

# As Manifestações de ECG do Maior Surto da Doença de Chagas devido a Infecção Oral na América Latina

*ECG Manifestations of the Biggest Outbreak of Chagas Disease due to Oral Infection in Latin-America*

Juan Marques, Iván Mendoza, Belkisyolé Noya, Harry Acquatella, Igor Palacios, María Marques-Mejias  
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

## Resumo

**Fundamento:** A doença de Chagas afeta mais de 15 milhões de pessoas em todo o mundo. Embora a transmissão vetorial tenha diminuído, a transmissão oral tornou-se relevante. Recentemente, nosso grupo publicou as características clínicas e epidemiológicas do maior surto relatado até hoje da doença de Chagas transmitida oralmente.

**Objetivo:** Descrever alterações eletrocardiográficas que ocorrem na população de estudo durante o surto causado pela ingestão de suco de goiaba contaminado.

**Métodos:** Avaliamos 103 casos positivos, dos quais 76 (74%) tinham  $\leq 18$  anos de idade (média das idades:  $9,1 \pm 3,1$  anos) e 27 (26%) tinham  $> 18$  anos (média das idades:  $46 \pm 11,8$  anos). Todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas e ECG. Caso os pacientes apresentassem palpitações ou alterações evidentes do ritmo na linha basal, o monitoramento de ECG ambulatorial seria realizado.

**Resultados:** Um total de 68 casos (66%; 53 crianças e 15 adultos) apresentaram anormalidades no ECG. Além disso, 69,7% (53/76) daqueles com idade  $\leq 18$  anos e 56% (15/27) daqueles com idade  $> 18$  anos apresentaram alguma alteração no ECG ( $p = ns$ ). Anormalidades de ST-T foram observadas em 37,86% casos (39/103) e arritmias foram evidentes em 28,16% casos (29/103). Alterações de ST ocorreram em 72% daqueles com idade  $\leq 18$  anos em comparação aos de  $> 18$  anos ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusão:** Este estudo relata o maior número de casos no mesmo surto de doença de Chagas causada por contaminação oral, com ECGs relatados. As alterações no ECG que sugerem miocardite aguda e arritmias foram as anormalidades encontradas com maior frequência. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):249-254)

**Palavras-Chave:** Doença de Chagas / complicações; Eletrocardiografia; Cardiomiopatia Chagásica; Arritmias Cardíacas; Sucos; Contaminação.

## Abstract

**Background:** Chagas disease affects more than 15 million people worldwide. Although vector-borne transmission has decreased, oral transmission has become important. Recently, our group published the clinical and epidemiological characteristics of the largest outbreak of orally transmitted Chagas disease reported till date.

**Objective:** To describe electrocardiographic changes occurring in the study population during the outbreak caused by ingestion of contaminated guava juice.

**Methods:** We evaluated 103 positive cases, of which 76 (74%) were aged  $\leq 18$  years (average age:  $9.1 \pm 3.1$  years) and 27 (26%) were aged  $> 18$  years (average age:  $46 \pm 11.8$  years). All patients underwent clinical evaluations and ECG. If the patients had palpitations or evident alterations of rhythm at baseline, ambulatory ECG monitoring was performed.

**Results:** A total of 68 cases (66%; 53 children and 15 adults) had ECG abnormalities. Further, 69.7% (53/76) of those aged  $\leq 18$  years and 56% (15/27) of those aged  $> 18$  years showed some ECG alteration ( $p = ns$ ). ST-T abnormalities were observed in 37.86% cases (39/103) and arrhythmias were evident in 28.16% cases (29/103). ST alterations occurred in 72% of those aged  $\leq 18$  years compared with 19% of those aged  $> 18$  years ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** This study reports the largest number of cases in the same outbreak of acute Chagas disease caused by oral contamination, with recorded ECGs. ECG changes suggestive of acute myocarditis and arrhythmias were the most frequent abnormalities found. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):249-254)

**Keywords:** Chagas Disease / complications; Electrocardiography; Chagas Cardiomyopathy; Arrhythmias, Cardiac; Juices; Contamination.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Maria Marques-Mejias •  
Calle San Francisco, Qta. Gálata, Prados del este. Código Postal 1080, Caracas, Miranda  
E-mail: mandreina.marques@gmail.com, juan.alberto.marques@gmail.com  
Artigo recebido em 27/11/12; revisado em 17/02/13; aceito em 15/04/13.

