

Diagnóstico das manifestações digestivas da Doença de Chagas

Joffre Rezende

Prof. Adjunto-Doutor. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil. Serviço de Gastroenterologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Brasil

Correspondencia:

Dr. Joffre Rezende Filho
Avenida B #435, Setor Oeste. Goiânia, Goiás
74110-030 Brasil
E-mail: joffrerf@terra.com.br

Resumen

La enfermedad de Chagas (EC) es una infección endémica de América Latina, producida por el *T. cruzi*. Las actuales corrientes migratorias posibilitan la presencia de personas infectadas en Europa, que generan interés por esta patología y aumentan el riesgo de la transmisión del parásito a través de productos sanguíneos en estas zonas no endémicas. Las principales manifestaciones digestivas de la EC son el megaesófago y el megacolon. El principal mecanismo patogénico del compromiso digestivo es la denervación del plexo mientérico. Puede haber afectación de otros segmentos del aparato digestivo como el estómago o el intestino delgado. Las manifestaciones clínicas más relevantes son la disfagia y el estreñimiento. El diagnóstico de las megalias chagásicas se basa en el estudio radiológico y en la serología para la EC. En los casos sin dilatación, la manometría puede ser útil para el diagnóstico. El tratamiento de la esofagopatía chagásica se basa en la dilatación o la cirugía. El tratamiento del megacolon es quirúrgico.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Acalasia. Megaesófago. Megacolon. Sistema nervioso entérico.

Resumo

A doença de Chagas (DC) é uma doença provocada pela infecção pelo *T. cruzi*. Constitui-se em endemia nos países da América Latina. A imigração de chagásicos para a Europa tem gerado risco de transmissão da doença por hemotransfusão e aumentado o interesse pelo reconhecimento da doença nesta região. As manifestações digestivas principais da DC são o megaesófago e o megacólon. O mecanismo patogênico principal do comprometimento digestivo é a destruição dos neurônios do sistema nervoso entérico. Pode haver comprometimento de outros segmentos do tubo digestivo como o estômago e o intestino delgado. As manifestações clínicas mais relevantes são a disfagia e a constipação intestinal. O diagnóstico dos megas chagásicos se baseia no estudo radiológico contrastado e na positividade de reações sorológicas para a DC. Nos casos sem dilatação, a manometria pode ser útil no diagnóstico. O tratamento da esofagopatía chagásica é realizado por dilatação ou cirurgia. O tratamento do megacólon é cirúrgico.

Palavra-chave: Doença de Chagas. Acalasia. Megaesófago. Megacólon. Sistema nervoso entérico.

Summary

Chagas' disease (CD) is the infection caused by *Trypanosoma cruzi*. It is endemic in Latin American Countries. The immigration of individuals infected to other countries in Europe represents greater risk of transmission by blood transfusion and generate greater interest in the clinical diagnosis of CD. Megaesophagus and megacolon are the main digestive manifestations of CD. Therefore, dysphagia and constipation are the main clinical expression of the disease. Destruction of myoenteric neurons is the main pathogenic mechanism of digestive involvement. The diagnosis of chagasic megaesophagus and megacolon are based upon clinical history, radiological examination and positive serological reactions for CD. In cases without obvious esophageal dilation, manometry can be useful for the diagnosis. Treatment of chagasic esophagopathy is done by esophageal dilation or surgery, and surgical treatment is indicated in cases with megacolon.

Key-words: Chagas disease. Achalasia. Megacolon. Megaesophagus. Enteric nervous system.

Introdução

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma doença causada pela infecção com o protozoário *Trypanosoma cruzi*¹. A principal via de transmissão do parasita para o ser humano é vetorial, através de insetos hematófagos - triatomíneos. Pode ocorrer ainda transmissão oral por ingestão de alimento contaminado, por via congênita e por transfusão sanguínea. Constitui-se em uma endemia que se estende do Norte do México à Argentina. Estima-se que haja 18 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina, segundo dados mais recentes². A imigração de pessoas infectadas oriundas da América Latina para a Europa, tem gerado preocupação com o risco de transmissão por transfusão sanguínea e estimulado um maior interesse no reconhecimento da doença^{3,4}.

