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 EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS

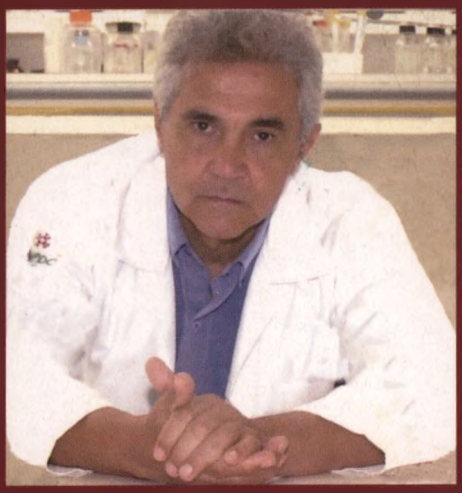

Foto : J. Freitas

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

EDITORA UnB

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. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira
Prof. Augusto César Bittencourt Pires
Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves
Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo
Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo
Prof. João Manoel Dias Pimenta
Prof. José Maurício Santos Torres da Motta
Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira
Prof. Milton Luiz Siqueira
Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

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

CÓPIA NÃO AUTORIZADA À VENDA
ABDR

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
SCS Q. 2 - Bloco C - nº 78
Ed. OK – 1º andar
70302-907 – Brasília-DF
Tel.: (61) 3035-4211
Fax: (61) 3035-4223
www.editora.unb.br
www.livrariauniversidade.unb.br
e-mail: direcao@editora.unb.br

Finatec – Universidade de Brasília
Campus Universitário Darcy Ribeiro
Ed. Finatec – Asa Norte
70910-900 – Brasília-DF
Tel.: (61) 3348-0400
Fax: (61) 3307-3201
www.finatec.org.br
e-mail: finatec@finatec.org.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 álibi: "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., Plenun Press, New York. Em 1987, convidado pelo editor E. S. L. Soulsby, escrevi o capítulo The stercorarian 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 Geografía 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 *TRYPANOSOMA CRUZI* 73
Antonio Teixeira
Nadjar Nitz

CAPÍTULO 7
APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS 79
Antonio Teixeira

CAPÍTULO 8
PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA 89
Antonio Teixeira

CAPÍTULO 9
PATOLOGIA COMPARADA DA DOENÇA DE CHAGAS 103
Antonio Teixeira

CAPÍTULO 10
PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS 131
Antonio Teixeira

CAPÍTULO 11
TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL DE SEQÜÊNCIAS DE MINICÍRCULOS DE kDNA DE *TRYPANOSOMA CRUZI* PARA O GENOMA DO HOSPEDEIRO VERTEBRADO 139
Antonio Teixeira
Nadjar Nitz

CAPÍTULO 12
HERANÇA DE kDNA E PATOGÊNESE 151
Antonio Teixeira
Clever Gomes Cardoso

CAPÍTULO 13
A EVOLUÇÃO 159
Antonio Teixeira

Capítulo 14
Tratamento 167
Liana Lauria-Pires
Cleudson Nery de Castro

Capítulo 15
Perspectiva de novas drogas para tratamento da doença de Chagas 181
Izabela M. Dourado Bastos, David Neves, Meire Lima, Gloria Restrepo-Cadavid e Jaime Santana

Capítulo 16
Triatomíneos 205
Liléia Diotaiuti

Capítulo 17
O controle da tripanossomíase americana requer vigilância ecológica e social da emergência do risco 233
Christine A. Romana

Capítulo 18
O controle da transmissão da doença de Chagas e a pesquisa sobre triatomíneos 253
Silene P. Lozzi
Teresa Cristina d'Assumpção

Capítulo 19
Análise econômica da doença de Chagas 275
Antonio Teixeira
Ana Carolina Bussacos