DOI: 10.5935/abc.20130144

### Abreviações:

*T. cruzi* - *Trypanosoma cruzi*

ECG - Eletrocardiograma

NS - Não significativo

AAC - Associação Americana de Cardiologia

CAC - Colégio Americano de Cardiologia

SIAC - Sociedade Internacional de Arritmias Cardíacas

ST - Segmento ST

T - Onda T

BR Direito - Bloqueio do ramo direito

BR Esquerdo - Bloqueio do ramo esquerdo

### Introdução

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi* e transmitido por diversos tipos de triatomíneos<sup>1</sup>. É endêmica na América Latina, embora os fluxos de migração tenham resultado na proliferação da doença na Europa e nos Estados Unidos<sup>2,3</sup>. Estima-se que há aproximadamente 15 milhões de casos diagnosticados e aproximadamente 109 milhões de pessoas com risco de contrair esta doença<sup>1</sup>. Embora estes números tenham apresentado uma redução de 1990 a 2006<sup>1</sup>, recentemente, a descrição de surtos endêmicos de doença transmitida oralmente abriu uma nova área de estudo e análise<sup>4-8</sup>. Por ser um meio desconhecido, a contaminação via oral tornou-se um dos casos mais ativos na Venezuela, no Brasil, e na Colômbia<sup>4-8</sup>.

Nosso grupo publicou anteriormente as características clínicas e epidemiológicas do maior surto relatado até hoje da doença de Chagas transmitida oralmente<sup>8</sup>. Neste estudo analisamos as manifestações do ECG deste surto, considerado único por ocorrer em um ambiente fechado (em uma escola) em uma capital da América Latina.

### Métodos

A epidemiologia do surto é apresentada na Figura 1<sup>9</sup>. Do total de casos positivos ( $n = 103$ ), 76 tinham  $\leq 18$  anos (média das idades:  $9,1 \pm 3,1$  anos) enquanto 27 tinham  $> 18$  anos (média das idades:  $46 \pm 11,8$  anos). Todos os pacientes com diagnóstico positivo ou indefinido foram submetidos ao ECG. Antes do ECG, os pacientes foram entrevistados e fisicamente examinados por um cardiologista. Os critérios para as alterações do ECG foram baseados nas recomendações de AHA/ACCF/HRS para a padronização e interpretação de ECGs<sup>9</sup>. As alterações no segmento ST foram definidas por uma elevação de  $\geq 1$  mm em uma ou mais derivações nas quais não está presente normalmente. As alterações na onda T foram definidas por uma onda T negativa em uma ou mais derivações nas quais não está presente normalmente. Somente os pacientes confirmados ( $n = 103$ ) foram analisados neste estudo. Caso o paciente tenha relatado palpitações, ou se houvesse alguma evidência de distúrbio do ritmo no ECG da linha basal (aritmias), um monitoramento de ECG ambulatorial (Holter) seria realizado. O ecocardiograma foi realizado em pacientes com anormalidades no ECG. Os resultados foram analisados

diferenciando pacientes com mais ou menos de 18 anos utilizando estatísticas descritivas. A significância estatística foi analisada ao comparar as proporções.

### Resultados

Um total de 68 casos (66%; 53 crianças e 15 adultos) apresentaram alterações no ECG, enquanto 42 (33.9%; 23 crianças e 12 adultos) apresentaram ECG normal. Algumas alterações relevantes no ECG foram identificadas em 69,7% dos pacientes (53/76) com idade  $< 18$  anos e 55,5% (15/27) com idade  $> 18$  anos ( $p = ns$ ). As manifestações no ECG estão descritas na Tabela 1. Devido a alguns pacientes terem mais de uma alteração no ECG, o número total de alterações identificadas é maior que o número de pacientes.

O achado mais comum foi uma alteração do segmento T e da onda T que estava presente em 37,86% dos casos (39/103). O prolongamento de QT analisado pelo método de Bazett estava presente em 2,91% dos casos (3/103).

O bloqueio do ramo direito estava presente em 1,94% dos casos (2/103), enquanto a inibição do ramo esquerdo da subdivisão anterior estava presente em 2,91% dos casos (3/103). Observando os grupos de idade, claramente aqueles com  $\leq 18$  anos apresentaram incidência maior de anormalidades no ST em comparação aos com  $> 18$  anos (72% vs. 19%) ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferenças significativas em outras alterações no ECG entre os dois grupos.

