

**OS MECANISMOS MOLECULARES E CELULARES ENVOLVIDOS NA INVASÃO DO
TRYPANOSOMA CRUZI***The molecular and cellular mechanisms involved in Trypanosoma cruzi invasion*Valter Guilherme Costa de Almeida¹Zaqueu Jhones Góes Luz²Manassés Gonçalves Ché³Benedito Antônio do nascimento Neto⁴Alexandre Franco dos Anjos⁵Arthur Souza Bittencourt⁶Taiana de Araújo Conceição⁷

¹ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.
valteralmeida.adv@gmail.com

² UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.
zaqueujhonesgoesluz@gmail.com

³ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.
mangche15@gmail.com

⁴ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.
benedito011006@gmail.com

⁵ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Graduando no curso de Medicina na UNIFACEMP.
alexandredranco04@outlook.com

⁶ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.
arthursouzabitt1212@gmail.com

⁷ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências Empresariais, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Bióloga - UEFS. Doutora em Microbiologia – Universidade de Évora.
taiana.conceicao@facemp.edu.br <http://lattes.cnpq.br/6182111364165634>

RESUMO

Trata-se de revisão bibliográfica qualitativa e descritiva que objetivou compreender os principais mecanismos moleculares e celulares envolvidos na interação entre o *Trypanosoma cruzi* e a célula hospedeira durante os processos de adesão, sinalização, internalização e multiplicação intracelular. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, selecionando-se estudos clássicos e produções contemporâneas publicadas até 2025. Identificou-se que a ancoragem inicial é mediada por glicoproteínas de superfície, como a gp82, e por mucinas, sendo regulada negativamente pela gp90. Tal adesão dispara uma cascata de sinalização dependente de cálcio intracelular, essencial ao rearranjo cortical da actina e ao recrutamento de lisossomos responsáveis pela exocitose que forma o vacúolo parasitóforo. Após a acidificação do vacúolo por bombas V-ATPase, o parasita escapa para o citosol pela ação da cruzaina e da proteína formadora de poros Tc-Tox, diferenciando-se em amastigotas que se multiplicam por fissão binária, com intenso estresse oxidativo, quebras na dupla fita de DNA e reprogramação epigenética que inibe a apoptose do hospedeiro. Conclui-se que o detalhamento dessas etapas e do tropismo tecidual elucidam a fisiopatologia inflamatória da fase crônica e aponta perspectivas para o desenvolvimento de alvos terapêuticos contra essa enfermidade negligenciada.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Interação Parasito-Hospedeiro. Sinalização Celular. Invasão Celular.

ABSTRACT

This is a qualitative and descriptive literature review that aimed to understand the main molecular and cellular mechanisms involved in the interaction between *Trypanosoma cruzi* and the host cell during the processes of adhesion, signaling, internalization, and intracellular multiplication. Searches were conducted in the PubMed/MEDLINE, SciELO, and Google Scholar databases, selecting classic studies and contemporary works published up to 2025. It was identified that the initial anchoring is mediated by surface glycoproteins, such as gp82, and by mucins, being negatively regulated by gp90. This adhesion triggers an intracellular calcium-dependent signaling cascade, essential for the cortical rearrangement of actin and the recruitment of lysosomes responsible for the exocytosis that forms the parasitophorous vacuole. After acidification of the vacuole by V-ATPase pumps, the parasite escapes into the cytosol through the action of cruzipain and the pore-forming protein Tc-Tox, differentiating into amastigotes that multiply by binary fission, accompanied by intense oxidative stress, double-strand DNA breaks, and epigenetic reprogramming that inhibits host cell apoptosis. It is concluded that detailing these stages and tissue tropism elucidates the inflammatory pathophysiology of the chronic phase and points to perspectives for the development of therapeutic targets against this neglected disease.

