

## CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA ANATOMIA PATOLÓGICA DO MEGAESÔFAGO CHAGÁSICO (1).

Sheila J. ADAD (2), Débora Cristiane da Silva ANDRADE (3), Edison Reis LOPES (4) & Edmundo CHAPADEIRO (5).

### RESUMO

Estudo anatomopatológico sistematizado foi feito em 56 esôfagos de chagásicos crônicos (17 com e 39 sem mega) e em 26 de não chagásicos com as seguintes finalidades:

1) avaliar as variações de calibre e espessura da parede do órgão; 2) analisar qualitativa e quantitativamente o plexo mientérico, na tentativa de avaliar a eventual relação entre suas lesões e o aparecimento de megaesôfago (ME); 3) estudar as lesões das musculares procurando verificar sua contribuição na gênese da visceromegalia; 4) pesquisar formas amastigotas do *T. cruzi* e sua possível relação com o processo inflamatório; 5) identificar as principais alterações da mucosa. Confirmou-se que as lesões mais intensas localizavam-se na muscular própria e no plexo de Auerbach. Na primeira, as principais alterações foram miosite e fibrose e nos gânglios mientéricos observou-se inflamação e despopulação neuronal, maior nos esôfagos dos chagásicos com dilatação em relação aos sem dilatação e destes em relação aos controles. Entretanto, foram vistos esôfagos de calibre normal, com intensa denervação. Conclui-se que parecem ser múltiplos os fatores que desencadeiam a esofagopatia, especialmente, o ME. A pesquisa de parasitas em oito esôfagos com mega e em oito sem ME foi positiva somente em quatro casos, do primeiro grupo. As lesões da mucosa e submucosa não parecem participar do processo.

**UNITERMOS:** Doença de Chagas; Tripanossomíase cruzi; Megaesôfago; Acalásia.

### INTRODUÇÃO

As manifestações da forma digestiva da doença de Chagas, especialmente dos megas, necessitam mais investigação. Segundo alguns<sup>5, 13, 14</sup> o principal fator patogênico, senão exclusivo, da esofagopatia chagásica, é a denervação; todavia, há dados da literatura que parecem questionar este ponto de vista, pois esôfagos de calibre normal podem não apresentar um único neurônio<sup>3</sup>. Questiona-se, também, o papel da lesão inflamatória, da colagenização das musculares e outros fatores mais, na patogênese dos megas<sup>23,32</sup>.

Com o objetivo de contribuir para o estudo da

anatomia patológica e da patogênese da esofagopatia chagásica, em especial do megaesôfago (ME), realizamos, de modo semelhante ao que foi feito em relação ao coração, estudo anatomopatológico sistematizado em esôfagos de chagásicos com e sem mega, na tentativa de: 1) avaliar as variações de calibre e espessura da parede do órgão; 2) analisar qualitativa e quantitativamente o plexo mientérico, na tentativa de avaliar a eventual relação entre suas lesões e o aparecimento de ME; 3) estudar as lesões das musculares procurando verificar sua contribuição na gênese da visceromegalia; 4) identificar as

(1) Resumo da Dissertação de Mestrado da autora apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, laureada com o prêmio "Luigi Bogliolo" da Sociedade Brasileira de Patologia de 1990.

(2) Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

(3) Monitora da Disciplina de Patologia Especial da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

(4,5) Pesquisadores do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil - CNPq.

**Endereço para correspondência:** Sheila J. Adad. Departamento de Patologia, Medicina Legal e Deontologia Médica. Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Pça. Manoel Terra s/nº. CEP 38100. UBERABA, Minas Gerais, Brasil.

principais alterações da mucosa e 5) pesquisar formas amastigotas do *T. cruzi*.

## MATERIAL E MÉTODOS

Consta de 82 esôfagos, 76 provenientes de necrópsias e 6 de esofagectomias subtotais, divididos em três grupos: Grupo I constituído por 17 chagásicos portadores de ME; Grupo II consta de 39 chagásicos sem megaesôfago (CSME), dos quais 28 eram cardiopatas, falecidos de insuficiência cardíaca ou de modo súbito e 11 não cardiopatas, falecidos de modo violento ou por outras causas que não a doença de Chagas; o Grupo III reúne 26 não chagásicos (NC) que serviram de controle.

O diagnóstico de doença de Chagas foi feito baseado nos achados sorológicos e morfológicos<sup>23</sup>; caracterizou-se ME quando havia dilatação difusa do órgão (diâmetro maior que 2,5 cm) na ausência de obstáculo mecânico.

