

Aspectos clínico-laboratoriais da infecção natural por *Trypanosoma cruzi* em cães de Mato Grosso do Sul

Clinical and laboratorial features of naturally occurring *Trypanosoma cruzi* infection in dogs from Mato Grosso do Sul

Alda Izabel de Souza^{1*} Daniel Paulino-Junior^{II} Marlos Gonçalves Sousa^{II}
Aparecido Antonio Camacho^{III}

RESUMO

A doença de Chagas causada pelo *T. cruzi* é transmitida, principalmente, por insetos vetores e está distribuída na Argentina, no Chile, na Venezuela e no Brasil. O cão, além de ser um importante reservatório, também é vítima da doença e a única espécie capaz de desenvolver manifestações clínicas iguais a do homem. O presente trabalho teve como objetivo descrever as alterações clínicas encontradas em quatro cães infectados naturalmente pelo *T. cruzi* e alertar para a possibilidade de que a ocorrência dessa enfermidade em cães de Mato Grosso do Sul possa estar sendo subestimada. Os animais foram selecionados a partir de exames sorológicos de reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) e imunoblotting com antígeno secretado e excretado da forma tripomastigota do *T. cruzi* (TESA-blot) e submetidos a xenodiagnóstico, exame físico, radiografia torácica, eletrocardiografia, ecocardiografia e bioquímica sérica. As alterações encontradas foram aumento de ventrículo direito, presença de arritmias do tipo bloqueio átrio ventricular, sinus arrest e bloqueio de ramo direito, além de disfunção sistólica e diastólica. Três animais apresentaram hiperproteinemia e as dosagens das enzimas CK e CK-MB revelaram valores indicativos de uma miocardite ativa. Esses são os primeiros casos descritos de cães com evidências consistentes de infecção natural pelo *T. cruzi* em Mato Grosso do Sul e ressalta-se o alerta aos médicos veterinários para a importância clínica e o papel dessa espécie como reservatório da doença.

Palavras-chave: doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, cão, aspectos clínicos.

ABSTRACT

Chagas disease is caused by *T. cruzi*, which is transmitted essentially by vector insects, and is distributed in

Argentina, Chile, Venezuela, and Brazil. Besides being an important reservoir of the disease, dogs represent the only species to develop clinical signs similar to those presented by human beings. This study was aimed at describing the clinical features of four dogs naturally infected with *T. cruzi*, as well as to warn that some cases might be underestimated. The animals were selected based on the serologic exams indirect fluorescent antibody test (IFAT), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunoblotting test with *T. cruzi* excreted-secreted antigens (TESA-blot), and xenodiagnosis. Physical examination, chest radiographs, electrocardiogram, echocardiogram, and serum biochemistry was accomplished in every dog. The most important alterations were the enlargement of the right ventricle, the atrioventricular blocks, sinus arrest, and right bundle branch blocks, besides both systolic and diastolic dysfunction. Three animals presented hyperproteinemia, as well as CK and CK-MB profiles compatible with an active myocarditis. These are the first reported cases of dogs with solid evidences of naturally occurring *T. cruzi* infection in Mato Grosso do Sul State, therefore reinforcing the clinical importance and the role of these species as reservoir of the disease.

Key words: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, dog, clinical aspects.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma antroponose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), transmitida, principalmente, por insetos vetores da família Reduviidae (REY, 2001). Ela está distribuída em todo o continente americano, ocorrendo com maior frequência na Argentina, no Chile, na Venezuela e no

^IUniversidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP), Campo Grande, MS, Brasil. Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciência Agrárias e Veterinária (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, Brasil. E-mail: aldaizabel@hotmail.com. *Autor para correspondência.

^{II}Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.

^{III}Departamento de Clínica Médica, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.

Brasil. Estima-se que, no Brasil, 25 milhões de pessoas vivam em áreas de risco e que 5 milhões estejam infectadas (WHO, 2002).

Vários animais silvestres e domésticos são incriminados como importantes reservatórios e colaboradores na transmissão da doença, porém os cães são descritos como o reservatório mais importante do parasita (COHEN & GÜRTIER, 2001). MONTENEGRO et al. (2002) relataram que, em áreas onde o *Triatoma infestans* é o principal vetor domiciliar, a taxa de infecção por *T. cruzi* nos cães excedeu os valores em humanos.

