

EPIDEMIOLOGIA NO SÉCULO XXI E ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

EPIDEMIOLOGY IN THE XXI CENTURY AND CLINICAL ASPECTS OF CHRONIC CHAGAS DISEASE

RESUMO

A doença de Chagas, em sua forma crônica, apresenta atualmente espectro epidemiológico amplo por causa das correntes migratórias oriundas dos países onde é endêmica. Além disso, o quadro clínico da forma crônica deve ser bem caracterizado, por conta do acometimento predominante dos aparelhos cardiovascular e digestório, considerando que os sintomas são comuns a diversas doenças. A relação epidemiológica forte, porém, auxilia o diagnóstico etiológico.

Descritores: Doença de Chagas; Epidemiologia; Sinais e sintomas.

ABSTRACT

Chagas disease in its chronic form currently has a wide epidemiological spectrum due to migratory flows from the countries where it is endemic. In addition, the clinical picture of the chronic form should be well characterized, because of the predominant involvement of the cardiovascular and digestive systems, considering that the symptoms are common to several diseases. The strong epidemiological relationship, however, helps the etiologic diagnosis.

Descriptors: Chagas Disease, Epidemiology; Signs and symptoms.

André Schmidt¹
Antonio Pazin-Filho¹
José Antônio Marin-Neto¹
Benedito Carlos Maciel¹

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Bandeirantes 3900 – Bairro Monte Alegre – Ribeirão Preto - SP
Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
CEP: 14048-900
aschmidt@fmrp.usp.br

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença enzoótica predominantemente da América Latina causada pelo *Trypanosoma cruzi*.¹ Sua fase aguda ocorre em quase a totalidade dos casos nesta região. A forma crônica, contudo, apresenta distribuição geográfica e manifestações clínicas distintas que serão exploradas neste artigo.

A fase crônica da doença de Chagas inicia-se cerca de 2 a 4 meses após a infecção aguda, quando o parasita praticamente desaparece da corrente sanguínea. Inicia-se então um período silente prolongado denominado forma indeterminada, no qual além da sorologia positiva não se encontram manifestações clínicas significantes. Tal forma pode persistir por toda a vida, mas em cerca de 30-50% dos casos evolui com manifestações clínicas predominantemente nos sistemas cardiovascular e digestório.

EPIDEMIOLOGIA

A forma crônica, por manifestar-se anos após a fase aguda e por conter elevada proporção de casos na forma indeterminada, apresenta algumas peculiaridades epidemiológicas. Em primeiro lugar, considerando que a transmissão vetorial e sua conseqüente fase aguda geralmente ocorrem na infância e em meio rural, dois aspectos são relevantes: o primeiro está no fato de que políticas de saúde pública implantadas anos atrás e que determinaram a interrupção da

transmissão vetorial em determinada região, não permitem concluir que aquele indivíduo, oriundo daquela região, não tenha sido exposto e contaminado; o segundo ponto a ser considerado são os movimentos migratórios internos decorrentes da industrialização e crescimento das cidades para onde inúmeros portadores assintomáticos se mudaram. Sendo assim, podemos considerar que a forma crônica da doença de Chagas encontra-se distribuída por todos os pontos de uma nação onde a transmissão vetorial ainda ocorra ou tenha ocorrido nos últimos 30 a 50 anos. É o caso da cidade de São Paulo, onde estima-se que vivam 300.000 indivíduos com a forma crônica da doença de Chagas.²

Na América Latina estimava-se em 2005 cerca de 7.7 milhões de portadores de doença de Chagas, com mais de 100 milhões de indivíduos em risco de adquirir a doença. Considerando-se que houve a erradicação ou diminuição da transmissão vetorial em diversos países (no Brasil a erradicação do principal vetor, o *Triatoma infestans*, foi reconhecida em 2006), no momento atual estima-se que o número de portadores tenha se reduzido ainda mais.

