Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO X

Capítulo 22

DOENÇA DE CHAGAS: IMUNOLOGIA E MECANISMOS DE PATOGÊNESE







ANDRÉ AUGUSTO MASSUIA DA FONSECA[1]
ÉVERLYM GALGANI MASSINI AMARU[1]
ANA PAULA BRANDÃO MAINENTE[1]
ANA CAROLINA DE CAMPOS SOUZA[1]
ESTER VENERANDO DE LIMA[1]
ARIAN FRANCISCO MARELLA CREMASCO[1]
ARTHUR LUIS REATTI DE MORAES[1]
LARISSA BAUER MACHADO[1]
SANDRA FERREIRA DO COUTO[1]
GIOVANA BARRETO LIMA DE OLIVEIRA
GUILHERME ALVES BATISTA[1]
SAMARA ERIKA FERRI VILHENA[1]
LINDCY ROSA ARAÚJO RODRIGUES[1]
RODOLFO RUBENS MARTINS PEGUIN[1]
MARIA INÊS BRANDÃO[1]

1. Discente – Medicina da Faculdade Municipal Professor Franco Montoro.

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

DOI 10.59290/9115121223

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, descrita por Carlos Chagas em 1909, permanece mais de um século depois como paradigma de doença parasitária crônica negligenciada, com estimativa de milhões de indivíduos infectados e importante carga de insuficiência cardíaca, arritmias e megassíndromes digestivas em regiões endêmicas (NASCIMENTO *et al.,* 2024; TEIXEIRA *et al.,* 2006). Mudanças demográficas, controle vetorial focal e fluxos migratórios internacionais transformaram sua distribuição, com aumento de casos em países não endêmicos, onde predomina a transmissão não vetorial e a infecção crônica assintomática, desafiando sistemas de saúde e políticas de rastreamento (NASCIMENTO *et al.,* 2024).

Como protozoário intracelular obrigatório, *T. cruzi* estabelece infecção sistêmica que, na fase aguda, cursa com parasitemia elevada e sinais clínicos muitas vezes inespecíficos, seguida por fase crônica em que a parasitemia sanguínea se torna baixa ou intermitente, mas a infecção tecidual persiste, particularmente no miocárdio e plexos neurais intramurais (MACALUSO *et al*., 2023; MACHADO *et al*., 2012). Nessa transição, a resposta imune do hospedeiro é determinante para limitar a carga parasitária, ao preço de inflamação e remodelamento estrutural, cuja intensidade e qualidade condicionam a evolução para formas cardíaca, digestiva ou indeterminada (MACALUSO *et al*., 2023; TEIXEIRA *et al.,* 2006).

Durante décadas, debateu-se se a patologia da doença de Chagas crônica derivaria predominantemente de autoimunidade primária ou de inflamação dirigida a antígenos parasitários persistentes com mimetismo molecular parcial (MACHADO *et al*., 2012). Estudos mais recentes, utilizando detecção sensível de parasita, análise de infiltrado inflamatório e modelos experimentais, apontam para papel central da persistência de *T. cruzi* na manutenção da resposta inflamatória, com fenômenos autoimunes interpretados como secundários à quebra de tolerância em contexto de inflamação crônica (MACALUSO *et al.,* 2023; MACHADO *et al.,* 2012).

Diante desse cenário, a análise integrada dos mecanismos da imunidade inata, adaptativa e de evasão imunológica de *T.cruzi* torna-se essencial para compreender a imunopatogênese e orientar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e terapias imunomoduladoras. O objetivo deste capítulo é revisar criticamente a literatura recente sobre imunologia e mecanismos de patogênese da doença de Chagas, com ênfase em evidências dos últimos dez anos integradas a estudos clássicos necessários para embasamento conceitual (MACALUSO *et al.,* 2023; MACHADO *et al.,* 2012).

