

Neuroinfecção humana por *Trypanosoma cruzi*

Human Neuroinfection by Trypanosoma cruzi

Rodrigo Siqueira-Batista¹, Andréia Patrícia Gomes², Diana Toledo-Montevede³, Glaciele Moraes-Martins³, Marília Majeski-Colombo³, Jorge Cardoso Messeder⁴, Vanderson Esperidião Antonio⁵

RESUMO

A moléstia de Chagas permanece como uma das mais importantes doenças parasitárias no mundo. O amplo espectro clínico da moléstia inclui o envolvimento do sistema nervoso, o qual culmina, freqüentemente, no surgimento de distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos, os quais devem motivar a suspeita de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, permitindo o correto encaminhamento da investigação diagnóstica e da abordagem terapêutica. Com base nestas premissas, o objetivo do presente artigo é apresentar discussões atualizadas sobre os principais aspectos clínicos e patológicos do acometimento do sistema nervoso pela moléstia de Chagas.

Unitermos: *Trypanosoma cruzi*. Sistema Nervoso Autônomo. Doença de Chagas.

Citação: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Toledo-Montevede D, Moraes-Martins G, Majeski-Colombo M, Messeder JC, Antonio VE. Neuroinfecção humana por *Trypanosoma cruzi*.

SUMMARY

Chagas disease is one of the most important parasitosis in the world. The broad clinical spectrum of the disease includes the involvement of the central nervous system frequently culminating in the appearance of neurological and/or psychiatric disturbances, which should motivate the suspects of infection by *Trypanosoma cruzi*, allowing the institution of prompt diagnostic investigation and adequate therapeutics. Based on these premises, it is the aim of this article to proceed with an updating on the main aspects of the attack of central nervous system by Chagas disease.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*. Autonomic Nervous System. Chagas Disease.

Citation: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Toledo-Montevede D, Moraes-Martins G, Majeski-Colombo M, Messeder JC, Antonio VE. Human Neuroinfection by *Trypanosoma cruzi*.

Trabalho realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) e no Centro Federal de Educação Tecnológica de Química de Nilópolis (CEFET Química/RJ).

1. Doutor em Ciências, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Professor Titular de Clínica Médica, Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Professor Adjunto de História e Filosofia da Ciência, Centro Federal de Educação Tecnológica de Química de Nilópolis (CEFET Química/RJ).
2. Doutoranda em Ciências, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Professora Titular de Clínica Médica, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).
3. Diplomanda em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos.
4. Doutor em Ciências (Química Orgânica), Instituto Militar de Engenharia. Professor Adjunto de Ensino de Química, Centro Federal de Educação Tecnológica de Química de Nilópolis (CEFET Química/RJ).
5. Mestre em Ciências Morfológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Regente da Disciplina de Neuroanatomia, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Professor Adjunto das Disciplinas de Anatomia Humana e Fisiologia, UNIFESO. Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia Humana, UNIFESO.

Endereço para correspondência

Rodrigo Siqueira-Batista
Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)
Disciplina de Clínica Médica
Av. Alberto Torres 111
25964-000 Teresópolis, RJ
E-mail: rsiqueirabatista@terra.com.br

Recebido em: 09/04/07
Revisado em: 10/04/07 a 25/07/07
Aceito em: 26/07/07
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1909 por Carlos Chagas, a tripanossomíase americana ou moléstia de Chagas, enfermidade causada pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário pertencente à classe *Mastigophora*, ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae*, é uma antroponose de alta prevalência e de significativa morbidade na América Latina, sendo considerada uma das doenças infecto-parasitárias de maior impacto final no continente^{1,2}, atingindo cerca de seis milhões de pessoas³⁻⁵. No Brasil, acomete cerca de 36% do território nacional, envolvendo mais de 2.450 municípios que se estendem desde o Maranhão ao Rio Grande do Sul, estimando-se a existência de dois a três milhões de infectados, dos quais aproximadamente 60% estariam vivendo em áreas urbanas⁴.

A história natural do mal de Chagas é, habitualmente, bastante prolongada, sendo possível distinguir dois momentos evolutivos com díspares características: a fase aguda e a fase crônica². Em ambas observam-se, dentre outras alterações, acometimento do sistema nervoso⁶⁻⁹.

