

DOENÇA DE CHAGAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rafaela Maria Rodrigues da Silva¹
Letícia de Oliveira Silva²
Diogo Leonardo Santos Silva³
Gláucia Veríssimo Faheina Martins⁴

RESUMO

A doença de Chagas (DC), conhecida também por tripanossomíase americana, embora acometa cerca de oito milhões de pessoas em todo o mundo, ainda é considerada como uma parasitose negligenciada. O protozoário causador da DC é o *Trypanosoma cruzi*. Mesmo que tenha se passado mais de um século desde a descoberta, a doença de Chagas ainda representa uma ameaça considerável à saúde pública, tendo em vista as dificuldades tanto de chegar a um diagnóstico coerente quanto de oferecer um tratamento aos indivíduos contaminados. Diante do exposto, objetivou-se buscar na literatura os principais métodos de tratamento para a Doença de Chagas, bem como os principais impactos causados por esta parasitose à saúde dos portadores. Metodologicamente, foi realizada busca por artigos na base de dados do PubMed e do SciELO, utilizando os seguintes descritores: “chagas disease”, “chagas disease and treatment” e “chagas disease and damages”. Foram selecionados 12 artigos do tipo ensaio clínico ou relato de caso, com disponibilidade completa e gratuita, bem como estudos publicados nos últimos cinco anos (2015-2020). Em relação aos impactos causados à saúde humana, a DC, principalmente em sua fase crônica, causa lesões nos tecidos e órgãos, resultando em alguns casos clínicos, como por exemplo, cardiomiopatia, megacolon, bem como megaesôfago. Referente ao tratamento, atualmente existem apenas dois fármacos disponíveis: o benznidazol e o nifurtimox. Diante do exposto, conclui-se que, a DC é uma doença que pode causar grandes impactos à saúde do portador, e que apesar disso, é negligenciada, tanto em diagnósticos, quanto em tratamento.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Parasitose; Tratamento; *Trypanosoma cruzi*.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), conhecida também pelas denominações tripanossomíase americana ou chaguismo, é uma zoonose parasitária, que embora acometendo cerca de oito milhões de pessoas em todo o mundo, ainda é tida como uma parasitose negligenciada (ROBELLO et al., 2019). Esta patologia é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário hemoflagelado intracelular que é capaz de parasitar qualquer tipo de célula do corpo humano, porém, em especial macrófagos, fibroblastos e células do tecido epitelial (LIDANI et al., 2019).

¹ Graduanda em Farmácia, CES/UFCG, E-mail: rafaelamaria2459@gmail.com

² Graduanda em Farmácia, CES/UFCG, E-mail: leticiaoliveiraslv99@gmail.com

³ Graduando em Ciências Biológicas, CES/UFCG, E-mail: diogoleonardosantossilva@yahoo.com

⁴ Professora Adjunta da UAS, CES/UFCG, E-mail: glauca.verissimo@professor.ufcg.edu.br



O protozoário causador da doença de Chagas possui um hospedeiro intermediário, que também se torna o vetor desta parasitose, sendo este, um besouro conhecido popularmente como barbeiro. Tais insetos pertencem a uma subfamília dos *Reduviidae*, denominada de *Triatominae*, da qual se originam diversas espécies, sendo as principais espécies de barbeiro transmissíveis da doença de Chagas: o *Triatoma brasiliensis*, o *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata* e o *Triatoma sordida* (LIDANI et al., 2019).

A transmissão desse protozoário para os seres humanos se dá por várias vias, porém a principal é a inoculação dos parasitas em lesões cutâneas abertas no tegumento dos indivíduos provocadas pela picada do barbeiro, pois ao passo em que este se alimenta, deposita fezes e urina contendo o protozoário. Em decorrência do ato de coçar a lesão, o indivíduo favorece a entrada do parasita em seu organismo fazendo com que ocorra a infecção. Entretanto, além da penetração através das lesões na pele, podem dar-se também pelo contato com os tecidos da mucosa oral, nasal ou da conjuntiva (ROBELLO et al., 2019).

Outras conformações de transmissão do parasita podem ser tidas, como por meio do transplante de órgãos e tecidos, transfusão sanguínea, de forma congênita ou também denominada de transmissão vertical, sendo esta última repassada da mãe para filho via transplacentária, durante a gravidez. Além disso, pode ainda ser transmitida oralmente pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados, tal maneira é comum principalmente pelo consumo de açaí e cana-de-açúcar de má procedência, na qual pode estar presentes, tanto dejetos quanto o próprio inseto triatomíneo triturado (DEL-REI et al., 2019)

Fatores como a migração aliado a modos específicos de transmissão, favoreceram a expansão da doença de Chagas para além de suas fronteiras naturais, atingindo áreas não endêmicas, tornando-se um problema de saúde em escala global (VILLALTA; RACHAKONDA, 2019).

