

# 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 APOIO A INVESTIMENTOS  
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



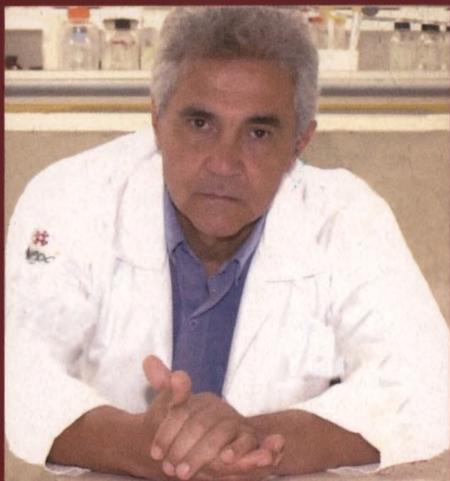


Foto : J. Freitas

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 frequência 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*

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

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



## CAPÍTULO 5

# Diversidade e trocas genéticas

*Antonio Teixeira*

*Nancy R. Sturm*

*Assim, parece necessário, pelo menos intermitentemente. . . essa coisa chamada sexo. Pois, certamente, você e eu sabemos que assim deve ser. Do contrário, seguramente em certas ocasiões, nós mamíferos e libélulas teríamos de fazer alguma coisa mais elegante.<sup>1</sup>*

D. Quammen, *Is sex necessary?*

### Resumo

Ao longo de várias décadas, a ciência procurou identificar marcadores fisiológicos e bioquímicos estáveis que pudessem caracterizar populações selvagens do *Trypanosoma cruzi*. Esses estudos sugeriram grande diversidade genética dessas populações, cujo comportamento se assemelha de certa forma àquele descrito para bactérias que têm capacidade de transpor sua própria linhagem. Tal característica presente nos isolados selvagens ou nos estoques de *T. cruzi* mantidos em laboratório é consistente com a hipótese de que o protozoário efetua trocas genéticas pela reprodução sexuada. Finalmente, a pesquisa científica comprovou a reprodução sexuada no *T. cruzi*. A descoberta deu consistência aos dados prévios mostrando que a patologia na doença de Chagas tem mais relação com diversidade genética que com qualquer aspecto comportamental do parasito mantido no laboratório. A plasticidade genética encontrada em clones do parasito foi explicada pela sua reprodução sexuada.

### Sexo é necessário?

O ciclo de vida sexuado pode refletir a história da programação e da adaptação das espécies numa biosfera que contém oxigênio. O sexo é uma capacidade ancestral nas

células eucariontes. Sendo uma verdadeira necessidade, o sexo possivelmente originou-se na vantagem nutricional de uma união simbiótica de duas bactérias com estratégias metabólicas complementares.<sup>2</sup> Muitos organismos que eram considerados estritamente assexuados freqüentemente se reproduzem sexuadamente.<sup>3,4</sup> Um refinamento continuado dessa magnífica obra de bioengenharia gerou uma situação que continua sem resposta completa, ou seja, como se fez a evolução para as formas conhecidas de fertilização sexual da atualidade.<sup>5</sup> Verificou-se uma contribuição de membranas e genomas a-cariontes (sem núcleo) na evolução de dois pro-cariontes para um eu-carionte,<sup>6</sup> cada gameta compartilhando caracteres com seus descendentes extintos em dois domínios principais de micróbios monoméricos: oócito de eu-bactéria (considerando que eucariontes têm membrana de eubactérias) e o esperma de arqueobactéria.<sup>6</sup> Resulta compreensível que o processo de reprodução sexuada em pró-cariontes ancestrais tenha sido um pré-requisito para grande avanço da evolução mediante ciclos de fusão celular e segregação de cromossomos, possivelmente favorecendo vantagens recombinatórias seletivas para a espécie em nível molecular.