MÉTODO

Foi conduzida revisão narrativa da literatura, com foco em aspectos imunopatogênicos da doença de Chagas em humanos e em modelos experimentais considerados translacionais. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e *Web of Science*, complementadas por avaliação manual de referências de artigos-chave, revisões recentes e documentos de sociedades científicas relevantes.

Foram utilizados descritores em inglês e suas combinações booleanas: "*Chagas disease*", "*Trypanosoma cruzi*", "*immunology*", "*innate immunity*", "*adaptive immunity*", "*NK cells*", "*macrophages*", "*dendritic cells*", "*TLR*", "*NLR*", "*cytokines*", "*pathogenesis*", "*autoimmunity*", "*immunopathology*", "*T cell*", "*CD8*", "*Th1*", "*regulatory T cells*", "*IL-10*",

"*TNF*", "*IFN-gamma*". O recorte temporal priorizou publicações de 2015 a 2025, com inclusão pontual de estudos clássicos anteriores quando imprescindíveis para contextualização de conceitos como diversidade genética de *T. cruzi*, perfis Th1/Th2 e modelos históricos de autoimunidade na doença de Chagas.

Foram incluídos artigos originais e revisões narrativas ou sistemáticas em inglês, espanhol ou português, publicados em periódicos revisados por pares nas áreas de imunologia, parasitologia, doenças infecciosas e cardiologia, que abordassem: (a) mecanismos de resposta imune inata e adaptativa na infecção por *T. cruzi*; (b) estratégias de evasão imunológica do parasita; (c) correlações entre perfis imunológicos, formas clínicas e lesões teciduais; (d) papel de autoimunidade e persistência parasitária na patogênese. Foram excluídos relatos de caso isolados sem caracterização imunológica, estudos exclusivamente terapêuticos sem discussão mecanística imune, e trabalhos com modelos experimentais de baixa relevância translacional ou com dados insuficientemente descritos. Ao final, foram selecionados 14 estudos.

Aspectos gerais do *Trypanosoma cruzi* e relevância epidemiológica

Trypanosoma cruzi é protozoário flagelado da família *Trypanosomatidae*, com ciclo de vida heteroxênico envolvendo triatomíneos vetores e hospedeiros mamíferos, no qual se destacam três formas evolutivas principais: tripomastigotas metacíclicas no vetor, amastigotas intracelulares e tripomastigotas sanguíneos no hospedeiro vertebrado (MACALUSO *et al*., 2023). A diversidade genética do *T. cruzi* é organizada em unidades taxonômicas discretas (DTUs TcI–TcVI e TcBat), com diferenças em virulência, tropismo tecidual, resposta a fármacos e, possivelmente, em padrões de reconhecimento imune (ZINGALES, 2018; SILVESTRINI *et al.*, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, TcI predomina em regiões amazônicas e costuma associar-se a formas indeterminadas ou oligosintomáticas, enquanto TcII, TcV e TcVI, mais frequentes no Cone Sul, se relacionam com maior prevalência de cardiopatia chagásica crônica, sugerindo interação entre fatores parasitários, genéticos do hospedeiro e ambientais (ZINGALES, 2018; NASCIMENTO *et al.,* 2024). Essa diversidade genética condiciona variações na expressão de moléculas de superfície como mucinas, trans-sialidases e glicoproteínas ricas em repetição, elementos-chave para o reconhecimento pelo sistema imune inato e adaptativo e para a modulação da resposta inflamatória (MACALUSO *et al.,* 2023; VELLOZO *et al.*, 2023).

A doença de Chagas permanece entre as principais causas infecciosas de cardiomiopatia dilatada na América Latina, com prevalência expressiva de formas crônicas cardíacas e digestivas em coortes hospitalares, ao mesmo tempo em que uma proporção substancial de indivíduos infectados permanece na forma indeterminada por décadas (NASCIMENTO *et al.,* 2024; TEIXEIRA *et al.,* 2006). A globalização ampliou a relevância da doença em países de alta renda, onde a transmissão ocorre principalmente por via transfusional, vertical e por transplante de órgãos, exigindo novas abordagens de vigilância e manejo de pacientes crônicos, sobretudo em contextos de imunossupressão (NASCIMENTO *et al*., 2024).