Keywords: Chagas Disease. *Trypanosoma cruzi*. Host-Parasite Interaction. Cell Signaling. Cell Invasion.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e afeta milhões de pessoas ao redor do mundo, com uma alta taxa de mortalidade. A doença é de alto risco uma vez que sua ocorrência está associada ao baixo desenvolvimento econômico, principalmente no que tange às condições habitacionais precárias em áreas rurais e urbanas (DIAS *et al.*, 2016). Estima-se que entre 1,9 e 4,6 milhões de pessoas convivam com a doença de Chagas nas Américas, evidenciando sua relevância como problema de saúde pública. De acordo com o Ministério da Saúde, o diagnóstico da doença de Chagas na fase aguda baseia-se na avaliação dos sinais e sintomas clínicos associados à situação de risco epidemiológico. Na fase crônica, em que muitos indivíduos permanecem assintomáticos, torna-se fundamental investigar fatores de exposição, como residência em áreas endêmicas, moradia em habitações que favoreçam a presença do barbeiro e histórico familiar da doença. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de exames laboratoriais de sangue disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2026).

Após a infecção, o *Trypanosoma cruzi* invade diferentes tipos celulares do hospedeiro, onde se diferencia e inicia sua multiplicação intracelular. Esse processo envolve etapas sucessivas de adesão à célula hospedeira, sinalização celular, internalização e replicação do parasito. A fisiopatologia da doença está diretamente relacionada ao tropismo tecidual do *T. cruzi* e à resposta inflamatória desencadeada pela infecção. O acometimento predominante do tecido muscular, especialmente do

miocárdio, pode resultar em alterações cardíacas progressivas, enquanto a lesão de neurônios do sistema nervoso entérico está associada ao desenvolvimento de manifestações digestivas, como megaesôfago e megacólon. (FRADE *et al.*, 2025).

Diante da relevância epidemiológica da doença de Chagas no Brasil e de seu potencial de disseminação associado às condições socioambientais, esta revisão bibliográfica teve como objetivo analisar os principais mecanismos moleculares e celulares envolvidos na interação entre *T. cruzi* e a célula hospedeira, abrangendo os processos de adesão, invasão celular, sobrevivência e multiplicação intracelular do parasito, bem como as alterações celulares decorrentes da infecção que contribuem para a patogênese.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo e descritivo (PAGE *et al.*, 2021). O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consultas em bases de dados indexadas e bibliotecas virtuais de relevância científica, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico. Para a busca ativa de artigos científicos, periódicos, dissertações e teses, foram utilizados descritores combinados em língua portuguesa e inglesa, relacionados à doença de Chagas, invasão celular, interação parasito-hospedeiro, mecanismos de sinalização e internalização celular.

Foram incluídos artigos científicos originais, revisões de literatura, consensos e diretrizes em saúde, além de monografias acadêmicas diretamente associadas à infecção pelo *T. cruzi*. A seleção priorizou estudos clássicos amplamente estabelecidos na literatura científica, bem como produções contemporâneas publicadas até o ano de 2025, garantindo tanto o embasamento histórico quanto a atualização dos mecanismos fisiopatológicos propostos.

Foram excluídos trabalhos que não abordavam diretamente os aspectos fisiopatológicos, celulares e moleculares da invasão pelo parasito, assim como estudos que apenas tangenciavam o tema sem enfoque específico na interação parasito-hospedeiro.

Os dados obtidos a partir dos textos selecionados foram submetidos a uma análise de conteúdo integrativa, na qual as informações foram organizadas de forma categórica para a construção do fluxo lógico do desenvolvimento do artigo.

A estrutura temática foi dividida em: reconhecimento e adesão celular; papel

regulatório das glicoproteínas de superfície; cascatas de sinalização dependentes de cálcio intracelular; mecanismos de internalização e escape do vacúolo parasitóforo; impactos tardios da infecção, incluindo dano genotóxico; e estratégias de evasão imunológica desenvolvidas pelo parasito.

RESULTADOS

Reconhecimento e adesão à célula hospedeira

O *Trypanosoma cruzi*, enquanto agente etiológico da doença de Chagas, é um protozoário flagelado e intracelular cujo sucesso infeccioso depende da capacidade de invadir células do hospedeiro para sobreviver, multiplicar-se e perpetuar o ciclo (TYLER; ENGMAN, 2001; EPTING; COATES; ENGMAN, 2010). Esse processo não ocorre de forma aleatória, mas resulta de mecanismos moleculares específicos que articulam proteínas da superfície do parasita e alterações bioquímicas da célula-alvo. Macrófagos residentes, fibroblastos e células musculares constituem os principais alvos das formas tripomastigotas metacíclicas, e a diversidade de tipos celulares passíveis de infecção, fagocíticos e não fagocíticos, evidencia a notável plasticidade adaptativa do protozoário (ANDRADE; ANDREWS, 2005; SCHENKMAN; ROBBINS; NUSSENZWEIG, 1991).

