritos no Brasil por Silva et al⁵¹, no Rio Grande do Sul, e por Shaw et al⁵², no Pará, e ambos ocorreram devido à ingestão de refeição compartilhada⁵⁰. Após a implementação de medidas de erradicação dos vetores e o estabelecimento de testes de rotina para detecção do *T. cruzi* em testes de bancos de sangue, a via oral emergiu como uma importante forma de transmissão. Além disso, alguns casos de origem

alimentar foram relatados em regiões onde o controle intradomiciliar e peridomiciliar de triatomíneos tem sido eficaz⁵³.

4. PREVALÊNCIA

4.1 DISTRIBUIÇÃO EM PAÍSES ENDÊMICOS

A infecção pelo *T. cruzi* é endêmica onde o vetor existe, nas Américas, desde o sul dos Estados Unidos – casos humanos foram relatados no Texas e Louisiana – até o norte do Chile e Argentina⁵⁴. Globalmente, existem 75 milhões de pessoas em risco de contrair DC. Somente na América Latina, 60 milhões de pessoas estão em risco, com registro de 6 milhões de casos, o que corresponde entre 12 mil a 20 mil mortes por ano⁴⁰. A prevalência não é homogênea e depende da região específica e das características da população. Com base em estimativas feitas em 2010, Argentina e Brasil tiveram os maiores números absolutos de pessoas infectadas. Em áreas hiperendêmicas, como o Chaco boliviano, a força de infecção é de cerca de 4% de novas infecções por ano, com quase 100% da população com mais de 30 anos sendo soropositiva⁵⁵. Não é fácil extrapolar o risco individual de infecção diretamente do país de origem, e todos os países da América Latina devem ser considerados em risco de infecção por *T. cruzi*⁵⁶.

4.2 PREVALÊNCIA EM PAÍSES NÃO ENDÊMICOS

A migração humana trouxe a doença para fora das áreas endêmicas por meio de adultos assintomáticos e cronicamente infectados, capazes transmitir a doença em rotas não vectoriais. Em 2017, 32 dos 38 milhões de migrantes internacionais da América Latina e da região das Caraíbas viviam fora da sua área de nascimento, principalmente na América do Norte (26 milhões) e na Europa (5 milhões), com destaque para a Espanha⁵⁷. As estimativas sugerem um número significativo de casos de infecção crônica por *T. cruzi* nos Estados Unidos (mais de 300.000), na Europa (80.000 a 120.000) e na região do Pacífico Ocidental (4.000 no Japão e 2.000 na Austrália e Nova Zelândia)⁵⁸⁻⁶².

Considera-se que 186.000 pessoas de Los Angeles viviam no Reino Unido em 2010, das quais 113.500 viviam em Londres. Mesmo presumindo uma estimativa conservadora de prevalência pontual mediana de 4%, a DC é amplamente subdiagnosticada em países não endêmicos, chegando a 96% dos casos em estudo à escala europeia utilizando dados de 2009⁵⁹. Poucos casos foram diagnosticados no Japão entre 1994 e 2014⁶¹. Uma clínica especializada com sede em Londres tratou apenas 60 casos durante um período de 23 anos⁶⁴.

Estimar a verdadeira prevalência da DC em áreas não endêmicas é um desafio por vários motivos⁶⁵:

1. Em muitos países, os latino-americanos não são reconhecidos como um grupo étnico separado, tornando difícil, se não impossível, ter um registro preciso de pessoas em risco de infecção;
2. A elevada mobilidade da população migratória da América Latina;
3. Os migrantes em risco podem não ser registrados nos sistemas de saúde, devido a questões/receios em torno do estatuto legal/de imigração;
4. Questões sociais, crenças culturais e práticas em torno dos cuidados de saúde – por exemplo, preferência por cuidados de saúde privados – podem impedir os pacientes de procurar ajuda; e
5. Falta de sensibilização por parte dos pacientes, mas também por parte dos governos, sistemas de saúde e profissionais.

As taxas de infecção em países não endêmicos dependem não só do país de origem, mas também das circunstâncias socioeconômicas e de habitação específicas e das exposições antes da migração. A prevalência real da infecção na população migrante no país de destino pode ser superior à do país endêmico⁶⁵. Por exemplo, os migrantes de zonas rurais, de países/regiões altamente endêmicos – como, por exemplo, a região de El Chaco na Bolívia, El Salvador e Guatemala – têm taxas de prevalência mais elevadas do que a média do seu país. Considera-se que o número absoluto de pessoas infectadas seja elevado nas áreas/países que atraem um elevado número de migrantes de países com o maior número absoluto de pessoas infectadas (Argentina, Brasil e México). A frequência relativa de cada forma de transmissão não vetorial também depende das características da população migratória. A migração predominante de mulheres da Bolívia e de outros países da América Latina, por exemplo, tem um impacto na estimativa da relevância da transmissão congênita nos países de destino⁶⁶.