Imunidade inata: células e receptores de reconhecimento de padrões

A resposta imune inata representa a primeira barreira efetiva contra *T. cruzi*, limitando a parasitemia inicial e condicionando a qualidade da resposta adaptativa subsequente (MACHA-

DO *et al.,* 2012; MACALUSO *et al.,* 2023). Macrófagos e células dendríticas reconhecem o parasita por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), incluindo TLR2, TLR4, TLR9 e receptores de lectina, que detectam glicoconjugados, DNA e outras estruturas associadas ao patógeno (MACHADO *et al*., 2012; PONCINI *et al*., 2021).

A ativação de macrófagos por *T. cruzi* leva à produção de IL-12, TNF-α, IL-1β e óxido nítrico, fundamentais para o controle da replicação intracelular, mas também potencialmente danosos, sobretudo em tecidos como o miocárdio (MACALUSO *et al*., 2023; VELLOZO *et al.*, 2023). Estudos em modelos murinos demonstram que a via IL-12/IFN-γ é central para ativação de macrófagos M1 trypanocidas, enquanto citocinas regulatórias como IL-10 e TGF-β modulam negativamente a produção de NO e a expressão de moléculas de apresentação de antígeno, favorecendo a persistência parasitária (MACALUSO *et al*., 2023; MACHADO *et al.,* 2012).

Células dendríticas humanas infectadas por *T. cruzi* exibem perfil de ativação peculiar, com expressão de genes associados à resposta antiviral tipo I e modulação de citocinas, sugerindo que o parasita explora vias que desviam ou amortecem a ativação clássica dessas células (PONCINI *et al.,* 2021). A maturação incompleta de células dendríticas em contexto de alta carga parasitária pode comprometer o *priming* eficiente de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$, contribuindo para respostas adaptativas subótimas e favorecendo estabelecimento da cronicidade (MACHADO *et al.,* 2012; VELLOZO *et al.*, 2023).

Células NK têm papel particularmente relevante na fase aguda, produzindo IFN-γ e exercendo citotoxicidade frente a células infectadas (LIEKE *et al.,* 2024; MACHADO *et al.,* 2012). Depleção de NK em modelos murinos relaciona-se a maior parasitemia e mortalidade, e estudos recentes mostram que NK podem ser ativadas por queratinócitos e fibroblastos infectados, liberando granzimas e mediadores solúveis que potencializam a atividade microbicida de macrófagos (LIEKE *et al.,* 2024). O equilíbrio entre sinais ativadores e inibitórios, incluindo a via PD-1/PD-L1, parece influenciar a magnitude da resposta de NK e possivelmente contribui para exaustão funcional em fases mais tardias da infecção (LIEKE *et al*., 2024).

Além de TLRs, receptores citosólicos como NLRP3 podem ser ativados por produtos de *T. cruzi*, levando à formação de inflamassoma e produção de IL-1β e IL-18 (MACALUSO *et al.,* 2023). Embora tais vias possam amplificar a defesa contra o parasita, há evidências de que seu recrutamento desregulado está associado a dano tecidual excessivo e fibrose, especialmente em modelos de cardiopatia chagásica, indicando a necessidade de um controle fino dessa resposta (MACHADO *et al.,* 2012; VELLOZO *et al.*, 2023).

Resposta imune adaptativa: linfócitos T, células B e citocinas

A montagem de resposta adaptativa robusta é crucial para reduzir a parasitemia a níveis compatíveis com a sobrevivência do hospedeiro, embora raramente seja esterilizante (MACALUSO *et al.,* 2023; TEIXEIRA *et al.,* 2006). O eixo Th1, caracterizado pela produção de IFN-γ, IL-2 e TNF-α, é predominante e associado a maior controle do parasita, tanto pela ativação de macrófagos quanto pelo suporte à geração de linfócitos T $CD8^+$ efetores (DUTRA *et al.,* 2005; MACHADO *et al.,* 2012).