Os cães também são vítimas comuns da doença e a única espécie capaz de desenvolver alterações patológicas crônicas, semelhantes àquelas detectadas em humanos, podendo apresentar insuficiência cardíaca congestiva (BARR et al., 199; GÜRTLER et al., 1991; BARR et al., 1995; BRADLEY et al., 2000).

Embora o Brasil seja área endêmica para doença de Chagas e o cão reconhecido como um importante reservatório do *T. cruzi*, a maioria dos trabalhos com essa espécie foram realizados após inoculações experimentais ou baseados na identificação de alterações *post-mortem* (CAMACHO & ALVES, 2007). Poucos estudos caracterizaram aspectos clínicos e laboratoriais de infecções naturais da doença de Chagas (BLANDON, R. et al., 1995; BARR et al., 1995; MONTENEGRO et al., 2002).

Devido à natureza multisistêmica da infecção e à variedade de sinais clínicos, o diagnóstico pode passar despercebido, especialmente em áreas endêmicas. A evidência de ritmos cardíacos anormais e insuficiência cardíaca congestiva, com disfunção ventricular direita, justifica investigação de miocardite chagásica (KITTLESON & KIENLE, 1998).

O presente trabalho teve como objetivo descrever as manifestações clínicas e laboratoriais observadas em quatro cães chagásicos, infectados naturalmente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados quatro animais a partir de um inquérito sorológico para doença de Chagas em 75 cães provenientes de uma comunidade Quilombola no município de Jaraguari-MS, considerada como área endêmica para a doença. A escolha dos animais baseou-se na observação de soropositividade avaliada por três testes sorológicos. O isolamento do agente foi feito pelo método de xenodiagnóstico clássico.

Foram realizados testes sorológicos de Imunofluorescência Indireta (RIFI) para *T. cruzi* e

Leishmania sp., usando kits comerciais produzidos pela Bio-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro). As análises seguiram as instruções do fabricante.

Os testes de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) para *T. cruzi* e *Leishmania* e *immunoblotting* com antígeno secretado e excretado da forma tripomastigota do *T. cruzi* (TESA-blot) para *T. cruzi* seguiram o protocolo proposto por UMEZAWA et al. (1996) com modificações e o xenodiagnóstico clássico foi realizado segundo REY (2001).

Os cães foram encaminhados ao Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário "Laudo Natel" (HVGLN) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista-UNESP – Campus de Jaboticabal-SP, para avaliação clínica e laboratorial.

O exame físico foi efetuado segundo CAMACHO & MUCHA (2004) e observou o estado nutricional, as frequências cardíaca (FC), e respiratória (FR) e a temperatura corporal (TC), coloração de mucosas, o tamanho de linfonodos, e as auscultações cardíaca e respiratória.

A avaliação cardiovascular foi realizada por quatro exames a saber: 1) determinação da pressão arterial sistólica e diastólica obtidas a partir da média aritmética de cinco mensurações consecutivas na arterial radial, por meio aparelho de pressão não-invasivo do tipo oscilométrico DIXTAL® modelo DX2710; 2) radiografia de tórax nas projeções ventro-dorsal e lateral, segundo O'BRIEN (2003), e tamanho aproximado do coração, obtido por meio do método do Vertebral Heart Scale System (VHS), segundo BUCHANAN & BUCHELER (1995); 3) eletrocardiografia computadorizada (ECG) na velocidade de 50 mm/seg registradas nas derivações bipolares (I, II e III) e unipolares (aVR, aVL e aVF) em eletrocardiógrafo ECG-PC® Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB). O resultado das mensurações foi considerado como a média de três ciclos cardíacos e as médias foram analisadas segundo TILLEY & BURTNICK (2004); 4) ecocardiografia nos métodos bidimensional, modo-M, e doppler, usando o aparelho 300S PANDION VET®- Pie Medical. A incidência foi obtida a partir da parede torácica direita entre o terceiro e o sexto espaço intercostal. Em cada animal foram avaliados os cortes: longitudinal paraesternal direito quatro câmaras, longitudinal paraesternal direito cinco câmaras, transversal paraesternal no ápice do coração, músculos papilares, cordoalhas tendíneas, válvula mitral e aórtica.

A partir do modo-M, foram avaliadas as dimensões internas do ventrículo esquerdo e a espessura do septo ventricular e da parede livre do ventrículo

esquerdo em sístole e em diástole (BOON, 2005). O resultado das mensurações ecodopplercardiográficas foi obtido pela média de três ciclos cardíacos.