5. FISIOPATOLOGIA

A produção de fatores de virulência pelo *T. cruzi* durante a fase aguda inibe a resposta do sistema imunológico do hospedeiro, induzindo anergia e deleção clonal de linfócitos T, juntamente com forte estimulação policlonal de linfócitos B que secretam anticorpos com baixa afinidade para antígenos de *T. cruzi*. Isso promove a persistência da infecção e a sua progressão para a fase crônica da doença. Na fase crônica, os mecanismos por trás da transição da fase assintomática para a fase sintomática ainda não foram totalmente elucidados. Porém, considera-se que existam muitos fatores envolvidos, como diferenças entre cepas de *T. cruzi*, carga parasitária, tempo de infecção, antecedentes genéticos e resposta imune do hospedeiro^{67,68}.

Algumas teorias tentaram explicar o processo fisiopatológico da doença, incluindo⁶⁹:

1. **Teoria da persistência do parasita** – com base no fato de que a presença e replicação de amastigotas nas células hospedeiras causam ruptura mecânica e secreção de resíduos que atraem células pró-inflamatórias;

2. **Teoria neurogênica unificada** – baseada no fato de que a perda significativa de neurônios nos sistemas nervosos simpático e parassimpático não está relacionada à presença de *T. Cruzii* in situ, sendo atribuída à produção e liberação de uma neurotoxina de um ninho de parasita escondido no corpo do hospedeiro; e
3. **Teoria autoimune** – apoiada na interação citotóxica acelerada que existe entre linfócitos relacionados à resposta imune ao *T. Cruzii* e miocardiócitos alogênicos não infestados com parasitas.

Cada uma apresenta discrepâncias únicas, que podem ser explicadas do ponto de vista clínico pela dificuldade de determinar a patogenicidade após um período prolongado de tempo entre a infecção pelo *T. Cruzii* e o desenvolvimento de suas complicações⁶⁹.

6. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para adquirir a doença de Chagas incluem: qualidade da moradia rural – tipo de construção e materiais utilizados no acabamento dos pisos, paredes e tetos –, falta de conscientização sobre o risco de conviver com triatomíneos e ausência de programas de controle e monitoramento epidemiológico que envolvam a comunidade⁷⁰.

7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tripanossomíase ocorre e progride em fases. O espectro clínico da doença é muito amplo. Durante a fase aguda, podem ocorrer manifestações inespecíficas. Durante a fase crônica, podem ocorrer manifestações específicas⁷¹.

7.1 FASE AGUDA

Tem um período de incubação de 4 a 14 dias, a partir da inoculação do parasita, e uma duração de 2 a 4 meses. Caracteriza-se pela ausência de sintomas em 95% dos casos. Os 5% restantes dos casos podem apresentar sinais e sintomas relacionados ao local da inoculação ou manifestações sistêmicas. Os sinais e sintomas relacionados ao local de inoculação incluem:

- **Sinal de Romaña** – indolor, endurecido, pruriginoso, arroxeadado, bipalpebral, unilateral, edema periocular que dificulta a abertura das pálpebras, causando limitação de secreção conjuntival, dacrioadenite e adenopatia satélite pré-auricular –;
- **Chagoma** – um nódulo subcutâneo elevado, eritematoso, edematoso, endurecido e moderadamente doloroso que tem aproximadamente 3cm de diâmetro e podem estar associados a linfonodos cervicais aumentados que têm cerca de 1 a 2cm de diâmetro, doloroso à palpação, de consistência macia, com bordas bem definidas e não aderido a planos profundos.

As manifestações sistêmicas que podem ocorrer incluem: febre, astenia, adinamia, mialgia, artralgia, cefaleia, miocardite e hepatoesplenomegalia. A miocardite pode ocorrer com ou sem manifestações

de comprometimento cardíaco, como taquicardia, ritmo de galope, prolongamento do intervalo PR e/ou QT, diminuição da voltagem do QRS, contrações ventriculares prematuras, bloqueio de ramo direito, alterações da onda T, pericardite, tamponamento cardíaco e insuficiência cardíaca⁷⁰⁻⁷³.

7.1.1 Doença de Chagas e imunossupressão

Tem período de incubação mais prolongado e é mais grave do que em pacientes imunocompetentes. Manifesta-se com febre, mialgia, artralgia, dermatoses múltiplas e hepatoesplenomegalia. Podem ocorrer meningoencefalite, pericardite e/ou miocardite, especialmente em crianças e idosos. As dermatoses podem se manifestar pela presença de chagomas (bolhas ou bolhas com abundantes tripomastigotas em seu interior); nódulos ou erupções eritematosas morbiliformes, pruriginosas e polimorfas. As manifestações da meningoencefalite dependem do tamanho e localização das lesões. Estado mental alterado, convulsões, dor de cabeça, hemiparesia e tremores podem ocorrer. Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que desenvolveram AIDS, tende a ocorrer meningoencefalite difusa aguda ou encefalite necrosante multifocal com abscessos, que pode evoluir para coma e morte⁷⁴.