Sendo a doença de Chagas transmitida para o homem, este pode estar em contato direto com a infecção em seu meio, convivendo com reservatórios naturais da doença, ou seja, organismos portadores de protozoários hemoflagelados, transmissores da parasitose. À exemplos, pode-se citar cães e gatos domésticos, roedores, morcegos, ratos, primatas selvagens, ou até mesmo os próprios triatomíneos hematófagos (ZAYAS-GAINZA et al., 2018).

O *Trypanosoma cruzi* apresenta três formas evolutivas distintas durante o seu ciclo de vida: as tripomastigotas, forma infectante para hospedeiros vertebrados sendo encontradas no organismo dos mesmos, bem como, as epimastigotas, forma evolutiva localizada no interior



do intestino do vetor, e as amastigotas, que são encontradas dentro das células dos hospedeiros vertebrados (LIDANI et al., 2019).

Durante a transmissão do parasita por meio do vetor, ou seja, o triatomíneo, a forma infectante predominante nas fezes são as tripomastigotas metacíclicas. Recebem essa denominação porque ainda não se dividiram, pois estas estão presentes nas fezes dos triatomíneos infectados e são depositadas na pele dos indivíduos no momento da picada. Sua entrada no organismo humano pode se dá através da ferida ou pelo contato direto com a mucosa. Já nas demais formas de transmissão, as tripomastigotas infectantes constituem a forma predominantemente causadora da infecção, as quais invadem diretamente as células do hospedeiro, transformando-se rapidamente em amastigotas intracelulares, multiplicando-se, aceleradamente por fissão binária para diferenciarem-se novamente em tripomastigotas, as quais podem seguir pela corrente sanguínea com a finalidade de infectar novas células ou permanecerem no sangue até serem ingeridas por um novo vetor, recomeçando assim um novo ciclo. Quando um novo vetor ingere o sangue de um indivíduo infectado, a forma da tripomastigota presente se converte para a forma epimastigota ao chegar no intestino médio do hospedeiro, as quais multiplicam-se e transformam-se em tripomastigotas metacíclicas, que sairão junto com as fezes (VILLALTA; RACHAKONDA, 2019).

A infecção causada pela doença de Chagas possui a patogênese parasitária diretamente relacionada com a persistência do parasita no interior das células e à uma resposta imune celular disfuncional (RIPOLL et al., 2018).

Existem diversas enzimas e via transplacentária envolvidas no processo de resistência do parasita ao organismo do hospedeiro, principalmente a tryparedoxin peroxidase citosólica, responsável por catalisar a redução ao peróxido de hidrogênio, hidroperóxidos orgânicos de cadeia pequena e peroxinitrito. Tal enzima se torna importante para a sobrevivência do *Trypanossoma cruzi*, pois sua alta expressão em todas as etapas do ciclo do parasita torna-o resistente às defesas oxidativas dos macrófagos, que são células especializadas na eliminação de corpos estranhos no organismo (GIRARD et al., 2018).

Sabe-se hoje que, a DC é endêmica nas regiões do território brasileiro. Não se restringindo apenas a essas áreas, pois em decorrência das grandes migrações e viagens, a doença vem sendo propagada para outros solos e povoações ou todo acervo de área territorial existente (NAVARRETE-DECHENT et al., 2015).

No que se referem à região da Amazônia brasileira, surtos ou casos isolados têm sido registrados em sua população, quer sejam habitantes de espaços urbanos ou rurais,



endemicamente registrados desde 1988, perpetuando-se até os dias atuais (SOUZA et al., 2018).

Embora nem todas as condições possam causar interferência no curso clínico da Doença de Chagas, sabe-se que fatores ambientais, bem como a variabilidade genética dos hospedeiros desempenham papel fundamental no desenvolvimento da doença (DE OLIVEIRA et al., 2017).

Mesmo que tenha se passado mais de um século desde a descoberta do *Trypanosoma cruzi*, a DC ainda representa uma ameaça considerável à saúde pública, tendo em vista as dificuldades tanto de chegar a um diagnóstico coerente quanto de oferecer um tratamento aos indivíduos contaminados (DEL-REI et al., 2019).