Foi efetuada a determinação sérica da atividade enzimática aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), creatina quinase (CK), creatina quinase MB (CK-MB), lactato desidrogenase (LDH), e a quantificação de uréia, creatinina e proteínas totais, utilizando-se método colorimétrico kit LABTEST. As leituras foram conduzidas em analisador semi-automático BIOPLUS - BIO 200FL®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das alterações são apresentados na tabela 1.

Embora a positividade dos animais tenha sido confirmada sorologicamente, a presença de *T. cruzi* circulante foi demonstrada em apenas dois (50%) dos quatro animais submetidos ao xenodiagnóstico. Esses achados são similares aos observados em humanos e em primatas não-humanos (BRAZ et al., 2001; CARVALHO et al., 2003) e pode estar associado à escassez do *T. cruzi* no sangue periférico devido à provável forma crônica da doença.

Os quatro animais soropositivos eram machos, com idade média de $6,0 \pm 2,99$ anos, peso variando de 13 a 28kg e sem definição racial. Ao exame

físico todos os animais apresentavam boa condição corporal, e as variáveis avaliadas apresentaram-se dentro dos parâmetros de normalidade. Semelhante ao que ocorre com humanos, a intensidade das manifestações está na dependência da idade do animal e no tipo de cepa envolvida na infecção (SANCHEZ-GUILLEN et al., 2006). BARR (1991a) estudou cães de diferentes faixas etárias e observou que os sinais foram menos severos em animais mais velhos, com manifestações discretas de depressão e anorexia. Portanto, a idade, o desconhecimento do período em que esses animais foram expostos ao agente, assim como o tipo de cepa circulante, podem justificar a ausência de sinais durante o exame físico.

A média dos valores das pressões arteriais sistólicas ($147,95 \pm 12,20$) e diastólicas ($83,05 \pm 11,56$) encontravam-se dentro do limite de normalidade segundo KITTLESON & KIENLE (1998), à semelhança dos parâmetros observados em estudos com infecção experimental (ALVES, 2003).

Na avaliação do tamanho cardíaco, observou-se, no animal três, um discreto aumento focal do ventrículo direito na projeção radiográfica lateral, confirmada por um VHS 11.0, o aumento da duração do complexo QRS e o aumento de ventrículo direito em diástole (VDd) na ecocardiografia em modo-M. O comprometimento do ventrículo direito é encontrado mais frequentemente em humanos e cães chagásicos e

Tabela 1 - Resultados das alterações radiográficas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de bioquímica sérica de cães infectados naturalmente pelo *T. cruzi*, no município de Jaraguari, MS.

Animal	Radiografia torácica		Eletrocardiografia computadorizada		-----ecocardiografia-----		Bioquímica sérica*
	empírico	VHS	Mensurações*	ritmo	Modo-M (cm)*	Doppler (ms)*	
1	Aumento VD	10.5	Pms: $55,7 \pm 2,31$	BRD	PLVEd: $0,99 \pm 0,05$	VME: $0,73 \pm 0,01$	CK(U/L): 354
			QRSms: $93,7 \pm 1,15$	ASR		VMA: $0,88 \pm 0,05$	CK-MB(U/L): 298
2	normal	10.2	Pms: $67,7 \pm 6,81$ ms	MPM	PLVEd: $0,94 \pm 0,01$	E/A: $0,83 \pm 0,01$	PT(g/dL): 10,2
						VME: $0,45 \pm 0,01$	CK(U/L): 221
3	Aumento VD	11.0	Pms: $45,3 \pm 2,31$	BAV	PLVEd: $0,97 \pm 0,04$	VMA: $0,62 \pm 0,03$	CK-MB(U/L): 189
			QRSms: $72,3 \pm 4,04$	SA		E/A: $0,73 \pm 0,02$	PT(g/dL): 8,6
4	normal	9.7	normal	ASR	normal	normal	CK(U/L): 321
				MPM			FE: 29%
							PT(g/dL): 9,1
							CK(U/L): 404
							CK-MB(U/L): 304
							PT(g/dL): 7,6

VHS: Vertebral Heart Scale System; BRD: bloqueio de ramo direito; ASR: arritmia sinusal respiratória; MPM: marca passo migratório; AS: sinus arrest, BAV: bloqueio atrioventricular; VLPEd: parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE: fração de encurtamento; VME: Pico de velocidade da onda E da válvula mitral; VMA: Pico de velocidade da onda A da válvula mitral; E/A: relação entre as ondas E/A da válvula mitral; CK: creatina quinase; CK-MB: creatina quinase-MB.