Paralelamente, por conta da ocorrência de intensos processos emigratórios operantes na América Latina, houve a movimentação de portadores da forma indeterminada para os diversos continentes habitáveis e que, com o passar do tempo e o aparecimento das manifestações clínicas em um percentual significativo destes, a forma crônica tem sido identificada em vários países do mundo e políticas públicas têm

sido propostas para lidar com o problema. As duas maiores correntes migratórias oriundas da América Latina foram em direção aos Estados Unidos da América e à Europa. Nos Estados Unidos da América, estima-se hoje que cerca de 300.000 chagásicos na sua forma crônica lá residam de forma permanente.³ Tal número, possivelmente crescente nos últimos anos por conta de novas correntes migratórias, fez com que políticas específicas para testes sorológicos em doadores de sangue e de órgãos sólidos tenham sido implantadas.^{4,5} Casos autóctones isolados foram descritos na região sudoeste.⁶ Outra importante corrente migratória ocorreu em direção à Europa, notadamente para a Espanha, com o estabelecimento de medidas mais restritivas à imigração nos Estados Unidos da América após os ataques terroristas de 2011. Neste país são estimados cerca de 67.000 portadores da forma crônica⁷ e da mesma forma que nos Estados Unidos da América, políticas públicas⁸ e estudos especializados estão sendo desenvolvidos para este grupo de indivíduos. Na Itália, em levantamento realizado na cidade de Bérghamo em uma amostra de 1305 latinos, sendo cerca de 50% bolivianos, a sorologia para doença de Chagas foi positiva em 17%.⁹ Há que ser ressaltado que, apesar da existência de triatomíneos e outros insetos nestes países mais meridionais, com potencial de transmissão vetorial, nunca foram descritos casos autóctones. Em Berlim, na Alemanha, inquérito sorológico realizado em imigrantes latinos obteve 5% de positividade na sorologia para doença de Chagas.¹⁰ Relatos de casos esporádicos têm sido publicados em outros países da Europa, mas com certeza há uma subnotificação pelo desconhecimento da doença e suas manifestações clínicas. Séries pequenas de casos em países asiáticos (no Japão estimam-se 7000 portadores da forma crônica)¹¹ e da Oceania têm sido reportados mais como curiosidade científica do que como um problema de saúde pública a ser caracterizado.^{12,13}

Não se pode deixar de considerar que mulheres em idade fértil, portadoras da doença de Chagas na forma crônica são potenciais transmissoras por via vertical ao feto, talvez a principal forma de transmissão em países com interrupção da transmissão vetorial¹⁴ e naqueles com elevados número de migrantes.

Recente metanálise conduzida na Europa reportou taxa de prevalência de 4,2% entre imigrantes da América Latina, com grande variação dependendo do país de origem (Bolívia e Paraguai foram os que apresentaram maiores taxas).¹⁵ Esse estudo ressalta as limitações de se conhecer a prevalência em imigrantes, por ser uma população com epidemiologia distinta do país de origem e pela escassez de estudos publicados. Ressalta-se que a transmissão é praticamente restrita por via vertical (mãe-feto) ou por transfusão de hemoderivados e que medidas para seu controle são variáveis, na dependência da origem do imigrante, principalmente se for imunodeprimido (concomitância com o HIV já foi demonstrada), e da notificação de casos.¹⁶⁻¹⁹

A conscientização dos profissionais de saúde de países desenvolvidos é, talvez, o maior problema a ser enfrentado. Como a doença é desconhecida pela maioria desses profissionais, esses raramente se lembram de pesquisá-la e muitas vezes, não dispõem de condições para realizar essa investigação.^{19,20} Algumas medidas para controle da transmissão vertical já são padronizadas em países como a Espanha.²¹ Com relação à doação de sangue, as recomendações são variáveis e embasadas em presunções.^{16,19,20} Um

fator adicional que deve ser melhor avaliado é a escassez relativa à provisão dos dois tripanossomicidas, o benznidazol e o nifurtimox nesses países.²²

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FORMA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

Forma indeterminada

A forma indeterminada é, por definição, assintomática. Após a fase aguda da infecção com a resolução progressiva de sintomas quando presentes, inicia-se um período de latência prolongada, onde o paciente não apresenta qualquer manifestação clínica ou alteração no exame físico e não apresenta alterações ao eletrocardiograma ou no exame radiológico torácico e digestório (esôfago e cólon). Apenas exames sorológicos ou o xenodiagnóstico indicam a presença da infecção pelo *T. cruzi*.