## A reprodução sexuada no *Trypanosoma cruzi*

A compatibilidade de caracteres em marcadores moleculares usados para identificar reprodução sexuada e assexuada resultou na aquisição de importante ferramenta de investigação científica.<sup>7</sup> Ferramentas complementares para o estudo de marcadores dominantes de alta variabilidade são conhecidas como fragmentos polimórficos de DNA amplificado randomicamente (RAPDs), de restrição do comprimento de fragmentos (RFLPs) e de amplificação de fragmentos polimórficos (AFPs) de DNAs, as quais têm sido empregadas nas análises genéticas de tripanossomatídeos. O uso dessas ferramentas levou ao conhecimento de que trocas genéticas ocorrem freqüentemente durante o ciclo de vida de muitos protozoários parasitos, inclusive tripanossomos. Entre os tripanossomos africanos, cruzamentos de indivíduos *T. brucei* resultaram na geração de híbridos por ocasião da transmissão do parasito pela mosca tsé-tsé. Os híbridos formados eram principalmente diplóides, mas vários caracteres apareceram em alguns cromossomos que teriam sido herdados por um processo não mendeliano.<sup>8</sup> Por exemplo, observou-se que dois tripanossomos isolados na África Oriental e Ocidental exibiam homozigose em dois *loci* de isoenzima, que foi co-transmitida pela mosca tsé-tsé. Nesse caso, as populações de tripanossomos resultantes foram analisadas quanto à presença de cariótipo não parental. Foram encontrados cinco genótipos recombinantes pelas análises de polimorfismos de DNA nuclear e de kDNA. Os híbridos compartilharam muitas características de ambos os parentais, mas seus genótipos mostraram que houve segregação e reagrupamento de alelos parentais. Vários híbridos apresentavam polimorfismos de DNA únicos, com os tipos diferentes de kDNA sugerindo que eles provavelmente tinham tido origem em um parental que aportava ambos os tipos de kDNA.<sup>9</sup> Buscando esclarecer o mecanismo pelo qual *T. brucei* faz troca genética em mosca tsé-tsé, pensou-se num método para visualizar a produção de híbridos

com marcadores de tetraciclina (Tet) em sistema de expressão induzida. Nesse estudo, um tripanossomo parental foi transfectado com o gene da proteína fluorescente verde (GFP) sob controle do repressor Tet em condição favorável pela introdução de genes de resistência à higromicina e à bleomicina. A progênie resultante dos cruzamentos com um segundo parental modificado apenas com o gene de resistência à geneticina produziu híbridos fluorescentes (por causa do GFP) que eram resistentes a ambas as drogas. Os híbridos GFP foram encontrados nas glândulas salivares da mosca. Portanto, os tripanossomos fluorescentes tinham genótipos recombinantes e, assim, eram produtos de meiose ou reprodução sexuada.<sup>10</sup> Esses resultados explicam a diversidade genética encontrada em populações de *T. brucei rhodesiense* isoladas na Tanzânia.<sup>11</sup>

## Diversidade genética e patologia

Polimorfismos em populações de *T. cruzi* isoladas de pacientes com doença de Chagas também foram observados. Um estudo feito com dois isolados do parasito, separadamente, gerou populações subclonais, as quais foram caracterizadas por isoenzimas em 12 *loci* e por análises de restrição de sítios polimórficos de genes glicolíticos e em volta deles. Essas análises mostraram homozigotas e heterozigotas compatíveis com caracteres diplóides nesses genes conservados.<sup>12</sup> Outras análises de isoenzimas e RAPD de isolados de *T. cruzi* na América Central e do Sul mostraram dois fenótipos homozigotas e seus heterozigotas correspondentes, que foram condizentes com ocorrência de trocas genéticas.<sup>13</sup> Similarmente, dois estoques de *T. cruzi* que foram transfectados com marcadores de resistência a drogas foram juntados e submetidos à passagem ao longo do ciclo de vida completo. Seis tipos de tripanossomos duplamente resistentes a drogas (higromicina e neomicina) foram recuperados no estágio do ciclo de vida no mamífero, mostrando fusão dos genótipos parentais, perda de alelos, recombinação homóloga e herança uniparental do kDNA do maxicírculo. Esses resultados são consistentes com genótipos híbridos e ocorrem nas populações naturais daqueles isolados de *T. cruzi*, as quais mostravam aneuploidia e recombinação em regiões de apreciáveis distâncias genéticas. Esses aspectos são característicos de duplicação genômica não mendeliana.<sup>14</sup>