7.1.2 Doença de Chagas congênita

Caracteriza-se pela ausência de sintomas em 70 a 80% dos casos. Os restantes 20 a 30% dos casos podem apresentar sinais e sintomas como prematuridade, pequenez para a idade gestacional, mau estado geral, edema, icterícia, dificuldade respiratória, taquicardia persistente, hepatoesplenomegalia e anemia. Ocasionalmente, podem ocorrer sepse, febre, hidropisia fetal, exantema, petéquias, linfadenopatia, meningoencefalite, calcificações cerebrais, anomalias no fundo do olho, megaesôfago, pneumonia intersticial, miocardite, insuficiência cardíaca, megabexiga, entre outros. Pode ser classificada em: assintomática, com sintomas precoces (<30 dias de vida) ou com sintomas tardios (>30 dias de vida). Além disso, a presença de HIV ou AIDS piora o curso clínico destes pacientes como mencionado anteriormente⁷¹⁻⁷⁵.

7.2 FASE CRÔNICA ASSINTOMÁTICA OU INDETERMINADA

É caracterizada pela ausência de sintomas e presença de sorologia e/ou parasitemia positiva. Pode durar meses ou anos, dependendo do estado imunológico do paciente e da taxa de replicação das amastigotas. Essa forma persiste em até 30% dos pacientes com a doença, enquanto o restante pode progredir para a forma crônica sintomática durante um período de 10 a 30 anos^{72,73}.

7.3 FASE CRÔNICA SINTOMÁTICA OU DETERMINADA

Caracteriza-se pela presença de doença cardíaca crônica (cardiomegalia) e/ou doença gastrointestinal – megaesôfago,

megaestômago, megabexiga, megavesícula biliar, megaduodeno, megajejuno, megaíleo e megacólon – com níveis baixos e flutuantes de parasitemia. Os títulos de anticorpos podem ser detectados em pacientes imunocompetentes. Os achados neurológicos são raros. Porém, sabe-se que há danos ao sistema nervoso autônomo que resultam em anormalidades na função autonômica cardiovascular⁷¹⁻⁷³.

Os sistemas nervosos simpático e parassimpático apresentam redução no número de neurônios. Isso compromete a inervação do músculo cardíaco e do músculo liso do esôfago, estômago, cólon, brônquios, uretra e bexiga. Além disso, o sistema nervoso periférico apresenta diminuição da velocidade de condução, comprometendo a transmissão neuromuscular. Foi relatada a presença de sinais e sintomas como convulsões, febre, tontura, síncope, dor de cabeça, náusea, vômito, dispepsia e plenitude associados ao prolongamento do esvaziamento gástrico⁷¹⁻⁷³.

7.3.1 Doença cardíaca de Chagas

Ocorre em 10 a 30% dos casos e representa a principal causa de mortalidade por esta doença – com morte súbita cardíaca de 55 a 63%, insuficiência cardíaca progressiva (20 a 25%) e complicações tromboembólicas (10 a 15%). Existem anormalidades de contratilidade global e segmentar, arritmias – bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia ventricular ou contrações ventriculares prematuras – e distúrbios de condução secundários a danos no sistema de excitação/condução – bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo ou bloqueio fascicular anterior esquerdo, insuficiência valvar e insuficiência cardíaca. Pessoas com cardiomiopatia dilatada podem apresentar fenômenos tromboembólicos que levam à embolia pulmonar (EP) e/ou doença cerebrovascular (DCV). Além disso, há fibrose que leva a microaneurismas apicais no ventrículo esquerdo. Manifesta-se por dispneia (42%), dor precordial (42%), palpitações (31%), síncope (27%) e desmaios (24%). No exame físico, ocasionalmente podem ser auscultados sopros cardíacos⁷¹⁻⁷⁵.

7.3.2 Doença esofágica de Chagas (megaesôfago)

Desenvolve denervação parassimpática intramural, levando à hipertrofia das camadas musculares e à perda progressiva da capacidade contrátil. Isso resulta em dilatação e alongamento esofágico. Manifesta-se por meio de odinofagia, disfagia progressiva, regurgitação, pirose, dor retroesternal, soluços, fungadelas e tosse. Ao exame físico pode ser observada hiperemia orofaríngea secundária à presença de doença do refluxo gastroesofágico^{72,73}.