A doença de Chagas apresenta duas fases distintas, conforme ilustrada no quadro 1. A primeira, que ocorre logo após a infecção, caracteriza-se por parasitismos tissular e sanguíneo elevados, é denominada fase aguda da doença. Após esta fase inicial, com o surgimento da resposta imune adquirida, resultando em menor parasitemia, sobrevém a fase crônica.

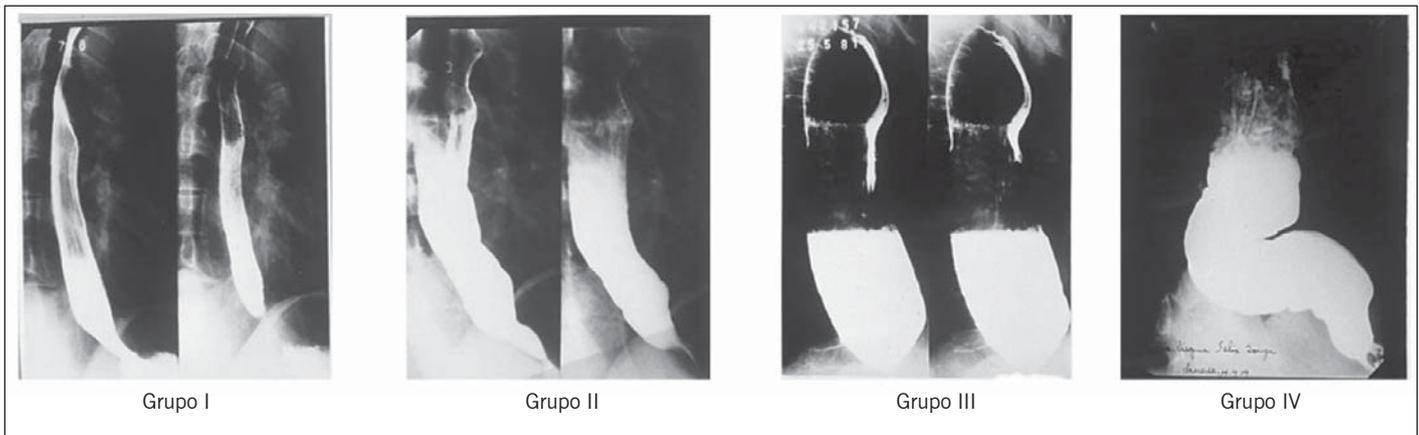


Figura 1. Classificação radiológica da esofagopatia chagásica conforme a classificação de Rezende et al, 1960. Grupo I - não há dilatação, com retardo do esvaziamento; Grupo II - dilatação discreta, hipertonia do esôfago inferior, atividade motora incoordenada; Grupo III - acentuada dilatação, hipotonia, grande retenção do contraste; Grupo IV - grande dilatação e alongamento, esôfago dobra-se sobre o diafragma - dolicomegasôfago

A fase crônica apresenta evolução e morbidade variáveis. Alguns pacientes podem evoluir por longos anos sem apresentar manifestações clínicas, caracterizando a forma indeterminada da doença. Em aproximadamente 30% dos casos, há evolução para a forma cardíaca da DC, com surgimento de sinais clínicos e eletrocardiográficos da cardiopatia chagásica.

Cerca de 7 a 11 % dos pacientes chagásicos, no Brasil Central, evoluem para a forma digestiva da doença, que se expressa, sobretudo, pela ocorrência da esofagopatia e colopatia chagásicas, que se caracterizam pela formação de megasôfago e megacolon respectivamente⁵. A prevalência da forma digestiva varia com a região geográfica, sendo mais freqüente na parte Central do Brasil e muito rara nos países acima do Equador⁶. Nesta revisão são apresentadas as principais manifestações digestivas da doença de Chagas, sua caracterização clínica e estratégias de diagnóstico e manejo.

Manifestações digestivas da doença de Chagas

Etiopatogenia

As alterações que ocorrem no trato digestivo como resultado da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* são devidas à destruição dos neurônios do sistema nervoso entérico. Esta desnervação foi comprovada experimentalmente em animais infectados com o parasita. A magnitude da desnervação é variável de caso a caso, além de haver variação topográfica das lesões ao longo do tubo digestivo⁷.