A fase aguda é caracterizada por elevada parasitemia e proliferação do protista em vários tipos celulares, especialmente células musculares⁸, sendo geralmente assintomática; entretanto, podem ocorrer em aproximadamente 35% dos pacientes, manifestações como febre (acima de 39°C), mialgias, mal-estar, anorexia e cefaléia⁷. No exame físico, costuma ser evidenciada linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e, em alguns enfermos, sinais de porta de entrada, como os complexos cutâneo-ganglionar e oftalmo-ganglionar⁹. As manifestações mais graves são as miocardites e a meningoencefalite, esta última representando o acometimento neurológico típico desta etapa.

Na fase crônica, as manifestações mais significativas são a cardiopatia chagásica crônica (CCC) e os megas (esofagopatia chagásica crônica e colopatia chagásica crônica), esses últimos relacionados à desnervação autonômica¹⁰. O acometimento do sistema cardiovascular (SCV) favorece o desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos, os quais podem levar ao surgimento de quadros de infarto cerebral, podendo deixar seqüelas deficitárias ou até mesmo levar o paciente ao óbito¹¹. Ademais, nesta etapa, vêm sendo descritas, cada vez mais amiúde, alterações neuropsicológicas nos enfermos⁴. Verifica-se, portanto, um envolvimento do SNC, tanto na fase aguda, quanto na fase crônica.

Além dos distúrbios neurológicos das fases aguda e crônica citados acima, pode ser menciona-

do, no caso de pacientes imunodeprimidos, especialmente nos enfermos co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o acometimento do sistema nervoso central (SNC), de grande gravidade e importância^{12,13}.

Por ser a moléstia de Chagas uma condição caracterizada por complexa interação parasita-hospedeiro, marcada, por vezes, pelo expressivo envolvimento do SNC, o presente artigo versará sobre as principais discussões em relação ao acometimento do sistema nervoso na infecção pelo *T. cruzi* (Quadro 1).

Fase aguda

As alterações do sistema nervoso na moléstia de Chagas se iniciam na fase aguda, cabendo destaque a dois processos patológicos fundamentais: (1) a desnervação autonômica, que levará a marcantes repercussões na fase crônica da enfermidade, como será discutido adiante e (2) a penetração no SNC, clinicamente manifesta como meningoencefalite chagásica aguda.

Meningoencefalite

Desde 1953, reconhece-se o *T. cruzi* no SNC, na fase aguda¹⁴. O protozoário pode ser encontrado, com frequência, no liquor de pacientes nesta etapa, ainda que nem todos os enfermos apresentem alterações neurológicas. A meningoencefalite aguda surge, geralmente, por volta da segunda e terceira semanas de evolução da doença¹⁵, concorrendo para o aumento da letalidade desta fase¹⁶. Esta manifestação atinge, principalmente, lactentes e imunodeprimidos, sendo que, nestes últimos, o curso da doença pode ser fatal, em 10 a 20 dias após o diagnóstico⁵. Os pacientes que desenvolvem meningoencefalite difusa costumam apresentar manifestações como torpor, cefaléia, convulsões e sinais neurológicos de localização¹.

Quadro 1. Sumário das principais alterações neurais relacionadas à infecção por *Trypanosoma cruzi*.

CONDIÇÃO CLÍNICA	PRINCIPAIS ALTERAÇÕES
Fase aguda	Meningoencefalite
Fase crônica	Distúrbios do sistema nervoso autônomo
	Megas: megacsófago, megacólon, e outros
	Disautonomia
	Fase neural crônica
	Distúrbios do sistema nervoso central
	Distúrbios do sistema nervoso periférico
Moléstia de Chagas em imunodeprimidos	Meningoencefalite
	Lesões tumor-like

Os tipos celulares parasitados são, habitualmente, as células da glia e as células de Schwann¹⁵. Raramente se observa parasitismo em neurônios⁸. Alterações patológicas podem ocorrer no cerebelo, núcleos da base, protuberância, pedúnculos, bulbo ou medula, caracterizando-se pela infiltração de leucócitos mononucleares nas leptomeninges (aracnóide e pia-máter), congestão, hemorragias e infiltração leucocitária perivasculares, neuronofagia e proliferação glial.

A meningoencefalite pode iniciar-se com manifestações tradicionais de meningismo (opistótono, rigidez de nuca, Kerning e Brudzinski), vômitos frequentes e repetidos (não precedidos por náuseas), sinais de cefaléia, agitação, estrabismo, obnubilação, prostração e convulsões^{17,18}. Estas últimas geralmente manifestam-se como crises tônico-clônicas generalizadas, às vezes localizadas, com variável intensidade e periodicidade.