Forma crônica clássica

A forma crônica clássica da doença de Chagas apresenta manifestações clínicas secundárias ao acometimento do coração e do aparelho digestório, geralmente com envolvimento cardíaco isolado na maioria dos casos (75-80%), mas a forma mista com manifestações em ambos também ocorre. Em um paralelo com a epidemiologia, as formas digestivas são predominantes nas regiões ao sul da Amazônia.²³

Acometimento cardíaco

O acometimento cardíaco se estabelece mesmo no paciente assintomático, muitas vezes detectável ao exame físico pelo aparecimento de sopros cardíacos (insuficiência mitral e/ou tricúspidea) e desvio do *ictus* cardíaco, secundários à dilatação ventricular e/ou desdobramento de segunda bulha em foco pulmonar pela ocorrência de bloqueio de ramo direito, frequente nesta condição. Por conta da paucidade de sintomas, muitas vezes a primeira manifestação clínica é a morte súbita cardíaca ou um evento embólico sistêmico.

Insuficiência cardíaca

Trata-se de manifestação muito ominosa desta entidade por apresentar evolução clínica mais rápida que outras miocardiopatias dilatadas e o acometimento biventricular ser o usual. Aparece geralmente mais de 20 anos após a fase aguda. Sua instalação é progressiva, assim como os sinais e sintomas dela decorrentes. As manifestações clínicas podem ser predominantemente esquerdas, com dispneia aos esforços e fadiga, associadas a graus variáveis de congestão pulmonar, ou direita, na qual predominam os sinais de congestão periférica: turgência jugular, hepatomegalia dolorosa à palpação com pulsação hepática em casos onde a regurgitação tricúspide for significativa, edema de membros inferiores frio, mole e indolor associados geralmente a pulmões limpos. É comum a ocorrência de sinais clínicos representativos do acometimento biventricular.

Forma arritmogênica - Morte súbita cardíaca

Arritmias são frequentes e com manifestações clínicas variáveis associadas. Praticamente todo tipo de arritmias podem ocorrer nos portadores de doença de Chagas e as

manifestações clínicas muitas vezes não guardam relação com a gravidade do fenômeno arritmico. Por exemplo, não é infrequente pacientes com taquicardia ventricular sustentada chegarem às salas de emergência andando e referindo apenas uma “batedeira no peito”. A ocorrência de taquicardia ventricular não sustentada em registros eletrocardiográficos de 24 horas pode atingir 40% sem determinar qualquer manifestação clínica direta ou relevante.²⁴ Contudo, manifestações como síncope, palpitações, associadas ou não, a lipotimias, são relativamente comuns. Na maior parte dos indivíduos a ocorrência de extrassístoles ventriculares passa despercebida.

A ocorrência de bloqueios atrioventriculares avançados intermitentes com frequência determina síncope ou quadros de tonturas e lipotímia, mas alguns pacientes com quadros de bloqueio AV avançados podem cursar com o surgimento progressivo de quadro de insuficiência cardíaca por conta do baixo débito secundário à redução acentuada da frequência cardíaca, e a ocorrência de síncope.

Em suma, as manifestações sincopais podem decorrer tanto de fenômenos secundários a taqui ou bradiarritmias. Cabe ao médico proceder à investigação diagnóstica considerando ambas possibilidades.

A morte súbita cardíaca é fenômeno relativamente frequente (55 a 65%) nesta forma, podendo atingir 90% em algumas séries e mais frequente em homens e em um terço dos casos não havia relato de sintomas prévios ao evento.²⁵ Do ponto de vista clínico, pacientes com disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca são mais propensos ao evento. Taquiarritmias são mais frequentemente relacionadas ao óbito, mas também já foram descritos casos de bradiarritmias.

Fenômenos Embólicos – Acidente vascular cerebral

Uma grande série de autópsias (1345 casos) evidenciou elevada prevalência de trombos intracardíacos (27%), com distribuição uniforme em ambos ventrículos.²⁶ Ao avaliarem os casos com morte súbita cardíaca a prevalência foi um pouco menor (15%). Fenômenos tromboembólicos predominaram nos pulmões, rins e baço, mas o leito venoso foi responsável por mais eventos fatais que o arterial. Além disso, a ocorrência de embolia pulmonar é relativamente frequente, podendo ser sintomática ou não e ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência cardíaca. Os sinais clínicos podem sugerir uma descompensação aguda da insuficiência cardíaca e a possibilidade de embolia pulmonar deve ser sempre investigada. A presença de aneurisma de ponta já foi associada a uma maior incidência de fenômenos embólicos,²⁷ ainda que séries maiores sejam necessárias para uma resposta definitiva. Da mesma maneira, trombozes murais podem estar presentes em áreas acinéticas que não determinam qualquer manifestação sintomatológica e o evento embólico é a primeira, e por vezes, única e última manifestação da doença.