Capítulo 20
Aspectos médico-sociais da doença de Chagas 293
Antonio Teixeira

Glossário 305

CAPÍTULO 6

Imunidade adquirida contra infecções pelo *Trypanosoma cruzi*

Antonio Teixeira
Nadjar Nitz

Resumo

A infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi* usualmente acomete jovens abaixo de 15 anos de idade. Nesta fase, a imunidade inata não previne a colonização do corpo pelo parasito e a infecção expande-se até alcançar níveis elevados de parasitismo. Na fase crônica da infecção, as reações imunes adquiridas, inicialmente anticorpos da classe IgM e, em seguida, subclasses de IgG_1 e IgG_2 associam-se às reações de imunidade mediadas por células para um combate mais efetivo ao parasitismo. Os linfócitos agem nos macrófagos, ativando-os para fazê-los mais eficientes na destruição das formas intracelulares do parasito. As reações imunes destroem muitos parasitos, exceto aqueles que persistem escondidos em células musculares e em outras no corpo. Ao longo de décadas, tem-se confirmado que essas reações que controlam a infecção não são diferentes daquelas que associam células do sistema imune às lesões típicas da doença de Chagas, e, assim, o envolvimento das respostas imunes na patologia da doença de Chagas dificulta a tarefa de produzir uma vacina contra a infecção.

Imunidade adquirida

A base da imunidade adquirida contra as infecções pelo *T. cruzi* tem sido extensivamente analisada em várias publicações prévias. Portanto, o leitor pode ser conduzido prontamente para revistar a literatura mostrando aspectos da imunidade protetora contra as infecções pelo *T. cruzi* em hospedeiros mamíferos.[1,2,3] Essa imunidade protetora apresenta aspectos semelhantes àqueles que têm sido descritos para outras doenças infecciosas crônicas causadas por micróbios intracelulares, tais como leishmaniose, tuberculose e lepra. Em todos esses casos, a infecção inicia-se de maneira

imperceptível na grande maioria dos casos; geralmente os casos de infecção aguda plenamente instalada são vistos em crianças e em pacientes imunossuprimidos. Qualquer que tenha sido o modo de iniciar a invasão do organismo hospedeiro, a infecção persiste no corpo ao longo da vida, mesmo que a carga parasitária diminua continuadamente. À medida que a infecção segue para a cronicidade, há tendência de ela se tornar críptica, e a demonstração do agente infeccioso torna-se progressivamente mais difícil, ainda que sua presença possa ser usualmente confirmada pelos métodos imunológicos e pelos marcadores moleculares. Nesse caso, o processo biológico em atividade segue um curso que favorece a sobrevivência da espécie na grande maioria dos casos; uma relação parasito–hospedeiro tende a alcançar um equilíbrio estável na ausência de manifestação de doença, e usualmente os indivíduos infectados morrem de causas não relacionadas à doença de Chagas. O papel das reações imunes humoral e celular é crucial na definição da doença. Considerando que os detalhes desses mecanismos de imunidade já estão disponíveis na literatura citada, é preferível discutir aqui somente aqueles aspectos da resistência do hospedeiro contra a infecção pelo *T. cruzi*, os quais ainda não foram abordados em publicações prévias. A justificativa para tomar esse caminho é que o assunto poderia tornar-se muito longo, redundante e cansativo para o leitor, sem oferecer uma alternativa para a questão central da sobrevivência do parasito no hospedeiro plenamente imunizado.

Fatores imunes inespecíficos

Os mecanismos pelos quais as respostas imunes adquiridas aos antígenos específicos ou não relacionados são regulados no curso das infecções pelo *T. cruzi*, ainda que sejam muito estudados, continuam pouco compreendidos. As infecções agudas do *T. cruzi* em camundongos geram uma proliferação policlonal de linfócitos B produtores de anticorpos de especificidade múltipla, aparentemente sem função.[4,5] Uma auto-reatividade de linfócitos T contra os linfócitos B singênicos tem sido descrita na doença de Chagas crônica experimental. Na ausência de qualquer estímulo exógeno, linfócitos T CD4+ de camundongos chagásicos induzem os linfócitos B a iniciar alta produção de imunoglobulinas IgM, IgG1, AgG2a, IgG2b e IgG3, comparativamente com a resposta obtida com linfócitos T controles de doadores não infectados. Reatividade auxiliar aumentada de produção de imunoglobulinas por linfócitos B singênicos fica sob controle do complexo de histocompatibilidade (MHC), dependente de estímulo de linfócito T CD4+ responsivo aos antígenos de *T. cruzi*. Portanto, acredita-se que os linfócitos T tenham papel importante na produção policlonal de auto-anticorpos na doença de Chagas crônica.[6] Os linfócitos T sob ativação policlonal apresentam fenótipos CD4$\alpha\beta$, CD3$\alpha\beta$ e CD8$\gamma\delta$. Paralelamente com a ativação policlonal ocorre supressão imune com inibição de receptores IL-2 e diminuição da expressão de receptores CD3, CD4 e CD8 na membrana plasmática.[7] A depleção de células com fenótipos T$\gamma\delta$ CD4-, CD8-, em camundongos infectados pelo *T. cruzi*, mantendo o repertório LT$\alpha\beta$ intacto, resulta em parasitemias em níveis similares àquelas vistas em camundongos com fenótipo $\gamma\delta$ completo.