Além do quadro clínico de meningoencefalite aguda descrito acima, o acometimento do SNC pode resultar no desenvolvimento, a longo prazo, de seqüelas, muitas das quais graves, geralmente observadas apenas na fase crônica da moléstia, quando então, o enfermo pode apresentar manifestações neurológicas, representadas por déficit cognitivo e/ou síndromes cerebelares^{15,19-21}.

Fase Crônica

Distúrbios do sistema nervoso autônomo

O acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) se dá pela destruição de neurônios, evento iniciado já na fase aguda, principalmente aqueles dos gânglios parassimpáticos. Estas lesões relacionam-se à ruptura de ninhos de amastigotas^{18,21}.

A destruição dos neurônios do plexo mioentérico levará, inicialmente, a uma diminuição da coordenação muscular dos órgãos do tubo digestivo, alterando assim o peristaltismo e aumentando as respostas da musculatura desnervada aos diferentes estímulos. Essa reação mais intensa provoca hipermotilidade, hipertonia e aperistalse pela perda da coordenação dos movimentos. Tais mudanças promovem dilatação e aumento da estimulação dos órgãos, em decorrência da estase do seu conteúdo, sobrevivendo, então, a hipertrofia. Ao final, a hiperatividade acabará determinando atonia, levando à formação dos megas, que são caracterizados pela dilatação das vísceras ocas e perda do seu peristaltismo, ocorrendo alterações principalmente no esôfago e no cólon. O acometimento do núcleo central do nervo vago (NC X) e do hipoglossos

(NC XII) também tem grande importância para o desenvolvimento do megaesôfago²².

O sistema urinário é, eventualmente, atingido, como demonstrado em experiências feitas com camundongos, nas quais se observou dilatação da parede vesical, devido à ação direta do protozoário nas fibras musculares e pela lesão secundária das células paraganglionares, levando assim à formação da mega bexiga²³.

Além dos distúrbios no tubo digestivo evidenciam-se também, relacionadas à disautonomia, modificações no aparelho cardiovascular. Observam-se oscilações na frequência cardíaca e uma menor elevação na pressão diastólica quando ocorre estímulo simpático nos pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva¹. O balanço simpático-parassimpático no coração permanece controverso. Em estudos realizados em ratos, demonstrou-se um predomínio da atividade simpática na fase aguda, sendo esta a possível causa da taquicardia transitória nessa fase²⁴.

Forma neural crônica

Carlos Chagas, em seus estudos publicados entre 1911 e 1913, postulou a existência de uma forma neural crônica, ao observar alterações no sistema nervoso mesmo após a cessação da fase aguda²⁵. Estas representam, provavelmente, seqüelas tardias do acometimento nervoso da fase aguda. Com efeito, ainda hoje há discussão acerca da existência de uma forma neural crônica, conquanto vários trabalhos estejam procurando descrever as alterações observadas nessa (suposta) fase, as quais são bem variadas, tanto no acometimento do SNC, quanto no sistema nervoso periférico⁴. Sem embargo, não há estudos anatomopatológicos que confirmem a existência desta forma neural crônica.

Há achados, na avaliação neurológica, que reforçam esta idéia, tal como alterações da motricidade, da linguagem e da inteligência, fenômenos pseudo-bulbares, distúrbios paralíticos do oculomotor, síndromes cerebelares, manifestações convulsivas, sendo tais distúrbios característicos do comprometimento do SNC¹⁹.

As alterações no sistema nervoso periférico (SNP) podem ser de caráter motor e de caráter sensitivo. Todavia, são normalmente infrequentes, além de possuírem repercussão clínica pouco relevante^{10,19}.

Recentemente, tem sido dado maior enfoque às alterações psiquiátricas, cognitivas e comportamentais, provocadas pelas lesões decorrentes da neuroinfecção chagásica. Tais distúrbios podem ser

mais freqüentemente percebidos nos pacientes na fase crônica da moléstia, quando se observam modificações relativas ao psiquismo e às funções cognitivas¹⁹. As manifestações decorrentes da desnervação parassimpática parecem tornar a pessoa mais suscetível à ação exacerbada do sistema simpático, ou seja, às respostas neurovegetativas relacionadas às emoções, podendo-se mencionar a maior sudorese, a taquicardia e a irritabilidade, fatores que levariam a maior dificuldade de enfrentar problemas sociais cotidianos^{1,19}.