No Grupo I a idade variou entre 28 e 72 anos, com média de  $51 \pm 11,94$  ( $X \pm DP$ ); sendo 15 (88,2%) homens e 2 (11,2%) mulheres. A idade no Grupo II variou entre 20 e 77 anos ( $44,3 \pm 11,5$ ); 33 (84,6%) eram do sexo masculino e 6 (15,4%) do sexo feminino. No Grupo III, a idade variou entre 16 e 83 anos ( $42 \pm 17,6\%$ ) sendo 23 (88,5%) homens e 3 (11,5%) mulheres.

Os espécimes eram fixados *in totum*, em soluções de formaldeído a 4%. Em seguida media-se a circunferência externa do órgão no local de maior calibre e calculava-se o diâmetro; retirava-se um anel de 0,5 cm de altura, a 5 cm da cárdia, o qual era processado para a inclusão em parafina.

Com o objetivo de contar os neurônios do plexo mientérico, em um segmento anular de 0,1 cm de altura, obtido a partir do anel de 0,5 cm, retiravam-se 140 cortes histológicos seriados com espessura de 7 micrômetros e montavam-se apenas os cortes com números múltiplos de sete. O total destes 20 cortes era corado por hematoxilina-eosina (HE); cortes adicionais foram montados e corados pelo Giemsa e tricrômico de Masson ou Gomori. Para identificação de formas amastigotas do *T. cruzi* utilizou-se a técnica da peroxidase-antiperoxidase. A pesquisa foi realizada em 8 chagásicos com ME e em número igual de CSME procurando-se parasitas em 5 lâminas de cada caso.

Para os testes de associação utilizou-se a estatística de  $\chi^2$  proposta por Pearson. As distribuições de frequências dos números de neurônios foram comparadas por meio da estatística de Kruskal-Wallis<sup>30</sup>. Para fins de conclusão, em termos estatísticos, adotou-se o nível de significância de 0,001.

## RESULTADOS

### 1. Achados macroscópicos

Nos chagásicos com ME os diâmetros variaram de 2,6 a 7,6 cm ( $4,28 \pm 1,56$ ) e havia aumento de espessura da parede, às custas, especialmente, da camada muscular em 13 (76,5%) dos 17 casos (discreto em seis, moderado em quatro e intenso em três). A mucosa apresentava-se espessada e esbranquiçada em doze casos (70,6%) e em cinco destes, portadores de dolicoesofago, coexistiam ulcerações, sendo que em um dos casos havia também perfuração na extremidade distal do esôfago. Nos CSME os diâmetros variaram de 1,3 a 2,5 cm ( $1,87 \pm 0,29$ ). Em um único caso havia aumento de espessura da parede, às custas da camada muscular. Nos NC, não foram vistas alterações macroscópicas dignas de registro e os diâmetros do esôfago variaram de 1,3 a 2,2 cm ( $1,64 \pm 0,21$ ).

As Figuras de 1 a 8 da prancha 1 mostram o aspecto macroscópico dos anéis esofágicos nos três grupos.

### 2. Achados microscópicos

Nas mucosas dos chagásicos foi vista acantose, de grau variável, em 75,5% dos casos e ortoceratização em 20,29%, ambas predominando nitidamente nos portadores de ME. Quadro histológico de esofagite de refluxo foi observado em 41,2% dos casos de ME, em 5,1% dos CSME e em 3,8% dos NC. Esofagite ulcerativa, em sua maioria com infecção micótica associada, ocorreu em 41,2% dos casos de ME. Aumento de espessura da muscular da mucosa foi visto em 35,3% dos casos de ME.

Alterações dignas de nota, na submucosa, foram vistas somente em alguns casos de ME; constituíam-se de infiltrado difuso de mononucleares e fibrose de tipo cicatricial, por vezes também acometendo o plexo de Meissner.

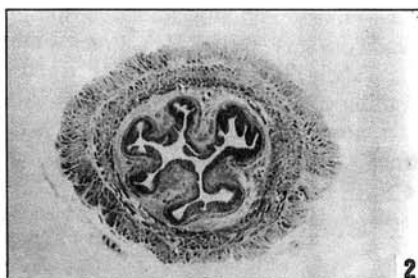
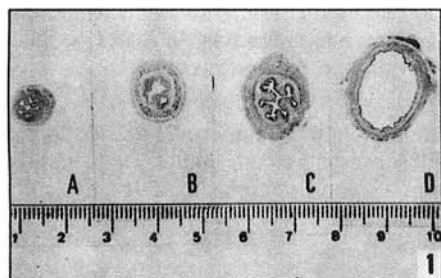


Fig. 1. Cortes histológicas de anéis do terço inferior de esôfagos, de não chagásicos (grupo controle). Notar a variação do calibre do órgão.

