

# 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



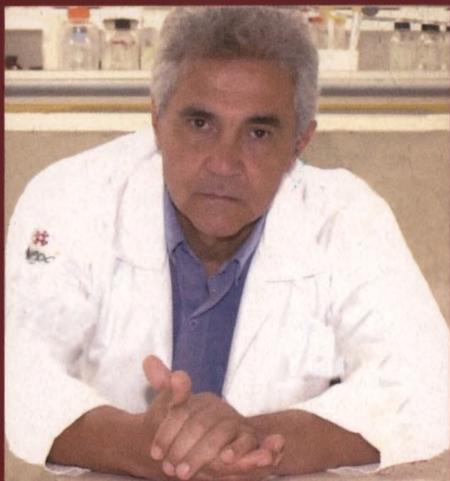


Foto : J. Freitas

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 ORIGINALS 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 8

# Patologia da doença de Chagas humana

*Antonio Teixeira*

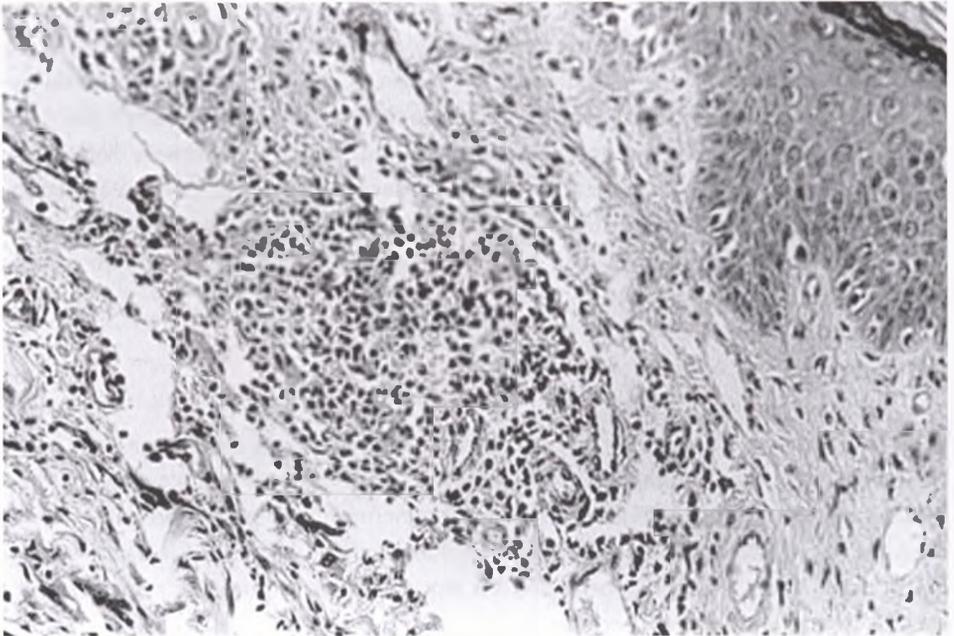
Caracteriza a patologia da doença de Chagas na fase aguda a presença de ninhos de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos, particularmente nas células musculares estriadas do coração e dos músculos esqueléticos e lisos do corpo humano. Entretanto, o elemento mais importante na formação das lesões graves nos tecidos do coração e do tubo digestivo é o infiltrado de linfócitos e macrófagos do sistema imune, acarretando a destruição da musculatura do coração, do intestino e dos gânglios do sistema nervoso periférico. O aspecto da destruição das células alvo não parasitadas pelos linfócitos e pelos macrófagos efetores do sistema imune é particularmente evidente na fase crônica da infecção chagásica. A inflamação severa enfraquece os órgãos, dilatando-os e tornando-os insuficientes. A morte celular implica substituição por cicatrizes fibrosas, que são apenas seqüelas do processo de rejeição do próprio tecido do corpo.

### **Introdução**

Os achados patológicos macroscópicos e microscópicos na doença de Chagas aguda descritos em seguida são provenientes de duas crianças.<sup>1</sup> O acesso às lâminas com secções dos tecidos desses dois casos foi generosamente permitido pelo prof. dr. Moysés Sadigursky do Hospital da Universidade Federal da Bahia. Os dados sobre a doença de Chagas crônica são oriundos dos arquivos do dr. Antonio Teixeira referentes a vinte casos submetidos ao estudo *post-mortem* que realizou pessoalmente no Hospital da Universidade Federal da Bahia e no Hospital da Universidade de Brasília. As análises microscópicas desses casos forneceram os dados e as fotografias apresentados aqui. Observe que as fotografias mostram lesões destrutivas que ilustram os casos mais severos da doença encontrada em um terço dos pacientes portadores das infecções pelo *T. cruzi* que morrem de doença de Chagas. Na ausência de lesões severas, os restantes dois terços das pessoas infectadas não morrem de doença de Chagas.