Os mecanismos responsáveis por esta destruição neuronal não se encontram totalmente esclarecidos, mas reconhece-se a participação de fenômenos imunoinflamatórios no desecameamento da enteroganglionite e na manutenção do processo inflamatório. Dentre as hipóteses aventadas incluem-se:

1. Determinantes antigênicos comuns entre o parasita e os neurônios entéricos
2. Adsorção de determinantes antigênicos em membrana dos neurônios⁸.
3. Liberação de óxido nítrico por células inflamatórias nas vizinhanças do gânglio mioentérico⁹.

Embora seja muito difícil de reconhecer o parasitismo tissular na fase crônica, demonstrou-se, por meio de PCR, que continua haver a presença de DNA do *Trypanosoma cruzi* em tecido muscular da parede esofágica e colônica em pacientes com esofagopatia e colopatia chagásicas. Ademais, há correlação entre a presença do parasita e os focos inflamatórios intra-murais nestes casos¹⁰.

A destruição neuronal do plexo mioentérico ocasiona alterações nas funções motora, secretora e absorviva do trato digestivo que caracterizam as manifestações digestivas da Doença de Chagas. As diversas manifestações clínicas digestivas da DC e como diagnosticá-las, considerando o órgão afetado, serão apresentados a seguir.

Esofagopatia chagásica

A esofagopatia chagásica se assemelha à acalásia idiopática, sendo talvez a única etiologia devidamente conhecida de acalásia. Em consequência da desnervação intra-mural esofagiana, surgem alterações do peristaltismo do corpo esofágico e do comportamento do esfíncter esofágico inferior. Nos casos com acentuado comprometimento, verifica-se a perda total do peristaltismo - aperistalse, e ausência de relaxamento do esfíncter esofágico inferior em resposta as deglutições - acalásia. Alterações menos significativas do peristaltismo e relaxamentos parciais do esfíncter ocorrem variavelmente em casos com menor comprometimento¹¹.

Em consequência dos distúrbios motores, estabelecem-se alterações na musculatura esofágica, inicialmente hipertrofia, e posteriormente, dilatação esofágica progressiva, caracterizando a forma ectásica da esofagopatia chagásica, comumente conhecida como megasôfago chagásico^{5,6}.

Quadro clínico

Os principais sintomas encontrados na esofagopatia chagásica são a disfagia, regurgitação, dor esofágica, pirose, singulto, tosse, constipação intestinal, sialose, hipertrofia das glândulas salivares e desnutrição¹². Pode haver outros sintomas decorrentes de megacolon ou cardiopatia chagásica associadas.

Disfagia

A disfagia é o sintoma mais constante no megasôfago. Na maioria das vezes, instala-se de modo insidioso, manifestando-se inicialmente,

quando ingere apressadamente determinados alimentos. Posteriormente, se torna mais freqüente. Os pacientes relatam várias manobras que utilizam para facilitar a ingestão dos alimentos, dentre estas: mastigam vagarosamente; ingerem goles de água a cada porção de alimento ingerido; assumem posição de hiperextensão do tórax. A disfagia apresenta nítida influência de fatores psíquicos, sendo agravada pela ansiedade e as emoções.

Regurgitação

A regurgitação manifesta-se ocasionalmente, sendo constituída de líquido com escassos resíduos alimentares. A regurgitação pode ser ativa, em posição ortostática, geralmente durante ou após as refeições, com contração voluntária da musculatura abdominal. Pode ainda haver regurgitação passiva, em posição supina, quase sempre à noite, durante o sono. Nesta última, pode associar-se a broncopneumonia aspirativa. É mais freqüente nos casos avançados, com dolicoesôfago.

Dor esofágica

Episódios de dor torácica, retroesternal, com irradiação para mandíbula e região cervical, ou com simultânea irradiação para a face dorsal do tórax, de início súbito, de forte intensidade, independente da deglutição. Os pacientes relatam que melhoram desta dor com a ingestão de líquidos. Em alguns casos, a dor esofágica pode inclusive preceder a instalação da disfagia. Pode haver ainda relato de odinofagia.