Fig. 2. Detalhe do anel C da Fig. 1. Aumento aproximado de 2x.

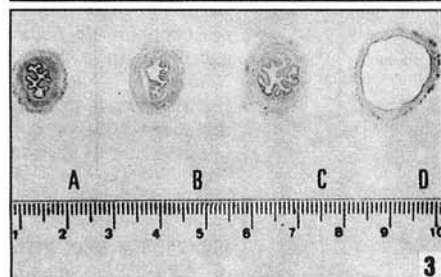


Fig. 3. Anéis do terço inferior de esôfagos de chagásicos crônicos sem mega. Notar que a variação do calibre é semelhante à observada no grupo de controle.

Fig. 4. Detalhe do anel C da Fig. 3. Aumento aproximado de 2x.

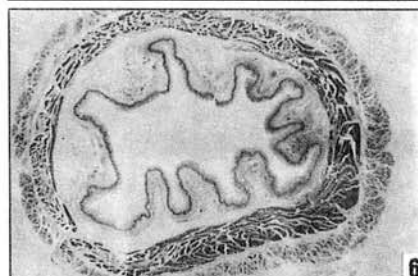
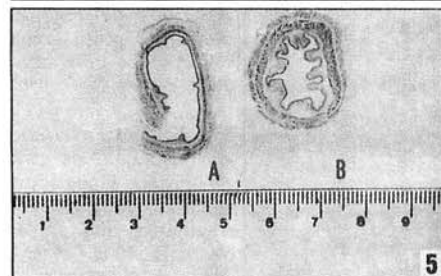


Fig. 5. Cortes histológicas de anéis do terço inferior de megaesôfagos chagásicos, pouco dilatados (diâmetro: 2,7 cm).

Fig. 6. Detalhe do anel B da Fig. 5. Aumento aproximado de 2x.

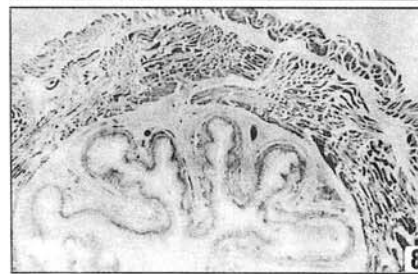
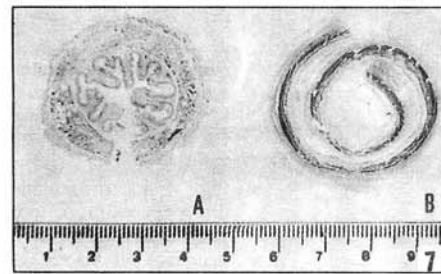


Fig. 7. Preparados histológicos de anéis, do terço inferior de megaesôfagos chagásicos, com dilatação moderada (A) e intensa (B), o qual foi montado à semelhança de rocambole.

Fig. 8. Detalhe do anel A da Fig. 7. Observar aumento de espessura, especialmente, das musculares. Comparar com as Figuras 2 e 4, de esôfagos sem megas, com a mesma ampliação fotográfica (2x).

Miosite focal, na túnica muscular, com exsudato predominantemente mononuclear foi achado quase que constante no grupo com ME (94,1%), apresentando-se em alguns destes casos, em focos múltiplos, por vezes com aspecto destrutivo (Fig. 10). Com base na intensidade do exsudato, classificou-se a miosite em leve, moderada e intensa; a Tabela I indica a frequência e a intensidade da miosite nos grupos estudados. Miosite e perimiosite, em parte granulomatosas (Fig. 11), foram vistas em um único caso de ME; em um caso de CSME observou-se miosite destrutiva com células gigantes multinucleadas sem formar granulomas. Miosite, com predomínio de eosinófilos, foi identificada em um caso (2,6%) dentre os chagásicos sem ME e em

TABELA 1  
Intensidade da miosite na túnica muscular do esôfago nos grupos de estudo

MIOSITE	NÃO CHAGÁSICO		CHAGÁSICO				
			Sem Megaesôfago		Com Megaesôfago		
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%	
Presente	4	15,4	25	64,2	16	94,1	
Leve	3	11,5	14	35,9	4	23,5	
Moderada	1	3,8	8	20,5	6	35,3	
Intensa	-	-	3	7,7	6	35,3	
Ausente	22	84,6	14	35,8	1	5,9	
Total	26	100,0	39	100,0	17	100,0	
X <sup>2</sup> = 28,287		g.l. = 2		P = 7 x 10 <sup>-7</sup>			

2 casos (7,7%) dos controles. Fibrose endomisial e/ou de substituição foi graduada em leve, moderada e intensa, conforme mostra a Tabela 2. Em um dos casos de ME a fibrose substituiu cerca de 20 a 30% das fibras musculares, no anel estudado, com calcificação e ossificação focais. Em 58,8% dos casos de ME e em 2,6% de CSME constatou-se nítida

desproporção entre a espessura das camadas musculares interna e externa, numa relação maior ou igual a 2:1, respectivamente, e por vezes até 4:1.