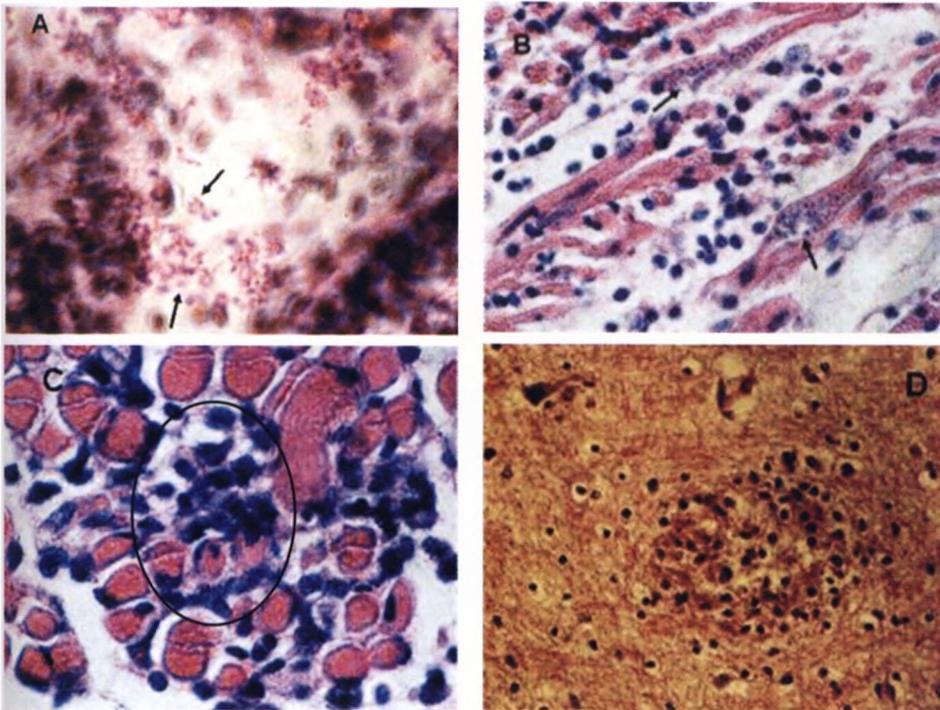
## Doença de Chagas aguda

O chagoma e o sinal de Romana que aparecem em alguns indivíduos uma semana depois da contaminação da abrasão deixada na pele pelo parasito se caracterizam por lesão endurecida no local e ingurgitamento dos linfonodos satélites. Essa lesão de porta de entrada é uma reação típica de hipersensibilidade tardia aos antígenos do *T. cruzi*. Biópsia da pele mostra infiltrados de células mononucleares no tecido conjuntivo subepidérmico e reação granulomatosa no tecido dérmico profundo, onde macrófagos linfócitos e células gigantes multinucleadas são circunscritos por fibroblastos (Figura 8.1). Os linfonodos que drenam as lesões mostram hiperplasia e células blásticas; nos nódulos, muitos macrófagos albergam formas amastigotas do *T. cruzi*. A pele que cobre a lesão fica hiperpigmentada, e a queratina descama da superfície em conseqüência da coceira. A lesão desaparece em aproximadamente um mês e não deixa marca no local. Alguns achados da hipersensibilidade tardia como endureção e infiltração de células mononucleares podem ser obtidos pela injeção de 20 µg de antígeno subcelular do *T. cruzi* na pele do paciente chagásico.<sup>2</sup>



**Figura 8.1** Chagoma de inoculação três semanas depois da picada do triatomíneo e inoculação do *Trypanosoma cruzi* na pele do braço de uma jovem. Note o infiltrado inflamatório crônico na epiderme, com granuloma e células gigantes caracterizando reação de hipersensibilidade tipo retardada  
Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

