

Doença de **CHAGAS** e evolução

Antonio Teixeira

N.Cham 616.937.3 T266d 2007

* Autor: Teixeira, Antonio R L(Raimundo)

Título: Doença de Chagas e evolução .



10069010

Ac. 199911

Ex.4 BCE

EDITORA

UnB

FINATEC

FUNDAÇÃO DE EMPENHAMENTO
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



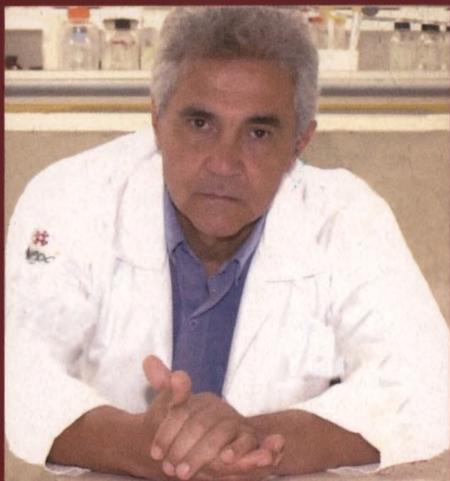


Foto : J. Freitas

ANTONIO TEIXEIRA diplomou-se em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, onde exerceu a docência. Tem doutorado em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Fez pós-doutorado no National Institutes of Health, EUA, e diversos estudos científicos na Universidade Cornell, de Nova York, no L'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, em Villejuif, França, e no Departamento de Imunologia da Universidade de Manitoba, Canadá.

A Commonwealth, a Fulbright Foundation e o Ministère des Affaires Étrangères da França concederam-lhe bolsas de pesquisa. Professor titular da Universidade de Brasília, atualmente leciona a disciplina Parasitologia. Sua atividade de pesquisa científica está concentrada no tema doença de Chagas. Diante da abrangência do tema e da necessidade de abordá-lo com o auxílio de diversas metodologias, ele estabeleceu o Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas e, juntamente com colegas nas áreas de genética, bioquímica, imunologia, parasitologia, patologia e clínica médica, iniciou o Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Tem mais de uma centena de trabalhos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. Doutor Antonio Teixeira é Pesquisador Sênior 1A do CNPq.

Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



DIRETOR . Henryk Siewierski

DIRETOR-EXECUTIVO . Alexandre Lima

CONSELHO EDITORIAL : Beatriz de Freitas Salles . Dione Oliveira Moura . Henryk Siewierski .

Jader Soares Marinho Filho . Lia Zanotta Machado . Maria José Moreira Serra da Silva .

Paulo César Coelho Abrantes . Ricardo Silveira Bernardes . Suzete Venturelli

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS – FINATEC

CONSELHO SUPERIOR

Presidente: Prof. Antonio Manoel Dias Henriques

Conselheiros:

Prof. André Pacheco de Assis

Prof. João Manoel Dias Pimenta

Prof. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira

Prof. José Maurício Santos Torres da Motta

Prof. Augusto César Bittencourt Pires

Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira

Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves

Prof. Milton Luiz Siqueira

Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo

Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo

CONSELHO FISCAL

Presidente: Prof. Nelson Martin

Conselheiros:

Prof. José Imana Encinas – Titular

Prof. Roberto Francisco Bobenrieth Miserda – Titular

Prof. Flamínio Levy Neto – 1º Suplente

Prof. Edson Paulo da Silva – 2º Suplente

Prof. Zulmira Guerrero M. Lacava – 3º Suplente

DIRETORIA EXECUTIVA

Prof. Sadek Crisóstomo Absi Alfaro – Diretor Presidente

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz – Diretor Secretário

Prof. Francisco Ricardo da Cunha – Diretor Financeiro



Antonio Teixeira

Doença de Chagas e evolução



Brasília, 2007

EDITORA

UnB

FINATEC 

Este livro foi aprovado pelo Conselho Editorial da Universidade de Brasília e a edição apoiada pela **Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC**

Equipe editorial

Rejane de Meneses · SUPERVISÃO EDITORIAL
Sonja Cavalcanti · ACOMPANHAMENTO EDITORIAL
Rejane de Meneses e Yana Palankof ·
PREPARAÇÃO DE ORIGINAIS E REVISÃO
Formatos Design Gráfico · CAPA
Fernando Manoel das Neves · Ivanise Oliveira de Brito · EDITORAÇÃO ELETRÔNICA
Elmano Rodrigues Pinheiro · ACOMPANHAMENTO GRÁFICO

Copyright © 2007 by Antonio Teixeira

Impresso no Brasil

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília	Finatec – Universidade de Brasília
SCS Q. 2 - Bloco C - nº 78	Campus Universitário Darcy Ribeiro
Ed. OK – 1º andar	Ed. Finatec – Asa Norte
70302-907 – Brasília-DF	70910-900 – Brasília-DF
Tel.: (61) 3035-4211	Tel.: (61) 3348-0400
Fax: (61) 3035-4223	Fax: (61) 3307-3201
www.editora.unb.br	www.finatec.org.br
www.livrariauniversidade.unb.br	<i>e-mail:</i> finatec@finatec.org.br
<i>e-mail:</i> direcao@editora.unb.br	

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito das Editoras.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

T266 Teixeira, Antonio
Doença de Chagas e evolução / Antonio Teixeira. – Brasília : Editora
Universidade de Brasília : Finatec, 2007.
310 p.

ISBN: 85-230-0858-6 Editora Universidade de Brasília
ISBN: 85-85862-34-3 Finatec

1. Clínica médica. 2. Doença de Chagas. 3. *Trypanosoma cruzi*. 4. Genética.
5. Patologia – evolução.

CDU 61

IN MEMORIAM

*Ao meu avô Firmino, fazendeiro
que sucumbiu à doença de Chagas, aos 42
anos de idade, deixando a avó Virginia e
seis filhos órfãos.*

*Aos meus pais, Deraldo e Flora, que
me ensinaram a aprender fazendo e a
amar a liberdade.*

Nota do autor

A vida nunca foi lógica, tampouco parece lógica a via que me conduziu a esta análise do que seria uma possível contribuição à ciência. Entretanto, ao longo de quarenta anos de militância na pesquisa sobre a doença de Chagas foi possível, neste ponto, avaliar como tem sido o percurso da produção do conhecimento que, finalmente, aparece em forma de capítulos deste livro.

O olhar retrospectivo mostra uma periodicidade nesta forma de prestação de contas perante a sociedade que patrocinou a produção científica. Se dissesse ao leitor que não planejei fazê-la, poderia ser reprovável, diante da exigência de alguns fóruns de estringência que admitem que o intuitivo não participe significativamente do processo de construção do conhecimento. Porém, seria recomendável usar uma citação como alibi: “Intuição é o que você não sabe que sabe, mas sabe”, frase que li na autobiografia do genial Tostão. Mais além, esta prestação de contas pode evidenciar a idéia de que gostaria de continuar sendo depositário da confiança da sociedade.

Intuitivamente, parei para lançar olhar retrospectivo a cada dez anos. Em 1977, escrevi o capítulo *Immunoprophylaxis against Chagas disease*, do livro *Immunity to blood parasites of animals and man*, da série *Advances in experimental medicine and biology*, editado por L. H. Miller, J. A. Pino e J. J. McKelvey Jr., Plenum Press, New York. Em 1987, convidado pelo editor E. S. L. Soulsby, escrevi o capítulo *The stercorearian trypanosomes* para o livro *Immune responses in parasitic infections: immunology, immunopathology and immunoprophylaxis*, CRC Press, Boca Raton, Flórida. Novamente, em 1996, convidado a contribuir para o capítulo “Autoimmunity in Chagas Disease”, do livro *Microorganisms and autoimmune diseases*, da série *Infectious Agents and Pathogenesis*, editado por H. Friedman, N. R. Rose, M. Benedelli, Plenum Press, London. E, em 2006, convidado para contribuir com o artigo de revisão “Evolution and pathology in Chagas disease”, para o conceituado jornal científico *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, do Rio de Janeiro. Essa freqüência na apresentação de artigos de revisão, que considero parcimoniosa, pode ser explicada no mundo científico, que considera a produção da verdadeira contribuição ao conhecimento novo mais significativa que o papel de sua divulgação.

A percepção desse segundo livro nasceu de negociações com os editores de jornais científicos que cederam o direito sobre os artigos antes publicados na língua inglesa. Esta também foi a gênese do primeiro livro, intitulado *Doença de Chagas e outras doenças por trypanossomos*, publicada pela Editora Universidade de Brasília/CNPq em 1987. No prefácio do livro, o saudoso Professor Phillip Marsden destaca:

Um dos maiores problemas em biomedicina ainda é a comunicação. Por exemplo, quem no Brasil tem conhecimento dos avanços recentes, neste campo, que se conquistaram na China e na União Soviética? Um fator dominante deste isolamento que atinge muitos povos é a linguagem. Não se prevê o advento de um esperanto científico neste momento. Uma solução parcial é publicar o material de referência útil em mais de uma língua.

Sigo até hoje essa recomendação de Phil Marsden. Dessa forma, o livro foi elaborado para o acesso do leitor curioso, que não necessariamente se limita ao especialista.

Outra constatação que pode ser feita pelo leitor ao seguir para as próximas páginas é que Guimarães Rosa estava certo ao afirmar: “Ciência é mutirão de muitos”. A construção coletiva do saber é marca de quatro décadas de experiência descrita aqui. Jamais esta obra teria sido possível se o autor não tivesse tido a felicidade de juntar jovens de diversas origens, tendo como único argumento a força da idéia na investigação de uma doença intrinsecamente presente na vida das famílias. E nada mais pode ser dito, pois jamais foi garantido o que vai acontecer na pesquisa feita no Brasil no ano seguinte. E, finalmente, o melhor de tudo: a vida é algo muito precioso para ser dedicada à segunda coisa que mais se ama. Feita a escolha, chegam as forças necessárias à construção do saber.

Tenho enorme débito com todos que contribuíram direta ou indiretamente com a realização do trabalho apresentado neste livro. Muitos deles, que permanecem no anonimato, tiveram uma participação significativa na organização dos meios para execução do trabalho. Outros, os colaboradores, são reconhecidos pelos nomes na literatura citada na obra. Os agradecimentos estendem-se às fontes de fomento à pesquisa e à pós-graduação: Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Ciência e Tecnologia, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) Ministério da Educação, Divisão de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (Finatec).

Sou particularmente reconhecido à Universidade de Brasília (UnB), que ao longo desses anos me tem oferecido a ambiência aconchegante essencial para o cumprimento da missão compartilhada na produção e na transmissão de conhecimento novo. O reconhecimento estende-se à Universidade Federal de Minas Gerais, que me acolheu e me concedeu o título de Doutor mediante defesa direta de tese. Agradeço ainda à Cornell Medical College e a outras instituições no exterior que me ajudaram no ritual de passagem em busca de conhecimento.

O livro foi escrito com o cuidado necessário, de forma que cada informação expressa em frase ou parágrafo está sustentada em citações que identificam a origem

do conhecimento empregado na elaboração do conceito. Possivelmente, uma intenção do autor foi dar continuidade ao seu papel de instigador da discussão pertinente ao tema. Nesse particular, cuidou-se de fazer um livro não dogmático, provocativo e mesmo polêmico no sentido de que o progresso da ciência requer o embate das idéias expostas com foco no conhecimento e com auxílio da tolerância, prática verdadeiramente religiosa na época em que vivemos.

Brasília
Novembro de 2006

Endereço dos colaboradores

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

Clever Gomes Cardoso

David Neves

Glória Restrepo-Cadavid

Izabela M. Dourado Bastos

Jaime M. Santana

Liana Lauria-Pires

Mariana Machado Hecht

Meire Lima

Nadjar Nitz

Teresa Cristina d'Assumpção

Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
Caixa Postal 04536. CEP 70.919-970
Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Christine A. Romana

Laboratoire de Géographie Physique, Université de Paris V, UMR 8591, CNRS.