A etapa inicial da invasão, fundamental para a infecção intracelular, consiste no reconhecimento da célula hospedeira e na posterior adesão do parasita à sua superfície (SCHENKMAN; ROBBINS; NUSSENZWEIG, 1991). Esse contato não é direto, mas mediado por moléculas presentes no glicocálix do tripomastigota, que reconhecem receptores e componentes da matriz extracelular, promovendo a fixação física do parasita. (SANT'ANNA; PARRAVANO, 2022). Entre essas moléculas, as mucinas se destacam na relação parasito-hospedeiro: ricas em resíduos de ácido siálico, ligam-se diretamente a integrinas e à fibronectina, favorecendo a ancoragem inicial por interações hidrofóbicas e eletrostáticas (CORTEZ *et al.*, 2012). Em paralelo, o parasita libera vesículas extracelulares contendo fatores de virulência e enzimas proteolíticas, como a cruzaina e transsialidases, que clivam proteínas da matriz e desorganizam a lâmina basal, convertendo o contato mecânico primário em uma interface aberta à sinalização celular (TORRECILHAS *et al.*, 2020; SANT'ANNA; PARRAVANO, 2022).

Tropismo tecidual

Embora o *T. cruzi* invada *in vitro* praticamente todas as linhagens celulares nucleadas, o seu comportamento *in vivo* se diferencia ao apresentar um tropismo seletivo que varia com as fases clínicas da doença. Na fase aguda, há predileção por células fagocíticas mononucleares, células endoteliais e fibroblastos dérmicos na porta de entrada, colonização que funciona como plataforma para evadir a resposta imune inata precoce e alcançar as vias de disseminação hematogênica e linfática. À medida que a imunidade adaptativa elimina os parasitas circulantes, o tropismo se restringe a tecidos de baixa renovação e alta atividade metabólica, marcando a transição para a fase crônica, na qual o parasita exhibe predileção por cardiomiócitos e células musculares lisas do esôfago e do cólon, em razão da afinidade pelo grupo heme e por receptores de matriz dessas regiões (BURLEIGH; ANDREWS, 1998; FRADE *et al.*, 2025; TYLER; ENGMAN, 2001; YOSHIDA, 2006).

O tropismo nesses tecidos acarreta um processo inflamatório degenerativo que destrói a arquitetura tecidual e os plexos neuronais mioentéricos, enquanto marcadores clássicos da doença, como a miocardiopatia chagásica crônica e as megassíndromes digestivas (BERN *et al.*, 2019). A carga parasitária atua como principal determinante prognóstico, ou seja, a magnitude do dano observado na fase crônica está correlacionada à densidade parasitária que coloniza os tecidos na fase aguda, quando a ruptura simultânea de numerosas células gera focos de necrose e cicatrizes fibróticas que comprometem a função mecânica e a condução elétrica dos órgãos (JANSEN *et al.*, 2018). Na fase crônica, ainda que a parasitemia periférica caia a níveis quase indetectáveis, a persistência de ninhos amastigotas ocultos no miocárdio mantém estímulo antigênico contínuo, atraindo infiltrado de linfócitos T CD8+ que, ao tentar eliminar os parasitas remanescentes, lesa progressivamente as células vizinhas saudáveis por injúria imunológica colateral (GÓMEZ *et al.*, 2021).

Cinética da infecção: Glicoproteínas de superfície e regulação da afinidade celular

A ancoragem das glicoproteínas à membrana é assegurada pelo glicosilfosfatidilinositol (GPI), âncora que participa da organização de microdomínios lipídicos do tipo balsas lipídicas e modula a fluidez da membrana, atuando como

elemento inicial dos eventos parasito-hospedeiro (BROWN; WANECK, 1992; KENWORTHY *et al.*, 2004) O genoma do *T. cruzi* reflete a complexidade desse repertório: cerca de metade de sua sequência codifica proteínas de superfície, entre elas a protease gp63, a superfamília gp85/trans-sialidase, mucinas e proteínas associadas a mucinas (ALVES; COLLI, 2008).