*Os parâmetros não apresentados encontravam-se dentro dos valores considerados normais para a espécie.

pode manifestar-se por meio dos sinais de congestão venosa sistêmica nos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca (WILLIAMS et al., 1977; BARR et al., 1989; BLANDON et al., 1995; XAVIER et al., 2006). Apesar de não terem sido verificados sinais clínicos de insuficiência cardíaca, o aumento do ventrículo direito pode ser considerado uma alteração relacionada à infecção por *T. cruzi*.

Três animais apresentaram aumento na duração da onda P no ECG, que, embora possa indicar aumento de câmara cardíaca, não foi confirmado por meio dos outros métodos de avaliação e pode estar associado à presença de áreas de fibrose intramiocárdica causada pela ação do *T. cruzi*. Estudos ultra-estruturais em pacientes chagásicos confirmaram a ocorrência de miocardite granulomatosa com necrose e fibrose em cardiomiócitos, células especializadas do sistema de condução átrio ventricular e neurônios do gânglio autônomo cardíaco, que provoca um retardo na condução e no alargamento da onda P (BARR et al., 1989; ANDRADE et al., 1997; LANA et al., 1988; KITTLESON & KIENLE, 1998).

Foram observados (Tabela 1) arritmias do tipo "sinus arrest", bloqueio de ramo direito (BRD) e bloqueio atrioventricular de primeiro grau (BAV 1°). Estes dados corroboram com as observações de XAVIER et al. (2005), os quais verificaram que, apesar de não existir um padrão eletrocardiográfico específico para os distúrbios de condução na cardiopatia de etiologia chagásica, o parasita compromete principalmente as vias de condução átrio ventriculares e os ramos do feixe de Hiss e leva ao aumento da frequência de bloqueios atrioventricular, bloqueio de ramo e extrasístoles (ALVES, 2003; CARVALHO et al., 2003; BARR et al., 1992).

O animal quatro apresentou padrões radiográficos normais e ritmo sinusal respiratório com marca-passo migratório no ECG, considerados sem significância clínica (TILLEY & BURTNICK, 2004). Estudos com inoculação experimental em cães observaram que, com a evolução da doença, os episódios arrítmicos desaparecem progressivamente e podem justificar o achado (LANA et al., 1988; BARR et al., 1992; ALVES, 2003).

Durante a ecocardiografia dos cães no presente estudo, foi possível determinar redução na fração de encurtamento sugestivo de disfunção sistólica, espessamento de parede livre do ventrículo esquerdo em diástole com aumento do pico de velocidade da onda A da válvula mitral indicativos de disfunção diastólica, além de aumento de câmara ventricular direita, assemelhando-se às alterações

observadas por ALVES (2003) e SICILIANO et al. (2006) na fase crônica da cardiopatia chagásica.

Ressalta-se a relevância da ecodoppler-cardiografia como recurso a ser incorporado na avaliação cardiovascular antes de se estabelecer a forma indeterminada da doença. Embora existam muitas variações nas alterações relatadas por diferentes autores, o exame ecodopplercardiográfico é considerado um método complementar importante para a investigação de anormalidades funcionais da cardiopatia chagásica em pacientes sorologicamente positivos e sem alterações no raio x e no ECG (BARR, 1989; MARIN-NETO et al. 2002; ZABALGOITIA et al., 2003; CARVALHO et al., 2003).

As análises bioquímicas de ALT, AST, LDH, uréia e creatinina estavam dentro dos valores de referência para a espécie em todos os animais e validam as observações de BARR et al. (1991) que verificou aumento dessas variáveis apenas na fase aguda da doença.

Os valores de CK variaram de 194 a 304 U L⁻¹ e CK-MB de 189-404 e estiveram acima dos intervalos de normalidade propostos por AMARAL et al. (1996) e LOPES et al. (2005), sugerindo lesão miocárdica. Estes resultados estão de acordo com ALVES (2003), que observou que os níveis séricos de CK permaneceram elevados até quatro meses após infecção experimental de cães pelo *T. cruzi*, e atribuiu esses valores ao desenvolvimento de miocardite. Por outro lado, discordam de BARR (1991), que concluiu que essa enzima não pode ser usada como método auxiliar na identificação de lesão miocárdica nos casos de tripanosomiose em cães, pois esses aumentos ocorrem ocasionalmente na doença e outras alterações cardíacas podem levar a variações nos níveis séricos dessa enzima. Nenhum dos autores consultados utilizou a CK-MB, embora seja um parâmetro no diagnóstico de lesões miocárdicas em humanos (CAMAROZANO & HENRIQUES, 1996).