Acometimento neurológico nas situações de imunodepressão

Desde a década de 60 tem-se notado a ocorrência de formas graves da moléstia de Chagas nos enfermos com condições imunossupressoras, como nos casos de uso de quimioterapia anti-neoplásica e de transplantes de órgãos. Nestas circunstâncias, o curso clínico da doença pode ser alterado pela presença de co-infecções, principalmente quando estas são imunossupressoras, mas também por fatores gerais inespecíficos, como desnutrição²².

A imunossupressão em pacientes previamente infectados por *T. cruzi* leva à reativação da doença crônica com graves manifestações de reagudização. A pessoa, ao ser infectada, permanece com *T. cruzi* pelo resto de sua vida (nos casos não tratados adequadamente), muitas vezes sem quaisquer manifestações. Neste contexto, acredita-se que a veia supra-renal possa servir de “reservatório” para o protozoário, contribuindo para reativação da doença em casos de imunossupressão²⁶.

As formas clínicas predominantes nas situações de reativação são a miocardite, verificada em pacientes imunossuprimidos por fármacos, e as lesões do SNC, meningoencefalite e lesões tumor-*like*, naqueles co-infectados pelo vírus HIV⁹. Tendo isso em mente, deve-se oferecer atenção especial aos enfermos que possuem doenças que afetam o sistema imunológico, como leucemias, linfomas e ainda para aqueles enfermos que usam fármacos imunossupressores, por exemplo, em decorrência de transplantes ou de tumores, e sejam co-infectados com *T. cruzi*^{9,27,28}.

Em muitas circunstâncias, os portadores da forma crônica da moléstia de Chagas infectados pelo HIV, apresentam reativação da doença em formas graves²⁹. A probabilidade de co-infecção entre HIV e *T. cruzi* tem sido favorecida pela grande epidemia de HIV, associada à intensa migração de pacientes de áreas rurais para centros urbanos³⁰.

A infecção pelo HIV pode modificar o curso clínico da moléstia de Chagas, assim como a infecção crônica pelo *T. cruzi* pode agravar a imunodepressão³¹. Os infectados pelo HIV demonstram, freqüentemente, envolvimento secundário do cérebro por diferentes agentes infecciosos e a moléstia de Chagas é reconhecida como infecção oportunista em potencial³². Tal fato é decorrente de um profundo desequilíbrio nas relações entre o organismo e o *T. cruzi*, na medida em que a resposta imunológica ao protozoário depende, principalmente, dos linfócitos T, células mais atingidas na infecção pelo HIV³³. Assim, esses flagelados continuam a se multiplicar ativamente²². Em cerca de 80% dos casos de reativação, os pacientes desenvolvem meningoencefalite ou encefalite, associada ou não a miocardite²⁸. Nesse momento a infecção pode ser detectada facilmente pela alta parasitemia no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano³⁰.

Nestes enfermos, a reativação cursa com meningoencefalite necrosante focal, a qual possui características peculiares, tornando-se, portanto, parâmetro anatomopatológico seguro desta manifestação da moléstia de Chagas em pacientes imunossuprimidos²⁵. Há penetração do *T. cruzi* em macrófagos, células da glia e, raramente, neurônios. O quadro clínico inclui febre elevada, cefaléia, vômitos e distúrbios do sensorio, por vezes evoluindo para o coma; sinais neurológicos focais costumam estar presentes³⁴. Eventualmente se observa, igualmente, incremento do peso e do volume cerebral, com aumento e achatamento dos giros e alargamento dos sulcos, áreas de necrose focal, com hemorragia e alto parasitismo tecidual, lesões localizadas preferencialmente nos lobos cerebrais e menos freqüentemente no cerebelo e no tronco cerebral²⁵. Podem também surgir alterações tumor-*like* no encéfalo, ou seja, lesão expansiva cerebral, fazendo importante diagnóstico diferencial com neurotoxoplasmose^{12,35-37}. Associados aos sinais e sintomas, os exames de imagem, como a tomografia computadorizada, podem mostrar lesão intra-cerebral, hipodensa, produzindo efeito de massa ou não, que pode ser indistinguível da encefalite por *Toxoplasma gondii*, no que diz respeito à sua localização e características tomográficas^{31,38}. Sem embargo, são fatores que diferenciam a meningoencefalite chagásica da toxoplásmica: o achado de lesões em áreas subcorticais, na substância branca e na bainha de mielina (onde as lesões também são mais intensas) e o acometimento menos freqüente dos núcleos da base – embora também possa ocorrer na meningoencefalite chagásica, é muito mais encontrada na