Entre os mediadores moleculares da invasão, sobressaem as glicoproteínas gp82, gp90, as mucinas e as trans-sialidases, que regulam a adesão, a ativação de sinais intracelulares e a internalização do parasita. A gp82 é particularmente relevante na forma metacítica, responsável pelo início da infecção em mamíferos: ao ligar-se à proteína de membrana lisossomal LAMP-1, induz mecanismos intracelulares que culminam na mobilização de cálcio e na reorganização do citoesqueleto, favorecendo a internalização (CORTEZ *et al.*, 2014; YOSHIDA, 2006). Por outro lado, a gp90 se comporta como reguladora negativa, reduzindo a eficiência de entrada do protozoário (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Essa oposição funcional demonstra que a invasão depende de mecanismos regulatórios capazes de modular a intensidade da infecção (CORTEZ *et al.*, 2012). Soma-se a isso a ação das mucinas e trans-sialidases na interação com os tecidos do hospedeiro atributo que amplia a capacidade do parasita de colonizar diferentes tecidos (BUSCAGLIA *et al.*, 2006). A diversidade de cepas, com distintos potenciais de invasão associados à variação dessas moléculas de superfície, ajuda a explicar a heterogeneidade clínica observada nos pacientes (BARROS *et al.*, 2012).

A variabilidade genética do protozoário, que permite alterações nas proteínas de superfície envolvidas na interação com as células, torna a resposta defensiva menos eficiente (FREITAS *et al.*, 2011). O parasita ainda modula parcialmente a resposta inflamatória, interferindo na produção de mediadores e favorecendo a persistência por longos períodos, o que ajuda a explicar a permanência assintomática de muitos indivíduos infectados durante anos (SCHMUNIS; YADON, 2010).

Cinética da infecção: Sinalização por cálcio intracelular

Estabelecida a adesão, o *T. cruzi* precisa gerar sinais na célula hospedeira para viabilizar sua entrada, sobretudo em células não fagocíticas como fibroblastos e cardiomiócitos (BURLEIGH; ANDREWS, 1998). O evento central dessa fase é a mobilização transitória de cálcio intracelular, que tanto no parasita quanto na célula

desencadeia cascatas bioquímicas facilitadoras da internalização (SCHENKMAN; ROBBINS; NUSSENZWEIG, 1991; YOSHIDA, 2006). O acoplamento de ligantes como a gp82 a receptores de membrana associados à proteína G ativa a fosfolipase C, que cliva o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) e gera os segundos mensageiros diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3); este último liga-se a seus receptores no retículo endoplasmático, promovendo o efluxo de cálcio para o citoplasma (SANT'ANNA; PARRAVANO, 2022).

O parasita dispõe ainda de uma via independente de sinalização: a oligopeptidase B presente em seu citoplasma que não invade diretamente a célula, mas gera um agonista que se liga à superfície do hospedeiro e ativa a cascata dependente de cálcio mediada por adenilato ciclase e fosfolipase C (BURLEIGH; ANDREWS, 1998; SANT'ANNA; PARRAVANO, 2022; YOSHIDA, 2006). Inibidores de protease que ocorrem naturalmente e a geração de cininas, com formação do receptor de bradicinina por meio da fosfolipase C e do IP3, reforçam esse impulso à invasão (ALVES; COLLI, 2008). A elevação do cálcio citosólico ativa proteínas dependentes de calmodulina que fosforilam proteínas motoras, como a miosina, e recrutam cinesinas para o tráfego de lisossomos perinucleares em direção à membrana plasmática (BURLEIGH; ANDREWS, 1998).

O cálcio também viabiliza o remodelamento do citoesqueleto necessário ao acesso lisossomal. Em condições basais, a rede cortical de actina funciona como barreira física à fusão vesicular; a elevação do cálcio ativa a gelsolina, enzima que cliva os filamentos de F-actina em G-actina solúvel, rompendo localmente essa barreira e permitindo que os lisossomos alcancem o domínio interno da membrana, onde proteínas SNARE se acoplam de modo mediado pela sinaptotagmina 7 (BURLEIGH; ANDREWS, 1998).