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

Pesquisadora Associada ao Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília (Brasil) e responsável pelo Grupo Intensa do Laboratório de Geografia Física (UMR 8591) do Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS).

Cleudson Nery de Castro

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Liléia Diotaiuti

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

Av. Augusto de Lima 1715, 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Nancy R. Sturm

Department of Immunology, Microbiology and Molecular Biology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, USA

Silene de Paulino Lozzi

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Sumário

PREFÁCIO 15

Evando Mirra de Paula e Silva

CAPÍTULO 1

A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19

Nadjar Nitz

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 2

OS JOGOS EÔNICOS 29

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 3

O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51

Antonio Teixeira

Mariana M. Hecht

CAPÍTULO 4

REDES ENTRELAÇADAS 59

Nancy R. Sturm

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 5

DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65

Antonio Teixeira

Nancy R. Sturm

	CAPÍTULO 6	
IMUNIDADE ADQUIRIDA CONTRA INFECÇÕES PELO <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>	73	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Nadjar Nitz</i>	
	CAPÍTULO 7	
APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS	79	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	CAPÍTULO 8	
PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA	89	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	CAPÍTULO 9	
PATOLOGIA COMPARADA DA DOENÇA DE CHAGAS	103	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	CAPÍTULO 10	
PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS	131	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	CAPÍTULO 11	
TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL DE SEQÜÊNCIAS DE MINICÍRCULOS DE kDNA DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> PARA O GENOMA DO HOSPEDEIRO VERTEBRADO	139	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Nadjar Nitz</i>	
	CAPÍTULO 12	
HERANÇA DE kDNA E PATOGÊNESE	151	
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Cleber Gomes Cardoso</i>	
	CAPÍTULO 13	
A EVOLUÇÃO	159	
	<i>Antonio Teixeira</i>	

CAPÍTULO 14	
TRATAMENTO	167
<i>Liana Lauria-Pires</i>	
<i>Cleudson Nery de Castro</i>	
CAPÍTULO 15	
PERSPECTIVA DE NOVAS DROGAS PARA TRATAMENTO DA	
DOENÇA DE CHAGAS	181
<i>Izabela M. Dourado Bastos, David Neves, Meire Lima,</i>	
<i>Gloria Restrepo-Cadavid e Jaime Santana</i>	
CAPÍTULO 16	
TRITOMÍNEOS	205
<i>Liléia Diotaiuti</i>	
CAPÍTULO 17	
O CONTROLE DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA REQUER	
VIGILÂNCIA ECOLÓGICA E SOCIAL DA EMERGÊNCIA DO RISCO	233
<i>Christine A. Romana</i>	
CAPÍTULO 18	
O CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS E A	
PESQUISA SOBRE TRITOMÍNEOS	253
<i>Silene P. Lozzi</i>	
<i>Teresa Cristina d'Assumpção</i>	
CAPÍTULO 19	
ANÁLISE ECONÔMICA DA DOENÇA DE CHAGAS	275
<i>Antonio Teixeira</i>	
<i>Ana Carolina Bussacos</i>	
CAPÍTULO 20	
ASPECTOS MÉDICO-SOCIAIS DA DOENÇA DE CHAGAS	293
<i>Antonio Teixeira</i>	
GLOSSÁRIO	305

CAPÍTULO 2

Os jogos eônicos

Antonio Teixeira

Existem evidências de que os répteis teriam sido os reservatórios primitivos de tripanossomos que se albergaram nos mamíferos. As infecções pelo *Trypanosoma cruzi* são usualmente transmitidas pelos triatomíneos, insetos hematófagos que se adaptaram à antropofilia. Ainda que a enzootia exista há cerca de 90 milhões de anos, a doença de Chagas em humanos foi documentada em múmias de apenas 9 mil anos no deserto de Atacama. A grande endemia recrudescceu nos últimos quinhentos anos, quando os colonizadores europeus e africanos, vivendo em choupanas infestadas com triatomíneos contaminados com *T. cruzi*, prontamente adquiriram as infecções. A doença de Chagas afeta 18 milhões de pessoas e é considerada a doença endêmica mais letal no hemisfério ocidental.

Introdução

A enzootia conhecida como doença de Chagas ou tripanosomíase americana^{1,2} é apresentada aqui como um marco dos jogos entre os organismos existentes em várias taxa de enorme complexidade, colocados juntos pela circunstância. Numa escala de tempo geológica ou eônica da história evolucionária, certamente os jogos se iniciaram quando um organismo flagelado (undulipódia) adquiriu um núcleo.³ Tal aquisição resultou de uma revolução radical e de uma grande descontinuidade entre microrganismos procariontes (anucleados) e eucariontes (nucleados) durante a época Proterozóica, 1.500 milhões de anos atrás.⁴ Na ausência de fóssil documentado, a história dos protozários tem sido escrita principalmente com dados morfológicos e ciclo de vida.

Entretanto, no fim do século passado, a disponibilidade de seqüenciamento automático de DNA tornou possível a dedução das relações evolucionárias das espécies extintas a partir dos genomas de seus parentes existentes.^{5,6} A análise de seqüências de DNA possibilitou a construção de um relógio molecular que permitiu calcular o

tempo em que uma espécie extinta teria vivido na Terra.^{7,8} Esse relógio avança no tempo de tal forma que as mutações subjacentes à evolução se comportam como num átomo emitindo radiações, animado pelas razões similares: as mudanças tautoméricas nos nucleotídeos de purina e pirimidina, ainda que, sendo processos estocásticos sem precedentes, podem ser prognosticadas com razoável acuracidade em intervalos regulares.⁹ Na prática, entretanto, tem sido visto que algumas espécies acumulam mutações mais rapidamente que outras, e, como um relógio de parede antigo, o relógio molecular necessita de calibração com auxílio de dados e informação provenientes das seqüências de DNA obtidas das espécies existentes. Além disso, as modificações que surgiram durante o desenvolvimento da Terra exerceram influência importante na evolução biológica mediante alterações súbitas no clima e no meio ambiente.¹⁰ Assim, a partição de Gondwana (atual América do Sul) da África, além de cataclismas tais como tsunamis, produziu modificações na crosta terrestre, necessitando de ajustamentos no relógio molecular para explicar descontinuidades abruptas na evolução das espécies.¹¹ Não obstante, outras separações permanecem em decorrência de transferência horizontal (THG) de DNA entre espécies díspares de seres vivos, complicando a reconstrução da árvore universal da vida.^{12,13} Exceto por algumas exceções, as modificações esperadas (mutações) podem ser essencialmente normalizadas, e o DNA acumula substituições em intervalos estáveis. Já que as mutações aparecem em intervalos mais ou menos regulares, o tempo pode ser calculado proporcionalmente,^{9,17} e a acumulação das mutações em paço firme refletindo as substituições de aminoácidos nas proteínas durante a evolução pode ser contabilizada. Aqui, os dados e as informações do relógio molecular serão usados para reconstruir boa parte da nossa história evolucionária (Tabela 2.1) calibrada com dados congruentes de morfologia e ciclo de vida dos organismos existentes.

Os protocistas (Eukaryota, Excavata, Euglenozoa) ancestrais dos protozoários são datados do Pré-Fanerozóico.¹⁸ Os protozoários pertencentes à classe Zoomastigophorea incluem a mais interessante ordem dos Cinetoplastidas. Aqueles na família Trypanosomatidae são os ancestrais dos tripanossomatídeos de grande importância na medicina humana e veterinária: *Trypanosoma cruzi*, que produz a doença de Chagas

* O manuscrito de Nitz et al., publicado no volume de julho de 2004 da *Cell*, foi desautorizado pela editora-chefe em setembro de 2005 (RETRACTION, 2005, MARCUS, 2005¹⁴). Com isso, o artigo não pode ser baixado da Internet de forma legível. Entretanto, os leitores interessados podem obter cópias não adulteradas do original diretamente do autor correspondente (ateixeir@unb.br). Os autores sustentam o trabalho, as análises dos dados e suas conclusões. Os autores e muitos cientistas que escreveram protestando contra a atitude arrogante da *Cell* (editora-chefe, Emilie Marcus) sabem que o foco da discussão foi o sítio de integração no genoma humano, ou seja, se o kDNA integra em cópias de LINEs presentes na região da β -globina. Nós sabemos que essa discussão é estéril. De um lado, porque só se resolve assunto dessa natureza com novos dados experimentais, sobre os quais nossos detratores se omitiram. Do outro, a discussão é irrelevante porque o eixo principal da interpretação do trabalho de Nitz et al. (2004) é a associação das mutações com a patologia documentada em galinhas, refratárias à infecção pelo *T. cruzi*, e em coelhos permissivos às infecções.¹² Essencialmente, a desautorização conduziu a discussão para um diletantismo vazio ausente de conteúdo, pois a polêmica não pode ser resolvida pelo esforço verbal da editora-chefe da *Cell*. Nós preferimos aceitar o desafio e continuar produzindo dados experimentais conclusivos (SIMOES-BARBOSA et al., 2006) para a satisfação da comunidade científica.^{15,16}

Tabela 2.1 Primórdios da evolução da vida e doença de Chagas¹

Eon		Era/época	Tempo antes do presente (mir)	Aparecimentos das formas biológicas	
Arquea			4.600	Surgimento da vida	
Proterozóica		Pré-Cambriano	2.500	Bactérias eucária e árquea (procariontes)	
			1.500	Eucariárquea; undulipodia (eucariontes)	
Fanerozóico	Paleozóico	Cambriano	570	Peixes, sanguessugas e tripanosomatídeos	
		Ordoviciano	480	Anfíbios	
		Siluriano	434	Plantas vascularizadas	
		Devoniano	360	Insetos alados	
		Carbonífero	320	Primeiros répteis	
		Permiano	245	Marsupiais	
	Mesozóico	Triássico	208	Primeiros pássaros e pequenos mamíferos	
		Jurássico	144	Primeiras plantas floridas	
		Cretáceo	100	<i>Trypanosoma cruzi</i> ; <i>Triatomines</i>	
	Cenozóico	Paleoceno	60	Primeiros grandes mamíferos	
		Oligoceno	23,7	<i>Platyrrhini</i> : primeiros hominóides	
		Plioceno	5,3	<i>Catarrhini</i> : primeiros hominóides	
		Holoceno	0,13	<i>Homo sapiens</i>	
	Último minuto			0,05	Melanésios chegam à América do Sul
				0,009	Múmias do Atacama e doença de Chagas
				0,0005	Europeus e africanos chegam às Américas

¹ Os dados estão de acordo com a escala cronoestratográfica da história da Terra. A escala em anos foi decifrada de fósseis com datas, adaptadas do Calendário da História da Terra.⁹ Mir = milhões de anos.

nas Américas, *Trypanosoma brucei*, o agente da doença do sono na África e as espécies de *Leishmania* responsáveis pelas leishmanioses em todos os continentes. Na ausência de uma linha de demarcação separando os tripanossomas Estercoraria (que completa o ciclo de vida no intestino posterior) e Salivaria (que completa o ciclo nas glândulas salivares) de seus similares encontrados em animais vertebrados inferiores, o ancestral candidato pode ser o *Trypanosoma gray*, que parasita o crocodilo.¹⁹ Entretanto, o parente mais próximo desses cinetoplastidas parece ser os bodonidas e os criptobiidas, que parasitam peixes e anfíbios.²⁰ Análises filogenéticas baseadas na pequena subunidade ribossomal RNA (rRNA 18S) e posições de nucleotídeos na primeira e na segunda posições em códon da proteína de choque térmico (Hsp90) deram sustentação a uma raiz de origem de cinetoplastidas próximo de bodonidas.²¹ Esses autores sugerem que os tripanossomatídeos são descendentes de ramo dos bodonidas, e que *Boldo saltans* é o seu parente mais próximo. Uma rede entrelaçada de organização do DNA do cinetoplasto (kDNA) vista nos tripanossomatídeos, portanto, parece ser uma

condição derivada de minicírculos de conformação aberta preexistentes no primórdio da evolução dos cinetoplastidas.