Linfócitos T $CD8^+$ desempenham papel central na contenção da infecção, reconhecendo antígenos de *T. cruzi* apresentados em MHC classe I em células infectadas e promovendo lise mediada por perforina e granzimas (MACALUSO *et al*., 2023; MACHADO *et al*., 2012).

Estudos demonstram que a magnitude e a qualidade funcional da resposta $CD8^+$, incluindo capacidade polifuncional e expressão de marcadores de memória, correlacionam-se com melhor controle parasitário, embora não impeçam a persistência em nichos teciduais (MACALUSO *et al.,* 2023; WILLIAMS *et al.*, 2020).

A resposta humoral contra *T. cruzi* é ampla e policlonal, com produção de anticorpos específicos que contribuem para neutralização de formas extracelulares, opsonização e ativação do complemento. Modelos experimentais indicam que a ausência de anticorpos resulta em falha no controle da infecção aguda e aumento da mortalidade, destacando sua importância na fase inicial. Entretanto, a resposta B pode ser desregulada, com hipergamaglobulinemia policlonal e produção de autoanticorpos cuja relevância patogênica direta ainda é objeto de debate (MACALUSO *et al*., 2023; MACHADO *et al.,* 2012; TEIXEIRA *et al.,* 2006).

Citocinas regulatórias, particularmente IL-10, exercem papel ambivalente: limitam o dano tecidual decorrente da inflamação exuberante, mas sua produção sustentada facilita a persistência do parasita e contribui para um estado de "inflamação controlada" característico da forma indeterminada (MACALUSO *et al.,* 2023). Em pacientes crônicos, estudos mostram perfis distintos de citocinas, com maior peso de mediadores pró-inflamatórios (IFN-γ, TNF-α) na cardiopatia chagásica quando comparados à forma indeterminada, na qual IL-10 e outros mediadores regulatórios tendem a se sobrepor (WARD *et al*., 1999; ALBA-ALVARADO *et al*., 2018).

Mecanismos de evasão imunológica do *T. cruzi*

Trypanosoma cruzi desenvolveu estratégias sofisticadas de evasão imunológica que permitem a manutenção de infecção crônica, mesmo diante de resposta imune vigorosa. A variabilidade antigênica de grandes famílias de genes, incluindo trans-sialidases e mucinas, resulta em repertório antigênico dinâmico que dificulta o reconhecimento efetivo e facilita escape de clones T e B específicos (MACALUSO *et al.,* 2023; SILVESTRINI *et al.*, 2024). Além disso, o parasita explora nichos celulares relativamente protegidos, como miócitos e células do sistema nervoso entérico, onde a detecção e eliminação são menos eficientes (MACHADO *et al.,* 2012; TEIXEIRA *et al.,* 2006).

A modulação da apresentação de antígenos é componente crítico dessa evasão. *T. cruzi* pode interferir na expressão de moléculas de MHC classe I e II em células apresentadoras de antígeno, bem como na maturação de células dendríticas, reduzindo a expressão de moléculas coestimuladoras e alterando o perfil de citocinas produzidas (MACHADO *et al*., 2012; PONCINI *et al*., 2021). Essa interferência resulta em *priming* subótimo de linfócitos T e favorece o estabelecimento de estados de anergia ou exaustão funcional, evidenciados pela expressão de receptores inibitórios como PD-1 em células T crônicas específicas para o parasita (LIEKE *et al.,* 2024; VELLOZO *et al.*, 2023).

O parasita também induz ambientes imunorregulatórios locais e sistêmicos. A produção aumentada de IL-10 e TGF-β, a expansão de células T regulatórias e possivelmente de células B regulatórias contribuem para amortecer a inflamação, ao mesmo tempo em que limitam mecanismos efetores essenciais para o clareamento parasitário (MACALUSO *et al*., 2023; MACHADO *et al.,* 2012). Em tecidos cardíacos infectados, a presença concomitante de citocinas pró-inflamatórias e regulatórias sugere um microambiente em que a resposta é cronicamente ativada, porém insuficientemente resolutiva,

perpetuando um ciclo de lesão e reparo fibrosante (MACHADO *et al.,* 2012; ALBA-ALVARADO *et al.,* 2018).