Internalização e multiplicação celular

A elevação dos níveis intracelulares de cálcio desencadeia o recrutamento direcionado de lisossomos para o sítio de interação entre o parasito e a célula hospedeira. A subsequente fusão dessas organelas com a membrana plasmática fornece membrana adicional para a formação do vacúolo de entrada, favorecendo a internalização do *Trypanosoma cruzi* e sua progressão no processo invasivo (FERRI; EDREIRA, 2021). Desse processo resulta o vacúolo parasitóforo, estrutura derivada

da membrana do hospedeiro e da fusão com lisossomos, que inicialmente isola o protozoário do citoplasma e o protege da destruição imediata. A retenção do parasita no interior da célula depende criticamente dessa fusão lisossomal (ANDRADE; ANDREWS, 2004; SCHENKMAN; ROBBINS; NUSSENZWEIG, 1991).

A permanência no vacúolo é breve. Entre quinze minutos e duas horas após a entrada, a membrana vacuolar é desfeita e o parasita alcança o citosol. O rompimento decorre da formação lenta de poros e exige um ambiente ácido: bombas V-ATPase do hospedeiro hidrolisam ATP e bombeiam prótons para o lúmen vacuolar, reduzindo o pH a faixas em torno de 4,5 a 5,5. Nesse meio ácido, a cruzaina sofre alteração conformacional e a proteína Tc-Tox, secretada pelo tripomastigota e dotada de atividade formadora de poros, digere lipídios e glicoproteínas da face interna da membrana vacuolar, gerando lise osmótica que libera o protozoário no citoplasma (BURLEIGH; ANDREWS, 1998; SANT'ANNA; PARRAVANO, 2022). Diferentemente de outros protozoários intracelulares, o *T. cruzi* escapa rapidamente do vacúolo, etapa essencial para evitar sua degradação e dar continuidade ao ciclo (WOOLSEY *et al.*, 2003).

Já no citosol, o parasita converte-se da forma tripomastigota para a forma amastigota, dotada de elevada capacidade replicativa e essencial à manutenção da infecção (TYLER; ENGMAN, 2001). A multiplicação dá-se por fissão binária, em ciclos de aproximadamente quinze a dezoito horas, com aproveitamento dos nutrientes celulares. O ápice da disseminação ocorre após sucessivas divisões, quando as amastigotas-filhas se rediferenciam em tripomastigotas (ANDRADE; ANDREWS, 2005; EPTING; COATES; ENGMAN, 2010). O escape para o citoplasma é acompanhado de aumento no consumo de glicose e na produção de energia, além da ativação de vias de sinalização MAPK relacionadas ao crescimento e à diferenciação; nesse contexto, proteínas transportadoras de ferro tornam-se essenciais à replicação tanto em macrófagos quanto em células não fagocíticas (ANDRADE; ANDREWS, 2005). Com o avanço da infecção, a ruptura celular libera novas formas tripomastigotas que infectam células vizinhas e perpetuam o ciclo (SCHMUNIS; YADON, 2010). Essa destruição tecidual contínua sustenta processos inflamatórios persistentes e relaciona-se diretamente às manifestações cardíacas e digestivas observadas na fase crônica da doença (EPTING; COATES; ENGMAN, 2010).

Consequências intracelulares da infecção por *Trypanosoma Cruzi*

A sinalização desencadeada pela infecção ultrapassa as vias do citoesqueleto e alcança o compartimento nuclear, comprometendo a integridade genômica da célula. Durante a infecção por *Trypanosoma cruzi*, as células hospedeiras liberam citocinas pró-inflamatórias e desencadeiam uma intensa produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), como o ânion superóxido (O_2^-), caracterizando um importante *burst* oxidativo na tentativa de controlar a proliferação do parasita. (GUIMARÃES-PINTO *et al.*, 2022)

Além disso, a infecção ativa vias de estresse inflamatório que promovem quebras na dupla fita de DNA, evidenciadas pela rápida fosforilação da histona H2AX, marcador molecular clássico desse tipo de lesão. O dano intensifica o aumento de espécies reativas de oxigênio e de óxido nítrico, induzidos pela ativação da NADPH oxidase mitocondrial e da óxido nítrico sintase em resposta ao patógeno, impondo à célula um estado de instabilidade molecular (FRADE *et al.*, 2025; GÓMEZ *et al.*, 2021; GUIMARÃES-PINTO *et al.*, 2022).