Aparente aumento do número de mastócitos na muscular foi observado com maior frequência e intensidade no Grupo I em relação ao II e deste em

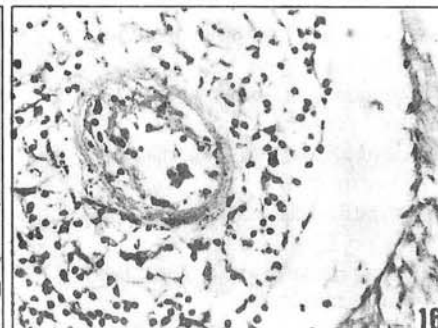
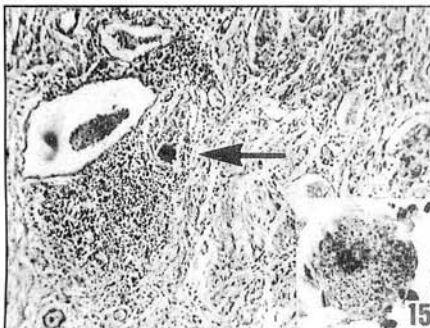
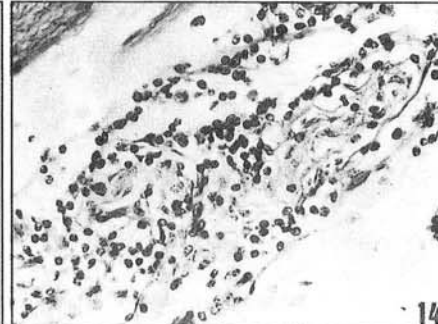
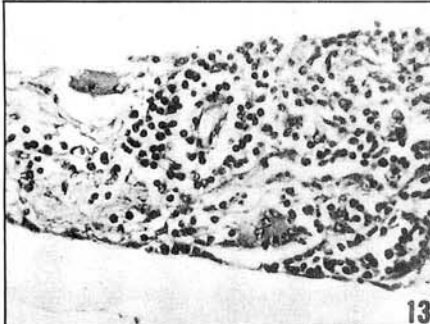
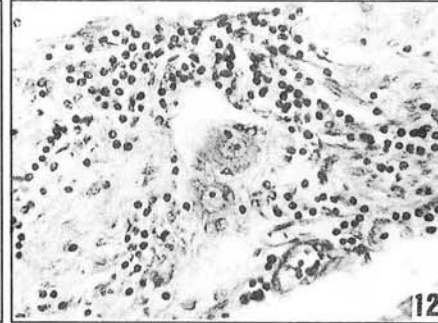
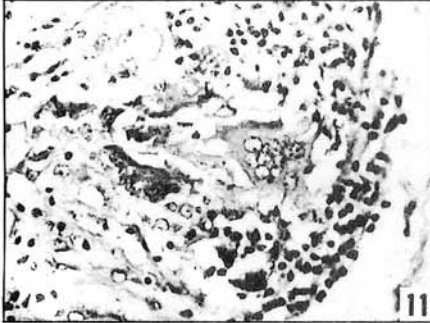
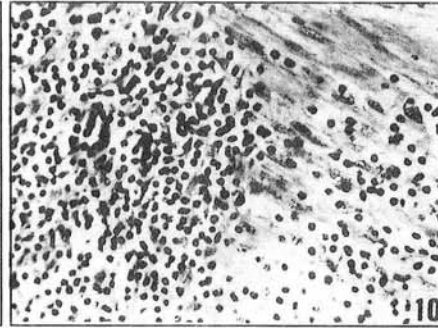


Fig. 9. Muscular do esôfago de chagásicos crônicos sem mega. Miosite em continuidade com a ganglionite. HE 100x.

Fig. 10. Camada muscular de megaesôfago com miosite intensa; observar aspecto destrutivo do processo. HE 400x.