Desnutrição

O emagrecimento em casos de megaesôfago é lento e progressivo. Nos casos avançados, quando se instala a regurgitação, pode haver evolução para desnutrição evidente, com instalação de caquexia.

Diagnóstico da esofagopatia chagásica

Diante de história clínica compatível, como descrita acima, o diagnóstico da esofagopatia chagásica se confirma por meio de estudo radiológico do esôfago e de reações sorológicas para a Doença de Chagas. Nos casos sem dilatação, pode-se ainda empregar a manometria esofágica para avaliar o peristaltismo. Na avaliação rotineira de casos com esofagopatia chagásica deve-se, também, realizar a endoscopia digestiva alta para avaliação do estado da mucosa e exclusão de outros diagnósticos.

Exame radiológico

O estudo radiológico do esôfago é o método mais importante no diagnóstico da esofagopatia chagásica. Deve ser realizado sob fluoroscopia para avaliação da motilidade do esôfago e seu esvaziamento. Nos casos mais avançados em que há grande dilatação e retenção esofágica, deve-se realizar lavagem prévia do esôfago por sifonagem com sonda calibrosa. Em nosso meio, indica-se o exame com o paciente em pé, em posição oblíqua anterior direita. A quantidade de bário a ser deglutida deve ser o suficiente para haver passagem do conteúdo para o estômago. Neste momento, devem ser observados vários aspectos morfofuncionais: a forma do esôfago, seu diâmetro, o contorno de suas paredes e a sua atividade motora. Deve-se documentar a retenção da coluna baritada e a altura que ela se detém, pois permite avaliar a resistência oferecida pelo esfíncter inferior. A última radiografia deve ser realizada um minuto após o término da passagem do conteúdo para o estômago.

As alterações radiológicas encontradas na esofagopatia chagásica variam quanto ao diâmetro do esôfago, a contratilidade, o esvaziamento e a intensidade da retenção do meio de contraste. A variabilidade decorre não reflete apenas o tempo de evolução da doença, sendo possível encontrar casos com disfagia de longa duração com diâmetro esofágico próximo do normal, enquanto que há casos de pacientes jovens, com história clínica recente, com grande dilatação esofágica, atonia e retenção de contraste. É possível que a evolução da esofagopatia dependa mais da intensidade da desnervação intrínseca ocorrida.

As diferentes alterações radiológicas da esofagopatia chagásica foram sistematizadas em uma classificação em quatro grupos¹³, que refletem a evolução da esofagopatia, como ilustrado na Figura 1. Os quatro grupos podem ser assim descritos:

- Grupo I. Diâmetro normal, com retardo do esvaziamento. O contraste forma uma pequena coluna residual, cuja extremidade superior forma uma superfície plana, perpendicular às paredes do esôfago. Acima da coluna, o esôfago permanece aberto, tomando uma forma cilíndrica.
- Grupo II. Moderada dilatação esofágica, apreciável retenção de contraste, formando uma coluna residual com altura variável. Há atividade motora incoordenada e por vezes, hipertonia do esôfago inferior.
- Grupo III. Grande aumento do calibre, grande retenção do contraste, hipotônico, pouca atividade contrátil.
- Grupo IV. O esôfago se apresenta com grande volume, se alonga e se dobra no diafragma - dolicoesôfago.

Sorologia para tripanossomíase

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás o índice de reações sorológicas positivas para DC em pacientes com megaesôfago situa-se acima de 90%. Atualmente são realizadas três a quatro diferentes reações sorológicas: imunofluorescência indireta, aglutinação direta, hemaglutinação indireta e ELISA, o que aumenta a sensibilidade. Em casos de megaesôfago, associados a megacolon, o índice de reação sorológica positiva chega a 98,6%¹⁴.

Manometria esofágica

O estudo manométrico permite o diagnóstico definitivo da esofagopatia por desnervação. Na esofagopatia chagásica, o estudo manométrico demonstra aperistalse total e acalásia nos casos de megaesôfago. Nos casos incipientes é possível haver uma variedade de anormalidades motoras, tais como: aperistalse intermitente, aperistalse segmentar e relaxamentos parciais do esfíncter esofágico inferior. As alterações do peristaltismo e do comportamento do esfíncter esofágico inferior podem ocorrer isoladamente¹¹.