No corpo humano, o *T. cruzi* pode parasitar qualquer tecido derivado do mesoderma, do endoderma e do neuroectoderma embrionários. Entretanto, a intensidade das infecções pelo *T. cruzi* no corpo parece variar de caso para caso, provavelmente dependendo da genética do hospedeiro e do parasito. Tecido conjuntivo, músculos liso e estriado, medula óssea, sistema fagocítico mononuclear e células gonadais podem ser intensamente parasitados. Achados histopatológicos de um menino de 18 meses de idade e de uma menina de 4 meses de idade que sucumbiram à doença de Chagas aguda<sup>1</sup> revelaram ninhos de formas amastigotas de *T. cruzi* dentro de células de goníoblastos de tubos seminíferos dos testículos (Figura 8.2A) e de células da teca dos ovários. O aparelho reprodutivo não tem sido cuidadosamente estudado no curso das infecções pelo *T. cruzi* nos humanos. As estruturas dos tecidos endodérmicos podem eventualmente ser parasitadas pelas amastigotas de *T. cruzi*; as células no fígado, nos rins, na tireóide, no pâncreas e em outras glândulas podem ser parasitadas. As células



**Figura 8.2** Lesões teciduais na doença de Chagas aguda humana. A) Tubo seminífero de um menino de 18 meses de idade com amastigotas no citoplasma de espermatoblastos e no lúmen (seta) (*H-E*, 1000X). B) Secção do coração mostrando ninho de amastigotas (setas) e infiltrado de células mononucleares associadas com lise de fibras musculares não parasitadas (*H-E*, 400X). C) Músculo esquelético com infiltrados de células mononucleares e destruição da célula-alvo. Uma “unidade mínima de rejeição” está envolvida pelo círculo. D) Lesão nodular inflamatória na substância cinzenta do cérebro (*H-E*, 200X)

Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

do neuroectoderma são menos freqüentemente parasitadas do que células derivadas de outros folhetos embrionários; se a infecção atinge o sistema nervoso central, as células da glia, usualmente os astrócitos, são parasitadas.

Alguns isolados de *T. cruzi* concentram a infecção no sistema fagocítico mononuclear, enquanto outros se distribuem randomicamente em células musculares não fagocíticas, aparentemente buscando evadir-se do sistema imune do hospedeiro. Nos músculos estriados do coração e do aparelho locomotor, formas amastigotas em multiplicação formam ninhos ou pseudocistos (cavidade sem parede limitante) na ausência de inflamação. Entretanto, aspectos degenerativos de células musculares não parasitadas podem ser associados com infiltrados inflamatórios. Aspectos similares podem ser encontrados em músculo liso ao longo do tubo digestivo, do aparelho reprodutor e da parede de vasos. Os achados microscópicos nas lesões inflamatórias dessas estruturas são semelhantes àqueles do tubo digestivo e do coração, onde células mononucleares do sistema imune invadem as estruturas musculares e os gânglios parassimpáticos situados entre as camadas internas e externas (plexo de Auerbach) e na camada submucosa interna (plexo de Meissner). As formas amastigotas do *T. cruzi* podem ser encontradas nas células musculares, nos fibroblastos, nas células de Schwan e da microglia, mas não em neurônios. Entretanto, a lise de neurônio ocorre em associação com a aderência de células mononucleares do sistema imunitário, produzindo despopulação dos neurônios. Análises ao microscópio eletrônico mostram infiltrados inflamatórios associados com células da glia e dos neurônios, comprometendo secundariamente os neurônios não parasitados.

Tipicamente, o coração dos pacientes que faleceram com a doença de Chagas aguda fica aumentado de tamanho, dilatado, amolecido e congesto. Os linfonodos situados entre a aorta e a artéria pulmonar aparecem ingurgitados. A superfície epicárdica mostra vasos coronarianos amplamente patentes, acompanhados de vasos linfáticos com grânulos parecidos com pequenas pérolas. Esses achados morfológicos pressagiam os infiltrados inflamatórios de grande intensidade drenando através da parede dos ventrículos do coração. Microscopicamente, muitas fibras musculares e ocasionalmente histiócitos intersticiais mostram ninhos de formas amastigotas de *T. cruzi* em divisão. As células mononucleares, principalmente pequenos e grandes linfócitos, com processos citoplasmáticos expandidos infiltram o miocárdio e aderem na membrana das fibras cardíacas. Vários aspectos característicos da severa destruição das fibras do coração podem ser observados (Figura 8.2B). Algumas fibras parasitadas podem ser encontradas nas lesões, onde aparecem infiltrados inflamatórios destrutivos. Nas lesões, entretanto, as células cardíacas não parasitadas são rejeitadas ou destruídas pelas células efectoras mononucleares do sistema imune. A Figura 8.2C mostra uma típica unidade mínima de rejeição da fibra muscular. A confluência de múltiplas unidades de rejeição gera o quadro microscópico característico da miocardite na doença de Chagas aguda. A extensão dos infiltrados inflamatórios no sistema de condução do coração associa-se com as alterações eletrocardiográficas e com o retardo da condução do estímulo elétrico. Os infiltrados inflamatórios invadem os gânglios cardíacos parassimpáticos, onde as células da glia e de Schwan podem ser parasitadas, mas os