Fig. 11. Fotomicrografia do esôfago do mesmo indivíduo da Fig. 10. Notar o aspecto granulomatoso da inflamação. HE 400x.

Fig. 12. Plexo mientérico do esôfago de não chagásico. Ganglionite intensa, com neurônios, aparentemente, preservados. HE 400x.

Fig. 13. Plexo de Auerbach do esôfago de chagásico crônico sem mega. Notar a ganglionite intensa e hiper cromasia neuronal. HE 400x.

Fig. 14. Plexo mientérico de megaesôfago, com ganglionite e ausência de neurônios. HE 400x.

Fig. 15. Corte histológico da parede de megaesôfago, com ninho de amastigotas (seta) na muscular da mucosa. HE 100x. Detalhe no canto inferior direito. HE 1000x.

Fig. 16. Esôfago de chagásico crônico, sem mega, com vasculite necrosante. HE 400x.

relação ao III. Identificou-se vasculite necrosante (Fig. 16), aparentemente sistematizada, em um caso de CSME.

A análise do plexo mientérico mostrou ganglionite (Figs. 12, 13 e 14), classificada em leve, moderada e intensa, em todos os chagásicos com ME, em 94,9% dos CSME e em 92,3% dos NC (Tabela 3). Por vezes a ganglionite continuava-se com a miosite (Fig. 9). Alterações neuronais como hiper Cromasia nuclear, vacuolização, eosinofilia citoplasmática, e satelitose e fibrose dos gânglios foram achados muito mais freqüentes nos chagásicos que nos controles.

TABELA 2  
Intensidade da fibrose na túnica muscular do esôfago nos grupos de estudo

FIBROSE	NÃO CHAGÁSICO		CHAGÁSICO			
			Sem Megaesôfago		Com Megaesôfago	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Presente	5	19,2	16	51,0	16	94,1
Leve	5	19,2	15	38,5	4	23,5
Moderada	-	-	1	2,5	5	29,4
Intensa	-	-	-	-	7	41,2
Ausente	21	80,8	23	59,0	1	5,9
Total	26	100,0	39	100,0	17	100,0

$X^2 = 28,498$  g.l. = 2  $P = 6 \times 10^{-7}$

TABELA 3  
Intensidade da ganglionite no plexo mientérico do esôfago nos grupos de estudo

GANGLIONITE	NÃO CHAGÁSICO		CHAGÁSICO			
			Sem Megaesôfago		Com Megaesôfago	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Presente	24	92,3	37	94,9	17	100,0
Leve	21	80,8	26	66,7	3	17,6
Moderada	2	7,7	9	23,1	8	47,1
Intensa	1	3,8	2	5,1	6	35,3
Ausente	2	7,7	2	5,1	-	-
Total	26	100,0	39	100,0	17	100,0

$X^2 = 1,321$  g.l. = 2  $P = 0,5166$

A Tabela 4 mostra as medidas de posição e a Tabela 5 a média e o desvio-padrão da contagem de neurônios no plexo mientérico no anel esofágico. Não havia células ganglionares em 12 casos de ME (70,6%) e observou-se hipoganglionose intensa em quatro casos deste grupo (8, 22, 30 e 83 neurônios).

Em um caso de CSME, verificou-se ausência de neurônios no plexo mientérico; outros dois casos deste grupo mostraram hipoganglionose muito intensa (33 e 79 neurônios); nos demais, a contagem neuronal variou de 139 a 961. Nos NC esta contagem variou de 408 a 1201.

Na adventícia, o único achado digno de registro foi neoformação conjuntiva intensa, observada em três casos de ME.

Em quatro casos de ME foi positiva a pesquisa de forma amastigotas do *T. cruzi* (Fig. 15).

TABELA 4  
Distribuição do número de neurônios nos grupos de estudo

VARIÁVEL	NÃO CHAGÁSICO	CHAGÁSICO	
		Sem Megaesôfago	Com Megaesôfago
Nº de casos	26	39	17
Valor mínimo	408	0	0
Valor máximo	1201	961	434
Média	776	416	34
Mediana	767	396	0
Moda	-	347 e 644	0
Desvio-padrão	202,3	217,3	105,2

## DISCUSSÃO

Com base em nossos achados e nos dados da literatura<sup>12</sup>, propomos considerar como de mega, casos em que o órgão, permanentemente dilatado, apresenta diâmetro acima de 2,5 cm, na ausência de obstáculo mecânico<sup>32</sup>. O aumento de espessura das musculares e as alterações da mucosa, secundárias à estase, comprovam o caráter permanente da dilatação; contudo, em certos casos, a parede pode ser normal ou adelgada. Com relação à porção terminal do órgão, nossos achados sugerem que a mesma pode ter diâmetro normal ou reduzido; entretanto, tendo em vista a divergência dos dados da literatura<sup>15, 29, 32</sup>, parecem-nos necessários estudos mais detalhados.