infecção por *T. gondii*^{25,28}. Outros diagnósticos diferenciais também devem ser incluídos nos pacientes infectados pelo HIV, como linfoma primário do SNC, tuberculose e criptococose³⁹⁻⁴².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A moléstia de Chagas caracteriza-se por uma fase aguda com alta parasitemia que, após a ativação da resposta imune, diminui progressivamente até a instalação da fase crônica. Conforme o recentemente discutido, em ambas as fases, bem como em situações especiais, mencionando-se os casos de imunodepressão, há possibilidade de comprometimento do sistema nervoso. Deste modo, para efeitos de diagnóstico, deve-se sempre estar atento aos enfermos provenientes de áreas endêmicas da doença, especialmente se houver história de oportunidade de infecção, por via vetorial, transfusional, ou outras⁴, para que seja incluída a tripanossomíase americana do SNC como diagnóstico diferencial das enfermidades expansivas intracranianas⁷.

Ainda que se reconheça que as manifestações neurológicas da moléstia de Chagas sejam decorrentes dos complexos mecanismos de interação protozoário/hospedeiro, com papel crucial da resposta imunológica deste último, permanecem inúmeras questões em aberto, mesmo transcorridos quase 100 anos da descoberta de Carlos Chagas, podendo-se mencionar (1) os aspectos da relação *T. cruzi/Homo sapiens sapiens* que determinam, em algumas pessoas, distúrbios neurais, (2) a necessidade de melhor esclarecimento da discutida (e polêmica) forma neural, e (3) os processos imunológicos e patológicos fundamentais nos quadros de reativação da infecção por *T. cruzi* no SNC, nos enfermos em estado de imunodepressão.

O esclarecimento destes pontos parece fundamental para a melhor compreensão da moléstia de Chagas humana, contexto que permitirá a ampliação das possibilidades de intervenção na inter-relação protozoário/homem, quiçá permitindo uma convivência mais harmônica e não prejudicial a ambos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira MS, Lopes ER, Chapadeiro E, Dias JCP, Ostemayer AL. Doença de Chagas. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005, pp. 1195-233.
2. WHO/OMS. World Health Organization. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO Technical Report Series, 2002, 109p.
3. Correa-de-Santana E, Paez-Pereda M, Theodoropoulou M, Kenji Nihei O, Gruebler Y, Bozza M, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis during *Trypanosoma cruzi* acute infection in mice. *J Neuroimmunol* 2006;173:12-22.
4. Siqueira-Batista R. Epidemiologia e Ecologia. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Corrêa AD, Geller M. Moléstia de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2007, pp. 147-68.
5. Madalosso G, Pellini ACG, Vasconcelos MJ, Ribeiro AF, Weissmann L, Filho GSO, et al. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included AIDS-defining illness in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46(4):199-202.
6. Auger S, Storino R, Ordoñez OI, Urrutia MI, Sanmartino M, Romero D, et al. Emergências em pacientes com doença de Chagas na cidade de Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(6):609-16.
7. Antunes ACM, Cecchini FML, Bolli FB, Oliveira PP, Rebouças RG, Monte TL, et al. Cerebral trypanosomiasis and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(3):730-3.
8. Da Mata JR, Camargos MR, Chiari E, Machado CR. *Trypanosoma cruzi* infection and the rat central nervous system: proliferation of parasites in astrocytes and the brain reaction to parasitism. *Brain Res Bull* 2000;53(2):153-62.
9. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Viñas PA, Huggins DW, Storino RA. Moléstia de Chagas. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, Huggins DW. Medicina tropical: abordagem atual das doenças parasitárias. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001, 1042p.
10. Gomes AP, Silva-Santos S, Martins WA, Siqueira-Batista R, Oliveira LB, Antonio VE. Aspectos Clínicos. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Corrêa AD, Geller M. Moléstia de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2007, pp. 77-90.
11. Aras R, Matta JAM, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:414-6.
12. Lambert N, Mehta B, Walters R, Eron JJ. Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Intern Med* 2006;144(12):941-3.
13. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis* 2004;3(1):2-4.
14. Pedreira de Freitas JL, Lion MF, Tartari JTA. Resultados de uma investigação sobre moléstia de Chagas realizada no município de Marília e outros, com estudo de dois casos agudos da doença. *Rev Hosp Clin São Paulo* 1953;8:81-92.
15. Brener Z, Andrade Z. Patologia. In: Brener Z, Andrade Z. *Trypanosoma Cruzii* e Doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979, 464p.
16. Siqueira-Batista R, Gomes AP. Infecção pelo *Trypanosoma cruzi*: revisitando o mal de Chagas. *J Bras Med* 2002;82(5):28-41.
17. Doença de Chagas aguda: manual prático de subsídio à notificação obrigatória no SINAN (Endereço na Internet). Brasil: Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde (atualização em: mês/ano; citado: mês/2006). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>
18. Siqueira-Batista R, Moraes HP, Hahn MD. Patogenia e patologia. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Corrêa AP, Geller M. Moléstia de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2007, pp. 57-74.
19. Jardim E, Takayanagui OM. Forma nervosa crônica da Doença de Chagas. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51(4):537-40.
20. Sica RP. Alterations in the peripheral and central nervous system in Chagas' disease. In: Chagas' disease and the nervous system. Washington: PAHO, 1994, pp. 172-88.
21. Sica RP. Compromiso del sistema nervioso. In: Storino RA, Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Doyma, 1994, 293-301.
22. Rey L. Parasitologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, 856p.
23. Screming HG, Corbett CP, Laurent MD. Mega bexiga na Doença de Chagas experimental. Características patológicas da parede vesical. *Rev Hosp Clin* 1999;54:43-6.
24. Davila DF, Gottberg CF, Torres A, Holzhacker G, Barrios R, Ramoni R, et al. Cardiac sympathetic-parasympathetic balance in rats with experimentally-induced acute chagasic myocarditis. *Rev Inst Med Trop* 1995;37(2):155-9.
25. Chagas C. Les formes nerveuses d'une nouvelle Tripanosomíase (*Trypanosoma Cruzii* inoculé par *Triatoma megista*) (Maladie de Chagas). *Nouv Iconogr Salpêtr* 1913;26:1-9.
26. Pittella JEH, Meneguette C, Barbosa AJA. Histopathological and immunohistochemical study of the brain and heart in the chronic cardiac form of Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51(1):8-15.