Imunopatogênese das fases aguda e crônica

Na fase aguda, a alta carga parasitária induz resposta inata intensa, com produção de IL-12, TNF-α, IFN-γ e ativação de vias microbicidas em macrófagos e células NK, que reduzem rapidamente a parasitemia (MACALUSO *et al.,* 2023; LIEKE *et al.,* 2024). A concomitante ativação de resposta adaptativa Th1 e $CD8^+$ citotóxica permite a transição para fase de baixa parasitemia sanguínea, mas ao custo de inflamação tecidual, sobretudo no miocárdio, onde a ativação de TLRs e inflamassomas em cardiomiócitos contribui para hipertrofia, disfunção e remodelamento precoce (MACHADO *et al*., 2012; VELLOZO *et al.*, 2023).

Na fase crônica, a parasitemia periférica pode tornar-se indetectável por métodos convencionais, mas estudos de biologia molecular e histopatologia mostram parasitas e DNA de *T. cruzi* em tecidos cardíacos e digestivos, associados a infiltrado inflamatório focal composto por linfócitos T, macrófagos e células B (TEIXEIRA *et al.,* 2006; MACHADO *et al*., 2012). Esse infiltrado apresenta características de resposta crônica de baixa intensidade, com produção contínua de citocinas pró-inflamatórias e regulatórias, favorecendo fibrose, perda de miócitos e desarranjo da matriz extracelular que culminam em cardiomiopatia dilatada e alterações de condução (TEIXEIRA *et al.,* 2006; WARD *et al.,* 1999).

A heterogeneidade clínica entre formas indeterminada, cardíaca e digestiva parece refletir diferenças sutis, porém relevantes, na qualidade e intensidade da resposta imune e na distribuição do parasita (MACALUSO *et al.,* 2023; NASCIMENTO *et al.,* 2024). Em indivíduos com forma indeterminada, prevalecem perfis de resposta mais equilibrados, com presença de linfócitos T específicos funcionalmente preservados e maior peso de mecanismos regulatórios, enquanto na cardiopatia chagásica observam-se respostas inflamatórias mais intensas, maior expressão de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de exaustão T, correlacionando-se com pior função ventricular e maior carga de fibrose (WARD *et al*., 1999; ALBA-ALVARADO *et al*., 2018; DESALE *et al.*, 2025).

Autoimunidade, persistência parasitária e dano tecidual

Modelos clássicos de patogênese chagásica enfatizaram a possibilidade de autoimunidade primária, apoiados em observações de autoanticorpos contra antígenos cardíacos e presença de linfócitos reativos a proteínas do hospedeiro (DUTRA *et al.,* 2005; MACHADO *et al.,* 2012). Entretanto, a demonstração consistente de parasitas ou DNA de *T. cruzi* no miocárdio de pacientes com cardiopatia, a correlação entre carga parasitária tecidual e intensidade da inflamação e a reversão parcial de parâmetros inflamatórios com tratamento antiparasitário reforçam o papel central da persistência antigênica (TEIXEIRA *et al.,* 2006; MACHADO *et al.,* 2012).

Evidências atuais sugerem que fenômenos autoimunes na doença de Chagas são, em grande parte, secundários à inflamação crônica sustentada por antígenos parasitários, com mimetismo molecular e epitope *spreading* contribuindo para a quebra de tolerância em indivíduos geneticamente suscetíveis (MACALUSO *et al.,* 2023; MACHADO *et al*., 2012). Nessa perspectiva, autoanticorpos e linfócitos T autoreativos seriam subprodutos de uma resposta imune prolongada e desregulada, mais do que causa primária independente da presença do parasita,

o que tem implicações relevantes para estratégias terapêuticas e para a avaliação do benefício de imunossupressão isolada em cardiopatia avançada (MACHADO *et al.,* 2012; ALBA-ALVARADO *et al.,* 2018).