Endoscopia digestiva alta

Embora não seja necessária na confirmação diagnóstica, a avaliação endoscópica deve sempre ser realizada em todo paciente com esofagopatia chagásica, com os seguintes objetivos: avaliação do estado da mucosa; detecção de afecções associadas; diagnóstico diferencial com outras afecções do esôfago terminal e junção esofagogastrica que provocam retenção esofágica do meio de contraste, especialmente neoplasias. Eventualmente, a endoscopia digestiva é empregada para retirada de corpo estranho, habitualmente, bolo de carne impactado no esôfago terminal. Os achados endoscópicos em casos de megaesôfago que devem ser observados são: alterações no diâmetro do esôfago; atividade motora incoordenada; mucosa nacarada e redundante; avaliação da resistência na transposição da cárdia.

Tratamento da esofagopatia chagásica

O tratamento da esofagopatia chagásica visa a diminuir a resistência da cárdia à passagem de alimentos. Isto é conseguido por meio de vários métodos, tais como: tratamento clínico com nitratos (Rezende Filho *et al*, 1990), injeção de toxina botulínica, dilatação forçada da cárdia ou cirurgia. O método de escolha depende do estágio evolutivo da doença. No grupo I, recomendam-se medidas higieno-dietéticas ou dilatação; nos grupos II e III, o tratamento de escolha é a cardiomiectomia associada a procedimento anti-refluxo por via laparoscópica, e como segunda opção a dilatação; no grupo IV - cirurgia de Serra - Dória ou a esofagectomia com gastroplastia⁶.

Colopatia chagásica

A colopatia chagásica representa a segunda manifestação digestiva mais importante na Doença de Chagas. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de