neurônios sempre são poupados. Curiosamente, a aderência de células inflamatórias mononucleares aos neurônios leva à lise e à perda de várias dessas unidades na fase aguda da doença. Adicionalmente, a inflamação estende-se para os nervos simpáticos no epicárdio e nas estruturas intramurais do coração. O componente inflamatório é denominador comum da patologia, altamente conspícuo na fase aguda da doença.

O envolvimento de estruturas do sistema nervoso central na fase aguda da doença deveria ser freqüente se fosse levado em consideração que o *T. cruzi* pode ser recuperado do fluido cérebro-espinhal em 72,7% dos pacientes com a infecção aguda.<sup>3</sup> Entretanto, em metade desses casos há ausência de alteração de componentes do líquor e de lesão neurológica. Nos casos agudos com manifestação clínica de envolvimento neurológico, as lesões são relacionadas com meningite e meningoencefalite. Sobretudo, o cérebro pode exibir congestão dos vasos sangüíneos e edema da substância cerebral. O tecido cerebral pode estar esparsamente lesado pela inflamação em volta dos pequenos vasos sangüíneos, micro-hemorragias vasculares e proliferação nodular de células da glia na substância cinzenta (Figura 8.2D). Usualmente, as células inflamatórias invadem os folhetos meníngeos acompanhando os vasos sangüíneos inseridos profundamente no cérebro. Ninhos de formas amastigotas de *T. cruzi* podem ser vistos nos astrócitos do cérebro.

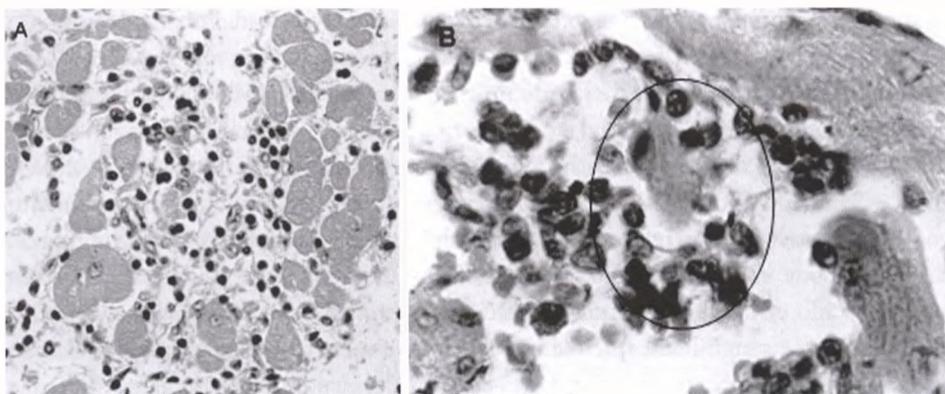
## Fase indeterminada

A fase indeterminada das infecções pelo *T. cruzi* significa que o paciente não tem evidência clínica de doença no coração ou no tubo digestivo.<sup>4,5</sup> Nessa etapa, não há lesão macroscópica significativa nesses órgãos. Entretanto, a fase indeterminada pode ser reconhecida pela demonstração parasitológica direta ou pelos marcadores imunológicos e genéticos da infecção críptica. O substrato patológico microscópico das alterações funcionais súbitas foi descrito em biópsia tirada do ventrículo direito de vinte chagásicos e consistia em lesões inflamatórias discretas no coração.<sup>6</sup> Usualmente, os infiltrados inflamatórios no coração são focais, pequenos (Figura 8.3A). A biópsia de músculo esquelético mostrou inflamação pontual, lise de célula-alvo e degeneração.<sup>7,8</sup>

A morte acidental de indivíduos portadores da forma indeterminada tem propiciado análise do substrato patológico da doença; as lesões inflamatórias no coração, no tubo digestivo e no músculo esquelético são similares àquelas vistas em pacientes com a forma clinicamente manifesta da doença de Chagas crônica, porém em intensidade muito menor. Paliçadas de células do infiltrado inflamatório em volta das fibras musculares assemelham-se ao que foi descrito para a unidade mínima de rejeição da célula-alvo (Figura 8.3B). Em alguns casos, múltiplas unidades mínimas de rejeição comprometem um feixe de fibras em um só músculo. Qualquer nervo ou gânglio simpático naquela região pode ser afetado pelos infiltrados inflamatórios.