O acidente vascular cerebral (AVC) é hoje provavelmente a principal manifestação da propensão a fenômenos embólicos desta entidade nosológica. Estudo bem controlado evidenciou uma incidência de 0,56% ao ano de AVC cardioembólico e alguns fatores, tais como, presença de disfunção sistólica, alterações de repolarização no ECG, presença da aneurisma apical e idade acima de 48 anos foram marcadores prognósticos.²⁸ A presença de aneurisma apical aparenta ter relação

com a maior ocorrência de AVC,²⁷ ainda que séries maiores sejam necessárias para confirmar definitivamente esta relação.²⁹ Metanálise recente demonstrou que a doença de Chagas implica em risco dobrado para AVC.³⁰ Há ainda uma predominância deste evento em pacientes mais jovens.³¹ Em que pese o fato de outras etiologias apresentarem prevalência crescente, se considerarmos aspectos epidemiológicos que sugeriram a possibilidade de doença de Chagas, esta deve ser pesquisada e afastada.

Dor precordial

A ocorrência de precordialgia atípica é relativamente frequente em portadores de doença de Chagas podendo estar presente em até 15% dos portadores da forma crônica.³² Não costuma apresentar relação nítida com esforço físico ou estresse. Ocasionalmente pode ter apresentação indistinta da síndrome anginosa clássica. Seu provável mecanismo etiológico são alterações de microvasculatura.^{33,34} A ocorrência concomitante de doença arterial coronariana (DAC) deve ser sempre considerada já que não são mutuamente exclusivas e atualmente muitos pacientes cronicamente infectados pelo *T. cruzi* são também portadores de fatores de risco elevado para DAC.

Acometimento digestório

Todo o aparelho digestório pode apresentar-se alterado na forma crônica da doença de Chagas, ainda que o esôfago e cólon sejam os órgãos que determinem sintomatologia e repercussão clínica mais expressiva.

O esôfago apresenta-se alterado em cerca de 7% dos portadores da forma crônica, com distintas intensidades, nos estudos realizados na área endêmica.³⁵ Disfagia é o sintoma predominante que pode ou não se acentuar com o passar do tempo, progredindo de um sintoma leve ocasional apenas presente com alimentos sólidos e secos para quadros disfágicos persistentes até para líquidos quando há megasôfago avançado. Em casos com grande estase esofágica fenômenos regurgitativos podem ocorrer, geralmente no período noturno. Soluços, tosse irritativa e eructações são outras manifestações frequentemente detectadas.³⁶ A hipertrofia de glândulas salivares pode ocorrer por conta da grande necessidade de umidificar os alimentos a serem ingeridos.³⁷

No que tange ao acometimento do cólon, as manifestações clínicas ocorrem um pouco mais tardiamente que as esofágicas, e constipação progressiva é a manifestação mais usual. A maioria dos indivíduos não refere qualquer desconforto mesmo com constipação acima de uma semana, mas o relato de fecalitos é o usual. Muitos passam a utilizar laxantes leves e persistem sem confirmação diagnóstica por toda a vida. Mas também é oportuno considerar que diferentemente de outras etiologias de constipação intestinal, na doença de Chagas o megacólon não responde bem ao aumento de alimentos com resíduos abundantes. O fecaloma é a complicação mais usual, podendo determinar distensão abdominal e dor pela incapacidade de eliminar gases. O endurecimento das fezes pode acarretar ainda sangramentos retais por lesão da mucosa. Sintomas de obstrução intestinal e colite isquêmica podem surgir por conta de volvos ou torção do sigmoide dilatado.³⁸