Baseando-se na necessidade de difusão de informações a respeito de doenças negligenciadas, objetivou-se buscar na literatura os principais métodos de tratamento para a doença de Chagas, bem como os principais impactos causados por esta parasitose à saúde dos portadores.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura realizada em janeiro de 2020, fundamentada em artigos completos selecionados segundo as bases de dados do PubMed – NCBI (National Center for Biotechnology Information) e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Para os artigos encontrados foram utilizados os seguintes descritores de busca: “*chagas disease*”, “*chagas disease AND treatment*” e “*chagas disease AND damages*”, sendo separado pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos referentes à temática proposta.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos do tipo ensaio clínico (no PubMed) ou relato de caso (SciELO) que apresentavam apresentassem estruturas textuais completas e gratuitas disponíveis na plataforma de pesquisa, bem como estudos científicos datados dos últimos 05 anos (2015-2020). Foram excluídos da pesquisa trabalhos que não atendiam os critérios de buscas, apenas tangenciando o tema proposto.

Inicialmente, a etapa de busca na plataforma gerou um resultado de 126 artigos encontrados segundo os critérios de busca pré-estabelecidos supracitados. Sequencialmente, foi realizada uma nova seleção de artigos dentre os 126 anteriormente selecionados. Esta



etapa baseou-se na leitura dos títulos. Posteriormente, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos, cujos títulos apresentavam relação direta com a temática. A partir disso, foram selecionados 12 artigos publicados nas línguas inglesa e espanhola para a revisão. Para a construção da fundamentação teórica foram utilizados também outros 04 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Chagas pode ser avaliada como sendo uma infecção desagradável e um tanto inoportuna, uma vez que a mesma provoca diversos desconfortos. Além disso, tal patologia é considerada como sendo tropical, pois atinge em especial as populações que vivem em regiões endêmicas, porém também acomete aquelas que possuem más condições de moradia, pois tal contexto contribui para que os indivíduos tornem-se mais suscetíveis ao contato direto com o triatomíneo ou popularmente barbeiro. (NAVARRETE-DECHENT et al., 2015).

O curso clínico da infecção por *Trypanosoma cruzi* pode ser dividido em duas fases distintas: a aguda e a crônica. Sendo assim, logo após o período de incubação, que leva em média de 2 a 3 semanas, ocorrem as manifestações da fase aguda que esta em especial, pode ser tanto assintomática quanto pode apresentar sintomas gerais leves e inespecíficos, os quais podem ser destacados como mais comumente a febre, inchaço e vermelhidão no local da inoculação, além de aumento dos linfonodos, esplenomegalia e sinal de Romanã, caracterizado por um edema bipalpebral na região dos olhos. Normalmente, esses sintomas desaparecem espontaneamente após um intervalo de 4 a 8 semanas (ROBELLO et al., 2019).

Todavia, se tais sintomas não desaparecerem e nem forem tratados podem evoluir dando origem à fase crônica da doença, a qual é identificada por uma alta carga parasitária (FERNÁNDEZ et al., 2018). Essa por sua vez possui o percurso clínico extenso, podendo se estender por toda a vida do indivíduo portador. Nesta fase órgãos vitais são acometidos, como o coração, o intestino e o esôfago. A musculatura destes órgãos é gradualmente destruída, tendo por consequência o surgimento de complicações graves como o megacólon, megaesôfago e a cardiomiopatia (VILLALTA; RACHAKONDA, 2019). Apesar de todas essas complicações, a fase crônica possui respostas favoráveis aos tratamentos (FERNÁNDEZ et al., 2018).

A doença de Chagas provoca diversos impactos na saúde do indivíduo portador, sendo maiores as reações danosas ao sistema cardiovascular do que o sistema gastrointestinal. Nesse



sentido o principal dano está relacionado ao músculo cardíaco, uma vez que a doença chagásica destrói as fibras cardíacas dando origem a cardiomiopatia chagásica, também pode atingir o miocárdio e desencadear a insuficiência cardíaca. A Cardiopatia chagásica dilatada é uma patologia que pode provocar um quadro clínico que inclui arritmias ventriculares sintomáticas, bradiarritmias sintomáticas, dores torácicas, aumentar as chances de desenvolvimento de proarritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita. A presença da Cardiopatia chagásica pode favorecer o surgimento de outras complicações, tais como a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e a insuficiência cardíaca aguda descompensada (MARTINEZ et al., 2019). Os sintomas da cardiopatia chagásica aparecem normalmente depois de três décadas após o indivíduo ser infectado, ou seja, surge na fase crônica da doença e atinge cerca de 30% dos pacientes tiveram contato com o *Trypanosoma cruzi* (MENDES et al., 2016).