Nossos achados também confirmam os da literatura de que as principais lesões microscópicas situam-se na muscular própria e no plexo mientérico<sup>32</sup>. Na primeira, focos da miosite foram observados em quase todos os casos de ME, e na maioria dos CSME, com degeneração e/ou necrose de fibrocélulas, associadas, em quatro casos de ME, à presença de ninhos de amastigotas do *T.*

**cruzi.** Achado não enfatizado na literatura e de difícil interpretação é o encontro de focos de miosite em 15,4% dos esôfagos controles; estes focos, entretanto, eram bem mais raros e, em geral, menores que nos chagásicos. No que se refere à fibrose da muscular, esta foi muito mais extensa e evidente nos chagásicos com ME e, como já ressaltou TAFURI<sup>31</sup>, parece constituir um dos elementos que contribuem para o espessamento da muscular. Em relação à quantidade de mastócitos, na túnica muscular de esôfagos de chagásicos, nossos achados concordam com as observações de PEREIRA<sup>28</sup> e TAFURI<sup>31</sup>. Este, estudando casos de ME, relacionou o aumento do número de mastócitos com fibroplasia. Em conclusão, a análise das alterações da camada muscular mostra que, qualitativamente, as lesões são superponíveis às observadas no miocárdio do chagásico crônico, sugerindo assim que a patogênese e o potencial evolutivo dos dois processos possam ser comuns.

Nos gânglios do plexo mientérico, tanto dos chagásicos como dos controles, havia freqüente infiltrado predominantemente mononuclear, não se observando diferenças estatisticamente significativas entre a freqüência da ganglionite nos três grupos. Notou-se, porém, uma tendência da lesão ser mais grave nos chagásicos com ME. O achado da ganglionite e miosite nos controles parece-nos inespecífico sendo necessário, entretanto, investigar sua gênese e significado.

No tocante ao estudo quantitativo do plexo de Auerbach, nossos achados indicam que a destruição neuronal foi muito mais intensa e significativa no grupo ME em relação aos CSME e destes para com os NC. Estes resultados confirmam dados da literatura<sup>10, 15, 18, 19</sup>, de que não há ME sem denervação acentuada; contudo não foi possível confirmar a opinião de KÖBERLE<sup>16</sup>, que admitia ser necessária denervação de aproximadamente 95% para instalação do ME.

Corroborando nossa opinião, três esôfagos de chagásicos, sem dilatação, por nós estudados, tinham acentuada ou total denervação do plexo mientérico (79,33 e zero neurônios). Ressalte-se que estes três valores são menores que os encontrados, por exemplo, em caso um de ME, cujo diâmetro era 4 cm e no qual foram contados 83 neurônios.

Em conclusão, na patogênese do ME chagásico, nossos atuais achados, associados aos da literatura, parecem indicar que as lesões do plexo mientérico,

especialmente a denervação, constituem um dos fatores patogênicos. Outras, provavelmente, podem atuar no desencadeamento do processo, tais como: 1) lesões das musculares, inflamatórias ou fibrosantes, já anteriormente descritas<sup>32</sup> e por nós confirmadas; 2) lesão do nervo vago e de seu núcleo dorsal, descrita em megas chagásicos<sup>22</sup> e não chagásicos<sup>6</sup>; 3) alterações do simpático<sup>32</sup>, dos sistemas APUD e paraganglial quimiorreceptor<sup>23</sup>. Parece necessário, ainda, averiguar se a lesão do sistema nervoso autônomo intramural por nós e por outros observada, em anéis do terço distal do órgão, distribuiu-se de modo similar nas demais porções do esôfago. Alguns estudos sugerem que isto ocorre, entretanto, faltam trabalhos sistematizados sobre o assunto. Outro aspecto, também a ser esclarecido, é a ocorrência de eventuais lesões morfológicas no esfíncter inferior do esôfago. Embora não nos tenha sido possível estudar especificamente esta estrutura, PAULA-COSTA & REZENDE<sup>27</sup> concluíram que, no ME chagásico, existe hipertonía do esfíncter inferior, além da acalásia. OLIVEIRA<sup>26</sup>, analisando a fisiopatologia do ME, afirma que enquanto a cárdia responder à deglutição não haverá dilatação do esôfago. GUIMARÃES & MIRANDA<sup>11</sup>, no caso de ME em macaco, por eles estudado e no qual não encontraram lesões importantes no plexo mientérico, relataram fibrose particularmente pronunciada a nível da cárdia. No homem, ao que consta, não há estudos anatomopatológicos sistematizados sobre essa região.