No tubo digestivo, as lesões alcançam os gânglios parassimpáticos e produzem depopulação de neurônios.<sup>9</sup> As lesões clínico-patológicas presentes nos chagásicos

com as infecções crônicas classificam a doença de acordo com o órgão atingido no corpo. São conhecidas duas formas clínicas principais da doença crônica.



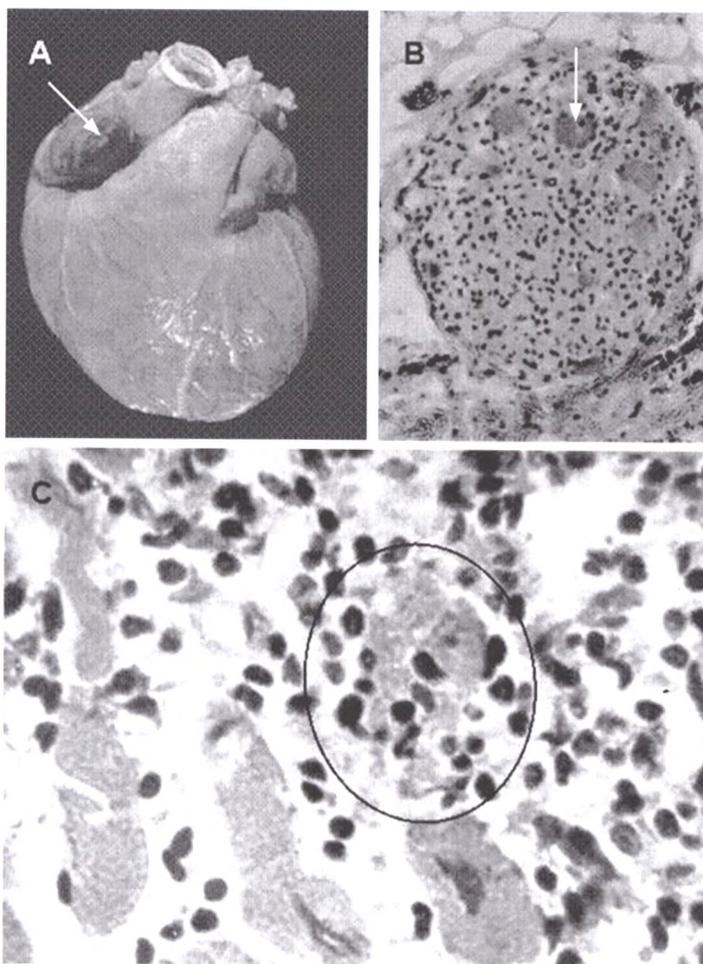
**Figura 8.3** Lesão microscópica no coração humano com a forma crônica indeterminada da infecção. A) O infiltrado de células inflamatórias (redondas e escuras) associa-se à destruição das fibras-alvo do miocárdio (H-E, 400X). B) “Unidade mínima de rejeição”: as células inflamatórias mononucleares do sistema imune do chagásico (círculo) lisam as miofibras-alvo do seu coração  
Fonte: cortesia do dr. Edison Reis Lopes, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais)

## Doença de Chagas crônica do coração

A doença de Chagas crônica afeta igualmente o coração de indivíduos de ambos os sexos, usualmente entre 30 e 45 anos de idade. No grupo de pacientes que mostram alterações eletrocardiográficas progressivas, a morte ocorre inesperadamente em 37,5% dos casos.<sup>10 12</sup> Mais de 58% desses pacientes desenvolvem sinais ominosos de insuficiência cardíaca e morrem freqüentemente entre sete meses e dois anos depois,<sup>13</sup> Insuficiência congestiva que envolve as câmaras direita e esquerda do coração afeta a pequena e a grande circulação. O coração aumenta de tamanho e ocupa a base da cavidade do tórax, projetando-se contra o peito. Em pacientes que morrem de insuficiência cardíaca congestiva, o peso médio do coração alcança  $540 \pm 90$  g (Figura 8.4A), enquanto naqueles que sofrem morte súbita o peso do coração alcança  $390 \pm 50$  g. Na superfície do endocárdio, as câmaras dilatadas do coração tornam-se espessadas. Um achado macroscópico típico da doença é o afinamento da ponta do ventrículo esquerdo, com dilatação aneurismática. A presença de trombo em diferentes estádios de organização é vista freqüentemente no ápice do ventrículo esquerdo e na aurícula direita. A formação de trombo nessas localizações das câmaras cardíacas pode ser associada com fenômeno trombo-embólico nos pulmões, no cérebro, no baço e nos rins. O fenômeno trombo-embólico no cérebro