Desse modo, quando essa produção excede a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares, os danos oxidativos acumulam-se e podem atingir proteínas, lipídios e o DNA. Nessas condições, lesões genéticas podem ser induzidas e, ao serem detectadas pela proteína p53, desencadeiam mecanismos de interrupção do ciclo celular para impedir a propagação de mutações. Contudo, quando o dano celular persiste, muitas células entram em estado de senescência, permanecendo metabolicamente ativas e atuando como fontes contínuas de espécies reativas de oxigênio. Dessa forma, contribuem para a manutenção do estresse oxidativo e para a disseminação de efeitos deletérios às células vizinhas. (GUIMARÃES-PINTO *et al.*, 2022)

Além do dano estrutural, o parasita exerce controle funcional sobre o núcleo do hospedeiro por meio de modificações epigenéticas coordenadas. A presença intracelular do *T. Cruzi* altera o equilíbrio entre histonas acetiltransferases e desacetilases, modificando resíduos das caudas aminoterminais das histonas centrais: a desacetilação e a metilação de lisinas condensam a cromatina e silenciam genes pró-inflamatórios e quimiocinas, enquanto a acetilação compensatória da histona H4 expõe promotores específicos que permitem a ligação de fatores de transcrição e o recrutamento da RNA-polimerase II para a expressão de genes de

sobrevivência celular. Os transcritos resultantes, traduzidos nos ribossomos do hospedeiro, incluem proteínas antiapoptóticas como a Bcl-2, que bloqueiam a oligomerização de proteínas pró-apoptóticas, preservam a integridade mitocondrial e impedem a ativação das caspases executoras; assim, a reprogramação epigenética e traducional inibe a apoptose e converte a célula invadida em ambiente viável para a intensa proliferação dos amastigotas. (PEREIRA *et al.*, 2023)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estudo proporcionou traçar um panorama detalhado da maquinaria molecular envolvida na interação entre o *Trypanosoma cruzi* e a célula hospedeira. O sucesso infeccioso do parasito não decorre de eventos aleatórios, mas sim de uma interação bioquímica altamente coordenada, capaz de subjugar diferentes tipos celulares, sejam eles fagocíticos ou não fagocíticos.

A literatura revisada demonstrou que a interface inicial de adesão, mediada por glicoproteínas de superfície essenciais, como a gp82, e negativamente regulada pela gp90, funciona como um gatilho indispensável para o desencadeamento das cascatas de sinalização intracelular. Nesse contexto, a mobilização do cálcio intracelular ganha destaque como um dos principais pontos centrais da invasão, sendo responsável pela reorganização do citoesqueleto da célula hospedeira e pelo recrutamento da exocitose lisossomal necessária para a formação do vacúolo parasitóforo.

Ademais, o estudo reforça a elevada capacidade adaptativa do *T. cruzi* ao detalhar o rápido escape do ambiente ácido vacuolar em direção ao citosol, local onde sua replicação intracelular é assegurada por mecanismos de evasão imunológica, modulação metabólica e alterações epigenéticas e genotóxicas no núcleo da célula hospedeira.

O recrutamento e a unificação desses achados teóricos preenchem uma lacuna essencial para a compreensão global da biologia do parasito e da fisiopatologia da doença de Chagas. A identificação precisa de cada etapa molecular envolvida na invasão celular e no tropismo tecidual não apenas auxilia na compreensão da heterogeneidade clínica e do caráter inflamatório-progressivo da fase crônica da doença, mas também direciona futuras perspectivas para o desenvolvimento de alvos terapêuticos inovadores.