Estudos evidenciaram que durante a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, ocorre a interação do parasita com macrófagos presentes no sistema imunológico do indivíduo, o que leva a expressão de quimiocinas. Durante a fase aguda da infecção por *T. cruzi*, alguns tipos dessas quimiocinas são responsáveis por favorecer a migração de linfócitos T e outros leucócitos para os locais de infecção. Sabe-se também que a resposta imunológica desempenhada pelo organismo do hospedeiro é de extrema importância para que possa ocorrer um controle do crescimento do parasita. Entretanto, sabe-se também que, as respostas imunológicas desencadeadas pelo próprio hospedeiro em decorrência da presença do *T. cruzi* podem causar danos ao sistema digestório tanto quanto ao sistema cardiovascular (DE OLIVEIRA et al., 2017).

Indivíduos que já possuam alguns tipos de morbidades, sejam aquelas provocados por situações do cotidiano, por maus hábitos alimentares, estresse, sedentarismo ou até mesmo exposição a outros agentes patogênicos, se por ventura adquirirem a doença de Chagas, estarão sujeitos ao desenvolvimento de uma coinfeção. Esta pode ser responsável por diversos danos à saúde do indivíduo infectado. Isso pode ser comprovado pela grande resistência do parasita, agente etiológico da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*, que possui um eficiente sistema de desintoxicação usado para enfrentar a explosão oxidativa empregado por seu hospedeiro (GIRARD et al., 2018).

No que se refere ao tratamento para o chaguismo, atualmente, existem apenas dois fármacos liberados para o combate ao *Trypanosoma cruzi*. Tais medicamentos são o benznidazol (BZD) e o nifurtimox (NFT). Ambos os medicamentos apresentam diversas



limitações (KRATZ, 2019), uma vez que possuem baixa eficácia no tratamento da forma mais grave da doença, ou seja, a fase crônica, ademais os mesmos apresentam efeitos colaterais significativos (VILLALTA; RACHAKONDA, 2019). No caso do benznidazol, efeitos adversos apresentados são febres, adenopatias, depressão da medula óssea, bem como comprometimento do sistema nervoso central. Os efeitos adversos provocados pelo nifurtimox incluem redução do peso corporal, problemas abdominais, assim como também o comprometimento do sistema nervoso central (MUÑOZ CASAS DEL VALLE, 2017).

Em decorrência desses efeitos, a utilização desses medicamentos pode ser reduzida consideravelmente, passando a serem bem mais tolerados em crianças. Contudo, é indispensável o surgimento de novos medicamentos com um maior grau de efetividade, que possuam poucos ou nenhum efeitos adversos, e que sejam acessíveis às condições financeiras dos indivíduos adultos acometidos, tendo em vista o cenário socioeconômico dos mesmos (MUÑOZ CASAS DEL VALLE, 2017).

No entanto, com relação ao uso desses medicamentos para o tratamento na fase aguda da doença, tais fármacos apresentam maior probabilidade de eficácia, principalmente no que se refere a indivíduos que já nasceram portadores da enfermidade, uma vez que se cuidado e diagnosticado previamente, se pode chegar a resultados de cura entre 75 e 100% (MUÑOZ CASAS DEL VALLE, 2017).

Contudo, a cronicidade da patologia em questão pode afetar diretamente imunocompetentes e imunossuprimidos, sendo nesta última uma doença oportunista, responsável por fazer do organismo do portador que já se encontra debilitado, uma forma suscetível à obter mais danos, ao contrário do que faria em indivíduos saudáveis (ZAYAS-GAINZA et al., 2018).

No que se refere à efetividade, os medicamentos tendem à cura total da doença, ou a redução da carga parasitária, pois sabe-se que, a presença mesmo que mínima do parasita no organismo, faz com que os mecanismos de danos teciduais continuem a acontecer. Logo, é visível a importância de um tratamento correto e racional, pois é fato de que os dois medicamentos utilizados possuem efeitos expressivos, portanto devem ser administrados em doses que sejam aumentadas gradativamente, ao passo que a dose terapêutica seja atingida no 5º dia (MUÑOZ CASAS DEL VALLE, 2017).

Um tratamento realizado com benznidazol por 60 dias não promoveu diminuição de anormalidades eletrocardiográficas causadas por cardiomiopatia chagásica em crianças quando comparado ao grupo placebo. Foi sugerido que embora não tenha sido presenciada



nenhuma falha do tratamento com este fármaco em crianças que apresentaram anormalidades eletrocardiográficas, os seus resultados devem ser interpretados dentro de suas limitações, como por exemplo, o pequeno número de pacientes analisados e evolução da cardiomiopatia causada pela doença de Chagas (COLANTONIO et al., 2016).