Imunoproteção

Linfócitos Th 1 CD4+ são os principais orquestrantes de indução parcial de imunidade protetora contra infecções pelo *T. cruzi*.[8] Adicionalmente, vários estudos mostraram que linfócitos T CD8+, interferon-gama (IFN) e macrófagos são elementos importantes no controle da multiplicação do parasito durante a fase aguda da infecção. No estágio crônico da doença, anticorpos específicos contra o parasito, que fixam complemento e lisam as formas tripomastigotas do *T. cruzi*, são reconhecidos como principais moléculas efetoras determinantes da latência da infecção. Os linfócitos T tipo Th 1 que secretam IL-2 e γ-interferon parecem estar envolvidos na estimulação de outras células T, macrófagos e células produtoras de IgG2. Os linfócitos T do tipo Th 2 secretam IL-4, IL-5 e IL-10 e parecem estar envolvidos com a resposta imune humoral e a inibição dos linfócitos T tipo Th 1 e macrófagos.[9] A depleção de linfócitos T CD8+ antes da inoculação de *T. cruzi* resulta em parasitemia e mortalidade elevadas em camundongos. O silenciamento de certos genes de linfócitos CD4 e CD8 aumenta a resposta inflamatória e a liberação de parasitos nos tecidos lesados. Os infiltrados inflamatórios de linfócitos CD4- e CD8- estão implicados no controle e na exacerbação da parasitemia.[10] Além disso, a inoculação de *T. cruzi* em camundongo susceptível mostrou que os linfócitos T são críticos na determinação de aspectos importantes das respostas imunes protetoras. A resposta de linfócito T tipo Th1 foi associada com resistência mediada por linfócitos Tc e interferon (INF-γ) estimulador de via metabólica de L-arginina e produção de radicais livres por macrófagos. Os linfócitos Tc foram associados com a eliminação de células infectadas com *T. cruzi* e com as lesões inflamatórias no coração de camundongos chagásicos.[11] Vigorosas respostas antiparasito têm sido descritas em camundongos chagásicos por parte de linfócitos T CD4+ e CD8+.[12] Observou-se que camundongos com células citotóxicas naturais (NKT), particularmente sua subpopulação variante (vNKT), produziam forte infiltrado inflamatório que também incluía as células dendríticas, linfócitos B e T. Essas células inflamatórias produzem alta concentração de interferon-gama, fator de necrose tumoral alfa e óxido nítrico (NO), mas a resposta de anticorpo humoral fica diminuída, e o camundongo chagásico geralmente morre. Uma subpopulação de célula NKT não-variante (iNKT) que diminui a resposta inflamatória se associa com a sobrevivência do camundongo chagásico. O papel central da interleucina IL-12, do interferon-gama e do iNOS (inibidor da sintase do óxido nítrico) no controle da parasitemia e da inflamação reflete-se na resistência do hospedeiro. Esse efeito é antagonizado pela IL-4.[13] Linfócitos T citotóxicos (NKT) desempenham papel na regulação das respostas imunes durante infecções e doenças auto-imunes.[14]

Imunoproteção e imunopatologia

Na doença de Chagas humana que afeta o coração, há uma predominância de linfócitos T CD8+ que se mostram muitas vezes mais freqüentes que os linfócitos