A análise molecular dos SSUrRNA usados para determinar as relações filogenéticas entre *Trypanosoma chelodina* de tartarugas (*Emidura signata*, *Euseya latisternum* e *Chelodina longicollis*) e *Trypanosoma binneyi* de ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*) excluiu a possibilidade de co-evolução desses tripanossomos com aqueles de hospedeiros vertebrados mamíferos.²² Entretanto, a aquisição evolucionária inicial pode ter sido obtida, por exemplo, pela exposição de girinos (*Rana catesbiana*) sadios, sem a infecção, a sanguessugas (*Deserdobella picta*) que se tinham alimentado em rãs infectadas com *Trypanosoma pipientis*.²³ Além disso, a presença de tripanossomatídeos no sangue de invertebrados aquáticos (sanguessugas) e vertebrados (peixes) tem sugerido que a evolução dos primeiros dependeu da aquisição secundária de novos hospedeiros e hábitat²⁴⁻²⁷ durante o Fanerozóico, há 570 milhões de anos.

Um registro notável de adaptação de um tripanossomo de réptil em um invertebrado foi observado no Quênia, na mosca tsé-tsé (*Glossina pallidipes*).²⁸ Os padrões eletroforéticos de isoenzimas foram consistentes com aqueles dos tripanossomos infectantes para répteis, crescendo na estação média do trato alimentar do inseto.²⁹ De interesse, nas margens do Lago Vitória, em área endêmica para doença do sono na Rodésia, foram encontradas lagartixas infectadas com *Trypanosoma brucei*, identificado pelo fechamento do ciclo de vida nas glândulas da mosca tsé-tsé e por amplificação por PCR e hibridização com DNA microssatélite com seqüência aneladora ou *primer* e sonda específica, respectivamente.³⁰ Foi possível infectar lagartixas sadias com *T. brucei*; os flagelados alcançaram níveis baixos de parasitemia por um período curto sem causar qualquer patologia.³¹ Então, viu-se que os répteis podem servir de fonte de tripanossomo salivaria e que eles seriam reservatórios persistentes das infecções humanas nas regiões endêmicas.

A evolução do tripanossoma estercoraria *T. cruzi* teria requerido, igualmente, adaptação gradual aos hospedeiros invertebrado e vertebrado (Figura 2.1). Ainda que uma linha direta de evidência mostrando relação filogenética entre tripanossomatídeos de sanguessugas, peixes e anfíbios e aqueles de mamíferos não possa ser desenhada, considerável atenção deve ser dada à relação de proximidade entre lagartixas e triatomíneos (popularmente conhecidos como “barbeiros”) em um ecossistema localizado na Baixa Califórnia, México. Lá, os triatomíneos (*Dipetalogaster maximus*) e lagartixas (*Sauromalis australis*) habitam buracos de rochedos na ausência de mamíferos.

O completo ciclo de vida do *T. cruzi* foi observado em lagartixas que se infectaram após a ingestão de *D. maximus* contaminado com o protozoário. Em seguida, outro *D. maximus* limpo tornou-se contaminado com o *T. cruzi* depois de obter um repasto de sangue daquela lagartixa infectada.³¹ Esses achados sugerem que os primeiros reservatórios desses tripanossomos não teriam sido os mamíferos.

A origem dos organismos multicelulares investigada pela topologia do rRNA 18S mostrou que os Annelida-Mollusca são os parentes mais próximos dos artrópodes. Os artrópodes invertebrados na classe Insecta compreendem cerca de 1 milhão de espécies. Usando seqüência de aminoácido e nucleotídeo e relógio molecular mitocondrial

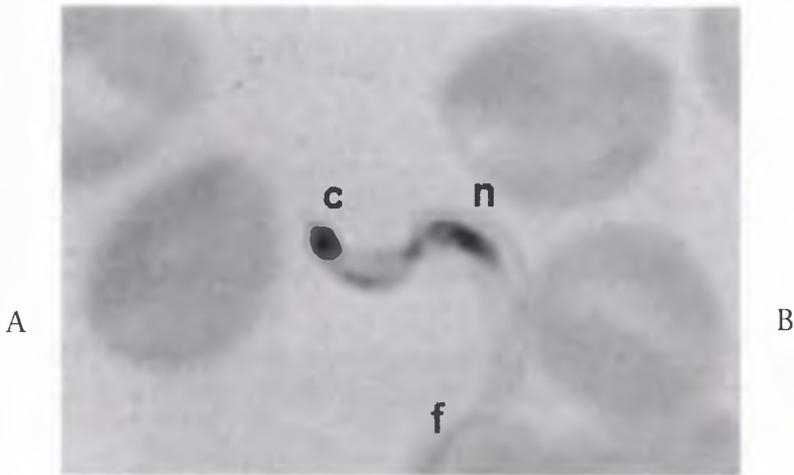


Figura 2.1 Forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi* mostrando o cinetoplasto (c) que contém o kDNA, o núcleo (n) com o seu nDNA e o flagelo (f), que orienta a movimentação do protozoário (reproduzido de www.wadsworth.org)

calibrado com dados de baratas (*Blattaria*), grilos e vagalumes (*Orthoptera*), besouros verdadeiros (*Hemiptera*), borboletas (*Diptera*) e vespas (*Lepidoptera*), dados congruentes entre si e com aqueles de fósseis de insetos em disponibilidade foram obtidos.³² Esses dados revelaram que a transição terrestre do artrópode ancestral para o inseto ancestral coincidiu com os primeiros megafósseis de plantas vascularizadas, 434 a 421 milhões de anos atrás. Porém, a emergência de verdadeiros triatomíneos teria ocorrido entre 99,8 a 93,5 milhões de anos atrás (Tabela 2.1). A existência de mamíferos albergando tripanosomas hemoparasitas teria propiciado o nicho intracelular mais adequado para ulterior diferenciação e multiplicação e, desse modo, teriam sido completados o atual ciclo de vida e requerimentos de crescimento do *T. cruzi* (Figura 2.2).

A hematofagia está inserida no ciclo de vida de cerca de 14 mil espécies de insetos que dependem do ferro ionizado [Fe^{++}] ligado à proteína heme no núcleo da molécula de hemoglobina. A hematofagia obrigatória dos triatomíneos representa um fator determinante primário de sua biologia, distribuição e evolução.³³ De fato, o crescimento de *T. cruzi* e de espécies de triatomíneos depende da disponibilidade de [Fe^{++}] na fonte alimentar; a limitação na disponibilidade de heme inibe sua reprodução³⁴⁻³⁶ e, portanto, uma adaptação bem-sucedida resultou dessa necessidade bioquímica de ambos os elementos no jogo. Entre os triatomíneos hematófagos pertencentes à família Reduviidae estão os insetos estritamente hematófagos da subfamília Triatominae que se adaptaram nas ecorregiões terrestres limitadas pelos paralelos 42° Norte nos Estados Unidos e 42° Sul na Argentina. A enorme diversidade representada nas tribos de triatomíneos³⁷ ocorreu dentro dos grandes ecossistemas das Américas,³⁸ que preencheram as necessidades do ciclo de vida do inseto. Na floresta tropical úmida da América do Sul, vicejam os triatomíneos da tribo Rhodniini, adaptada principalmente nas palmeiras. A grande tribo Triatomini está adaptada

ao hábitat de rochas e tocas ou buracos de árvores^{39,40} e vicejam principalmente nos ecossistemas secos-cerrado e caatinga ou savana.

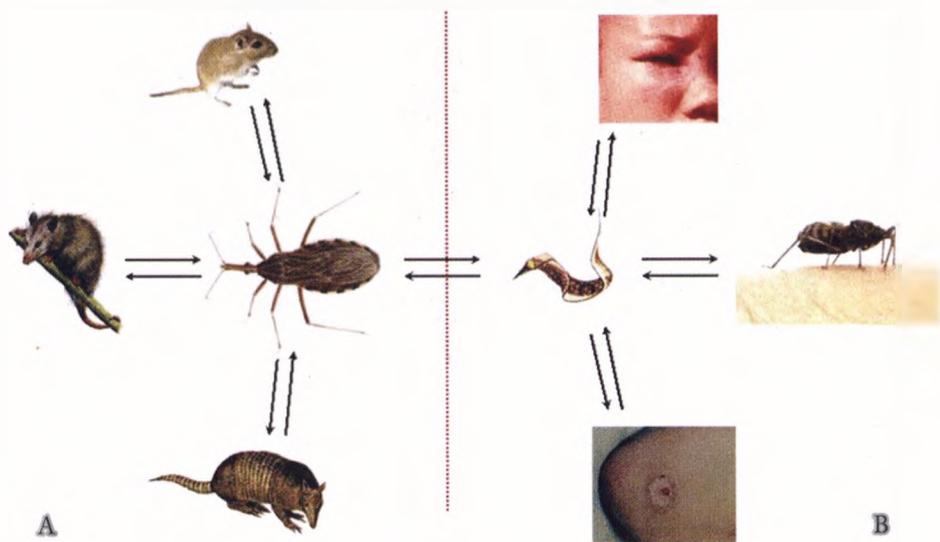


Figura 2.2 Ciclos de vida silvestre e peridomiciliar do *Trypanosoma cruzi* em seus primeiros hospedeiros mamíferos e no homem. A) O inseto hematofago (triatomíneo) contaminado com o parasito pode obter seu repasto de sangue ou ser devorado por gambás, tatus e ratos. B) Alternativamente, o triatomíneo pode alimentar-se de sangue humano para iniciar o ciclo peridomiciliar da doença de Chagas. Note a lesão de porta de entrada (sinal de Romana no alto; e Chagoma embaixo) do parasito no corpo humano (TEIXEIRA et al., *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2006)

Os triatomíneos que logo se adaptaram a nichos especializados podem ter tido a oportunidade de selecionar tripanossomos em hospedeiros mamíferos durante uma longa história de evolução: nos nichos das palmeiras onde vivem os marsupiais infectados com os tripanossomos definidos como zimodema 1 (Z1/DTU I), enquanto nos buracos das árvores e nas tocas no chão e nos rochedos habitam roedores e edentados (tatus e tamanduás) albergando tripanossomos de zimodema Z2 (DTU II) (Figura 2.3) e Z2 subgrupos de *a* até *e*.⁴¹⁻⁴³ Análises filogenéticas com base em relógio molecular têm sugerido que os gêneros *Rhodnius* e *Triatoma* se diferenciaram e se separaram há 40 milhões de anos.⁴⁰ Naquela época, a contaminação oral era provavelmente a rota mais comum de infecção de mamíferos insetívoros, incluindo os primeiros primatas.