7.3.3 Doença do cólon de Chagas (megacólon)

Também se desenvolve denervação parassimpática intramural. Isso resulta em disfunção motora e dilatação do cólon, causando distúrbios de

absorção e secreção. Manifesta-se por meio de timpanites, distensão abdominal e disquezia secundária à constipação progressiva que pode levar à formação de fecalomas, vólvulos e obstrução intestinal e isquemia. No exame físico, um fecaloma pode ser palpado na fossa ilíaca esquerda ou por meio de toque retal^{72,73}.

8. DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita de DC, os antecedentes epidemiológicos e as manifestações clínicas devem ser considerados para que os estudos relevantes possam ser solicitados. O diagnóstico é feito por meio de métodos parasitológicos diretos ou indiretos e métodos moleculares durante a fase aguda, e por métodos sorológicos e de consultório durante a fase crônica⁷⁶.

Os métodos parasitológicos diretos confirmam a presença de *T. cruzi* ou de seu material genético nas amostras e incluem: exame de amostras frescas, esfregaço de sangue, filme espesso, teste de micro-Strout e método de concentração de Strout, enquanto os parasitológicos indiretos correspondem a xenodiagnóstico e hemocultura⁷⁶.

Métodos moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) podem ser úteis. Os métodos sorológicos demonstram a presença de anticorpos específicos anti-*T. cruzi* nas amostras e incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (IHA) e Western blot (WB)⁷⁶.

8.1 FASE AGUDA

Nos exames em que é confirmada a presença do parasita, não é necessária a confirmação por outros métodos. Quando a presença do parasita é confirmada por meio de seu material genético, é preciso considerar que pacientes menores de 9 meses e pacientes imunocomprometidos necessitam de 2 resultados positivos em amostras diferentes, enquanto pacientes maiores de 9 meses necessitam de 1 resultado positivo e detecção de anticorpos para confirmação do diagnóstico⁷⁷.

8.1.1 Métodos parasitológicos diretos

- **Exame de amostras frescas** – baseia-se na obtenção de uma gota de sangue do paciente para ser observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas móveis. Pode ser realizado em laboratórios com recursos mínimos^{76,78}.
- **Esfregaço de sangue** – baseia-se na obtenção de uma gota de sangue do paciente para ser corada com coloração de Giemsa, Romanowsky ou Wright e observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Permite identificar a morfologia do *T. cruzi*^{76,78}.
- **Filme espesso** – baseia-se na obtenção, concentração e desfibrinação de uma gota de sangue do paciente para ser corada com coloração de Giemsa, Romanowsky ou Wright e observada ao

microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Esse é o método de escolha a ser utilizado em áreas onde também existe malária^{76,78}.

- **Teste de Micro-Strout** – baseia-se na obtenção e centrifugação de uma amostra de sangue do paciente para que a fração leucocitária seja observada ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Pode ser realizada em laboratórios com recursos mínimos e é especialmente útil para detecção precoce da DC congênita^{76,78}.
- **Método de concentração de Strout** – baseia-se na obtenção de uma amostra de sangue do paciente, centrifugação para retirada da fração eritrocitária, concentração dos parasitas no sedimento descartando o sobrenadante e observação ao microscópio óptico em busca de tripomastigotas. Pode ser realizado em laboratórios com recursos mínimos^{76,78}.

8.1.2 Métodos parasitológicos indiretos

- **Xenodiagnóstico** – trata-se da alimentação de triatomíneos não infectados com sangue de paciente provavelmente infectado por *T. cruzi* e no exame do intestino e/ou suas excreções por meio de um microscópio óptico em busca de epimastigotas e/ou tripomastigotas. O procedimento pode ser realizado de forma natural ou artificial, devendo sempre ser revisadas a hemolinfa e as glândulas salivares dos triatomíneos utilizados para detectar a presença do *Trypanosoma rangeli*, que é morfológicamente semelhante ao *T. cruzi* e muitas vezes é motivo de resultados falso-positivos⁷⁸.
- **Hemocultura** – corresponde à obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na semeadura em meio de Tobie para ser observada semanalmente em microscópio de campo invertido até o isolamento. Uma vez isolado, é cultivado em meio líquido, como infusão hepática de triptose (LIT) ou infusão cérebro-coração (BHI), para sua manutenção. É utilizado para aumentar a concentração de *T. cruzi* para obter um antígeno que possa ser utilizado para diagnóstico molecular e sorológico. É especialmente útil para detecção precoce de transmissão congênita⁷⁸.

8.1.3 Métodos moleculares

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR)** – é definida pela obtenção de uma amostra de sangue do paciente para ser submetida a múltiplos ciclos de desnaturação, hibridização e amplificação de segmentos de DNA do *T. cruzi* (PCR qualitativa), ou para medir a carga do parasita circulante (PCR quantitativo). É especialmente útil para detecção precoce de transmissão congênita, transmissão por transplante de órgãos, transmissão acidental por exposição ocupacional e transmissão em casos de imunocomprometimento^{76,78}.