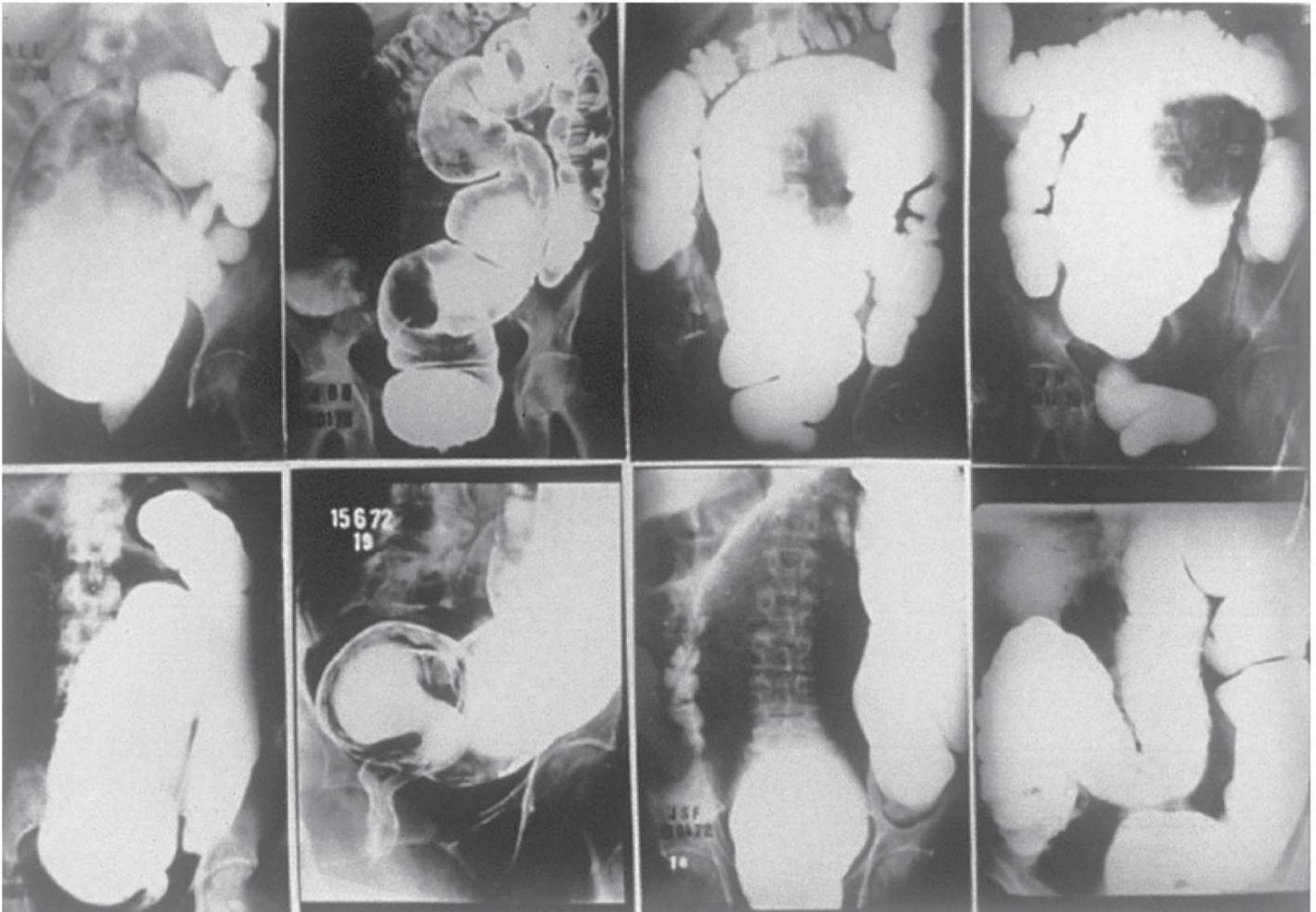


Figura 2. Aspectos radiológicos do megacolon chagásico ao enema opaco. (Rezende & Moreira, 2004)

megacólon. A associação de megaesôfago e megacólon no mesmo paciente é freqüente⁶. Há diferença de prevalência da colopatia chagásica entre diversas regiões da América Latina, sendo mais freqüente na região Central do Brasil, chegando a 6% da população chagásica⁶.

Ocorrem alterações motoras, como perda da coordenação motora colorretal e acalásia do esfíncter interno do ânus. Caracteristicamente, há perda de neurônios mioentéricos⁷. Recentemente, demonstrou-se diminuição da densidade da rede de células intersticiais de Cajal, que pode contribuir para a fisiopatologia das alterações motoras na colopatia chagásica¹⁵.

Quadro clínico

A constipação intestinal é o sintoma mais característico da colopatia chagásica. É de instalação lenta e progressiva. No início, o hábito intestinal é mantido com uso de laxantes. Progressivamente, há pouca ou nenhuma resposta aos laxantes. Alguns pacientes passam a só evacuar com uso de lavagens intestinais. O período sem evacuação se torna mais prolongado, chegando há semanas ou meses. Há casos extremos relatados de até cinco

meses sem evacuar. Pode se associar à presença de disquesia, com relato de extremo esforço para evacuação. Esta situação se torna mais evidente e grave em presença de fecaloma. Por outro lado, em alguns casos de megacólon, a constipação intestinal pode estar ausente¹⁴.

O meteorismo é outro sintoma freqüente no megacólon chagásico. Queixam-se de gases, plenitude e distensão abdominais, sobretudo no colon sigmóide dilatado. Há hipertimpanismo localizado ou generalizado. Pode haver ainda relato de dor abdominal intermitente.

Ao exame físico percebe-se abdome aumentado de volume, geralmente assimétrico, com predominância da alça sigmóide, que às vezes encontra-se deslocada para a direita. À percussão, nota-se hipertimpanismo em sigmóide ou em hipocôndrio esquerdo, podendo ser generalizado. Pode-se palpar a alça dilatada ou se perceber a presença de fecaloma (Sinal de Gersuny). Contrações colônicas podem ser visualizadas durante a palpação do fecaloma.

As principais complicações do megacólon chagásico são o fecaloma, a impactação fecal e o volvo do sigmóide.