e nos pulmões está associado, freqüentemente, com a causa desencadeante da morte na doença de Chagas crônica. A superfície epicárdica do coração mostra os vasos coronarianos dilatados acompanhados pelos vasos linfáticos com pequenos grânulos periódicos esbranquiçados indicativos do sistema de drenagem do processo inflamatório no miocárdio subjacente; os linfonodos sentinelas da drenagem, aumentados de tamanho, são encontrados entre a aorta e a artéria pulmonar.

Os principais achados microscópicos no coração de um paciente que sucumbe à doença de Chagas são associados com os infiltrados inflamatórios encontrados em



**Figura 8.4** A patologia da doença de Chagas crônica no coração humano. A) Cardiomegalia em paciente adulto com aumento dos ventrículos, proeminência do cone da artéria pulmonar, ingurgitamento de vasos linfáticos e placa esbranquiçada no epicárdio. Um trombo está presente no átrio direito (seta). B) Gânglio parassimpático com ganglionite e neuronólise (seta) (*H-E*, 100X). C) Lesão histopatológica consistindo em infiltrado severo e difuso de células mononucleares e lise das miofibras do coração. Uma “unidade mínima de rejeição” está indicada pelo círculo (*H-E*, 400X)

Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

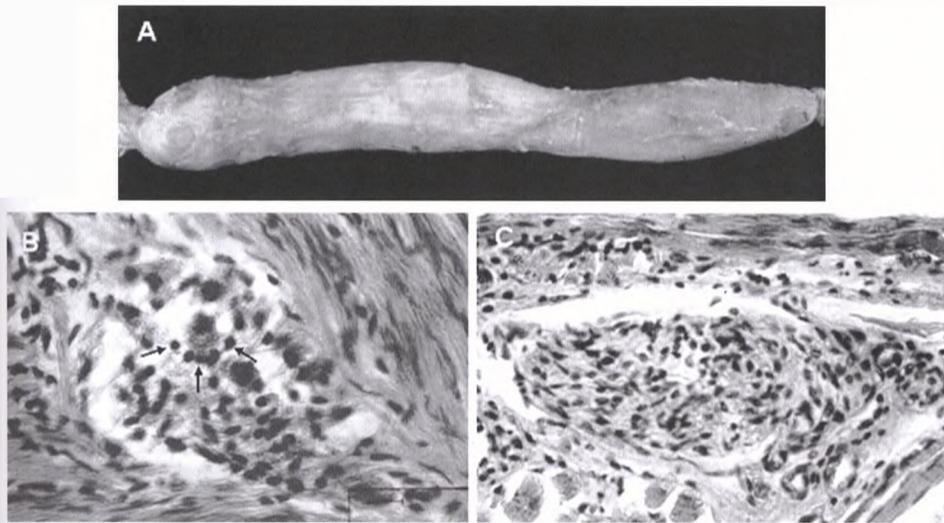


todos os casos. Os infiltrados inflamatórios de macrófagos, pequenos e grandes linfócitos provenientes dos vasos linfáticos, atravessam o tecido conjuntivo para formar as paliçadas em volta das fibras musculares. Nos focos inflamatórios, outros tipos de células podem ser encontrados em proporções variáveis, incluindo os plasmócitos, os neutrófilos, os eosinófilos e os mastócitos. As células inflamatórias invadem as fibras do coração e causam lise da célula não parasitada (Figura 8.4B). A presença de células parasitadas no coração pode ser detectada microscopicamente em um pequeno número de casos (10% a 20%), consistente com os achados dos testes NAT mostrando nDNA do parasito remanescente nos tecidos afetados em todos os casos.<sup>14, 15</sup> A presença de ninhos do parasito é vista mais comumente em áreas sadias do miocárdio, livres dos infiltrados inflamatórios. Nos sítios das lesões, paliçadas de linfócitos aderem na membrana citoplasmática das células não parasitadas, invadem o citoplasma e induzem lise da fibra muscular; lesão típica de unidade mínima de rejeição da célula-alvo, como está indicada pelo círculo da Figura 8.4C. A confluência de numerosas unidades de rejeição induz a miocardite difusa, que determina as severas alterações na estrutura do coração. As fibras musculares destruídas são substituídas pelo tecido fibroso na presença de infiltrado inflamatório evanescente. As células inflamatórias infiltram as miofibras especializadas do sistema de condução do coração da mesma maneira que elas infiltram o miocárdio contrátil. A intensidade desse processo inflamatório autodestrutivo varia de um sítio para outro do miocárdio; enquanto algumas lesões são iniciadas, outras são intermediárias ou encontram-se esmaecidas. Então, verifica-se que algumas áreas do coração podem ser poupadas enquanto outras podem ser duramente lesadas pela inflamação. A intensidade do processo jamais atinge simultaneamente todo o coração, porque isso não seria compatível com a sobrevivência. No nível de ultra-estrutura, além da associação dos infiltrados mononucleares com as células-alvo que sofrem lise, as miofibras mostram aspectos de hipertrofia, intumescimento de mitocôndria, necrose, degeneração hialina, ruptura e perda de miofibrilas.