Correlação entre perfis imunológicos, manifestações clínicas e lesões teciduais

A correlação entre marcadores imunológicos e manifestações clínicas da doença de Chagas vem sendo delineada por estudos que combinam fenotipagem imunológica, imagem cardíaca e caracterização de formas clínicas. Pacientes com cardiopatia chagásica tendem a apresentar perfis mais inflamatórios, com maior frequência de células T ativadas, produção de IFN-γ e TNF-α, expressão de TLRs específicos e marcadores de exaustão, associadas a pior função ventricular e maior carga de fibrose (WARD *et al.,* 1999; ALBA-ALVARADO *et al.,* 2018; DESALE *et al.*, 2025). Em contraste, indivíduos na forma indeterminada exibem respostas mais reguladas, com maior expressão de IL-10 e possivelmente maior proporção de células T regulatórias, compatíveis com controle parcial do parasita e limitação do dano tecidual (MACALUSO *et al.,* 2023; TEIXEIRA *et al.,* 2006).

No trato digestivo, a destruição de neurônios dos plexos mioentéricos parece resultar de combinação de parasitismo, inflamação local e processos degenerativos secundários, com menos evidências de autoimunidade sistêmica específica (TEIXEIRA *et al.,* 2006; MACHADO *et al.,* 2012). O padrão de infiltração inflamatória, a distribuição de parasitas e as alterações estruturais das camadas musculares sugerem que mecanismos semelhantes aos da cardiopatia – persistência parasitária focal e resposta imune crônica desbalanceada – operam também nas megassíndromes digestivas, ainda que com particularidades do microambiente intestinal (TEIXEIRA *et al.,* 2006; MACALUSO *et al.,* 2023).

CONCLUSÃO

A doença de Chagas ilustra de forma paradigmática como a interação entre um parasita intracelular de alta plasticidade genética e um sistema imune complexo produz um equilíbrio instável entre controle infeccioso e dano tecidual crônico. O corpo de evidências acumulado nas últimas décadas sustenta a visão de que a imunopatogênese decorre da tentativa, apenas parcialmente bem-sucedida, do hospedeiro de conter a infecção por *T. cruzi* por meio de robusta resposta Th1, ativação de macrófagos, células NK e linfócitos T $CD8^+$, associada à resposta humoral ampla, mas incapaz de esterilizar a infecção (DUTRA *et al.,* 2005; MACALUSO *et al.,* 2023; LIEKE *et al.,* 2024). Esse cenário de "vitória incompleta" é mantido por mecanismos de evasão imunológica do parasita (variação antigênica, ocupação de nichos celulares protegidos, modulação da apresentação de antígenos e indução de ambientes imunorregulatórios), que asseguram sua permanência em tecidos nobres, especialmente no coração e sistema nervoso entérico (MACHADO *et al*., 2012; MACALUSO *et al.*, 2023; SILVESTRINI *et al.*, 2024; PONCINI *et al.*, 2021).

A distinção entre formas clínicas indeterminada, cardíaca e digestiva parece emergir de diferenças quantitativas e qualitativas na resposta imune e na distribuição tecidual do parasita, mais do que de mecanismos patogênicos fundamentalmente distintos. Na cardiopatia chagásica, predominam perfis inflamatórios mais intensos e menos regulados, com maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de exaustão T e remodelamento miocárdico irre-

versível, enquanto a forma indeterminada associa-se a controle mais equilibrado entre mecanismos efetores e regulatórios, permitindo convivência relativamente estável entre hospedeiro e parasita (WARD *et al*., 1999; ALBA-ALVARADO *et al.,* 2018; MACALUSO *et al.,* 2023). A interpretação contemporânea da autoimunidade na doença de Chagas, como componente secundário e dependente de persistência antigênica, reforça a centralidade do parasita na manutenção da inflamação e questiona modelos que postulam autoimunidade primária como motor exclusivo da patologia (MACHADO *et al.,* 2012; TEIXEIRA *et al.,* 2006).