## Polimorfismo e nomenclatura

A demonstração de recombinação que resulta em polimorfismos complexos requer o uso de nomenclatura apropriada. Aqui, em decorrência desse novo conhecimento, o termo estoque será usado para designar as populações derivadas de isolados selvagens de *T. cruzi*. Essa nomenclatura fica de acordo com o conhecimento de que estoques de *T. cruzi* mantidos no laboratório certamente não manterão marcadores fisiológicos e bioquímicos estáveis após passagens seriadas *in vitro* e *in vivo*. Desde que essas populações de *T. cruzi* mostrem grande plasticidade, que é definida aqui

como a capacidade do parasito de transpor sua linhagem, a palavra clone também não será usada para designar a progênie derivada de um único indivíduo *T. cruzi*, porque ao longo do tempo cópia de alta fidelidade de seu ancestral supostamente perderá sua identidade original.

Os polimorfismos de populações de *T. cruzi* isoladas do paciente *h*SLU239 com a doença de Chagas do coração e suas subpopulações derivadas *h1* e *h2* ou do paciente *m*SLU142 com megacolon chagásico e suas subpopulações derivadas *m1*, *m2*, *m3* e *m4* foram subsequentemente estudadas. Mostrou-se que as subpopulações *h1* e *h2* diferiram daquelas outras subpopulações derivadas *m1*-a-*m4* em alguns dos 14 *loci* das enzimas analisadas. As análises RFLP mostraram polimorfismos das enzimas glicolíticas piruvato quinase (PIK), frutose bifosfato aldolase (ALD), glucose fosfato isomerase (GPI), e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), e separou os estoques de *T. cruzi* e suas subpopulações isoladas em três grupos: I) formado pelo estoque *h*SLU239 e isolado *m4*, que foram classificados como homozigotos (alelos CC e BB) para os genes ALD e GPI, respectivamente, e alelos AA para os genes PIK e GAPDH, respectivamente; II) composto pelo estoque *m*SLU142 e os isolados *h1* e *h2*, que foram classificados como heterozigotos para o gene ALD; III) incluindo os isolados *m1*, *m2* e *m3* classificados como homozigotos AA para ALD e GPI, CC para PIK e BB para GAPDH. Esses achados mostram que as infecções pelo *T. cruzi* em cada paciente chagásico são produzidas por populações geneticamente diversas e altamente polimórficas.<sup>15</sup> Além disso, os aspectos particulares de cinética de crescimento, tempo de duplicação da população e diferenciação em cultura axênica de cada um dos estoques parentais e de suas subpopulações derivadas revelaram uma plethora de parâmetros comportamentais, configurando a ampla diversidade genética.<sup>16</sup> Essas observações são consistentes com muitos outros estudos<sup>17,18</sup> que mostraram significantes diferenças inter e intragrupo relacionadas com taxas de crescimento, variação da quantidade de DNA total/subpopulação do parasito e com acentuada heterogeneidade dessas mesmas populações no que concerne ao ciclo intracelular do *T. cruzi*. Ainda foi mostrado que virulência e patogenicidade parecem associar-se com diversidade dos estoques e seus isolados. Tampouco a cinética de crescimento, o tempo de duplicação, a diferenciação em cultura axênica, zimodemas ou restrição de fragmentos polimórficos de DNA mostraram correlações com parasitemias e patogenicidade em camundongos, e, portanto, manifestações clínicas e patológicas da doença não podiam ser associadas com aqueles caracteres intrínsecos das populações de *T. cruzi*.<sup>19</sup> Ademais, para determinar o papel de superinfecções com aquelas subpopulações de *T. cruzi* no prognóstico da doença de Chagas, grupos de camundongos BALB/c foram primo-infectados com isolados de baixa virulência *h1* e *h2* e desafiados com isolados de alta virulência *m3* e *m4*. Todos os camundongos injetados com os isolados *m3* e *m4* sucumbiram até os 16 dias pós-infecção. Em contraste, todos os camundongos injetados com os isolados *h1* e *h2* sobreviveram à primo-infecção e foram superinfectados com os parasitos *m3* e *m4*. Baixos níveis de parasitemias foram observados em camundongos após desafio com os parasitos virulentos, e as lesões histopatológicas e as taxas de mortalidade foram semelhantes àquelas vistas nos camundongos que receberam apenas uma inoculação