Os ecocardiogramas foram realizados em 84% dos casos com alterações no ECG (57/68). Os ecocardiogramas de 68% dos casos estavam normais, enquanto 32% apresentaram efusão pericárdica leve a moderada.

As arritmias eram evidentes em 32% dos casos (33/103). Os diferentes tipos de arritmias observadas estão exibidos na Tabela 2. As arritmias supraventriculares ocorreram em 22,3% dos casos (23/103), ventriculares em 5,8% dos casos (6/103), e bloqueio atrioventricular em 2,91% dos casos (3/103).

A taquicardia sinusal inapropriada foi a arritmia mais comum em 9,71% dos casos (10/103), seguido pela arritmia atrial ectópica, que estava presente em 8,74% dos casos (9/103). Devido ao número reduzido de casos, a análise estatística em relação às arritmias foi realizada ao comparar as proporções entre os grupos de idade.

### Discussão

A presença de tripomastigotas sanguíneos em animais inoculados oralmente, que posteriormente desenvolveram a doença de Chagas<sup>10</sup> foi demonstrada em 1921; no entanto, foi somente em 1991 que 26 casos da doença causada pela ingestão de suco de cana no Estado da Paraíba no Brasil foram relatados<sup>11</sup>. Embora a descrição das alterações no ECG associadas à doença de Chagas vetorial ter sido abrangente e detalhada<sup>12-16</sup>, o mesmo não pode ser afirmado para casos resultantes de transmissão oral<sup>17-19</sup>.

O fato de que estes casos investigados ocorreram em uma cidade em um ambiente fechado (escola) nos permitiu analisar populações contaminadas e não contaminadas e administrar a intervenção médica rápida em toda a