Do ponto de vista translacional, esses avanços sugerem que estratégias terapêuticas mais eficazes provavelmente requererão combinações de quimioterapia antiparasitária otimizada com intervenções imunomoduladoras capazes de restaurar funções efetoras específicas, reduzir exaustão de linfócitos T e atenuar inflamação crônica desadaptativa sem comprometer o controle do parasita. A elucidação detalhada de epítopos dominantes e subdominantes em diferentes DTUs, a compreensão da dinâmica de células T e B de memória e o mapeamento de assinaturas imunológicas associadas à progressão ou estabilidade clínica constituem prioridades de pesquisa para o desenvolvimento de vacinas profiláticas e terapêuticas (WILLIAMS *et al.*, 2020; VELLOZO *et al.*, 2023; DESALE *et al.*, 2025).

Em paralelo, a integração de biomarcadores imunológicos à prática clínica pode contribuir para estratificação de risco mais precisa, monitoramento de resposta a terapias antiparasitárias e identificação de janelas de oportunidade para intervenções imunomoduladoras, oferecendo base conceitual indispensável para superar o atual paradigma de manejo predominantemente tardio e sintomático em uma doença ainda marcada pela negligência global (MACALUSO *et al*., 2023; NASCIMENTO *et al.,* 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBA-ALVARADO, M. *et al.* Th-17 cytokines are associated with severity of chronic Chagas cardiomyopathy. Experimental Parasitology, v. 192, 2018. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.11.009.

DESALE, H. *et al.* PBMC transcriptomic signatures reflect Trypanosoma cruzi clinical forms. JCI Insight, v. 10, e186003, 2025. doi: 10.1172/jci.insight.186003.

DUTRA, W.O. *et al*. The clinical immunology of human Chagas disease. Trends in Parasitology, v. 21, 2005. doi: 10.1016/j.pt.2005.09.007.

LIEKE, T. *et al*. Antimicrobial activity of NK cells to Trypanosoma cruzi infected cells. Frontiers in Immunology, v. 15, 2024. doi: 10.1371/journal.pntd.0012255.

MACALUSO, G. *et al*. A review on the immunological response against Trypanosoma cruzi. Pathogens, v. 12, 2023. doi: 10.3390/pathogens12020282.

MACHADO, F.S. *et al*. Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 107, 2012. doi: 10.2741/495.

NASCIMENTO, B.R. *et al*. Prevalence of clinical forms of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Regional Health - Americas, v. 30, 2024. doi: 10.1016/j.lana.2024.100681.

PONCINI, C.V. *et al.* The first contact of human dendritic cells with Trypanosoma cruzi reveals response to virus as a central pathway. Frontiers in Immunology, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.638020.

SILVESTRINI, M.M.A. *et al.* New insights into Trypanosoma cruzi genetic diversity, and its influence on parasite biology and clinical outcomes. Frontiers in Immunology, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342431.

TEIXEIRA, A.R.L. *et al*. Evolution and pathology in Chagas disease: a review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 101, 2006. doi: 10.1590/s0074-02762006000500001.

VELLOZO, N.S. *et al*. Immunopathogenesis in Trypanosoma cruzi infection: a role for suppressed macrophages and apoptotic cells. Frontiers in Immunology, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1244071.

WARD, L.S. *et al*. Serum cytokines in chronic Chagas' disease. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 32, 1999. doi: 10.1590/s0037-86821999000300010.

WILLIAMS, T. *et al.* Induction of effective immunity against Trypanosoma cruzi. Infection and Immunity, v. 88, e00908, 2020. doi: 10.1128/IAI.00908-19.

ZINGALES, B. Trypanosoma cruzi genetic diversity: something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. Acta Tropica, v. 184, 2018. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.09.017.