<sup>16</sup> À medida que as lesões envelhecem, o tecido conjuntivo frouxo é substituído por cicatrizes fibrosas densas que podem ser vistas esparsas nas paredes das câmaras do coração.<sup>17</sup>

Os gânglios simpáticos estrelados paravertebrais e os gânglios parassimpáticos intracardiácos podem ser lesados severamente na doença de Chagas.<sup>18</sup> O estudo das terminações dos nervos simpáticos e parassimpáticos, em pacientes que sucumbiram à doença de Chagas no coração, feito com técnica histoquímica, revelou atividades de catecolaminas e de acetilcolinesterase. Ambos os tipos de terminações nervosas estavam em quantidade reduzida. Esse achado mostrou denervação autonômica progressiva naqueles pacientes com a doença de Chagas.<sup>18</sup> As lesões no sistema nervoso autônomo intracardiáco acham-se presentes em todo caso de doença de Chagas no coração, com vários graus de intensidade.<sup>19, 20</sup> O processo inflamatório acha-se evidente nos gânglios parassimpáticos e nos nervos simpáticos e em suas terminações no miocárdio. Nessas lesões a periganglionite mostra aspectos típicos de infiltrados mononucleares e proliferação focal de células da glia no tecido nervoso, com alteração da disposição na arquitetura normal em volta de neurônios; tanto fibroblastos do perigânglio como as células de Schwann do intragânglio podem ser eventualmente parasitadas pelas

formas amastigotas de *T. cruzi*, mas os neurônios são poupados. Entretanto, as células do infiltrado inflamatório que cercam os neurônios se associam frequentemente à lise da unidade-alvo. Portanto, ganglionite com degeneração e depopulação de neurônios são achados patológicos típicos da doença de Chagas no coração.

Os vasos coronarianos na doença de Chagas no coração ficam amplamente patentes. Os ramos de pequena arteríola no miocárdio podem mostrar envolvimento ocasional no processo inflamatório quando usualmente os macrófagos, os linfócitos e os plasmócitos os circundam como um manguito. Em área de substituição fibrosa do miocárdio, a arteríola pode ficar sepultada dentro de uma escara. O endotélio de pequenos vasos sanguíneos no miocárdio pode exibir alteração proliferativa pontual e espessamento da membrana basal associadas com o processo inflamatório.<sup>20,21</sup> Entretanto, usualmente não se encontra lesão oclusiva de caráter específico em arteríola que possa prejudicar o fluxo de sangue no coração. Pelo contrário, as lesões endoteliais nos pequenos vasos sanguíneos do coração de pacientes que sucumbem à doença de Chagas podem ser consideradas secundárias àquelas resultantes de lesões primárias de inflamação, insuficiência cardíaca, suprimento sanguíneo deficiente e anoxia.