de *T. cruzi*. Esses dados sugerem que morbidade e mortalidade nos camundongos BALB/c infectados com subpopulações de *T. cruzi* não se associam com a frequência com que os animais receberam as cargas parasitárias.<sup>20</sup> Também o efeito protetor da infecção primária com população de *T. cruzi* não virulento foi determinado em grupos de camundongos BALB/c. Baixos níveis de parasitemias foram observados em camundongos desafiados com subpopulações altamente virulentas, e as taxas de sobrevivência não foram diferentes daquelas observadas em camundongos que receberam apenas uma injeção de *T. cruzi* não virulento.<sup>21</sup> Esses experimentos mostraram que não obstante toda a diversidade genética intragrupo uma infecção com o protozoário não virulento evitou parasitemia alta em camundongo subseqüentemente desafiado com o *T. cruzi* de alta virulência.

## Abstract

For several decades, scientists have sought to identify stable physiologic and biochemical markers to warranty proper characterization of wild *Trypanosoma cruzi* populations. Their studies have suggested a broad genetic diversity of these populations whose main features resemble those that have been described for the bacterium having an enormous capability to transpose its lineage. Such features present in *T. cruzi* wild isolates or in laboratory stocks appear to be consistent with the hypothesis that the protozoan undergoes genetic exchange by means of sexual reproduction. In the last decade, scientific research has shown *T. cruzi* sexual reproduction. This finding supports previous data showing that the pathology of Chagas disease appears to be related to genetic diversity rather than to unstable behavior of parasite populations under laboratory conditions. The genetic plasticity displayed by clones of *T. cruzi* is therefore explained by its sexual reproduction.

## Notas bibliográficas

1. QUAMMEN, D. Is sex necessary? *Natural acts: a sidelong view of science and nature*. New York: Avon Books, 1985. p. 174.
2. MARGULIS, L.; DOLAN, M. F.; GUERRERO, R. The chimeric eukaryote: origin of the nucleus from the karyomastigonts in amitochondriate protists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, p. 6954-6959, 2000.
3. MAYNARD SMITH, J. *The evolution of sex*. Cambridge: Cambridge University Press, 1978.
4. MAYNARD SMITH, J. The units of selection. *Novartis Foundation Symposium*, 213, p. 203-211, 1998.
5. REDFIELD, R. J. The problem of the evolution of sex. *The Biological Bulletin*, 196, p. 404-407, 1999.