T CD4+.[15] Na forma gastrintestinal da doença de Chagas, entretanto, observou-se diminuição significante no número absoluto de linfócitos CD3+ e de linfócitos B CD19+ e inversão da taxa de CD4/CD8.[15] Todavia, essa taxa não se achava alterada em pacientes com a doença chagásica no coração, tendo como base a taxa observada em indivíduos sadios, controles.[16] De interesse, as células T de fenótipo CD62L, que se associa com fenótipo de célula efetora de memória, sofrem regulação negativa. Caracterização de expressão gênica na doença de Chagas tem mostrado regulação positiva de respostas imunes, metabolismo lipídeo, fosforilação oxidativa mitocondrial e de alguns genes seletivos. Acha-se que a regulação positiva da via de sinalização do interferon-gama pode ser associada com hipertrofia do coração.[17]

Resultados de experimentos na literatura revelam que há carência de informação precisa sobre vários mecanismos de regulação das respostas imunes parcialmente protetoras contra a infecção chagásica em camundongos e em humanos naturalmente infectados com o *T. cruzi*.[18] Talvez essa carência seja maior no que concerne ao efeito dessas respostas imunes protetoras que se associam nos infiltrados inflamatórios severos gerando patologias no coração e no tubo digestivo dos chagásicos. Em vista disso, essas linhas de investigação sugerem dificuldades ainda não resolvidas, visando à perspectiva de proteção contra a doença de Chagas, não obstante opiniões entusiastas de autores que alardeiam o desenvolvimento de vacina contra as infecções pelo *T. cruzi*.[19-21]

Abstract

Acute infections by *Trypanosoma cruzi* usually affect young people below 15 years of age, a period associated with low-efficiency reactions. Innate immune responses in the acute phase do not prevent *T. cruzi* from colonizing the body, parasitic infections spread in the host's body and high parasitemias are detected by direct examination of blood smears. During the chronic phase acquired immune reactions initially IgM antibodies and thereafter IgG_1 and IgG_2 subclasses associate with cell-mediated immune reactions securing a partially effective control of *T. cruzi* infections. Lymphocytes acting in concert with macrophages activate the phagocyte that becomes highly efficient in killing the intracellular forms of the parasite. Many parasitic forms can be destroyed by the immune reactions, except for those hiding in muscle cells and other non-phagocytic cells in the body. Unfortunately, scientists have shown that immune reactions controlling *T. cruzi* infections are not different from those associating immune-system cells with typical Chagas disease lesions. Therefore, the involvement of specific immune responses in the pathogenesis of Chagas disease appears to preclude the formidable task of producing a vaccine for the control of *T. cruzi* infections.

Notas bibliográficas

1. TEIXEIRA, A. The stercorarian trypanosomes. In: SOULSBY, E. S. L. (Ed.). *Immune responses in parasitic infections:* immunology, immunopathology, immunoprophylaxis. Boca Ratton, FL: CRC Press, LLC, 1987. p. 125-145.
2. CUNHA NETO, E.; SANTANA, J.; TEIXEIRA, A. R. L. The immunology of Chagas disease: natural history of interactions between two eukaryote genomes. In: TOSTA, C.E. (Ed.). *Immunology of the infections.* Uberaba: Foundation for Teaching and Research, 1992.
3. BRENER, Z.; GAZZINELLI, R. T. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *International Archives of Allergy and Immunology,* 114, p. 103-110, 1997.
4. MINOPRIO, P. Chagas disease: CD5 B-cell-dependent Th2 pathology? *Research Immunology,* 142, p. 137-140, 1991a.
5. MINOPRIO, P.; COUTINHO, A.; SPINELLA, S.; HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. Xid immunodeficiency imparts increased parasite clearance and resistance to pathology in experimental Chagas disease. *International Immunology,* 3, p. 427-433, 1991b.
6. FREIRE-DE-LIMA, C.; PEÇANHA, L. M.; DOS REIS, G. A. Chronic experimental Chagas disease: functional syngeneic T-B-cell cooperation in vitro in the absence of an exogenous stimulus. *Infection and Immunity,* 64, p. 2861-2866, 1996.
7. SUN, J.; TARLETON, R. L. Predominance of CD8+ T lymphocytes in the inflammatory lesions of mice with acute *Trypanosoma cruzi* infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,* 48, p. 161-169, 1993.
8. HOFT, D. F.; SCHNAPP, A. R.; EICKHOFF, C. S.; ROODMAN, S. T. Involvement of CD4(+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with *Trypanosoma cruzi. Infection and Immunity,* 68, p. 197-204, 2000.
9. CELENTANO, A. M.; GONZALEZ CAPPA, S. M. In vivo macrophage function in experimental infection with *Trypanosoma cruzi* subpopulations. *Acta Tropica,* 55, p. 171-180, 1993.
10. TARLETON, R. L. The role of T cells in *Trypanosoma cruzi* infections. *Parasitology Today,* 11, p. 7-9, 1995.
11. LAUCELLA, S. A.; ROTTENBERG, M. E.; DE TITTO, E. H. Role of cytokines in resistance and pathology in *Trypanosoma cruzi* infection. *Revista Argentina de Microbiología,* 28, p. 99-109, 1996.
12. MARTIN, D. L.; TARLETON, R. L. Antigen-specific T cells maintain an effector memory phenotype during persistent *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of Immunology,* 174, p. 1594-1601, 2005.
13. MICHAILOWSKY, V.; SILVA, N. M.; ROCHA, C. D.; VIEIRA, L. Q.; LANNES-VIEIRA, J.; GAZZINELLI, R. T. Pivotal role of interleukin-12 and interferon-gamma axis in controlling tissue parasitism and inflammation in