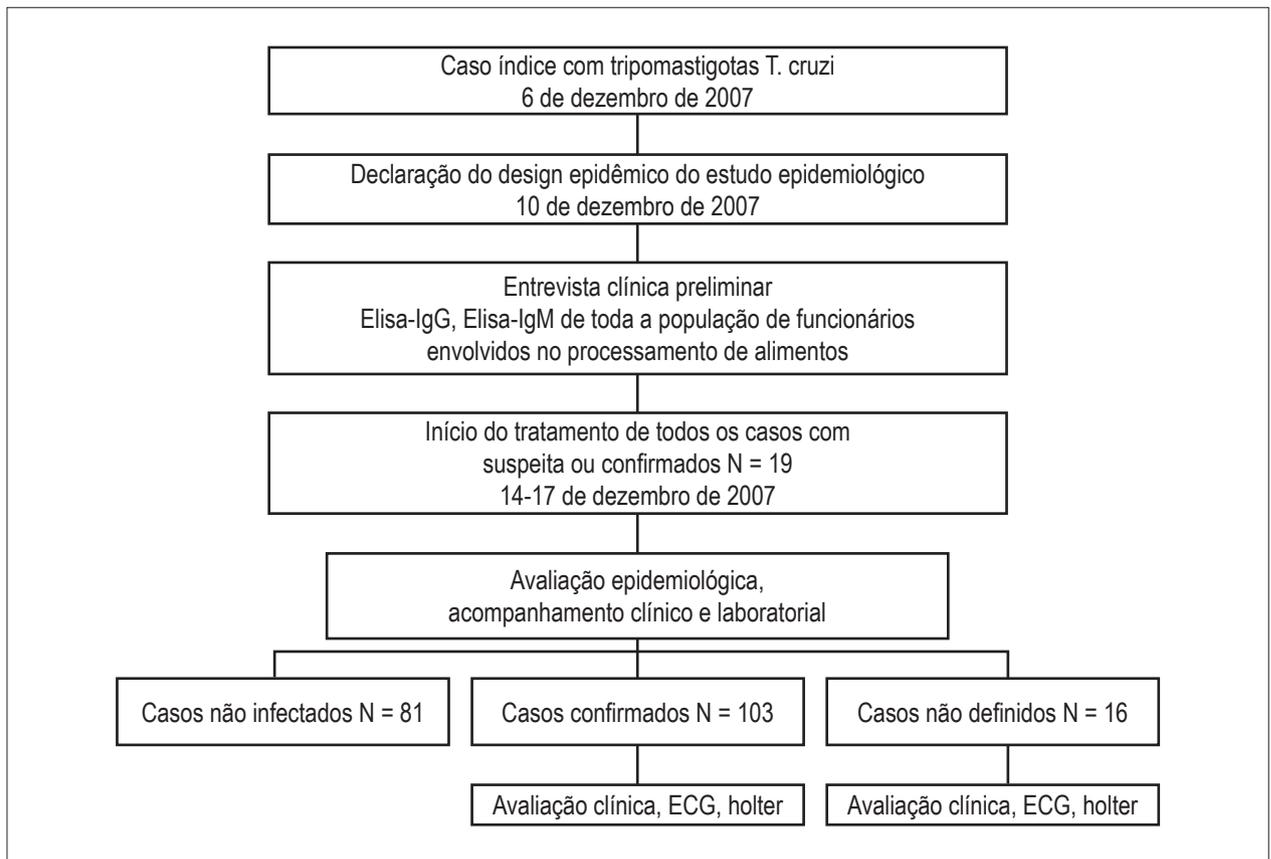


Figura 1 - Descrição epidemiológica de um surto da doença de Chagas aguda em Caracas em 2007.

Tabela 1 - Alterações no ECG detectadas em casos confirmados (n = 103)

	< 18 a n = 53	> 18 a n = 15	Total n = 68	% do total de casos (n = 103)
Alterações do ST T (elevação do ST e inversão de T)	38	1	39	37,86
Prolongamento de QT	3	0	3	2,91
Microvoltagem	2	2	4	3,88
BR Direito	2	0	2	1,94
Bloqueio AV de primeiro grau	2	0	2	1,94
BR Esquerdo	1	2	3	2,91

população. Dessa forma, a investigação é única e pode ser um ponto de referência. Além disso, é importante destacar que a nossa investigação é a única que pode comparar as manifestações no ECG em crianças e adultos, devido ao número de pacientes estudados. Comparamos os nossos resultados àqueles relatados por outros estudos de doenças vetoriais e doenças transmitidas oralmente.

A Tabela 3 mostra uma comparação de nossos resultados aos relatados em diferentes estudos de infecção oral<sup>4,11,17,18</sup>. É importante observar que alguns relatórios representam

uma recordação dos casos e não um surto da doença em si. Além disso, o tempo entre o início dos sintomas e a realização do ECG é variável. Conforme demonstrado, o ECG anormal foi observado em 50%-100% dos casos (66% em nosso estudo). A alteração mais frequente no ECG foi a alteração da onda T e do segmento T, com variações entre 16,6% e 100% (37,86% em nosso estudo). A presença do bloqueio do ramo direito, característica da doença crônica, foi constatada somente em 5%–25% dos casos (1,94% em nosso estudo). A presença da fibrilação atrial varia entre 0% e 8% (2,9% em nosso estudo).

Tabela 2 - Arritmias detectadas no monitoramento com ECG ou Holter 24h

	< 18 a	> 18 a	Total	% do número total de casos (n = 103)
taquicardia atrial ectópica	7	2	9	8,74
taquicardia sinusal inapropriada	3	7	10	9,71
Extrassístoles supraventriculares	1	0	1	0,97
Fibrilação atrial	2	1	3	2,91
Bloqueio AV de primeiro grau	2	0	2	1,94
Bloqueio AV de segundo grau Tipo Wenckebach	1	0	1	0,97
Extrassístoles ventriculares	1	0	1	0,97
Taquicardia ventricular não sustentada	0	1	1	0,97
Taquicardia ventricular sustentada	1	0	1	0,97

Tabela 3 - Comparação das alterações no ECG em doença de Chagas aguda induzida por contaminação oral

	Shikanai-Yasuda e cols. <sup>11</sup>	Pinto e cols. <sup>17</sup>	Pinto e cols. <sup>4</sup>	Bastos e cols. <sup>21</sup>	Marques e cols.
N	24	188 (análise de múltiplos surtos)	11	13	103
Faixa etária	11-75	Não informado	17-70	9-61	5-65
Casos com alterações de ECG	12/24 (50%)	96/188 (51,1%)	6/11 (55%)	12/12 (100%) 1 ECG não realizado	68/103 (66%)
Alterações do ST T	4/24 (16,6%)	40/188 (21,27%)	4/11 (36%)	12/12 (100%)	39/103 (37,86%)
BR direito	2/24 (8,3%)	5/188 (5%)	Não	3/12 (25%)	2/103 (1,94%)
Fibrilação atrial	0/12 (0%)	5/96 (2,6%)	Não	1/12 (8%)	3/103 (2,9%)
Dias entre sintomas e registro do ECG	33-35	Não informado	Não informado	7-37 dias	32 dias