Finalmente, embora pequena, nossa casuística parece sugerir ser mais freqüente o parasitismo do esôfago nos chagásicos com mega do que naqueles sem mega. De qualquer modo, a exemplo do que já demonstraram outros AA<sup>4</sup>, o esôfago também é sede de parasitismo e não parece ser tão raro como alguns admitem<sup>2, 17, 32</sup>.

Concluindo, a questão da patogênese do ME chagásico permanece em aberto, embora, seja possível que, do mesmo modo que na CChCr<sup>1, 7, 8, 9, 20, 21, 23, 24, 25</sup>, sejam múltiplos os fatores que desencadeiam a esofagopatia, especialmente o ME. Entretanto, ainda que haja semelhança entre os mecanismos patogênicos envolvidos na CChCr e no ME, não temos ainda elementos suficientes para atribuir às duas entidades mecanismo comum.

## SUMMARY

**Contribution to the study of the pathology and pathogenesis of the chagasic megaesophagus.**

Systematized study was made in 56 esophagi of chronic chagasics (17 with and 39 without megas) aiming to: 1) to evaluate the esophageal caliber and thickness ranges; 2) analyse qualitative and quantitatively, the myenteric plexuses, trying to evaluate the relation of their lesions and the development of megaesophagus (ME); 3) study the lesions of the muscularis propria to verify if they contribute or not to the beginning of the process; 4) search for *T. cruzi* and its eventual relationship with the inflammation; 5) identify the principal mucosal alterations. It was confirmed that the severest lesions were found in the muscularis propria and in the plexures of Auerbach ganglia. In the former, the main alterations were myositis and fibrosis. The myenteric plexuses showed inflammation and neuronal depopulation when compared with non-mega chagasic esophagi and even more when compared with the controls. On the other hand, there were normal caliber esophagi with severe denervation. It is possible that several factors may lead to the esophagopathy, especially to the ME. The search for *T. cruzi* was found positive in four out of eight esophagi with mega and in none of eight chagasic esophagi without mega. Mucosal and submucosal lesions were unremarkable and do not seem to be involved with the development of the process.

### AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi subvencionado, em parte, pelo UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Disease e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil.

Somos gratos a todos os funcionários do Departamento de Patologia, Medicina Legal e Deontologia Médica que conosco colaboraram e ao Prof. Euclides Ayres Castilho pelo auxílio no estudo estatístico.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, H.O. - A "lesão vorticilar" da cardiopatia chagásica crônica. Belo Horizonte, 1978. (Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
2. ALMEIDA, H.O.; TAFURI, W.L.; BOGLIOLO, L. & CUNHA, J.C. - Parasitismo incomum do miocárdio e do esôfago em chagásico crônico portador de doença de Hodgkin e em uso de imunodepressores. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 8: 117-121, 1974.
3. ANDRADE, Z.A. & ANDRADE, S.G. - Patologia. In: BRENER, Z. & ANDRADE, Z.A. - *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p. 199-248.
4. BARBOSA Jr., A.A. & ANDRADE, Z.A. - Identificação do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extracardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 17: 123-126, 1984.
5. BETARELLO, A.; PINOTTI, H.W. & HABR-GAMA, A. - Fisiopatologia da atividade motora do tubo digestivo de pacientes com doença de Chagas. In: RAIÁ, A.A. - *Manifestações digestivas da moléstia de Chagas*. São Paulo, Sarvier, 1983. p. 85-95.
6. CASSELLA, R.R.; BROWN Jr., A.L.; SAYRE, G.P. & ELLIS Jr., F.H. - Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. *Ann. Surg.*, 160: 474-487, 1964.
7. CHAPADEIRO, E. - Sobre a hipertrofia dos ventrículos na cardiopatia chagásica crônica. *Hospital (Rio de J.)*, 67: 1203-1206, 1965.
8. CHAPADEIRO, E. - Hipertrofia do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 7: 27-30, 1965.
9. CHAPADEIRO, E. - Peso do coração e intensidade do processo inflamatório na cardiopatia chagásica crônica. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 63: 236-239, 1967.
10. COSTA, R. de B. - Grado de denervacion en individuos chagásicos "sintomáticos" y "asintomáticos". *Bol. chil. Parasit.*, 24: 75-77, 1969.
11. GUIMARÃES, J.P. & MIRANDA, A. - Megaesôfago em macaco rhesus com 10 anos de infecção chagásica. In: *Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas*. Rio de Janeiro, 1959. *Anais*. Rio de Janeiro, 1961. v. 2, p. 657-671.
12. HAMILTON, W.J. & McMINN, R.M.H. - Aparelho digestivo. In: HAMILTON, W.J. ed. - *Tratado de anatomia humana*. 2 ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1982. p. 345-425.
13. KÖBERLE, F. - Megaesophagus. *Gastroenterology*, 34: 460-466, 1958.
14. KÖBERLE, F. - Patologia y anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 51: 404-428, 1961.
15. KÖBERLE, F. - Patogenia do megaesôfago brasileiro e europeu. *Rev. goiana Med.*, 9: 79-116, 1963.
16. KÖBERLE, F. - Chagas' disease and Chagas' syndromes: The pathology of American Trypanosomiasis. *Advanc. Parasit.*, 6: 63-116, 1968.
17. KÖBERLE, F. - Pathogenesis of Chagas' disease. *Ciba Foundation Symposium*, 20: 137-158, 1974 apud BARBOSA Jr., A.A. & ANDRADE, Z.A. - Identificação