8.2 FASE CRÔNICA

Devem ser utilizados pelo menos 2 métodos sorológicos com princípios diferentes. Se o resultado for positivo em ambos, o diagnóstico é confirmado. Mas, se os resultados forem incongruentes, um terceiro teste deve ser utilizado para confirmá-los ou rejeitá-los⁷⁸.

8.2.1 Métodos sorológicos

- **Ensaio imunoenzimático** – corresponde à obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na sua colocação em placas de poliestireno contendo antígenos do T. cruzi. Se o soro contiver anticorpos anti-T. cruzi, ocorre uma reação colorimétrica que é detectada pela adição de um segundo anticorpo com substrato específico, capaz de ser observado por meio de espectrofotômetro. Tem uma sensibilidade de aproximadamente 94 a 100% e uma especificidade de aproximadamente 96 a 100%. Seus resultados são considerados positivos quando os títulos são maiores ou iguais ao dobro do valor do ponto de corte de absorvância ou densidade óptica, que é diferente para cada kit específico^{76,78,79}.
- **Imunofluorescência indireta** – trata-se da obtenção de uma amostra de sangue do paciente e sua colocação em placas de vidro com poços contendo antígenos do T. cruzi (epimastigotas). Se o soro contiver anticorpos anti-T. cruzi, ocorre uma reação que é detectada pela adição de um segundo anticorpo marcado com fluoresceína e pode ser observado por um microscópio de fluorescência. Possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 98%. Seus resultados são considerados positivos quando os títulos são maiores ou iguais a 1:32 e podem apresentar reatividade cruzada com Leishmania ou T. rangeli^{76,78,79}.
- **Hemaglutinação indireta** – tem como base a obtenção de uma amostra de sangue do paciente e na sensibilização da superfície dos eritrócitos com antígenos do T. cruzi que interagem com anticorpos anti-T. cruzi. Isso provoca uma reação que gera aglutinação e pode ser observada. Tem uma sensibilidade de cerca de 88 a 99% e uma especificidade entre 96 e 100%. Seus resultados são considerados positivos dependendo do ponto de corte de cada kit específico^{76,78,79}.
- **Western blot** – busca detectar anticorpos anti-T. cruzi que foram previamente separados por eletroforese e posteriormente transferidos para uma membrana na qual é realizada uma reação enzimática que detecta sua presença. Possui sensibilidade e especificidade de quase 100%. Até o momento não existe nenhum kit comercial disponível para uso na doença de Chagas^{76,78,79}.

Para diagnosticar a doença de Chagas congênita, são solicitados métodos sorológicos para detectar infecção na mãe, enquanto métodos parasitológicos (exame de amostras frescas) e moleculares (PCR) são

solicitados para detectar infecção na criança. O sangue do cordão umbilical ou sangue periférico é obtido durante os primeiros 2 meses de vida. Se os resultados forem positivos ou se houver desejo de fazer o diagnóstico após os primeiros 2 meses, o ELISA e a IFI devem ser solicitados aos 9 a 12 meses, após o desaparecimento do nível de anticorpos maternos transferidos⁷².

No caso da meningoencefalite chagásica em pacientes com AIDS, o diagnóstico exige tomografia computadorizada de crânio – áreas hipodensas únicas ou múltiplas com edema perilesional e efeito de massa com deslocamento da linha média –; biópsia cerebral – encefalite multifocal generalizada, necro-hemorrágica com angeíte obliterante e amastigotas em células gliais, macrófagos e células endoteliais –; e punção lombar⁷⁶.

No caso de cardiopatia chagásica, o diagnóstico demanda a realização de radiografia de tórax (cardiomegalia com ou sem derrame), eletrocardiograma (arritmias e bloqueios), ecocardiograma (microaneurismas, fibrose, diminuição da contratilidade e fração de ejeção anormal), ressonância magnética (ressonância magnética) (anormalidades estruturais) e cintilografia, enquanto para o diagnóstico de doença esofágica de Chagas devem ser solicitadas radiografias de tórax e abdome (série gastroduodenal), manometria e panendoscopia, conforme necessário. O diagnóstico da doença do cólon de Chagas pode ser feito a partir dos resultados obtidos na radiografia abdominal simples, enema opaco e colonoscopia^{72,73}.

9. MANEJO DA DOENÇA DE CHAGAS

O cuidado de pacientes com DC envolve a consideração da terapia medicamentosa antiparasitária e do manejo de doenças de órgãos-alvo e começa com o estadiamento da condição como determinada ou indeterminada. Há um interesse crescente em relação à expansão dos grupos de pacientes aos quais pode ser oferecida terapia antiparasitária, impulsionada pelo acúmulo de dados parasitológicos de apoio e pela promessa em um futuro próximo de cursos de terapia mais curtos e melhor tolerados⁸⁰.