27. Gallo P, Neto OMF, Suarez JMM, Borba RP. Acute central nervous system infection by *Trypanosoma cruzi* and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50(3):375-7.
28. Filho JAA, Barreto LSLO, Pineli LL. Encefalite por *Trypanosoma cruzi* em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida – Relato de caso. *Rev Patol Trop* 1999;28(1):78-86.
29. Brasil. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* – vírus da imunodeficiência humana. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(4):392-415.
30. Rodrigues DBR, Correia D, Marra MD, Giraldo LER, Lages-Silva E, Silva-Vergara, et al. Cytokine serum levels in patients infected by human immunodeficiency virus with and without *Trypanosoma cruzi* coinfection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(6):483-7.
31. Galhardo MCG, Martins IA, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS, Coelho JMC, Vasconcelos ACV, et al. Reativação da infecção por *Trypanosoma cruzi* em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(3):291-4.
32. Cohen JE, Tsai EC, Ginsberg HJ, Godes J. Pseudotumoral chagasic meningoencephalitis at the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surg Neurol* 1998;49(3):324-7.
33. Gomes AP, Jorge MFSM, Domingues M, Siqueira-Batista R, Pinto-Nunes NR, Pereira-Redondo, et al. The immunological and virological impact of HAART in HIV-infected patients. In: XXXI Meeting of the Brazilian Society for Immunology. São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunologia, 2006, 47p.
34. Rocha A, Ferreira MS, Nishioka AS, Silva AM, Burgarelli MK, Silva M, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis and myocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35:205-8.
35. Gomes AP, Siqueira-Batista R, Nacif MS, Moraes HP. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. In: Galvão Alves J. *Emergências Clínicas*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007, pp. 795-823.
36. Yoo TW, Mlikotic A, Cornford ME, Beck CK. Concurrent cerebral American trypanosomiasis and toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2004;39(4):30-4.
37. Santos EOS, Canela JR, Monção HCG, Roque MJG. Reactivation of Chagas' Disease leading to the diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Braz J Infect Dis* 2002;6(6):317-21.
38. Corti M, Yampolsky C. Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(1):85-8.
39. Valerga M, Bases O, Martín M, Papucci T. Encefalitis multifocal en un paciente con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:569-70.
40. Lages-Silva E, Ramirez LE, Silva-Vergara ML, Chiari E. Chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis, follow-up, and genetic characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):118-23.
41. Santos EOS, Canela JR, Monção HCG, Roque MJG. Reactivation of Chagas' Disease leading to the diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Braz J Infect Dis* 2002;6(6):317-21.
42. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, Di Pietro AO, Nunes EV, et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:784-6.