O acometimento do estômago e intestino delgado pode determinar quadros diarréicos por desabsorção ou por colonização bacteriana secundária à estase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Longe de ser uma entidade restrita a mera curiosidade nosológica em países fora da América Latina, a doença de Chagas na sua forma crônica apresenta disseminação global crescente, secundária a fenômenos sociais migratórios entre o subcontinente latino-americano e diversos países. O conhecimento dos sinais e sintomas decorrentes das manifestações cardíacas e digestivas é necessário para que

a hipótese etiológica para os sintomas apresentados por paciente com epidemiologia positiva possa ser formulada e adequadamente manejada medica e socialmente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Marin-Neto JA, Rassi A, Carlos Maciel B, Vinicius Simões M, Schmidt A. Chagas' Heart Disease. In: *Evidence-Based Cardiology: Third Edition*; 2010, p 823-841.
2. Muñoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev*. 2012;17(1):45-64.
3. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):e52-4.
4. Galel SA, Kirchhoff LV. Risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection in California blood donors. *Transfusion*. 1996;36(3):227-31.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood donor screening for chagas disease--United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(7):141-3.
6. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, Roellig DM, Balsamo G, Diaz J, Wesson D. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):605-7.
7. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):22-7.
8. Piron M, Vergés M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymó RM, Hernández JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Sauleda S. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion*. 2008;48(9):1862-8.
9. Repetto EC, Zachariah R, Kumar A, Angheben A, Gobbi F, Anselmi M, et al. Neglect of a Neglected Disease in Italy: The Challenge of Access-to-Care for Chagas Disease in Bergamo Area. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004103.
10. Frank M, Hegenscheid B, Janitschke K, Weinke T. Prevalence and epidemiological significance of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. *Infection*. 1997;25(6):355-8.
11. Imai K, Maeda T, Sayama Y, Osa M, Mikita K, Kurane I, et al. Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: Case report and literature review. *Parasitol Int*. 2015;64(5):240-2.
12. Horio Y, Hokamura Y, Ono T, Tokuomi H, Saito Y, Kataoka K, et al. [An autopsy case of chronic Chagas' disease (author's transl)]. *Nihon Naika Gakkai. Zasshi*. 1979;68(10):1313-8.
13. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. *Trop Med & Int Health*. 2014;19(2):212-8.
14. Ostermayer AL, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. [The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008)]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44 Suppl 2:108-21.
15. Requena-Mendez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003540.
16. Llenas-Garcia J, Hernando A, Fiorante S, Maseda D, Matarranz M, Saito E, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1991-7.
17. Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty*. 2015;4:60.
18. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):14-21.
19. Benjamin RJ, Stramer SL, Leiby DA, Dodd RY, Fearon M, Castro E. *Trypanosoma cruzi* infection in North America and Spain: evidence in support of transfusion transmission. *Transfusion*. 2012;52(9):1913-21; quiz 1912.
20. Wendel S. Transfusion transmitted Chagas disease: is it really under control? *Acta tropica*. 2010;115(1-2):28-34.
21. Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A, Working Group For Developing The Catalanian Screening Programme For Congenital Transmission Of Chagas Disease The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. *Euro sSurveill*. 2011;16(38).
22. Navarro M, Norman FF, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Benzimidazole shortage makes chagas disease a neglected tropical disease in developed countries: data from Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(3):489-90.
23. Marin-Neto JA, Rassi A, de Sousa AS, Dias JCP. Chagas Disease: A Neglected Disease. In: Andrade J, Pinto F, Arnett D, eds. *Prevention of Cardiovascular Diseases: From current evidence to clinical practice*. Cham: Springer International Publishing. 2015, p 159-182.
24. Rassi Junior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Junior L, Rassi A. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):377-87.
25. Rassi A, Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
26. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):147-51.
27. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(7):761-7.
28. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.
29. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7.
30. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(12):931-8.
31. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-70.
32. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):780-4.
33. Marin-Neto JA, Simoes MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):826-34.
34. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(5):536-41.
35. Castro C, de Rezende JM, Camargo M, Prata A, Macêdo V. [Prevalence of Chagas esophagopathy in the municipality of Mambai, Goiás-Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1987;20(1):13-7.
36. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am j Gastroenterol*. 1998;93(6):884-9.
37. Rassi A, Jr., Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):275-91.
38. Castro C, Hernandez EB, Rezende J, Prata A. Occurrence of dolichocolon without megacolon in chronic Chagas disease patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):353-6.