9.1 DETECÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS DE ÓRGÃOS FINAIS

Apesar dos relatos de casos de envolvimento de outros sistemas orgânicos, as principais consequências clínicas da infecção por *T. cruzi* no hospedeiro imunocompetente são as doenças cardíacas e gastrointestinais. Na ausência de manifestações clínicas, radiológicas ou eletrocardiográficas de danos a órgãos-alvo, a doença é classificada como indeterminada. Uma questão não respondida no indivíduo assintomático recém-diagnosticado é até que ponto a investigação deve ir para garantir a designação como indeterminada. Um ECG de repouso de 12 derivações e uma radiografia de tórax são obrigatórios – para detecção de defeitos de condução e cardiomiopatia dilatada – e todos os pacientes precisam ser

submetidos à ecocardiografia. A investigação do trato gastrointestinal e a monitorização do ECG Holter de 24 horas são geralmente reservadas para pacientes que relatam sintomas⁸⁰.

9.2 ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA INDETERMINADA

Uma vez feita a designação de DC indeterminada – assintomática com radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma normais –, os pacientes entram em um programa anual de revisão clínica, de ECG e PCR de *T. cruzi*, cujos objetivos são identificar o desenvolvimento precoce de doença determinada, otimizar o manejo e detectar o surgimento de DNA circulante do *T. cruzi*, o que seria uma indicação para (re)tratamento antiparasitário⁸⁰.

9.3 ACOMPANHAMENTO DE DOENÇA DETERMINADA

Se forem observados defeitos de condução cardíaca, arritmias, anomalias estruturais do miocárdio (incluindo aneurisma) ou tromboembolismo – sintomático ou não – é aconselhável revisão e tratamento cardiológico. Geralmente, o manejo de cada uma segue a mesma abordagem de outras condições que levam à cardiomiopatia dilatada e à perturbação eletrofisiológica, embora a cardiomiopatia chagásica tenda a ser progressiva⁸⁰.

O envolvimento gastrointestinal evidente é menos frequente do que a doença cardíaca, com a qual frequentemente coexiste, embora a avaliação com imagiologia, manometria e endoscopia seja motivada por sintomas, fazendo com que o envolvimento subclínico possa ser sub-reconhecido. As manifestações mais comuns de megaesôfago e megacólon contribuem para a morbidade, mas raramente oferecem risco significativo de mortalidade. A gestão ideal não foi claramente estabelecida⁸⁰.

O megaesôfago não é reversível, portanto o objetivo é reduzir a pressão do esfíncter esofágico inferior (cardíaco), em que os nitratos e a nifedipina podem ser úteis se tolerados, enquanto, como para a acalasia de outras etiologias, a melhoria dos sintomas é relatada após a dilatação endoscópica do balão ou Miotomia de Heller⁸¹. O problema no cólon também não é reversível, pelo que a gestão dos sintomas implica abordagens comportamentais para regular o hábito intestinal e a utilização de laxantes e enemas, conforme necessário. Se complicado por vôlvulo ou comprometimento nutricional, as opções cirúrgicas incluem a ressecção do cólon sigmoide com ou sem preservação do reto⁸⁰.

9.4 TERAPIA ANTIPARASITÁRIA

Estão disponíveis dois agentes com atividade contra o *T. cruzi*: benznidazol e nifurtimox. Há evidências limitadas que sugerem que, em termos de eficácia ou tolerabilidade, há muito o que escolher entre eles, embora o benznidazol seja atualmente de acesso mais fácil. Tanto o nifurtimox quanto o benznidazol apresentam efeitos colaterais significativos e frequentes – o nifurtimox causa náuseas, vômitos e distúrbios neurológicos e

o benznidazol, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e febre – que muitas vezes levam à descontinuação do tratamento⁴⁰.

Uma controvérsia permanente corresponde à capacidade de uma terapia antiparasitária eficaz influenciar a história natural da infecção estabelecida por *T. cruzi*. O benznidazol foi demonstrado em estudo randomizado e controlado para eliminar DNA de *T. cruzi* detectável por PCR da circulação de adultos tratados com doença cardíaca determinada, embora de forma um pouco menos eficaz do que em estudos anteriores de indivíduos com doença indeterminada. Porém, nessa população experimental, que incluiu uma proporção significativa de pacientes com doença cardíaca avançada estabelecida, essa resposta parasitológica não se traduziu em impacto clínico mensurável na progressão ou mortalidade da doença cardíaca, em contraste com dados observacionais anteriores⁸².

Os grupos de pacientes nos quais a eficácia e os resultados clinicamente importantes foram estabelecidos e para os quais o tratamento antiparasitário é agora recomendado são os seguintes⁸³:

- bebês e crianças com infecção congênita;
- meninas e mulheres não grávidas em idade fértil – para prevenir a transmissão vertical; e
- indivíduos com infecção aguda por *T. cruzi*.