Os valores de proteínas totais mostraram-se aumentados (Tabela 1) e, embora não corroborem com os estudos experimentais de BARR et al. (1991) e ALVES (2003), a hiperproteinemia encontrada no presente estudo pode estar associada à hipergamaglobulinemia devido ao estímulo antigênico provocado pelo parasita, como observado em infecções caninas causadas por outros tripanosomatídeos (FEITOSA et al., 2000; AQUINO et al. 2002).

A virulência da cepa circulante, o período e a forma de infecção, além de características imunogênicas individuais, podem ser determinantes na evolução da infecção chagásica. Contudo, essas variáveis permanecem desconhecidas e reafirmam a necessidade de novos estudos na região.

CONCLUSÃO

Esses são os primeiros casos autóctones de cardiopatia chagásica em cães do Estado de Mato Grosso do Sul, com confirmação da presença de *T. cruzi*.

Os valores elevados de CK e CK-MB e as alterações cardiovasculares sugerem uma lesão miocárdica persistente e os exames eletrocardiográficos e ecocardiográficos são fundamentais para a determinação da cardiopatia chagásica, após confirmação sorológica e ou parasitológica.

A presença de infecção natural nesses animais reabre a questão da importância do cão na epidemiologia da doença de Chagas e sugere um alerta aos veterinários para a existência dessa enfermidade.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Eufrozina S. Umezawa, do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo-FMUSP, à Dr^a Maria Elisabeth M. C. Dorval e à MSc. Elisa Teruya, do Laboratório de Parasitologia Humana da UFMS, e à Dr^a Raquel S. Juliano que contribuíram gentilmente para a execução e finalização do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R.O. **Avaliações ecodopplercardiográfica, eletrocardiográfica computadorizada e dinâmica (Sistema Holter) e clínico-patológica em cães com cardiopatia chagásica experimental.** 2003. 89f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - FCAV-UNESP/Jaboticabal-SP, Jaboticabal.
- AMARAL, A.S. et al. Valores de referência de constituintes bioquímicos séricos para cães da região de Santa Maria, RS. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, v.2/3, n.1, p.71-76, 1996.
- ANDRADE, Z.A. et al. The indeterminate phase of chagas´disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.57, n.3, p.328-336, 1997.
- AQUINO, L.P.C.T. et al. Hematological, biochemical and anatomopathological aspects of the experimental infection with *Trypanosoma evansi* in dogs. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.1, p.8-18, 2002.
- BARR, S.C. et al. Chronic dilatative myocarditis caused by *Trypanosoma cruzi* in two dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.195, n.9, p.1237-1241, 1989.
- BARR, S.C. et al. Clinical, clinicopathologic, and parasitologic observation of trypanosomiasis in dog infected with North American *Trypanosoma cruzi* isolates. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, n.6, p.954-960, 1991.
- BARR, S.C. et al. Serological and blood culture survey of *Trypanosoma cruzi* infection in four canine populatios of southern Louisiana. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, p.570-573, 1991a.
- BARR, S.C. et al. Electrocardiographic and echocardiographic features of trypanosomiasis in dog inoculated with North American *Trypanosoma cruzi* isolates. **American Journal of Veterinary Research**, v.53, n.4, p.521-527, 1992.
- BARR, S.C. et al. *Trypanosoma cruzi* infection in Walker hounds from Virginia. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v.56, n.8, p.1037-1044, 1995.
- BLANDON, R. et al. Evaluacion clinica, eletrocardiografica y angiografica de los reservorios naturales de la enfermedad de Chagas en la Republica de Panamá. **Revista Médica de Panamá**, v.20, n.3, p.108-115, 1995.
- BOON, J.A. **Ecocardiografia bidimensional e em modo-M para o clínico de pequenos animais.** São Paulo: Roca, 2005. 97p.
- BRADLEY, K.K. et al. Prevalence of American trypanosomiasis (Chagas disease) among dogs in Oklahoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, n.12, p.1853-185, 2000.
- BRAZ, L.M.A. et al. *Trypanosoma cruzi* parasitemia observed in immunocompromised patients: the importance of the artificial xenodiagnosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.43, n.2, p.113-115, 2001.
- BUCHANAN, J.W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.206, n.2, p.194-199, 1995.
- CAMACHO, A.A., ALVES, R.O. Cardiopatia chagásica em caninos. In: BELERIAN, G., et al. **Afecciones cardiovasculares em pequenos animais.** São Paulo: Interbook, 2007. Cap.4, p.77-102.
- CAMACHO, A.A., MUCHA, C.J. Semiologia do sistema circulatório de cães e gatos. In: FEITOSA, F.L. **Semiologia veterinária a arte do diagnóstico.** São Paulo: Roca, 2004. Cap.6, p.282-311.
- CAMAROZANO, A.C.A.; HENRIQUES, L.M.G. Uma macromolécula capaz de alterar o resultado da CK-MB e induzir ao erro no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v.66, n.33, p.143-147, 1996.
- CARVALHO, C.M.E. et al. M.G. Chronic Chagas´s disease in Rhesus monkeys(*Macaca mulatta*): Evaluation of parasitemia, serology, eletrocardiography, echocardiography, and radiology. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.68, n.6, p.683-691, 2003.
- COHEN, J.E.; GÜRTLER, R.E. Modeling household transmission of American trypanosomiasis. **Science**, v.293, p.694-698, 2001.
- FEITOSA, M.M. et al. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba - São Paulo (Brasil). **Clínica Veterinária**, v.25, p.36-44, 2000.
- GÜRTLER, R.E. et al. Chagas disease in north-west Argentina: infected dog as a risk factor for the domestic transmission of *Trypanosoma cruzi*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.85, p.741-745, 1991.