Na Tabela 4 comparamos nossos achados referentes a alterações no ECG na doença de Chagas aguda transmitida através de vetor aos achados relatados por Parada e cols.<sup>21</sup> na Venezuela e Shikanai-Yasuda e cols.<sup>11</sup> no Brasil. Em nosso estudo, observamos uma incidência maior de alterações de ST-T (37,86%) em comparação à incidência relatada por Parada e cols.<sup>20</sup> (4,4%) e Shikanai-Yasuda e cols.<sup>11</sup> (6,9%). O bloqueio do ramo direito ocorreu em 1,94% de nossos casos, contra 5,1% no estudo de Parada e cols.<sup>20</sup> e 1,1% no estudo de Shikanai-Yasuda e cols.<sup>11</sup>.

Anselmi e cols.<sup>21</sup> utilizaram um modelo experimental de inoculação intraperitoneal e sinais observados de miocardite aguda em 54% dos casos (17/31), ressaltando a importância da via de transmissão e carga parasitária em manifestações clínicas e ECGs.

Como podemos ver, há diferenças ao comparar a transmissão oral e vetorial, bem como entre estudos de transmissão oral. As possíveis explicações para estas diferenças podem ser:

1. - Diferenças na patogenicidade de cepas de *T. cruzi*. Camandaroba e cols.<sup>22</sup> mostraram diferenças na patogenicidade entre diferentes cepas administradas a camundongos oralmente e intraperitonealmente. Ao comparar cepas do Peru e da Colômbia, descobriram

que as cepas peruanas apresentavam alta infectividade e patogenicidade quando administradas intraperitonealmente, mas baixa infectividade e patogenicidade quando administradas oralmente; em contraste, as cepas colombianas (biodeme tipo III) apresentaram alto nível de patogenicidade após administração via oral.

2. - Diferenças em patogenicidade oral. Covarrubias e cols.<sup>23</sup> usaram uma cepa de *T. cruzi* associada a um surto de doença transmitida oralmente em Santa Catarina para analisar a expressão de moléculas de superfície e infectividade quando administradas oralmente a camundongos. Foi descoberto que tripomastigotas metacíclicos, que *in vitro* possuem alta concentração de gp90, uma molécula de superfície que age como um regulador negativo da invasão de células hospedeiras, têm seus níveis bastante reduzidos quando administrados oralmente, pois são destruídos pelo ácido gástrico. [Observação 2] Em contraste, gp89, uma molécula de superfície que promove a invasão celular, é resistente ao fluido gástrico. Dessa forma, as moléculas de superfície que promovem a invasão celular persistem, porém, os inibidores são destruídos pelo fluido gástrico, o que faz com que a mesma cepa se torne muito mais agressiva se administrada oralmente que se estudada *in vivo* ou administrada por via parenteral.

Tabela 4 - Comparação das alterações no ECG em casos de doença de Chagas aguda induzida por contaminação oral vs. vetorial

	Parada e cols. <sup>11</sup>	Shikanai-Yasuda e cols. <sup>11</sup>	Marques e cols.
N	58	180	103
Faixa etária	17-50	1-50	5-65
Casos com alterações de ECG	24/58 (41%)	78/180 (43,4%)	68/103 (66%)
Alterações do ST T	4/58 (6,9%)	8/180 (4,4%)	39/103 (37,86%)
BR direito	3/58 (5,1%)	2/180 (1,1%)	2/103 (1,94%)
Fibrilação atrial	1/58 (1,72%)	Não informado	3/103 (2,9%)
Microvoltages	10/58 (17,2%)	15/180 (8,3%)	4/103 (3,88%)
Dias entre sintomas e registro do ECG	Não informado	Não informado	32 dias

3. - Diferenças no hospedeiro – interação parasita. Embora um aumento na infectividade tenha sido demonstrado quando o parasita é administrado oralmente, por causa da destruição de gp90<sup>23,24</sup> pelo suco gástrico, não houve estudos que avaliem como as variações no pH do estômago relacionadas à idade podem estar associadas a uma infectividade maior ou menor de acordo com a capacidade de destruir gp90.

4. - Um grupo de estudo mais controlado. Nosso estudo é a maior investigação de casos que ocorreram em um ambiente "fechado", neste caso, uma escola. Dessa forma, foi possível estudar todas as pessoas expostas, o que não ocorre em outras investigações.