Apesar da baixa qualidade das evidências, o tratamento antiparasitário também é agora recomendado para pacientes com doença indeterminada e pode ser particularmente benéfico para aqueles com maior risco de reativação da doença (transplante, HIV e terapia imunossupressora). Por outro lado, a falta de um impacto demonstrável sobre a doença estabelecida, apesar da depuração parasitológica, levou a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) a não recomendar o tratamento para pacientes com doença determinada, embora com a ressalva de que pode haver casos em que os pacientes e seus médicos decidam fazê-lo⁸³.

Embora o tratamento antiparasitário convencional exija 60 a 90 dias de terapia, há evidências que apoiam respostas parasitológicas sustentadas e não inferiores a regimes mais curtos. Como a maioria das reações adversas ocorre além de duas semanas, o tratamento de 14 dias com benznidazol é particularmente considerado⁸⁴.

REFERÊNCIAS

1. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006;22:583–8.
2. Engels D, Savioli L. Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases. *Trends Parasitol.* 2006;22:363–6.

3. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33–44.
4. Pan American Health Organization. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856&Itemid=41506&lang=en.
5. Pan American Health Organization. *Neglected Infectious Diseases in the Americas: Success Stories and Innovation to Reach the Neediest.* Pan American Health Organization; 2016.
6. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:92–100.
7. Vago AR, Andrade LO, Leite AA, d'Ávila Reis D, Macedo AM, Adad SJ, et al. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse organs. *Am J Pathol.* 2000;156:1805–9.
8. Marin-neto JA, Simões MV, Sarabanda ÁVL. Chagas' heart disease. 1999;72:247–63.
9. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite.* 2014;21:11.
10. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:342–8.
11. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:2375–80.
12. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen, n sp, agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1909;1:159–218.
13. Kropf SP, Sá MR. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. *História Ciências Saúde Manguinhos.* 2009;16:13–34.
14. Coutinho M, Freire O, Dias JCP. The noble enigma: chagas' nominations for the nobel prize. *Mem Do Instit Oswaldo Cruz.* 1999;94:123–9.
15. Katz N. The brazilian bibliography on chagas disease: some considerations. *Rev Patol Trop.* 2016;45:327–36. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/43507>
16. Bestetti RB. The non-award of the nobel prize of 1921 to carlos chagas: a tragic mistake. *J Infect Dis Ther.* 2015;3:3–4.

17. Bestetti RB, Couto LB, Cardinalli-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013;169:327–30.
18. Segovia JC. Un caso de trypanosomiasis. *Arch Hosp Rosales En San Salvador.* 1913;8:249–54.
19. Ayulo VM, Herrer A. Estudios sobre trypanosomiasis americana en el Perú: I. Observaciones en el departamento de Arequipa. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 1944;3:96–117.
20. Tejera E. La trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuela. *Bull Soc Pathol Exot.* 1919;12:509–13.
21. de Araujo-Jorge TC, Telleria J, Rios-Dalenz J. History of the discovery of American Trypanosomiasis (Chagas disease). In: Telleira J, Tibayrenc M, editors. *American Trypanosomiasis (First Edition).* Amsterdam: Elsevier Inc; 2010.
22. León Gómez A, Flores Fiállos A, Reyes Quesada L, Bonilla M, Poujol ER, Gómez C. La Enfermad de Chagas en Honduras. *Rev Med Hondureña.* 1960;28:78–83.
23. Gasic G, Bertin V. Epidemiologia de la enfermedad de chagas en Chile. *Rev Chil Pediatr.* 1940;11:561–84.
24. Mazzotti L. Dos casos de enfermedad de Chagas en el estado de Oaxaca. *Gac Med Mex.* 1940;70:417–20.
25. Mazza S. Consideraciones sobre la enfermedad de Chagas en Bolivia. *Prensa Med Arg.* 1942;29:51.
26. Serpa Flórez F. Historia de la Tripanosomiasis Americana en Colombia. *Rev Med.* 2000;22:75–7.
27. Mazza S. La enfermedad de chagas em la republica Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1949;47:273–88.
28. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:2034–9.
29. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease—a review. *Mem Do Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104: 9–16.
30. Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Caárdenas-Arroyo F. *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. *Lancet.* 1997;349:1370.
31. Lannes-Vieira J, de Araújo-Jorge TC, de Nazaré Correia Soeiro M, Gadelha P, Corrêa-Oliveira R. The centennial of the discovery of Chagas disease: Facing the current challenges. *PLoS Neglect Trop Dis.* 2010;4:4–7.
32. Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, et al. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool.* 1980;27:37–58.