Os jogos continuaram no Quaternário (abaixo de 5 milhões de anos) quando as condições climáticas propiciaram uma enorme alteração ambiental juntando espécies de mamíferos pertencentes a sete ordens diferentes distribuídas em 25 famílias.⁴⁷ Essas famílias perfazem aproximadamente 1.150 espécies que vivem nos trópicos,⁴⁵

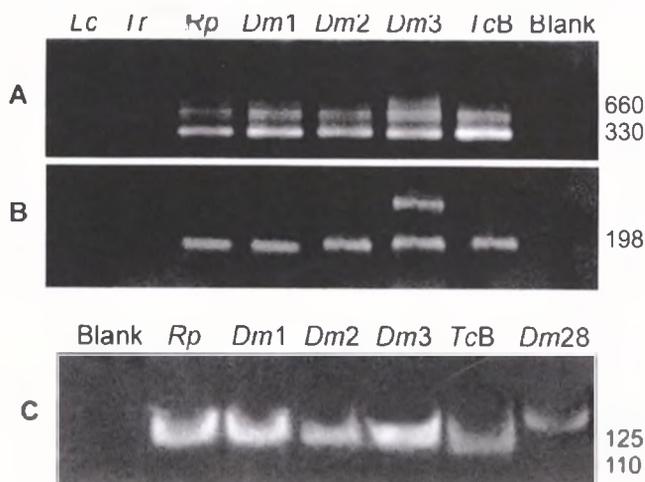


Figura 2.3 Caracterização do genótipo de flagelados silvestres com marcadores moleculares específicos. A) Amplificação por PCR da banda de kDNA de 330 pb e seus catâmeros usando placa molde de DNA de *T. cruzi* do arquétipo Berenice (Tcb) e dos isolados silvestres de *Rhodnius pictipes* (Rp) e de *Didelphis marsupialis* (Dm1, Dm2 e Dm3); *Leishmania chagasi* (Lc) e *Trypanosoma rangeli* (Tr) são os controles negativos. B) Amplificação por PCR com *primers* específicos de nDNA de 198 pb das mesmas placas molde de DNA. C) Amplificação por PCR com *primers* de rDNA de banda de 110 pb de *T. cruzi* zimodema tipo silvestre I (Rp, Dm1, Dm2 e Dm3), e banda de 125 pb de zimodema tipo II de placas moldes de DNA Dm28 (reproduzido de TEIXEIRA et al., *Emerging infectious diseases*, 2001)

80% das quais estão presentes na Bacia Amazônica. Adicionalmente, 20% da pequena fauna de mamíferos em certas ecorregiões da Amazônia é composta de novas espécies, completamente fora do alcance do homem.^{46,47} Na literatura inexistente um só registro de não-permissividade de mamífero às infecções pelo *T. cruzi*. Curiosamente, um velho urso polar (*Ursus maritimus*) de 24 anos de idade morreu de doença de Chagas aguda adquirida no zoológico de Guadalajara, em Jalisco, México.⁴⁸ A imensurável diversidade intra-específica dos mamíferos, determinando diferentes susceptibilidades à infecção, adiciona amplo contraste à permissividade e às interações com o *T. cruzi*. Alguns autores⁴⁹ acreditam que essas infecções enzoóticas deviam ser altamente prevalentes muito antes da especiação do homem.

No último minuto

O fóssil de *Homo sapiens sapiens* localizado no Mumba Rock Shelter data a presença do homem de 130 mil anos atrás na Tanzânia.⁵⁰ Com base na similaridade da composição de DNA, a teoria da radiação estabelece que o *Homo erectus* teve origem na África, de onde migrou para vários continentes.⁵¹ Naquela época, os humanos tinham adquirido uma cultura primitiva e desenvolvimento mental considerável antes



de terem alcançado o continente americano. Uma hipótese alternativa afirma que asiáticos pré-históricos teriam alcançado a América do Norte através do istmo de Behring durante glaciações, entre 40 mil e 30 mil anos atrás.¹¹ Entretanto, um fóssil humano localizado na Toca do Boqueirão, na Serra da Capivara, nordeste do Estado do Piauí, data a chegada do *Homo sapiens sapiens* ao continente americano 48 mil anos atrás.^{52,53} Então, uma hipótese sugere a idéia de que os melanésios chegaram à América do Sul de barco.

O deserto de Atacama abrangendo o norte do Chile e o sul do Peru seria possivelmente o lugar mais seco da terra, ocupado por pescadores, caçadores e mascates ameríndios há 11 mil anos, quando ele foi usado como uma rota da costa para as montanhas.⁵⁴ As condições ambientais no deserto⁵⁵ favoreceram a conservação de remanescentes orgânicos e de corpos mumificados. Alguns espécimes de múmias dessecadas mostram lesões macroscópicas de doença de Chagas, e o *T. cruzi* foi identificado mediante análise histológica.^{56,57} Os extratos de tecidos testados com *primer* de DNA direcionado para um segmento de DNA de cinetoplasto de *T. cruzi* revelaram um produto de amplificação por PCR que hibridizou com uma sonda específica. A prevalência de doença de Chagas na população ameríndia do Atacama alcançou 41% durante uma época do Holoceno, num intervalo de tempo entre aproximadamente 9 mil anos e a época da conquista espanhola,⁵⁸ ou seja, aproximadamente, entre 9 mil anos e 500 anos atrás. A reconstrução do comportamento das populações que habitavam aquela região andina mostrou que camelídeos e roedores já haviam sido domesticados e que o *T. infestans* já se havia adaptado às habitações humanas primitivas.⁵⁹ Esses registros sugerem que a infecção pelo *T. cruzi* era altamente prevalente no ciclo Silvestre como pura enzootia, e que a proximidade dos triatomíneos foi o principal fator de risco que aumentou a freqüência de aquisição da infecção secundária pelo homem, muito antes da conquista das Américas por Colombo.

Atualmente, cinco tribos de triatomíneos perfazendo 130 espécies estão amplamente distribuídas desde o norte dos Estados Unidos até a Patagônia, no sul da Argentina.⁶⁰ Pelo menos quarenta dessas espécies de triatomíneos já foram encontradas contaminadas com *T. cruzi* e, portanto, elas são transmissoras potenciais das infecções.^{49,51} Simpatria e sintopia, que são fatores comumente associados à transmissão dos flagelados para hospedeiros invertebrados e vertebrados, são prontamente observadas na história evolucionária do *T. cruzi* que infecta os mamíferos do continente americano.

No repique do relógio

Concebivelmente, a doença de Chagas foi prontamente adquirida pelos novos colonizadores do continente durante a época Pós-Colombo. A doença que então atacava os indivíduos chegados da Europa e da África levava à morte súbita ou a um mal crônico e consumptivo que atacava o coração e os intestinos; um dicionário médico publicado no século XIX registrava “mal de engasgo”, disfagia relacionada

ao megalofago chagásico.^{31, 62} Hoje em dia, a doença de Chagas é hiperendêmica naquelas regiões da América Latina onde a população humana vive em proximidade aos triatomíneos contaminados com o *T. cruzi*. Os resultados de inquéritos sorológicos abrangendo parcela representativa da população de países da região (Tabela 2.2) permitiram calcular que 25% de todos os habitantes da América Latina (100 milhões de pessoas) estão sob risco de adquirir a doença, e 18 milhões de pessoas já estão infectadas pelo *T. cruzi*.⁴¹ Com base em estudos de campo conduzidos ao longo de várias décadas, foi estimado que 30% da população humana infectada (5,4 milhões de casos) desenvolverão a doença clinicamente manifesta. Ademais, a letalidade da doença foi calculada em 0,56% e, portanto, 100,8 mil pessoas deverão sucumbir à doença de Chagas a cada ano.⁶³⁻⁶⁵

O diagnóstico da doença de Chagas estabelece a base para o entendimento de sua importância na saúde pública. A demonstração parasitológica direta do *T. cruzi* no hospedeiro mamífero pode ser feita, usualmente, na fase aguda da infecção. A observação microscópica de esfregaço de sangue fresco de um paciente chagásico agudo mostraria o flagelado móvel entre as células do sangue. As infecções crônicas requerem procedimentos de diagnóstico que dependem de multiplicação do parasito antes de ele ser demonstrado pelo exame microscópico. Essas técnicas, porém, consomem muito tempo. O xenodiagnóstico consiste em colocar triatomíneos limpos para obter seu repasto de sangue de uma pessoa com suspeição de doença de Chagas. O exame da excreta daquele triatomíneo 30 e 60 dias depois pode revelar a presença do parasito. Ao mesmo tempo, diagnóstico pode ser obtido pela inoculação de sangue citratado do paciente em meio de cultura axênica, seguido por demonstração microscópica do parasito em épocas diferentes, semanas ou meses depois. A sensibilidade do método de diagnóstico varia com a habilidade de poucos parasitos multiplicarem-se no meio de cultura. Assim, a detecção imediata da doença de Chagas crônica depende de métodos indiretos de identificação de anticorpos específicos contra o *T. cruzi* no soro do paciente e em teste de ácido nucléico.⁶⁶ Testes de alta fidelidade⁶⁷ para detecção de anticorpos específicos são hemaglutinação indireta (HI), imunofluorescência indireta (IF) e o ensaio de imuno-adsorção enzimática (ELISA). A sensibilidade de cada teste varia de 96,5 a 100%, e a especificidade, de 87% a 98,9%. Entretanto, anticorpos de reação cruzada contra antígenos de *T. cruzi* podem ser encontrados no soro de alguns pacientes com leishmaniose, malária, toxoplasmose, paracoccidiodomicose ou, ainda, com infecção bacteriana do tipo tuberculose, lepra e sífilis e com condições autoimunes tais como pênfigo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, etc. Porém, os títulos desses anticorpos geralmente são bem mais baixos.^{68, 69} O diagnóstico diferencial pode ser feito pelo teste *immunoblot*⁷⁰ Ultimamente, o diagnóstico de doença de Chagas pode ser confirmado pelos testes de ácido nucléico (NAT), tal como amplificação por PCR com seqüências aneladoras específicas seguida de hibridização com a sonda interna.⁷¹⁻⁷³ Em vista de dificuldade diante de caso com resultados falso-positivo e/ou falso-negativo, foi estabelecido consensualmente que há necessidade de pelo menos dois testes com resultados concordantes para confirmar o diagnóstico de doença de Chagas.⁶⁷⁻⁷⁴

Tabela 2.2 Prevalência das infecções pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina, antes e depois do desalojamento do *Triatoma infestans* com inseticidas

País	Período 1980-1985			Período 1983-2000		
	% população examinada	% infectada	Total infectado (x 1.000)	Grupos etários (anos)	% infecção 1983	% infecção 2000
Argentina ¹	23	10	2.640	>18	5,8	1,2
Brasil ¹	32	4,2	6.180	0 to 4	5,0	0,28
Bolívia	32	24	1.300	n	n	n
Chile ¹	63	16,9	1.460	0 to 10	5,4	0,38
Colômbia	11	30	900	n	n	n
Costa Rica	45	11,7	130	n	n	n
Equador	41	19,7	30	n	n	n
El Salvador	45	20	900	n	n	n
Guatemala	54	16,6	1.100	n	n	n
Honduras	47	15,2	300	n	n	n
México ²	Des	13,8	Des	n	n	n
Nicarágua	n	n	n	n	n	n
Panamá	47	17,7	200	n	n	n
Paraguai ¹	31	21,4	397	>18	9,3	3,9
Peru	39	9,8	621	n	n	n
Uruguai ¹	33	3,4	37	6 to 12	2,5	0,06
Venezuela	72	3,0	1.200	n	n	n
EUA ³	n	n	n	n	n	n
Total			17.395			

* Modificado dos dados nas Tabelas 3 e 4 do Technical Report Series 905.⁴¹

n = não foi feito; Des = desconhecido.