Diagnóstico da colopatia chagásica

Em paciente procedente de zona endêmica de Doença de Chagas, diante de quadro clínico de constipação intestinal ou mesmo de meteorismo, confirma-se o diagnóstico de megacólon chagásico por meio das reações sorológicas positivas para DC e pelo enema opaco. Se houver disfagia ou sinais de cardiopatia associadas, a hipótese clínica de megacólon chagásico se torna ainda mais provável. O exame físico demonstrando as alterações descritas acima auxilia o diagnóstico.

Exame radiológico

Deve-se realizar a radiografia simples de abdômen seguida do enema opaco. A radiografia simples poderá evidenciar a presença de fecaloma, com aspecto radiológico característico de imagem em miolo de pão.

A seguir, procede-se o enema opaco, que é o método mais indicado para o diagnóstico. Para a sua realização, em pacientes chagásicos com suspeita clínica de megacólon, não há necessidade de intensa limpeza mecânica do colon, já que pretende-se verificar, sobretudo, a presença ou não de dilatação e alongamento dos cólons. Há variabilidade de alterações morfológicas no megacólon chagásico, porém, não há no megacolon, uma classificação radiológica como no megaesôfago. Evidencia-se a presença de dolico cólon, megacolon, ou dolicomegacólon (Figura 2).

Em nosso meio, foi proposta uma técnica simples para a investigação radiológica do megacolon chagásico, com padronização de vários aspectos^{6,16}. Não há necessidade de limpeza mecânica prévia ou de duplo contraste. Emprega-se 300 ml de suspensão de sulfato de bário diluído em 1200 ml de água, colocados em um irrigador, que se coloca em um altura de 1 m da mesa de Raios X. O líquido é introduzido no reto apenas pela gravidade. O paciente é colocado em decúbito lateral direito por 5 min. Após este período, são realizadas uma radiografia (30x40) em decúbito dorsal, outra em decúbito ventral e uma adicional (20x30) em decúbito lateral direito para avaliação do reto^{6,16}.

Nos casos com volvo do sigmóide, a realização de radiografias simples do abdômen ou de enema com contraste não baritado podem evidenciar imagens características como: dilatação acentuada do sigmóide com reto vazio na radiografia simples; presença de interrupção abrupta do meio de contraste, com formação de imagem em "bico-de-passáro"⁶.

Eletromanometria anorretal na colopatia chagásica

Em pacientes com sorologia positiva para DC, com quadro clínico de constipação intestinal e aspecto radiológico não esclarecedor, a eletromanometria anorretal poderá auxiliar no diagnóstico da colopatia chagásica. Nestes pacientes pode se encontrar alteração no reflexo inibitório reto-anal, em que há falta de relaxamento do esfíncter interno do ânus em resposta à distensão retal, caracterizando a acalásia do esfíncter interno do ânus¹⁶.

Tratamento

O tratamento do megacolon chagásico se baseia em medidas clínicas e cirúrgicas. Inicialmente empregam-se medidas laxativas habituais. Alguns pacientes se mantêm compensados com uso de laxativos e dieta adequada. A dieta deve conter grande quantidade de líquido e celulose. O uso excessivo de fibras não-digeríveis pode, contrariamente ao que se pretende, facilitar a formação de fecalomas. Os laxativos osmóticos e lubrificantes são preferíveis. A aplicação de enemas ou lavagens intestinais pode se fazer necessário. Na falha destas medidas, que ocorre frequentemente, está indicado o tratamento cirúrgico.

O tratamento cirúrgico do megacolon chagásico sintomático é realizado, em nosso meio, empregando operações de abaixamento do colon - cirurgia de Duhamel-Haddad. Outras operações também tido sido empregadas como a retosigmoidectomia anterior⁶.

O tratamento do volvo do sigmóide vai depender do quadro clínico. Pode ser inicialmente por tentativa de distorção com sigmoidoscopia e intubação descompressiva ou por tratamento cirúrgico. Nos casos com necrose de alça é mandatório a ressecção do segmento necrosado e a realização da cirurgia de Hartman⁶.

Comprometimento de outros órgãos do tubo digestivo

Muito embora as manifestações clínicas decorrentes do comprometimento do esôfago e colon sejam as mais relevantes, há também alterações de função motora em outros órgãos do tubo digestivo: estômago e intestino delgado.