6. MARGULIS, L. *Symbioses in cell evolution: microbial communities in the archaean and proterozoic eons*. 2. ed. W. H. Freeman & Co., 1995.
7. MES, T. H. M. Character compatibility of molecular markers to distinguish asexual and sexual reproduction. *Molecular Ecology*, 7, p. 1719-1727, 1998.
8. WALLIKER, D. Implications of genetic exchange in the study of protozoan infections. *Parasitology*, 99, p. S49-58, 1989.
9. GIBSON, W. C. Analysis of a genetic cross between *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *T. b. brucei*. *Parasitology*, 99, p. 391-402, 1989.
10. BINGLE, L. E.; EASTLAKE, J. L.; BAILEY, M.; GIBSON, W. C. A novel GFP approach for the analysis of genetic exchange in trypanosomes allowing the in situ detection of mating events. *Microbiology*, 147, p. 3231-3240, 2001.
11. KOMBA, E. K.; KIBONA, S. N.; AMBWENE, A. K.; STEVENS, J. R.; GIBSON, W. C. Genetic diversity among *Trypanosoma brucei rhodesiense* isolates from Tanzania. *Parasitology*, 115, p. 571-579, 1997.
12. BOGLIOLO, A. R.; LAURIA-PIRES, L.; GIBSON, W. C. Polymorphisms in *Trypanosoma cruzi*: evidence of genetic recombination. *Acta Tropica*, 61, p. 31-40, 1996.
13. CARRASCO, H. J.; FRAME, I. A.; VALENTE, A. S.; MILES, M. A. Genetic exchange as a possible source of genomic diversity in sylvatic populations of *Trypanosoma cruzi*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 54, p. 418-424, 1996.
14. GAUNT, M. W.; YEO, M.; FRAME, I. A.; STOTHARD, J. R.; CARRASCO, H. J.; TAYLOR, M. C.; MENA, S. S.; VEAZEY, P.; MILES, G. A.; ACOSTA, N.; DE ARIAS, A. R.; MILES, M. A. Mechanism of genetic exchange in American trypanosomes. *Nature*, 421, p. 936-939, 2003.
15. LAURIA-PIRES, L.; BOGLIOLO, A. R.; TEIXEIRA, A. R. Diversity of *Trypanosoma cruzi* stocks and clones derived from Chagas disease patients. II. Isozyme and RFLP characterizations. *Experimental Parasitology*, 82, p. 182-190, 1996.
16. LAURIA-PIRES, L.; TEIXEIRA, A. R. Superinfections with genetically characterized *Trypanosoma cruzi* clones did not aggravate morbidity and mortality in BALB/c mice. *Journal of Parasitology*, 83, p. 819-824, 1997.
17. ENGEL, J. C.; DVORAK, J. A.; SEGURA, E. L.; CRANE, M. S. *Trypanosoma cruzi*: biological characterization of 19 clones derived from two chronic chagasic patients. I. Growth kinetics in liquid medium. *The Journal of Protozoology*, 29, p. 555-560, 1982.
18. ENGEL, J. C.; DOYLE, P. S.; DVORAK, J. A. *Trypanosoma cruzi*: biological characterization of clones derived from chronic chagasic patients. II. Quantitative analysis of the intracellular cycle. *The Journal of Protozoology*, 32, p. 80-83, 1985.
19. LAURIA-PIRES, L.; TEIXEIRA, A. R. Virulence and pathogenicity associated with diversity of *Trypanosoma cruzi* stocks and clones derived from Chagas disease patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, p. 304-310, 1996.

20. LAURIA-PIRES, L.; TEIXEIRA, A. R. Superinfections with genetically characterized *Trypanosoma cruzi* clones did not aggravate morbidity and mortality in BALB/c mice. *Journal of Parasitology*, 83, p. 819-824, 1997.
21. LAURIA-PIRES, L.; SANTANA, J. M.; TAVARES, F. S.; TEIXEIRA, A. R. Diversity of *Trypanosoma cruzi* stocks and clones derived from Chagas disease patients: I) Behavioral characterization in vitro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30, p. 187-192, 1997.



## 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.

**Epigastralgia:** 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 nóculo 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 (-NH<sub>2</sub>) 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 hospedeiro.

**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/m<sup>2</sup>, com capa em papel  
Cartão Supremo 250 g/m<sup>2</sup>, 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

Finatec