¹ Iniciativa do Cone Sul para controle da doença de Chagas usando inseticida para eliminar *Triatoma infestans* domiciliado.⁵⁸

³ Índices de prevalência variando de 3,6% a 24,8%.⁸²

³ Ainda que a doença de Chagas não seja endêmica nos EUA, vetores silvestres contaminados (*T. barbieri*, *T. lectalana*, *T. protracta*, *T. recurva* e *T. rubides*) têm sido capturados nos estados do sul e do centro do país.⁴¹

Em inquéritos epidemiológicos, o teste de imunofluorescência (IF) tem sido usado com freqüência para fazer o diagnóstico da prevalência da doença de Chagas. Os dados apresentados na Tabela 2 mostram claramente os benefícios resultantes do programa de combate à transmissão da infecção pelo *T. cruzi* mediante uso de inseticida,⁶¹ cujos resultados são inquestionáveis. Como se sabe, *T. infestans* é o vetor primário do *T. cruzi* nos ecossistemas de clima seco, cerrado e caatinga. Os benefícios do programa serão apreciados na forma de diminuição da taxa de mortalidade, em não menos que três décadas após o desalojamento dos triatomíneos domiciliados. O progresso alcançado provê uma janela de oportunidade que necessita ser muito bem aproveitada antes

que os triatomíneos desenvolvam resistência aos inseticidas piretróides.^{75,76} Portanto, mais medidas para combate efetivo a essa grande endemia precisam ser desenvolvidas⁷⁷⁻⁸⁰ para que seja alcançada uma redução sustentável da prevalência da doença de Chagas nos outros ecossistemas da América Latina. Todavia, fica bastante claro que o controle efetivo dessa endemia pode ser alcançado, inquestionavelmente, mediante desenvolvimento social e melhoramento das condições de vida das populações. Particularmente, as intervenções para evitar aquisição das infecções do *T. cruzi* e melhorar a saúde das crianças requerem urgente melhoramento das habitações, já que as crianças passam a maior parte do dia no domicílio e no peridomicílio.⁸¹ Tendo em vista que apenas três casos autóctones de doença de Chagas humana ocorreram nos Estados Unidos,⁴⁴ podemos ser otimistas quanto a um verdadeiro controle efetivo da endemia chagásica.

Entretantes, dado o grande número de hospedeiros primários dessa enzootia, um controle absoluto da transmissão do *T. cruzi* pelo inseto-vetor parece ser algo fora de alcance. A demografia da população na América Latina sofreu mudanças significativas nas últimas quatro décadas. Por exemplo, nos anos 1960, 75% da população humana habitava áreas rurais do Brasil. Agora, 81% das populações estão vivendo nas metrópoles. Em consequência desse êxodo rural, em 1980, já 550 mil chagásicos viviam nas grandes cidades brasileiras: São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte.⁸² Ademais, a doença de Chagas urbana esteve diretamente associada com um óbito em cada dez na população entre as idades de 25 e 64 anos.⁸³

O êxodo rural parece relacionado à mobilidade demográfica dos chagásicos, que migram em busca de oportunidades e de educação; a doença espalhou-se nas classes sociais de melhor renda. Essa distribuição mais ampla da doença de Chagas nas diversas classes sociais, todavia, precisa ser analisada separadamente dos dados e das informações que mostram a transmissão ativa do *T. cruzi* pelo inseto-vetor.⁸⁴⁻⁹⁰ De fato, a literatura registra muitos episódios de transmissão ativa do *T. cruzi* dos triatomíneos para as populações que vivem nas periferias das grandes cidades da América Latina. Muitas microepidemias de doença de Chagas aguda que se têm documentado em várias regiões do continente sul-americano têm sido associadas com a via oral de transmissão da infecção.⁹¹⁻⁹⁵

As infecções pelo *T. cruzi* podem ser transmitidas por transfusão de sangue.^{91,96,97} A migração de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* representa uma ameaça para aqueles países onde não existe o inseto-vetor e a doença não ocorre. Assim, a doença de Chagas tornou-se um problema potencial relacionado à migração de pessoas das regiões endêmicas para os Estados Unidos, o Canadá, a Europa Ocidental, a Austrália e o Japão.⁹⁷ A seleção adequada de doadores de sangue com emprego de testes de triagem submetidos a sistema criterioso de controle de qualidade é necessária para manutenção de suprimento de sangue com segurança, periodicamente monitorado pelo sistema de saúde, para a população da maioria dos países da América Latina.⁹⁸ Um foro internacional concluiu que a prevenção da transmissão de infecções por

protozoários mediante transfusão de sangue depende principalmente da seleção dos doadores.⁹⁹ Adicionalmente, o uso de testes cada vez mais eficazes tem reduzido consideravelmente o risco de aquisição da doença de Chagas por transfusão de sangue.¹⁰⁰

Casos de transmissão congênita das infecções pelo *T. cruzi* têm sido encontrados em países das diversas regiões da América Latina onde a doença de Chagas é altamente prevalente em grupos de mulheres em idade fértil. O risco de transmissão foi calculado em 2,5% no Nordeste do Brasil¹⁰¹ e 9,5% na Bolívia.¹⁰² Além do mais, as infecções pelo *T. cruzi* podem ser transmitidas por órgãos transplantados e por acidente em laboratórios e hospitais em todo o mundo.

A profilaxia efetiva da aquisição das infecções do *T. cruzi* ou daquelas infecções já instaladas nos hospedeiros mamíferos é altamente recomendável. Ela poderia ser obtida mediante vacina ou com droga antitripanossoma. Essas tarefas formidáveis representam um desafio ainda não decifrado pela ciência. A imunoprofilaxia contra a infecção intracelular tem sido considerada fora do alcance da ciência, pelo menos nos dias de hoje. Isso porque o estado sólido de imunidade específica que estabelece barreira evidente contra o parasito circulante no sangue não elimina as formas do parasito escondidas nas células musculares não fagocíticas. Sendo assim, o flagelado persiste no corpo de seu hospedeiro ao longo da vida.³¹ Essa observação tem sugerido que a vacinação contra a doença de Chagas com o conhecimento biotecnológico agora existente não é factível.^{44,75} A quimioterapia específica contra o *T. cruzi* tem sido altamente recomendada porque ela diminuiria a carga parasitária dos reservatórios-hospedeiros. Tal diminuição evitaria a contaminação dos triatomíneos-vetores que disseminam a infecção no peridomicílio. Os nitroderivados antitripanossoma, que suprimem o parasito no sangue, têm alta toxicidade e requerem prescrição com parcimônia.¹⁰³⁻¹¹⁰ Por esse motivo, os nitroderivados com atividade antitripanossômica não eliminam o parasito do corpo do hospedeiro mamífero e, por isso, são considerados insatisfatórios.^{66,74,111,112} As infecções pelo *T. cruzi* ocorrem em uma região circunscrita do mundo que representa um mercado relativamente pequeno. Por isso, as companhias farmacêuticas têm sido parcimoniosas nos investimentos para o desenvolvimento de drogas para o tratamento efetivo da doença de Chagas.

Neste capítulo foram trazidas ao conhecimento do leitor diversas modalidades de relacionamento entre os seres vivos que se associaram na natureza em épocas eônicas. Ao estabelecer diversas formas de associação e cooperação, variando de simbiose a comensalismo e a parasitismo, sem possibilidade de separação de limites de permissividade entre esses relacionamentos, houve a possibilidade de aquisição parcial ou total de genomas e evolução das espécies. Então, foi apresentado ao leitor o cenário onde diversas espécies pertencentes a muitas classes de seres do reino animal entrelaçaram seus ciclos de vida. A árvore da vida foi construída com informação de fósseis e de análises biológicas moleculares. Nesta árvore encontram-se datados os seres vivos e os diferentes contextos nos quais a convivência entre as espécies criou vantagens evolutivas ou, eventualmente, aparecimento de patologia conhecida, pelo menos em alguns partícipes desta cadeia.

Abstract

Chagas disease affects over 1150 wild animal species inhabiting the American Continent. There is evidence showing that reptiles used to be the primitive reservoirs of trypanosomes that later got adapted to mammals. *Trypanosoma cruzi* infections are usually transmitted by triatomines, hematophagous insects that feed upon human blood. The enzootic exists for around 90 million years but human Chagas disease was documented in mummies found at Atacama Desert, which date 9 thousands years ago. Recrudescence of endemic Chagas disease took place in the last 500 years, after arrival of European and African settlers, who by living in huts infested with triatomines contaminated with *T. cruzi*, readily acquired the infections. Chagas disease affects 18 million people in Latin America and is nowadays considered the most lethal endemic disease in the Western Hemisphere.

Notas bibliográficas

1. CHAGAS, C. Nova tripanossomíase. Morfologia e ciclo de vida do *Schyzotrypanum cruzi*, agente de uma nova doença humana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1, p. 159–218, 1909.
2. CHAGAS, C. Uma nova doença humana. Sumário de estudos etiológicos e clínicos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 3, p. 219–275, 1911.
3. LAKE, J. A.; RIVERA, M. C. Was the nucleus the first endosymbiont? *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 91, p. 2880–2881, 1994.
4. MARGULIS, L. e SAGAN, D. *Acquiring genomes: a theory of the origins of species*, chapter 2. New York: Basic Books, p. 25–50, 2002.
5. LAKE, J. A.; DE LA CRUZ, V. F.; FERREIRA, P. C.; MOREL, C.; SIMPSON, L. Evolution of parasitism: kinetoplastid protozoan history reconstructed from mitochondrial rRNA gene sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85, p. 4779–4783, 1988.
6. STEVENS, J. R.; NOYES, H. A.; SCHOFIELD, C. J.; GIBSON, W. The molecular evolution of Trypanosomatidae. *Advances in Parasitology*, 48, p. 1–56, 2001.
7. DOUZERY, E. J.; DELSUC, F.; STANHOPE, M. J.; HUCHON, D. Local molecular clocks in three nuclear genes: divergence times for rodents and other mammals and incompatibility among fossil calibrations. *Journal of Molecular Evolution*, 57, p. 201–213, 2003.
8. DELSUC, F.; VIZCAINO, S. F.; DOUZERY, E. J. Influence of Tertiary paleoenvironmental changes on the diversification of South American mammals: a relaxed molecular clock study within xenarthrans. *BMC Evolution Biology*, 28, p. 4–11, 2004.
9. KLEIN, J.; TAKAHATA, N. *Where do we come from? The molecular evidence for human descent*, chapter 4, New York: Springer-Verlag, p. 67–93, 2002.

10. KRAUSE, D. W.; BONAPARTE, J. F. Superfamily Gondwanatherioidea: a previously unrecognized radiation of multituberculate mammals in South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 90, p. 9379-8383, 1993.
11. SALGADO-LABORIEAU, M. L. *História ecológica da Terra*. 2. ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher Ltda., 2001.
12. NITZ, N.; GOMES, C.; ROSA, A. C.; D'SOUZA-AULT, M. R.; MORENO, F.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. L. Heritable integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma cruzi* into the avian genome: insights into human Chagas disease. *Cell*, 118, p. 175-186, 2004.
13. MARCUS, E. Retraction controversy. *Cell*, 123, p. 173-175, 2005.
14. SIMÕES-BARBOSA, A.; ARGANARAZ, E. R.; BARROS, A. M.; ROSA, A. C.; ALVES, N. P.; LOUVANDINI, P.; D'SOUZA-AULT, M. R.; NITZ, N.; STURM, N. R.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. L. Hitchhiking *Trypanosoma cruzi* minicircle DNA affects gene expression in human host cells via LINE-1 retrotransposon. *Memórias do Inst. Oswaldo Cruz* (no prelo), 2006.
15. TEIXEIRA, A.; NASCIMENTO, R. J.; STURM, N. R. Evolution and pathology in Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107, p. 463-491, 2006.
16. SIMONSON, A. B.; SERVIN, J. A.; SKOPHAMMER, R. G.; HERBOLD, C. W.; RIVERA, M. C.; LAKE, J. A. Decoding the genomic tree of life. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, p. 6608-6613, 2005.
17. PODLIPAEV, S. A.; STURM, N. R.; FIALA, I.; FERNANDES, O.; WESTENBERGER, S. J.; DOLLET, M.; CAMPBELL, D. A.; LUKES, J. Diversity of insect trypanosomatids assessed from the spliced leader RNA and 5S rRNA genes and intergenic regions. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*, 51, p. 283-290, 2004.
18. MARGULIS, L.; SAGAN, D. *What is life?* Berkeley: University of California Press, 2000.
19. HOARE, C. A. *The trypanosomes of mammals: a zoological monograph*. Chapter VI. Evolution. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1972. p. 81-106.
20. DONELSON, J. E.; GARDNER, M. J.; EL-SAYED, N. M. More surprises from Kinetoplastida. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96, p. 2579-2581, 1999.
21. SIMPSON, A. G. B.; LUKES, J.; ROGER, A. W. The evolutionary history of kinetoplastids and their kinetoplasts. *Molecular Biology of Evolution*, 19, p. 2071-2076, 2002.
22. JAKES, K. A.; O'DONOGHUE, P. J.; ADLARD, R. D. Phylogenetic relationships of *Trypanosoma chelodina* and *Trypanosoma binneyi* from Australian tortoises and platypuses inferred from small subunit rRNA analyses. *Parasitology*, 123, p. 483-487, 2001.
23. SIDDALL, M. E.; DESSER, S. S. Alternative leech vectors for frog and turtle trypanosomes. *Journal of Parasitology*, 78, p. 562-563, 1992.