Estudos demonstram que o paciente pode permanecer com a infecção do parasita *T. cruzi* mesmo após ter sido submetido ao tratamento farmacológico com benznidazol. Em estudo foi sugerido que uma pequena quantidade de amostra do parasita, pode induzir uma resposta autoimune no hospedeiro, que estimula a produção de anticorpos contra o tecido nervoso e muscular, causando distúrbios da condução cardíaca e cardiomiopatia chagásica, sendo responsável pela ausência da eficácia do fármaco benznidazol na prevenção das anormalidades eletrocardiográficas (COLANTONIO et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Chagas é uma parasitose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, responsável por lesionar diversos danos a órgãos e tecidos humanos. Os impactos mais significativos à saúde dos indivíduos ocorrem, principalmente, na fase crônica, quando tal patologia induz graves lesões, principalmente, ao miocárdio. Essa patologia tem demonstrado ser negligenciada, tanto em diagnóstico, quanto em tratamento, pois, existem apenas dois medicamentos disponíveis no combate a esta doença, os quais não são efetivos na fase crônica da doença.

Dessa forma, são necessárias novas políticas públicas direcionadas ao melhoramento dos métodos de diagnósticos e de cura da doença, para promover as pessoas, uma melhor qualidade de vida, em decorrência da infecção por *Trypanosoma cruzi*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COLANTONIO, Lisandro D. et al. Electrocardiographic abnormalities and treatment with benznidazole among children with chronic infection by *Trypanosoma cruzi*: a retrospective cohort study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 5, 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004651>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

DEL-REI, Rodrigo Pimenta et al. Detection of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies by chimeric antigens in chronic Chagas disease-individuals from endemic South American countries. **PloS**



one, v. 14, n. 4, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215623>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

DE OLIVEIRA, Amanda Priscila et al. Plasma concentrations of CCL3 and CCL4 in the cardiac and digestive clinical forms of chronic Chagas disease. **Cytokine**, v. 91, p. 51-56, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466616305920>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

FERNÁNDEZ, Marisa Liliana et al. Chagas cardiomyopathy associated with serological cure after trypanocidal treatment during childhood. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 557-559, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822018000400557&script=sci_arttext>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

GIRARD, Magalí C. et al. Evaluation of the immune response against *Trypanosoma cruzi* cytosolic trypanedoxin peroxidase in human natural infection. **Immunology**, v. 155, n. 3, p. 367-378, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.12979>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

KRATZ, Jadel Müller. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. **Acta tropica**, p. 105107, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19305212>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

LIDANI, Kárita Cláudia Freitas et al. Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. **Frontiers in public health**, v. 7, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2019.00166/full>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

MARTINEZ, Felipe et al. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. **European Cardiology Review**, v. 14, n. 2, p. 82, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659042/>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

MENDES, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study). **Trials**, v. 17, n. 1, p. 433, 2016. Disponível em: <<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1553-4>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

MUÑOZ CASAS DEL VALLE, Patricia. Tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. **Revista chilena de infectología**, v. 34, n. 1, p. 67-68, 2017. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182017000100010&script=sci_arttext&tlng=p>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

NAVARRETE-DECHENT, Cristián et al. Use of tumor necrosis factor alpha (TNF α) antagonists in a patient with psoriasis and Chagas disease. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 171-174, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962015000700171&script=sci_arttext>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

RIPOLL, Juan G. et al. T cells responding to *Trypanosoma cruzi* detected by membrane TNF- α and CD154 in chagasic patients. **Immunity, inflammation and disease**, v. 6, n. 1, p. 47-57, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iid3.197>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.



ROBELLO, Carlos et al. The fecal, oral, and skin microbiota of children with Chagas disease treated with benznidazole. **PloS one**, v. 14, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0212593>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

SOUZA, Paulo Fernando Pimenta de et al. Atrial fibrillation in acute Chagas disease acquired via oral transmission: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 397-400, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822018000300397&script=sci_arttext>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

VILLALTA, Fernando; RACHAKONDA, Girish. Advances in preclinical approaches to Chagas disease drug discovery. **Expert opinion on drug discovery**, v. 14, n. 11, p. 1161-1174, 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17460441.2019.1652593>>. Acesso em: 25 de jan. 2020.

ZAYAS-GAINZA, S. J. et al. Edema agudo de pulmón pos-legrado uterino, en una paciente con Enfermedad de Chagas. **Anestesia en México**, v. 30, n. 2, p. 40-44, 2018. GIRARD, Magalí C. et al. Evaluation of the immune response against *Trypanosoma cruzi* cytosolic tryparedoxin peroxidase in human natural infection. **Immunology**, v. 155, n. 3, p. 367-378, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-87712018000200040&script=sci_arttext>. Acesso em: 25 de jan. 2020.