5. - Um estágio anterior da doença. Em nosso estudo, o tempo entre a ingestão do suco de goiaba contaminado (28 de outubro de 2007), o início dos sintomas, (primeiro paciente: 9 de novembro de 2007), diagnóstico do caso índice (6 de dezembro de 2007), um registro de ECG da população (11–14 de dezembro de 2007) foi extremamente preciso. Esta precisão dos registros não é comum em outros estudos, e poderia resultar em diferenças ao analisar outros momentos do perfil clínico.

É importante ressaltar que as alterações no ECG não estavam relacionadas à presença de efusão pericárdica. Uma descrição completa de alterações no ecocardiograma será discutida em um documento separado. A análise da evolução de ECG nestes pacientes, que poderia ser melhor definida em fases diferentes da doença após a infecção oral, é a próxima etapa.

## Conclusão

Este é o maior estudo de casos clínicos de um único surto da doença de Chagas transmitida oralmente, com ECGs registrados. Descobrimos alterações no ECG que sugerem miocardite aguda e arritmias como as anormalidades encontradas com maior frequência.

## Agradecimentos

Agradecemos todos os pacientes que concordaram em participar deste estudo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Marques J, Mendoza I, Noya B; Obtenção de dados: Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H; Análise estatística: Marques J; Redação do manuscrito: Marques J, Mendoza I, Marques-Mejias M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Palácios I.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
- Schmunis GA Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85. Erratum in *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(8):2.
- Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2587-91.
- Pinto AY, Ferreira AC, Valente Vda C, Harada GS, Valente SA. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four years follow-up after treatment with benzidazole. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):77-83.
- Dias JP, Bastos C, Araujo E, Mascarenhas AV, Martins Netto E, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(3):296-300.
- Valente SA, da Costa Valente V, das Neves Pinto AY, de Jesus Barbosa César M, dos Santos MP, Miranda CO, et al. Analysis of an acute Chagas

- disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoirs mammals, and parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(3):291-7.
7. Nicholls RS. Enfermedad de Chagas como enfermedad transmitida por alimentos: la experiencia en Colombia. In: Informe de la Consulta Técnica enepidemiología, prevención y manejo de latransmisión de la enfermedad de Chagas como enfermedad transmitida por alimentos (ETA). Rio de Janeiro: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 2006.
  8. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1308-15.
  9. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976-81.
  10. Nattan-Larrier. Infections a Trypanosomes et voies de penetration des virus. *Bull Soc Path Exot.* 1921;14:537-42.
  11. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira CS, Barone AA, Dias JC, et al. Possible oral transmission of acute Chagas disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1991;33(5):351-7.
  12. Espinoza RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol.* 1991;30(2):195-202.
  13. Moleiro F, Mendoza I. Miocardiopatía crónica Chagásica, un estudio epidemiológico utilizando métodos electrofisiológicos de exploración clínica. *Acta Cient Venez.* 1980;31(6):66-72.
  14. Puigbo JJ, Rhode JR, Barrios HG, Suarez JA, Yopez CG. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas disease. *Bull World Health Organ.* 1996;34(5):655-69.
  15. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. *Circulation.* 1987;76(3):556-62.
  16. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
  17. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):602-14.
  18. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, de Jesus RS, et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e711.
  19. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JA, Santana Filho FS, Magalhães BM, Coelho LI, Barbosa MG. [Cardiac involvement in Acute Chagas' Disease cases in the Amazon region]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):147-9.
  20. Parada H, Carrasco H, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* 1997;60(1):49-54.
  21. Anselmi A, Pifano F, Suarez A, Dominguez A, Diaz Vazquez A, Anselmi G. Experimental Schizotrypanum cruzi myocarditis: correlation between histopathologic and electrocardiographic findings in experimental Chagas' heart disease. *Am Heart J.* 1965;70(5):638-56.
  22. Camandaroba EL, Pinheiro Lima CM, Andrade SG. Oral transmission of Chagas disease: importance of Trypanosoma cruzi biode in the intragastric experimental infection. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2002;44(2):97-103.
  23. Covarrubias C, Cortez M, Ferreira D, Yoshida N. Interaction with host factors exacerbates Trypanosoma cruzi cell invasion capacity upon oral infection. *Int J Parasitol.* 2007;37(14):1609-16.
  24. Yoshida N. Trypanosoma cruzi infection by oral route: how the interplay between parasite and host components modulates infectivity. *Parasitol Int.* 2008;57(2):105-9.