24. KHAIBULAEV, K. K.; GUSEINOV, M. A. Development of the trypanosomes (*Trypanosoma*) and cryptobians (*Cryptobia*) of carp and tench in the leech *Piscicola geometra*. *Parazitologiya*, 19, p. 75-77, 1985.
25. MASLOV, D. A.; LUKES, J.; JIRKU, M.; SIMPSON, L. Phylogeny of trypanosomes as inferred from the small and large subunit rRNAs: implications for the evolution of parasitism in the trypanosomatid protozoa. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 75, p. 197-205, 1996.
26. DAVIES, A. J.; JOHNSTON, M. R. The biology of some intraerythrocytic parasites of fishes, amphibia and reptiles. *Advances in Parasitology*, 45, p. 1-107, 2000.
27. HAMILTON, P. B.; STEVENS, J. R.; GIDLEY, J.; HOLZ, P.; GIBSON, W. C. A new lineage of trypanosomes from Australian vertebrates and terrestrial bloodsucking leeches (*Haemadipsidae*). *International Journal of Parasitology*, 35, p. 431-443, 2005.
28. MINTER-GOEDBLOED, E.; PUDNEY, M.; KILGOUR, V.; EVANS, D. A. First record of a reptile trypanosome isolated from *Glossina pallidipes* in Kenya. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 69, p. 17-26, 1983.
29. LEFRANCOIS, T.; SOLANO, P.; DE LA ROCQUE, S.; BENGALY, Z.; REIFENBERG, J. M.; KABORE, I.; CUISANCE, D. New epidemiological features on animal trypanosomiasis by molecular analysis in the pastoral zone of Sideradougou, Burkina Faso. *Molecular Ecology*, 7, p. 897-904, 1998.
30. NJAGU, Z.; MIHOK, S.; KOKWARO, E.; VERLOO, D. Isolation of *Trypanosoma brucei* from the monitor lizard (*Varanus niloticus*) in an endemic focus of Rhodesian sleeping sickness in Kenya. *Acta Tropica*, 72, p. 137-148, 1999.
31. TEIXEIRA, A. The stercorarian trypanosomes. In: SOULSBY, E. S. L. (Ed.). *Immune responses in parasitic infections: immunology, immunopathology, immunoprophylaxis*. Boca Raton, FL: CRC Press, LLC, 1987. p. 125-145.
32. GAUNT, M. W.; MILES, M. A. An insect molecular clock dates the origin of the insects and accords with palaeontological and biogeographic landmarks. *Molecular Biology and Evolution*, 19, p. 748-761, 2002.
33. LENT, H.; WYGODZINSKY, P. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bulletin of the American Museum of Natural History*, 163, p. 125-520, 1979.
34. BRAZ, G. R.; MOREIRA, M. F.; MASUDA, H.; OLIVEIRA, P. L. Rhodnius heme-binding protein (RHBP) is a heme source for embryonic development in the blood-sucking bug *Rhodnius prolixus* (Hemiptera, Reduviidae). *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32, p. 361-367, 2002.
35. PAIVA-SILVA, G. O.; SORGINE, M. H.; BENEDETTI, C. E.; MENEGHINI, R.; ALMEIDA, I. C.; MACHADO, E. A.; DANSAPETRETSKI, M.; YEPIZ-PLASCENCIA, G.; LAW, J. H.; OLIVEIRA, P. L.; MASUDA, H. On the biosynthesis of *Rhodnius prolixus* heme-binding protein. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32, p. 1533-1541, 2002.

36. MAYA-MONTEIRO, C. M.; ALVES, L. R.; PINHAL, N.; ABDALLA, D. S.; OLIVEIRA, P. L. HeLp, a heme-transporting lipoprotein with an antioxidant role. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34, p. 81-88, 2004.
37. CARCAVALLO, R. U.; JURBERG, J.; GALINDEZ GIRON, I.; LENT, H. *Atlas of Chagas' Disease Vectors in the Americas*. Editora Fiocruz, 1997.
38. DINERSTEIN, E.; OLSON, D. M.; GRAHAM, D. J.; WEBSTER, A. L.; PRIMM, S. A.; BOOKBINDER, M. P.; LEDEC, G. *A conservation assessment of the terrestrial ecoregions of Latin America and the Caribbean*. World Wildlife Fund, The World Bank, Washington, D.C., 1995.
39. LYMAN, D. F.; MONTEIRO, F. A.; ESCALANTE, A. A.; CORDON-ROSALES, C.; WESSON, D. M.; DUJARDIN, J. P.; BEARD, C. B. Mitochondrial DNA sequence variation among triatomine vectors of Chagas disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60, p. 377-386, 1999.
40. GAUNT, M.; MILES, M. The ecotopes and evolution of triatomine bugs (Triatominae) and their associated trypanosomes. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95, p. 557-565, 2000.
41. BRIONES, M. R.; SOUTO, R. P.; STOLF, B. S.; ZINGALES, B. The evolution of two *Trypanosoma cruzi* subgroups inferred from rRNA genes can be correlated with the interchange of American mammalian faunas in the Cenozoic and has implications to pathogenicity and host specific. *Molecular Biochemical Parasitology*, 104, p. 219-232, 1999.
42. YEO, M.; ACOSTA, N.; LEWELLYN, M.; SANCHEZ, H.; ADAMSON, S.; MILES, G. A.; LOPEZ, E.; GONZALEZ, N.; PATTERSON, J. S.; GAUNT, M. W.; DE ARIAS, A. R.; MILES, M. A. Origins of Chagas disease, Didelphis species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids. *Parasitology*, 35, p. 225-233, 2005.
43. ELIAS, M. C.; VARGAS, N.; TOMAZI, L.; PEDROSO, A.; ZINGALES, B.; SCHENKMAN, S.; BRIONES, M. R. Comparative analysis of genomic sequences suggests that *Trypanosoma cruzi* CL Brener contains two sets of non-intercalated repeats of satellite DNA that correspond to *T. cruzi* I and *T. cruzi* II types. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 140, p. 221-227, 2005.
44. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of Chagas disease: Second report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*, 905, p. 1-109, 2002.
45. PATTERSON, B. D. Accumulating Knowledge on the Dimensions of Biodiversity: Systematic Perspectives on Neotropical Mammals. *Biodiversity Letters*, 2, p. 79-86, 1994.
46. PATTON, J. L.; SILVA, M. N. F. A review of the spiny mouse genus *Scolomys* (Rodentia: Sigmodontinae) with the description of a new species from

the western Amazon Brazil. *Proceedings Biological Society Washington*, 108, p. 319-337, 1984.

47. SILVA, M. N.; PATTON, J. L. Molecular phylogeography and the evolution and conservation of Amazonian mammals. *Molecular Ecology*, 7, p. 475-486, 1998.
48. JAIME-ANDRADE, J. G.; AVILA-FIGUEROA, D.; LOZANO-KASTEN, F. J.; HERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, R. J.; MAGALLÓN-GASTÉLUM, E.; KASTEN-MONGES, M. J.; LOPES, E. R. Acute Chagas' cardiopathy in a polar bear (*Ursus maritimus*) in Guadalajara, Mexico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30, p. 337-340, 1997.
49. ZELEDÓN, R.; RABINOVICH, J. E. Chagas disease: an ecological appraisal with special emphasis on its insect vectors. *Annual Review of Entomology*, 26, p. 101-133, 1981.
50. BRAUER, G.; MEHLMAN, M. J. Hominid molars from a Middle Stone Age level at the Mumba Rock Shelter, Tanzania. *American Journal of Physical Anthropology*, 75, p. 69-76, 1988.
51. FUTUYMA, D. J. *Evolutionary Biology*. 3d ed. Sunderland, MA: Sinauer, 1998.
52. GUIDON, N.; DELIBRAS, G. Carbon-14 dates point to man in the Americas 32,000 years ago. *Nature*, 321, p. 769-771, 1986.
53. BAHN, P. G. Archaeology. 50,000-year-old Americans of Pedra Furada. *Nature*, 362, p. 114-115, 1993.
54. NEVES, W. A.; BARROS, A. M.; COSTA, M. A. Incidence and distribution of postcranial fractures in the prehistoric population of San Pedro de Atacama, Northern Chile. *American Journal of Physical Anthropology*, 109, p. 253-258, 1999.
55. BERENQUER, J.; DEZA, A.; ROMÁN, A.; LLAGOSTERA, A. La secuencia de Mirian Tarragó para San Pedro de Atacama: un test por luminiscencia. *Revista Chilena de Antropología*, 5, p. 17-54, 1985.
56. ROTHHAMMER, F.; ALLISON, M. J.; NUNEZ, L.; STADEN, V.; ARRIZA, B. Chagas disease in pre-Columbian South America. *American Journal of Physical Anthropology*, 68, p. 495-498, 1985.
57. FORNACIARI, G.; CASTAGNA, M.; VIACAVA, P.; TOGNETI, A.; BEVILACQUA, G.; SEGURA, E. L. Chagas disease in Peruvian Incan mummy. *Lancet*, 339, p. 128-129, 1992.
58. AUFDERHEIDE, A. C.; SALO, W.; MADDEN, M.; STREITZ, J.; BUIKSTRA, J.; GUHL, F.; ARRIAZA, B.; RENIER, C.; WITTMERS, LEJr.; FORNACIARI, G.; ALLISON, M. A 9,000-year record of Chagas disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101, p. 2034-2039, 2004.
59. GUHL, F.; JARAMILLO, C.; VALLEJO, G. A.; CARDENAS, A.; ARROYO, F.; AUFDERHEIDE, A. Chagas disease and human migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95, p. 553-555, 2000.
60. CARVALLO, R. U. Climatic factors related to Chagas disease transmission. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, p. 367-369, 1999.