- do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extracardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 17: 123-126, 1984.
18. KÖBERLE, F.; ALCANTARA, F.G. de & SANTOS, R.R. dos - Patogenia da forma digestiva. In: RAIA, A.A. - **Manifestações digestivas da moléstia de Chagas**. São Paulo, Sarvier, 1983. p. 25-34.
19. KÖBERLE, G.; PENHA, D. & KÖBERLE, F. - Aperistalse chagásica do esôfago. In: **Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas**. Rio de Janeiro, 1959. *Anais*. Rio de Janeiro, 1961. v. 2, p. 717-722.
20. LOPES, E.R. - Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos. Uberaba, 1965. (Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro).
21. LOPES, E.R. - Estudo comparativo dos gânglios sub-epicárdicos nas cardiopatias chagásica crônica, reumática e hipertensiva. Uberaba, 1969. (Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro).
22. LOPES, E.R.; TAFURI, W.L. & CHAPADEIRO, E. - Estudo morfológico e quantitativo dos núcleos dorsal do vago e hipoglossos em chagásicos com e sem megaesôfago. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 11: 123-129, 1969.
23. LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E.; TAFURI, W.L. & PRATA, A.R. - Doença de Chagas. In: LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E.; RASO, P. & TAFURI, W.L. - **Bogliolo Patologia**. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. p. 1047-1067.
24. MANÇO, J.C.; GALLO Jr., L.; MARIN NETO, J.A.; TERRA FILHO, J.; MACIEL, B.C. & AMORIM, D.S. - Alterações funcionais do sistema nervoso autônomo. In: CANÇADO, J.R. & CHUSTER, M., ed. - **Cardiopatía chagásica**. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. p. 191-198.
25. MARIN NETO, J.A. - Alterações neurovegetativas cardiovasculares en la enfermedad de Chagas. *Rev. Fed. argent. Cardiol.*, 1: 177-189, 1988.
26. OLIVEIRA, A.R. de - Fisiopatologia do megaesôfago (estudo radiológico). *Rev. Pat. trop.*, 3: 429-492, 1972.
27. PAULA COSTA, M.D. de & REZENDE, J.M. - Pressão basal do esfíncter inferior do esôfago no megaesôfago chagásico. *Rev. Ass. méd. bras.*, 24: 269-272, 1978.
28. PEREIRA, F.E.L. - Estudo quantitativo dos mastócitos na musculatura do esôfago de chagásicos crônicos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 14: 30-32, 1972.
29. RAIA, A.A. - Megaesôfago. In: RAIA, A.A. - **Manifestações digestivas da moléstia de Chagas**. São Paulo, Sarvier, 1983. p. 109-119.
30. SIEGEL, S. - Estatística não-paramétrica (para as ciências do comportamento). São Paulo, McGraw-Hill, 1975. 350p.
31. TAFURI, W.L. - Alterações ultra-estruturais dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestinos na doença de Chagas experimental e humana. Belo Horizonte, 1974. (Tese Professor Titular - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
32. TAFURI, W.L. & RASO, P. - Anatomia patológica. In: RAIA, A.A. - **Manifestações digestivas da moléstia de Chagas**. São Paulo, Sarvier, 1983. p. 61-79.

Recebido para publicação em 06/02/1991.  
Aceito para publicação em 05/06/1991.