Gastropatia chagásica

A gastropatia chagásica raramente ocorre isoladamente, mas na maior parte das vezes, está associada a megaesôfago e megacolon. Várias alterações da função motora e secretora gástrica tem sido demonstradas em pacientes chagásicos: alterações da acomodação à distensão do fundo gástrico; distúrbios do esvaziamento gástrico, com esvaziamento inicial de líquidos acelerado e retardo do esvaziamento de sólidos¹⁷; alterações da atividade mioelétrica gástrica¹⁸; hipocloridria gástrica¹⁷.

Enteropatia chagásica

Dilatação de bulbo duodenal (megabulbo), do jejuno (megajejuno) e do íleo (me-gaíleo) são encontradas em menor frequência. A dilatação de todo o intestino delgado é muito rara⁶. Alterações do complexo motor interdigestivo, com diminuição da velocidade de propagação da fase III já foi demonstrada. Em consequência dos distúrbios motores, pode ocorrer alterações no tempo de trânsito intestinal e surgimento de síndrome do super-crescimento bacteriano. Pode haver quadro clínico sugestivo de síndrome de pseudoobstrução intestinal¹⁹.

Referências bibliográficas

1. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;1:159-218.
2. WHO: *Control of Chagas disease*. 2nd ed. WHO: Geneva, 2002. (Technical Report Series 905.).
3. Florian Sanz F, Gomez Navarro C, Castrillo Garcia N, Pedrote Martinez A, Lage Galle E. Chagasic cardiomyopathy in Spain: a diagnosis to bear in mind. *An Med Interna* 2005; 22(11):538-40.
4. Reesink HW. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfus Clin Biol* 2005;12(1):1-4.
5. Rezende JM. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina* 1959;5: 193-227.
6. Rezende J.M., Moreira H. Forma Digestiva da Doença de Chagas. En: Brener Z, Andrade Z, Barral-Neto M. (eds). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2a ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2000.
7. Köberle F: Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1968;6:63-116.
8. Ribeiro dos Santos R, Hudson L: *Trypanosoma cruzi*: immunological consequences of parasite modification of host cells. *Clin Exp Immunol* 1980;40:36-41.
9. Arantes RM, Marche HH, Bahia MT, Cunha FQ, Rossi MA, Silva JS. Interferon-gamma-induced nitric oxide causes intrinsic intestinal denervation in *Trypanosoma cruzi*-infected mice. *Am J Pathol* 2004;164(4):1361.
10. Lages-Silva E, Crema E, Ramirez LE, Macedo AM, Pena SD, Chiari E. Relationship between *Trypanosoma cruzi* and human chagasic megaesophagus: blood and tissue parasitism. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(5):435-41

11. Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90(7):1119-24.
12. Vaz MGM, Rezende JM, Ximenes CA, Luquetti AO. Correlação entre a sintomatologia e a evolução do megaesôfago. *Rev. Goiana Med* 1996;41:1-15.
13. Rezende JM, Lauer K, Oliveira A. Aspectos clínicos e radiológicos na aperistalsis do esôfago. *Rev Bras Gastroenterol* 1960;12:247-262.
14. Rezende JM, Luquetti AO. Chagasic megavisceras. En: Pan American Health Organization (ed) Chagas' disease and the Nervous System. PAHO/WHO Scientific Publication 1994;547:149-71.
15. Geraldino RS, Ferreira AJ, Lima MA, Cabrine-Santos M, Lages-Silva E, Ramirez LE. Interstitial cells of Cajal in patients with chagasic megacolon originating from a region of old endemicity. *Pathophysiology* 2006;13(2):71-4
16. Rezende Filho J, Moreira Jr H, Rezende JM. B. Métodos Radiológico e Manométrico para o Diagnóstico da Esofagopatia e da Colopatia Chagásicas. En: Coura JR (ed). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005.
17. Oliveira RB, Troncon LEA, Dantas RO, Meneghelli UG: Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:884-9.
18. Rezende Filho J, Rezende JM, Cunha-Melo JR. Electrogastrography in patients with Chagas Disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50(10):1882-8.
19. Meneguelli U. Enteropatia chagásica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004;37(3):252-60.