61. SILVEIRA, A. C.; ARIAS, A. R.; SEGURA, E.; GUILLEN, G.; RUSSOMANDO, G.; SCHENONE, H.; DIAS, J. C. P.; PADILLA, J. V.; LORCA, M.; SALVATELA, R. *El control de la enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América: história de una iniciativa internacional (1991-2001)*. Faculdade de Medicina do Triangulo Mineiro, Uberaba, Brazil, 2002.
62. MILES, M. A. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. *Infectious Diseases Clinics North America*, 18, p. 247-260, 2004.
63. PRATA, A. Natural history of chagasic cardiomyopathy. In America Trypanosomiasis research. *Pan America Health Organization Scientific Publication*, 318, p. 191-193, 1975.
64. COURA, J. R. Evolutive pattern in Chagas disease and life span of *Trypanosoma cruzi* in human infection. In America Trypanosomiasis Research. *Pan America Health Organization Scientific Publication*, 318, p. 378-386, 1975.
65. DIAS, J. C. History and Findings of Bambui Project. In America Trypanosomiasis Research. *Pan America Health Organization Scientific Publication*, 318, p. 338-339, 1975.
66. BRAGA, M. S.; LAURIA-PIRES, L.; ARGANARAZ, E. R.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. Persistent infections in chronic Chagas disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 42, p. 157-161, 2000.
67. PIRARD, M.; IIHOSHI, N.; BOELAERT, M.; BASANTA, P.; LOPEZ, F.; VAN DER STUYFT, P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion*, 45, p. 554-561, 2005.
68. VEXENAT, A. C.; SANTANA, J. M.; TEIXEIRA, A. R. Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* and *Leishmania (viannia) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38, p. 177-185, 1996.
69. TEIXEIRA, A. R.; VEXENAT, A. C. The true significance of serological exams in the diagnosis of endemic diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 29, p. 379-382, 1996.
70. TINOCO, D. L.; GARCIA, M. P.; LAURIA-PIRES, L.; SANTANA, J. M.; TEIXEIRA, A. R. The use of 4 immunological exams for the determination of Chagas disease prevalence in streetsweepers of the City Sanitation Service in the Federal District. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 29, p. 33-40, 1996.
71. AVILA, H. A.; SIGMAN, D. S.; COHEN, L. M.; MILLIKAN, R. C.; SIMPSON, L. Polymerase chain reaction amplification of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas disease. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 48, p. 211-221, 1991.
72. MOSER, D. R.; KIRCHHOFF, L. V.; DONELSON, J. E. Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 27, p. 1477-1482, 1989.

73. REQUENA, J. M.; JIMENEZ-RUIZ, A.; SOTO, R. M.; LOPEZ, M. C.; ALONSO, C. Characterization of a highly repeated interspersed DNA sequence of *Trypanosoma cruzi*: its potential use in diagnosis and strain classification. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 51, p. 271-280, 1992.
74. LAURIA-PIRES, L.; BRAGA, M. S.; VEXENAT, A. C.; NITZ, N.; SIMOES-BARBOSA, A.; TINOCO, D. L.; TEIXEIRA, A. R. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63, p. 111-118, 2000.
75. EBRAHIM, G. J. Eradication of American trypanosomiasis (Chagas disease): an achievable goal? *Journal of Tropical Pediatrics*, 50, p. 320-321, 2004.
76. NOIREAU, F.; CORTEZ, M. G.; MONTEIRO, F. A.; JANSEN, A. M.; TORRICO, F. Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? *Trends in Parasitology*, 21, p. 10, 2005.
77. HEWITT, P. E.; BARBARA, J. A.; CNTRERAS, M. Donor selection and microbial screening. *Vox sanguinis*, 67, p. 14-19, 1994.
78. AULT, S. K. Environmental management: a re-emerging vector control strategy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50, p. 35-49, 1994.
79. COHEN, J. E.; GURTLER, R. E. Modeling household transmission of American trypanosomiasis. *Science*, 293, p. 94-698, 2001.
80. TEIXEIRA, A. R.; MONTEIRO, P. S.; REBELO, J. M.; ARGANARAZ, E. R.; VIEIRA, D.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; VEXENAT, C. A.; SILVA, A. R.; AULT, S. K.; COSTA, J. M. Emerging Chagas Disease: Trophic Network and Cycle of Transmission of *Trypanosoma cruzi* from Palm Trees in the Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, 7, p. 100-112, 2001.
81. CHAUDHURI, N. Interventions to improve children's health by improving the housing environment. *Reviews Environmental Health*, 19, p. 197-222, 2004.
82. SHIKANAI-YASUDA, M. A.; MARCONDES, C. B.; GUEDES, L. A.; SIQUIERA, G. S.; BARONE, A. A.; DIAS, J. C.; AMATO-NETO, V.; TOLEZANO, J. E.; PERES, B. A.; ARRUDA JUNIOR, E. R. Possible oral transmission of acute Chagas disease in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 33, p. 351-357, 1991.
83. PEREIRA, M. G. Characteristics of urban mortality from Chagas disease in Brazil's Federal District. *Bulletin Pan American Health Organization*, 18, p. 1-9, 1984.
84. CEDILLOS, R. A. Chagas disease in El Salvador. *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 9, p. 135-141, 1975.
85. MATURANA, R.; CONTRERAS, M. C.; SALINAS, P.; SANDOVAL, L.; FERNANDEZ, E.; RIVERA, F.; ARAYA, G.; VARGAS, L.; HENINGS, M. P.; MENDOZA, J.; BERTOGLIA, J.; ROZAS, H.; CANO, G.; JOFRÉ, A.; COLVIN, A.; ÑANCUVILU, M. E.; RODRÍGUEZ, A.; LEIVA, H.; HIROSSE, A.; SCHENONE, H. Chagas disease in Chile. Urban sectors XV. Prevalence of Chagas infection in school children of primary

level in the first 7 regions of the country, 1983-1985. *Boletín Chileno de Parasitología*, 40, p. 88-91, 1985.

86. CORTES-JIMENEZ, M.; NOGUEDA-TORRES, B.; ALEJANDRE-AGUILAR, R.; ISITA-TORNELL, L.; RAMIREZ-MORENO, E. Frequency of triatomines infected with *Trypanosoma cruzi* collected in Cuernavaca city, Morelos, Mexico. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 38, p. 115-119, 1996.
87. VALLVE, S. L.; ROJO, H.; WISNIVESKY-COLLI, C. Urban ecology of *Triatoma infestans* in San Juan, Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 91, p. 405-408, 1996.
88. AGUILAR, V. H. M.; ABAD-FRANCH, F.; RACINES, V. J.; PAUCAR, C. A. Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, p. 387-393, 1999.
89. RANGEL-FLORES, H.; SANCHEZ, B.; MENDOZA-DUARTE, J.; BARNABE, C.; BRENIERE, F. S.; RAMOS, C.; ESPINOZA, B. Serologic and parasitologic demonstration of *Trypanosoma cruzi* infections in an urban area of central Mexico: correlation with electrocardiographic alterations. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, p. 887-895, 2001.
90. BECERRIL-FLORES, M. A.; VALLE-DE LA CRUZ, A. Description of chagas disease in the Valle de Iguala, Guerrero state, Mexico- Marco. *Gaceta Médica de Mexico*, 139, p. 539-544, 2003.
91. SHIKANAI-YASUDA, M. A.; LOPES, M. H.; TOLEZANO, J. E.; UMEZAWA, E.; AMATO-NETO, V.; BARRETO, A. C.; HIGAKI, Y.; MOREIRA, A. A.; FUNAYAMA, G.; BARONE, A. A.; DUARTE, A.; ODO-NE, V.; CERRI, G. C.; SATO, M.; POSSI, D.; SHIROMA, M. Acute Chagas disease: transmission routes, clinical aspects and response to specific therapy in diagnosed cases in an urban center. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 32, p. 16-27, 1990.
92. COURA, J. R. Mecanismo de transmissão da infecção chagásica ao homem por via oral. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 44, p. 159-165, 1997.
93. NAIFF, M. F.; NAIFF, R. D.; BARRETT, T. V. Wild vectors of Chagas disease in an urban area of Manaus (AM): flying activity during dry and rainy seasons. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 31, p. 103-105, 1998.
94. VALENTE, A. S.; VALENTE, V. C.; FRAIHA NETO, A. Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, p. 395-398, 1999.
95. PINTO, A. Y.; VALENTE, A. S.; VALENTE, V. C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 8, p. 454-460, 2004.

96. DIAS, J. C.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97, p. 603-612, 2002.
97. SCHMUNIS, G. A. Risk of Chagas disease through transfusions in the Americans. *Medicina (Buenos Aires)*, 59, p. 125-134, 1999.
98. SCHMUNIS, G. A.; CRUZ, J. R. *Safety of the blood supply in Latin America. Clinical Microbiology Reviews*, 18, p. 12-29, 2005.
99. REESINK, H. W. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfusion Clinique et Biologique*, 12, p. 1-4, 2005.
100. DODD, R. Y. Current safety of the blood supply in the United States. *International Journal of Hematology*, 80, p. 301-305, 2004.
101. BITTENCOURT, A. L. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 34, p. 403-408, 1992.
102. AZOGUE, E. Women and congenital Chagas disease in Santa Cruz, Bolivia: epidemiological and sociocultural aspects. *Social Science & Medicine*, 37, p. 503-511, 1993.
103. COHEN, S. M.; ERTURK, E.; VON ESCH, A. M.; CROVETTI, A. J.; BRYAN, G. T. Carcinogenicity of 5-nitrofurans, 5-nitroimidazoles, 4-nitrobenzenes, and related compounds. *Journal of the National Cancer Institute*, 51, p. 403-417, 1973.
104. HEADLEY, D. B.; KLOPP, R. G.; MICHIE, P. M.; ERTURK, E.; BRYAN, G. T. Temporal comparisons of immune status and target organ histology in mice fed carcinogenic 5-nitrofurans and their nornitro analogs. *Cancer Research*, 41, p. 1397-1401, 1981.
105. MORENO, E. A.; RIVERA, J. M.; MORENO, S. C.; ALARCON, M. E.; LUGO-YARBUH, A. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in Wistar rats during the acute phase of infection. *Investigaciones Clinicas*, 44, p. 241-254, 2003.
106. TEIXEIRA, A. R.; SILVA, R.; CUNHA NETO, E.; SANTANA, J. M.; RIZZO, L. V. Malignant, non-Hodgkin's lymphomas in *Trypanosoma cruzi*-infected rabbits treated with nitroarenes. *Journal of Comparative Pathology*, 103, p. 37-48, 1990b.
107. TEIXEIRA, A. R.; CORDOBA, J. C.; SOUTO MAIOR, I.; SOLORZANO, E. Chagas disease: lymphoma growth in rabbits treated with Benznidazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 43, p. 146-158, 1990a.
108. TEIXEIRA, A. R.; CALIXTO, M. A.; TEIXEIRA, M. L. Chagas disease: carcinogenic activity of the antitrypanosomal nitroarenes in mice. *Mutation Research*, 305, p. 189-196, 1994.
109. FLORES-VIEIRA, C. L.; ANTUNES BARREIRA, A. Experimental benznidazole encephalopathy: I. Clinical-neurological alterations. *Journal of the Neurological Sciences*, 150, p. 3-11, 1997.
110. FLORES-VIEIRA, C. L.; CHIMELLI, L.; FRANCA FERNANDES, R. M.; ANTUNES BARREIRA, A. Experimental benznidazole encephalopathy:

- II. Electroencephalographic and morphological alterations. *Journal of the Neurological Sciences*, 150, p. 13-25, 1997.
111. COURA, J. R.; DE ABREU, L. L.; WILLCOX, H. P.; PETANA, W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30, p. 139-144, 1997.
112. URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, 19, p. 495-501, 2003.

Glossário

Acetilcolinesterase: Enzima que catalisa a clivagem da acetilcolina em colina e acetatos. No sistema nervoso esta enzima desempenha uma função na junção neuromuscular periférica.

Agente etiológico: Micróbio causador ou responsável pela origem da doença. Pode ser vírus, bactéria, fungo, protozoário ou helminto.

Aldosterona: Hormônio da glândula supra-renal. Promove a reabsorção do sódio no túbulo distal do rim e controla o volume circulante de sangue.

Alogênico: Refere-se a indivíduos possuidores de diferenças gênicas.

Amastigota: Forma do *Trypanosoma cruzi* que se multiplica no interior da célula do hospedeiro mamífero.

Aneuploidia: Qualquer número cromossômico que não seja um múltiplo exato do número haplóide ou uma pessoa com um número cromossômico aneuplóide.

Angiotensina: Oligopeptídeo com efeito vasoconstritor.

Aquisição primária: Aquela que passou diretamente, p. ex., do barbeiro para os primeiros hospedeiros mamíferos.