Por fim, ante ao impacto contínuo da doença de Chagas como uma

enfermidade negligenciada que perpetua ciclos de vulnerabilidade socioeconômica, o aprofundamento das pesquisas em biologia celular, molecular e imunopatologia permanece como uma necessidade urgente para a saúde pública global, especialmente em países endêmicos.

REFERÊNCIAS

ALVES, Maria Júlia M.; COLLI, Walter. Role of the gp85/trans-sialidase superfamily of glycoproteins in the interaction of *Trypanosoma cruzi* with host structures. In: **Molecular Mechanisms of Parasite Invasion**. New York: Springer, 2008. 58-69. DOI: 10.1007/978-0-387-78267-6_4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18512341/> Acesso em: 18 junho 2026.

ANDRADE, Luciana O.; ANDREWS, Norma W. Lysosomal fusion is essential for the retention of *Trypanosoma cruzi* inside host cells. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 200, n. 9, p. 1135-1143, 2004. DOI: 10.1084/jem.20041408. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520245/> Acesso em: 18 junho 2026.

ANDRADE, Luciana O.; ANDREWS, Norma W. The *Trypanosoma cruzi*-host-cell interplay: location, invasion, retention. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 10, p. 819-823, 2005. DOI: 10.1038/nrmicro1249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175174/> Acesso em: 18 junho 2026.

BARROS, M. P. *et al.* Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários intracelulares. **Revista Liberato**, 2012. Disponível em: <https://revista.liberato.com.br/revista/article/view/183/173> Acesso em: 18 junho 2026.

BERN, Cary *et al.* Chagas disease in the United States: a public health approach. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 4, e00031-18, 2019. DOI: 10.1128/CMR.00031-18. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9035085/> Acesso em: 18 junho 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Chagas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [s.d.]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/22doenca_chagas.pdf Acesso em: 6 junho 2026.

BROWN, D.; WANECK, G. L. Glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 4, p. 895-906, 1992. DOI: 10.1681/ASN.V34895. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/jasn/abstract/10.1681/asn.v34895~glycosyl-phosphatidylinositol-anchored-membrane-proteins>. Acesso em: 18 jun. 2026.

BURLEIGH, B. A.; ANDREWS, N. W. Signaling and host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Current Opinion in Microbiology**, v. 1, n. 4, p. 461-465,

1998. DOI: 10.1016/S1369-5274(98)80066-0. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10066513/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

BUSCAGLIA, C. A.; CAMPO, V. A.; FRASCH, A. C. C.; DI NOIA, J. M. *Trypanosoma cruzi* surface mucins: host-dependent coat diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 3, p. 229-236, 2006. DOI: 10.1038/nrmicro1351. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489349/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

CORTEZ, C.; YOSHIDA, N.; BAHIA, D.; SOBREIRA, T. J. P. Structural basis of the interaction of a *Trypanosoma cruzi* surface molecule implicated in oral infection with host cells and gastric mucin. **PLoS One**, v. 7, n. 7, e42153, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0042153. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22860068/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

CORTEZ, C.; SOBREIRA, T. J. P.; MAEDA, F. Y.; YOSHIDA, N. The gp82 surface molecule of *Trypanosoma cruzi* metacyclic forms. In: American Trypanosomiasis Chagas Disease. **Subcellular Biochemistry**, v. 74, p. 137-150, 2014. DOI: 10.1007/978-94-007-7305-9_6. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264244/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

DIAS, J. C. P. *et al.* 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, supl. 1, p. 3-60, 2016. DOI: 10.1590/0037-8682-0505-2016. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982292/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

EPTING, C. L.; COATES, B. M.; ENGMAN, D. M. Molecular mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, [S. l.], v. 126, n. 3, p. 302-307, nov. 2010. DOI: 10.1016/j.exppara.2010.06.023. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603123/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

FERRI, G.; EDREIRA, M. M. All Roads Lead to Cytosol: *Trypanosoma cruzi* Multi-Strategic Approach to Invasion. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, v. 11, art. 634793, p. 1-13, mar. 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.634793. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7973469/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

FRADE, Amanda Farage *et al.* Cardiac and digestive forms of Chagas disease: an update on pathogenesis, genetics, and therapeutic targets. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], v. 2025, art. 8862004, p. 1-15, 2025. DOI:

10.1155/MI/8862004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39832104/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

FREITAS, J. M. *et al.* Variabilidade genética e evasão imune em *Trypanosoma cruzi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 3, p. 291-298, maio/jun. 2011. DOI: 10.1590/S0037-86822011000300005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21698285/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

GÓMEZ, I. C. *et al.* Host-parasite interactions in Chagas disease: mechanisms of heart damage. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 12, art. 620556, p. 1-17, abr. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.620556. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936005/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

GUIMARÃES-PINTO, K.; FERREIRA, J. R. M.; COSTA, A. L. A. da; MORROT, A.; FREIRE-DE-LIMA, L.; DECOTE-RICARDO, D.; FREIRE-DE-LIMA, C. G.; FILARDY, A. A. Cellular Stress and Senescence Induction during *Trypanosoma cruzi* Infection. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 7, p. 129, 2022. DOI: 10.3390/tropicalmed7070129. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35878141/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

JANSEN, A. M. *et al.* *Trypanosoma cruzi* biology, ecology, and transmission. **Molecular Microbiology**, Oxford, v. 107, n. 4, p. 410-422, fev. 2018. DOI: 10.1111/mmi.13902. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318683/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

KENWORTHY, A. K. *et al.* Dynamics of putative raft-associated proteins at the cell surface. **The Journal of Cell Biology**, Nova York, v. 165, n. 5, p. 735-746, jun. 2004. DOI: 10.1083/jcb.200312168. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184402/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S. l.], v. 372, n. n71, p. 1–9, 29 mar. 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>.

Acesso em: 18 jun. 2026.

PEREIRA, M. C. *et al.* Epigenetic alterations induced by *Trypanosoma cruzi* infection in host cells. **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, p. 112, 2023. DOI: 10.1186/s13071-023-05742-1.

RODRIGUES, J. P. F.; SANT'ANA, G. H. T.; JULIANO, M. A.; YOSHIDA, N. Inhibition of host cell lysosome spreading by *Trypanosoma cruzi* metacyclic stage-specific surface molecule gp90 downregulates parasite invasion. **Infection and Immunity**, v. 85, n. 9, e00302-17, 2017. DOI: 10.1128/IAI.00302-17. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607099/>. Acesso em: 24 maio 2026.

SANT'ANNA, J.; PARRAVANO, R. A. *Trypanosoma cruzi, a interação entre o parasita e a célula hospedeira*. São Paulo, 2022. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2022. Disponível em: <http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/handle/123456789/1322>.

Acesso em: 24 maio 2026.

SCHENKMAN, S.; ROBBINS, E. S.; NUSSENZWEIG, V. Attachment of *Trypanosoma cruzi* to mammalian cells requires parasite energy, and invasion can be independent of the target cell cytoskeleton. **Infection and Immunity**, v. 59, n. 2, p. 645-654, 1991. DOI: 10.1128/iai.59.2.645-654.1991. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987081/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1-2, p. 14-21, 2010. DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932071/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

TORRECILHAS, A. C.; SOARES, R. P.; SCHENKMAN, S.; FERNÁNDEZ-PRADA, C.; OLIVIER, M. Extracellular Vesicles in Trypanosomatids: Host Cell

Communication. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 602502, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.602502. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381465/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

TYLER, K. M.; ENGMAN, D. M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. **International Journal for Parasitology**, v. 31, n. 5-6, p. 472-481, 2001. DOI: 10.1016/S0020-7519(01)00153-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334932/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

WOOLSEY, A. M.; SUNWOO, L.; PETERSEN, C. A.; BRACHMANN, S. M.; CANTLEY, L. C.; BURLEIGH, B. A. Novel PI 3-kinase-dependent mechanisms of trypanosome invasion and vacuole maturation. **Journal of Cell Science**, v. 116, n. 17, p. 3611-3622, 2003. DOI: 10.1242/jcs.00666. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876217/>. Acesso em: 18 jun. 2026.

YOSHIDA, N. Molecular basis of mammalian cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, n. 1, p. 87-111, 2006. DOI: 10.1590/S0001-37652006000100010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16532210/>. Acesso em: 18 jun. 2026.