the heart and central nervous system during *Trypanosoma cruzi* infection. *American Journal of Pathology,* 159, p. 1723-1733, 2001.

14. DUTHIE, M. S.; KAHN, S. J. NK cell activation and protection occur independently of natural killer T cells during *Trypanosoma cruzi* infection. *International Immunology,* 17, p. 607-613, 2005.
15. REIS, D. D.; JONES, E. M.; TOSTES, S. Jr.; LOPES, E. R.; GAZZINELLI, G.; COLLEY, D. G.; MCCURLEY, T. L. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor-alpha+ cells and dominance of granzyme A+, CD8+ lymphocytes. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene,* 48, p. 637-644, 1993.
16. LEMOS, E. M.; REIS D.; ADAD, S. J.; SILVA, G. C.; CREMA, E.; CORREA-OLIVEIRA, R. Decreased CD4(+) circulating T lymphocytes in patients with gastrointestinal Chagas disease. *Clinical Immunology Immunopathology,* 88, p. 150-155, 1998.
17. CUNHA-NETO, E.; DZAU, V. J.; ALLEN, P. D.; STAMATIOU, D.; BENVENUTTI, L.; HIGUCHI, M. L.; KOYAMA, N. S.; SILVA, J. S.; KALIL, J.; LIEW, C. C. Cardiac Gene Expression Profiling Provides Evidence for Cytokinopathy as a Molecular Mechanism in Chagas disease Cardiomyopathy. *American Journal of Pathology,* 67, p. 305-313, 2005.
18. MARINO, A. P.; SILVA, A. A.; SANTOS, P. V.; PINTO, L. M.; GAZINELLI, R. T.; TEIXEIRA, M.M.; LANNES-VIEIRA, J. CC-chemokine receptors: a potential therapeutic target for *Trypanosoma cruzi*-elicited myocarditis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* 100, Suppl., 1, p. 93-96, 2005.
19. KIERSZENBAUM, F. Chagas disease and the autoimmunity hypothesis. *Clinical Microbiology Reviews,* 12, p. 2210-2223, 1999.
20. O'GARRA, A.; MURPHY, K. T-cell subsets in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology,* 5, p. 880-886, 1993.
21. REIS, D. D.; JONES, E. M.; TOSTES, S. Jr.; LOPES, E. R.; GAZZINELLI, G.; COLLEY, D. G.; MCCURLEY, T. L. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor-alpha+ cells and dominance of granzyme A+, CD8+ lymphocytes. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene,* 48, p. 637-644, 1993.

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 epigástrio, 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 (-NH_2) 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 (**L**ong **I**nterspersed **N**uclear **E**lements) 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.

Maxicírculo: Seqüência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicírculos.

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, bipalpebral 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 nucléicos 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 hospedador.

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
Finatec