- KITTLESON, D.M; KIENLE, R.D. **Small animal cardiovascular medicine**. California: Mosby, 1998. p.602.
- LANA, M. et al. Fase crônica cardíaca fibrosante da tripanossomíase cruzi experimental no cão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.21, n.3, p.113-121, 1988.
- LOPES, S.T.A. et al. Determinação da creatina quinase em cães. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, v.12, n.1, p.31-37, 2005.
- MARIN-NETO, J.A. et al. Forma indeterminada da moléstia de chagas. Proposta de novos critérios de caracterização e perspectiva de tratamento precoce da cardiomiopatia. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v.79, n.6, p.623-627, 2002.
- MONTENEGRO, V.M. et al. Chagas disease in dog dogs from endemic areas of Costa Rica. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.94, n.4, p.491-494, 2002.
- MONTENEGRO, V.M. et al. Chagas disease in dogs from endemic areas of Costa Rica. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n.4, p.491-494, 2002.
- O'BRIEN, R. **Radiografia torácica para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003.
- REY, L. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: REY, L. **Parasitologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap.11, p.138-152.
- SÁNCHEZ-GUILLÉN, M.C. et al. Clinical forms of trypanosome cruzi infected individual in the chronic phase of Chagas disease in Puebla, Mexico. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.101, n.7, p.733-739, 2006.
- SICILIANO, A.P.R.V. et al. Padrão de função diastólica e relação com a gravidade da forma clínica em 902 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da SOCERJ**, v.19, n.1, p.74-83, 2006.
- TILLEY, L.P.; BURTNICK, N.L. **ECG Eletrocardiografia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- UMEZAWA, E.S. Immunoblot assay using excreted-secreted antigens of *Trypanosoma cruzi* in serodiagnosis of congenital, acute, and chronic Chagas' disease. **Journal of Clinical Microbiology**, v.34, n.9, p.2143-2147, 1996.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Second Report of the Who Expert Committee**. Control of Chagas disease. Brasília, 2002.
- WILLIAMS, G.D. et al. Natural occurring Trypanosomiasis (Chaga's disease) in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.171, n.2, p.171-177, 1977.
- XAVIER, S.S. et al. Cardiopatia chagásica crônica no Rio Negro, estado do Amazonas. relato de três novos casos autóctones, comprovados por exames sorológicos, clínico, radiográfico do tórax, eletro e ecocardiográficos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n.2, p.211-216, 2006.
- ZABALGOITIA, M. et al. Morphologic and functional characterization of chagasic heart disease in non-human primates. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.68, n.6, p.248-252, 2003.