Aquisição secundária: Aquela que sucede o primeiro estágio, p. ex., secundária no homem porque existia primariamente nos mamíferos silvestres.

Autóctone: Indígena nascido na própria terra em que vive.

Axênica: Com um único tipo de célula em crescimento, sem contaminante.

Berenice: Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado pelo dr. Carlos Chagas do sangue de uma criancinha com este nome.

Betabloqueador: Droga que bloqueia receptor beta na membrana das células do coração.

Bodonida: Protozoário cinetoplastida parasita de peixes e anfíbios, p. ex., *Boldo saltans*, o mais provável ancestral do *Trypanosoma cruzi*.

Bomba cibarial: Estrutura reguladora da sucção no ato alimentar do inseto.

Cardiovagal: Reflexo do coração dependente do nervo vago parassimpático.

Catecolaminas: Bioaminas com efeitos excitatórios e inibitórios dos sistemas nervoso central e periférico. As principais catecolaminas são a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina.

Cisteíno-protease: Ver protease.

Colinérgico: Estímulo transmitido pela acetilcolina na placa que liga o nervo à membrana muscular.

Criptobiida: Protozoário flagelado ancestral dos cinetoplastidas.

Diaforase dinucleotídica nicotinamida adenina: Enzima que faz a síntese do óxido nítrico.

Digitálico: Droga usada no tratamento de doença do coração, tipos arritmia e insuficiência cardíaca. O digitálico inibe a bomba de sódio na membrana das células.

Disfagia: Dificuldade na deglutição.

Ecótopo: Determinado tipo de *habitat* dentro de uma área geográfica ampla, meio ambiente de um ecossistema ou conjunto de *habitats* em que uma determinada espécie vive.

Endemia: Doença particular a um povo ou a uma região por motivo de uma causa local.

Endossoma: Organela ou vesícula celular que acumula proteínas de pH ácido.

Enzootia: Epidemia periódica nos animais em certos países ou regiões.

Epicárdio: A lâmina que reveste o coração.

Epigastria: Dor no epigástrico, região do abdome logo abaixo do esterno.

Epimastigota: Forma replicativa do *Trypanosoma cruzi* encontrada na porção anterior do intestino do triatomíneo.

Epítopo: Local da molécula do antígeno reconhecido pelo anticorpo, também denominado determinante antigênico.

Estercoraria: Refere-se aos tripanossomos que completam o ciclo de vida no intestino posterior do inseto, p. ex., *Trypanosoma cruzi*.



Estímulo colinérgico: Estímulo transmitido de uma célula a outra através do neurotransmissor acetilcolina.

Extensor digitorum brevis: Músculo no dorso do pé.

Falossoma: Orgão genital.

Feixe de His: Pequeno feixe de fibras especializadas da musculatura cardíaca que se origina no nódulo atrioventricular e estende-se pela porção membranácea do septo interventricular.

Hibridização *in situ*: Técnica que identifica um DNA complementar em sua nova localização. A identificação é feita por uma sonda (fita simples de RNA ou DNA) marcada com fluorocromo.

Hipocinesia: Movimento diminuído ou lento da musculatura do corpo.

Hipoestesia sensorial: Diminuição dos reflexos de sensibilidade.

Hipotênar: Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência hipotênar na região antero-interna da mão. Os movimentos do 5º dedo, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular.

Imino: Grupamento (-NH-) que substitui um grupo amino (-NH₂) no aminoácido prolina. Os demais aminoácidos apresentam na sua molécula um grupo amino e um grupo carboxila (-COOH).

Integrina: Molécula de adesão dependente de cálcio que permite a interação de células com a matriz extracelular.

Intramural: O que se encontra dentro da parede, por exemplo, do ventrículo no coração.

LINE: Sigla em inglês (Long Interspersed Nuclear Elements) para designar elementos móveis (retrotransposons) presentes no genoma de animais e plantas.

Macrófago ED1+ e ED2+: Marcadores que identificam moléculas específicas na membrana da célula.

Marcador genotípico: Identifica um *locus* característico do genoma.

Maxicirculo: Sequência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicirculos.

Metaloprotease: Ver protease.

Mimetismo molecular: Propriedade da estrutura de uma molécula imitando ou simulando o que lhe parece similar.



Minicírculo: Estrutura de DNA circular que forma uma rede (cinetoplasto) na mitocôndria do *T. cruzi*.

Miocitólise: Lise da célula muscular rejeitada pelo sistema imune.

ORF: Sigla em inglês (**O**pen **R**eading **F**rame) traduzida como fase aberta de leitura de um gene codificador de proteína.

Ortólogo: Gene ou cromossomo de diferentes espécies que evoluíram de um ancestral comum, apresentando seqüência e função similar.

Parestesia: Desordem nervosa caracterizada por sensações anormais e alucinações sensoriais.

PCR: Sigla em inglês (**P**olymerase **C**hain **R**eaction) para a reação em cadeia da polimerase. A técnica consiste em ciclos de desnaturação, anelamento de *primers* iniciadores e extensão da fita que se quer amplificar pela enzima DNA polimerase.

Piretróide: Inseticida usado no combate aos triatomíneos no domicílio e no peridomicílio.

Proteases: Enzimas que hidrolisam as ligações peptídicas entre aminoácidos. Podem ser classificadas de acordo com a presença do aminoácido (cisteíno, aspártico ou serino-protease) ou de um metal no sítio catalítico (metaloprotease).

QRS: Uma onda típica no registro eletrocardiográfico.

5'-RACE: Sigla originada do inglês (**R**apid **A**mplification of **c**DNA **E**nd) que significa uma estratégia de PCR para amplificação de DNA com ajuda de seqüências aneladoras características.

Simbiose: Associação íntima entre dois seres vivos com proveito mútuo.

Simbioticismo: Relacionamento ecológico e físico entre dois tipos de organismos, constituindo a mais íntima das associações entre seres vivos.

Sinal de Romaña: Inchaço ocular endurecido, bpalpebral e unilateral, indicativo da infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi*.

SINE: Sigla em inglês para os elementos curtos repetidos no genoma de animais e plantas.

Singênico: Refere-se a indivíduos geneticamente idênticos.

Sintopia: Convivência no mesmo nicho ecológico.

Sinusal: Nódulo sinusal onde nascem os estímulos elétricos nas aurículas.

Sistema biológico limpo: Aquele que não deixa possibilidade de contaminação.

SN parassimpático: Sistema nervoso antagonista do SN simpático.

SN simpático: Sistema nervoso simpático que regula os estímulos da vida vegetativa ou inconsciente.

Soleus: Músculo formador da panturrilha juntamente com o gastrocnêmio.

SSUrRNA: Pequena subunidade de RNA ribossomal usada em análise filogenética.

T e ST: Ondas que identificam aspectos da condução elétrica no coração.

Taxa: Plural de taxon, forma abreviada de taxonomia (ciência da classificação dos seres vivos).

Tênar: Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência tênar na região antero-externa da mão. Os movimentos do polegar, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

Testes NAT: Teste de ácidos nucleicos que identifica marcador molecular.

Transferência passiva: Consiste na reprodução de uma situação pela simples passagem de células de um indivíduo imune para outro não imune.

Tripomastigota: Forma infectante (metacíclica), não replicativa do *Trypanosoma cruzi* que se diferencia da epimastigota ou da amastigota intracelular. As formas tripomastigotas são encontradas no sangue ou no fluido intersticial do mamífero hospedor.

Tulahuén: Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado na localidade.

Unidade mínima de rejeição: Identifica o ataque de células do sistema imune levando à rejeição da fibra muscular não parasitada no chagásico.

Xenodiagnóstico: Diagnóstico feito mediante utilização de um elemento estranho (xeno), como aquele que emprega o barbeiro para isolar e identificar o *Trypanosoma cruzi* no sangue do indivíduo suspeito de ter a doença de Chagas.

Zimodema: Padrão de bandas de proteínas (enzimas) separadas pela eletroforese de uma célula ou indivíduo.

Zoomastigophorea: Classe de protozoários que inclui a ordem Cinetoplastida; família Trypanosomatidae; gênero *Trypanosoma*; espécie *Trypanosoma cruzi*.

Este livro foi composto em Adobe Caslon Pro 10,5/13,5
no formato 170 x 240 mm e impresso no sistema off-set sobre
papel AP 75 g/m², com capa em papel
Cartão Supremo 250 g/m², na Dupligráfica



**Outros lançamentos da Editora
Universidade de Brasília**

*Ação afirmativa e universidade: experiências
nacionais comparadas*

João Feres Júnior e Jonas Zoninsein
(Organizadores)

Reconsiderar a riqueza

Patrick Viveret

*Sociologia e realidade: pesquisa social no
século XXI*

Maria Stela Grossi Porto e Tom Dwyer
(Organizadores)

*Os direitos humanos e a questão agrária no
Brasil: a situação do sudeste do Pará*

Wilson Rodrigues Ataíde Júnior

*Intermediate States, regional leadership and
security: India, Brazil and South Africa*

Alcides Costa Vaz (Editor)

*J. Borges por J. Borges: gravura e cordel do
Brasil*

Clodo Ferreira (Organizador)

*A teoria da aprendizagem significativa e sua
implementação em sala de aula*

Marco Antonio Moreira

Na Estação Central

Edwin Morgan

(Coleção Poetas do Mundo)

Em *Doença de Chagas e evolução*, o leitor encontra conhecimento científico atualizado, escrito de forma clara e sucinta para especialistas e curiosos, principalmente para o chagásico e sua família. Nele o leitor apreciará os elementos envolvidos na doença de Chagas resultantes de longa cadeia evolutiva, postos juntos pela circunstância há 90 milhões de anos. Hoje, a infecção alcança potencialmente 1.150 espécies de mamíferos permissivos ao protozoário *Trypanosoma cruzi* transmitido pelo triatomíneo, popularmente conhecido como barbeiro, inseto hematófago que desjejua na pele da face. O ameríndio entrou nessa cadeia de transmissão há 9 mil anos. Ao chegarem ao novo continente há cerca de 500 anos, os colonizadores europeus e africanos rapidamente adquiriram a infecção, finalmente descoberta por Carlos Chagas há apenas um século. Hoje, essa doença faz parte da história das famílias que habitam o continente latino-americano há três ou mais gerações, cujos entes sucumbiram ao mal de Chagas. Presentemente, o tratamento é insatisfatório. Porém, a pesquisa continua produzindo conhecimento e ferramentas usadas no combate à infecção. O desalojamento dos barbeiros das residências humanas em alguns ecossistemas reduziu os níveis de infecção espetacularmente. Aspectos intrincados da doença são aqueles que se associam à produção das lesões no coração, no tubo digestivo e no sistema nervoso periférico em um terço dos 18 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*. O assunto está analisado detalhadamente neste livro, cujas ilustrações facilitam a compreensão e geram curiosidade crescente no leitor. Nesse passo da ciência, verifica-se que o controle, o tratamento e a profilaxia da doença de Chagas poderão ser alcançados. O livro mostra como o conhecimento sobre a doença de Chagas – que produz 100 mil mortes por ano e deixa atrás um quadro sombrio de orfandade e desolação – poderá contribuir para minimizar o pavor que esse flagelo ainda provoca.

A publicação desta obra foi apoiada pela Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC.

A FINATEC, instituída no âmbito da Universidade de Brasília em 13 de março de 1992, é uma fundação de apoio sem fins lucrativos que tem por finalidade institucional promover e apoiar o desenvolvimento científico e tecnológico, a transferência de tecnologia, a pós-graduação e a pesquisa.

Cód. EDU 418099

ISBN 85-230-0858-6



9 788523 008581

Editora Universidade de Brasília

ISBN 85-85862-34-3



9 788585 862343

Finattec