33. Lieke T, Steeg C, Graefe SEB, Fleischer B, Jacobs T. Interaction of natural killer cells with *Trypanosoma cruzi*-infected fibroblasts. *Clin Exp Immunol*. 2006;145:357–64.
34. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388–402.
35. Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108:962–7.
36. Gourbière S, Dorn P, Tripet F, Dumonteil E. Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*. 2012;108:190–202.
37. Schofield CJ, Galvão C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Tropica*. 2009;110:88–100.
38. Garcia MN, O'Day S, Fisher-Hoch S, Gorchakov R, Patino R, Feria Arroyo TP, et al. One health interactions of chagas disease vectors, canid hosts, and human residents along the Texas-Mexico Border. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1–10.
39. Briceño-León R, Galván JM. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:109–12.
40. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2017;391:82–94.
41. Dias J, Silveira A, Schofield C. The impact of chagas disease control in Latin America - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:603–12.
42. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Memorias Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109:856–62.
43. Carlier Y, Truyens C. Maternal-Fetal Transmission of *Trypanosoma cruzi*. *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research: Second Edition, First Edition*. Elsevier Inc; 2017.
44. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1534–40.
45. Fiorelli AI, Santos RHB, Oliveira JL, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transpl Proc*. 2011;43:220–4.
46. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2014;121:22–33.
47. Brumpt E. *Precis de parasitologie*. *J Parasitol*. 1928;14:277.
48. Dias E. *Estudos sobre o Schizotrypanum cruzi*. Rio de Janeiro: Universidade de Rio de Janeiro; 1933.

49. Mayer H. Infeccion experimental con Trypanosoma cruzi por via digestiva. *An Inst Med Region*. 1961;5:43–8.
50. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:845–52.
51. Silva NN, Clausell DT, Núbilos H, Mello AL, Ossanai J, Rapone T, et al. Surto epidêmico de doença de Chagas com provável contaminação oral. *Rev Inst Med Trop*. 1968;10:265–76.
52. Shaw J, Lainson R, Fraiha H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saude Publica*. 1969;3:153–7.
53. Hontebeyrie M, Brenière SF, Aznar C. Other forms of transmission. In: *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research*. 1st ed. 2010. p. 583–97.
54. Browne AJ, Guerra CA, Alves RV, et al. The contemporary distribution of Trypanosoma cruzi infection in humans, alternative hosts and vectors. *Sci Data*. 2017;4:170071.
55. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2358.
56. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1–2):22–27.
57. IOM. World migration report 2020. 2020.
58. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):52–54.
59. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Eurosurveillance*. 2011;16(37):3.
60. World Health Organization. Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Europa - Informe de una consulta informal de la OMS. 2009.
61. Imai K, Maeda T, Sayama Y, et al. Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: case report and literature review. *Parasitol Int*. 2015;64(5):240–242.
62. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. *Trop Med Int Heal*. 2014;19(2):212–218.
64. Sanz MG, De Sario V, Mingo AG, et al. Chagas disease in the United Kingdom: a review of cases at the hospital for Tropical Diseases London 1995–2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101760.

65. Connors EE, Vinetz JM, Weeks JR, Brouwer KC. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop.* 2016;156 (Mc0507):68–78.
66. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates = *Maladie de Chagas en Amérique latine: le point épidémiologique basé sur les estimations de 2010.* *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(06):33–44.
67. Boscardin SB, Troccoli-Torrecilhas AC, Manarin R, et al. Chagas' disease: an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med.* 2010;14:1273-384.
68. Nardy AF, Freire-de-Lima CG, Morrot A. Immune evasion strategies of *Trypanosoma cruzi*. *J Immunol Res.* 2015;178947: 1-7.
69. Texeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, et al. Pathogenesis of Chagas Disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:592-630.
70. Asociación Colombiana de Infectología. Guía de atención de la enfermedad de Chagas. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública, vol. 23; 2007. p. 1-48.
71. Mitelman JE, Descalzo A, Niero F, et al. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Argent Cardiol.* 2011;79:544-64.
72. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte II. Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y adolescencia. *Rev Chil Infectol.* 2008;25:194-9.
73. Ministerio de Salud. Guía Clínica Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2011. p. 1-38.
74. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte IV. Enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Chil Infectol.* 2008;25:289-92.
75. Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Puerta CJ, et al. Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. *Infectio.* 2014;3:1-16.
76. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte V. *Rev Chil Infect.* 2008;25:379-83.
77. Ministerio de Salud. Norma General Técnica Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2014. p. 1-98.
78. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo para la vigilancia en Salud Pública de Chagas. Colombia, vol. 1; 2010. p. 1-49.

79. Hermes E, Jara C, Davelois K, et al. Estandarización de la técnica de western blot para el diagnóstico específico de la enfermedad de Chagas utilizando antígenos de excreción/secreción de los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014;31:644-51.
80. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e169–e209.
81. Pinazo MJ, Cañas EG, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(3):191–200.
82. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295–1306.
83. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease; 2019.
84. Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1129–1140.