**Figura 8.5** A patologia do megaesôfago na doença de Chagas crônica humana. A) Vista macroscópica do esôfago dilatado. B) Ganglionite parassimpática e neuronólise associadas com infiltrados de células mononucleares do sistema imune do paciente (H-E, 200X). Uma “unidade mínima de rejeição” está indicada pelas setas que apontam para os linfócitos em volta do neurônio, em típico processo de lise da célula-alvo. C) Sequela fibrosa de um gânglio parassimpático do esôfago mostrando ausência de neurônios (H-E, 100X)

Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

## As síndromes dos megas

A patologia do esôfago e a do cólon como síndromes associadas à doença de Chagas crônica dependem essencialmente da perda de coordenação e da alteração do controle da mobilidade das paredes da víscera oca.<sup>22</sup> Essas alterações resultam de lesões inflamatórias sobre as fibras musculares lisas da parede da víscera no tubo digestivo, afetando particularmente os neurônios parassimpáticos intramurais. As lesões são distribuídas randomicamente no esôfago, no estômago e nos intestinos delgado e grosso, mas suas implicações fisiopatológicas são evidentes no esôfago e no cólon. Isso porque esses segmentos são precedidos por esfíncteres que permitem acumulação de uma massa sólida que impinge a dilatação da víscera (Figura 8.5A). Casos de megassíndromes que afetam estômago, duodeno, vesícula biliar, bexiga e brônquios também têm sido descritos.<sup>23,24</sup> Para cada uma dessas condições, a patologia exhibe um denominador comum que tem sido descrito nos casos de megaesôfago e megacólon proeminentes.<sup>25</sup> As lesões inflamatórias nos gânglios parassimpáticos, situadas entre as camadas de músculos lisos (plexo de Auerbach) e na submucosa (plexo de Meissner) da víscera oca, levam à ganglionite e à depopulação dos neurônios da mesma maneira descrita para os gânglios intracardíacos. Usualmente, as manifestações nas síndromes de mega ocorrem quando a perda (dipopulação) de neurônios ultrapassa 55% das unidades do parassimpático intramural. Os dados quantitativos sobre a depopulação dos neurônios são obtidos por técnica morfométrica padrão,<sup>26,27</sup> reproduzível em muitas séries de casos.<sup>28,29</sup> Em alguns pacientes portadores de megacólon e/ou megaesôfago chagásico, a depopulação de neurônios pode alcançar até 76,5% da média daquelas células encontradas na população controle.<sup>24</sup> O uso dos testes NAT tem mostrado presença de nDNA remanescente nos tecidos, indicando a persistência das infecções crônicas pelo *T. cruzi* em pacientes portadores de megassíndromes.<sup>30,31</sup> Ainda que a literatura tenha documentado a presença de ninhos do parasito em fibroblasto periganglionar ou em célula da glia intraganglionar, não se tem conhecimento de que o neurônio seja parasitado pelo *T. cruzi*.<sup>28,32</sup> Tampouco foi obtida evidência experimental de uma toxina hipotética que seria secretada pelo parasito,<sup>33</sup> e, portanto, destruição de neurônios e depopulação neuronal não se associam diretamente com o parasitismo. Pelo contrário, a morte de neurônios está claramente associada com aderência de células mononucleares do sistema imune e lise da célula-alvo do tecido nervoso (Figura 8.5B). Uma ganglionite ativa deixa a marca de sua passagem pela depopulação neuronal e pela seqüela de tecido fibroso (Figura 8.5C). Em resumo, a lesão mais conspícua na síndrome de mega de etiologia chagásica tem relação direta com aquela do coração e associa o infiltrado inflamatório de células mononucleares com a unidade mínima de rejeição. Este é o denominador comum da patologia na doença de Chagas humana.

### Abstract

The pathology of acute Chagas disease is characterized by the presence of *Trypanosoma cruzi* amastigote nests in tissue cells. This finding affects mainly striated



muscle cells of the heart and of skeletal muscles, and of smooth muscles of the human body. However, a key element in the production of severe lesions in body tissues, mainly in the heart and digestive tube, is the inflammatory infiltrate by the patient's immune system mononuclear cells; lymphocyte-macrophage are effector's cells carrying out destruction of self-tissues in Chagas disease. Severe inflammatory lesions lead to weakened target tissues and organs, thus producing dilation, contractile failure and insufficiency. Target cell death implies substitution by fibrous tissue, which is a late stage sequel resulting from the auto-immune rejection of self tissue by the host immune system.

## Notas bibliográficas

1. TEIXEIRA, A. R. L.; ROTERS, F.; MOTT, K. E. Acute Chagas disease. *Gazeta Médica da Bahia*, 70, p. 176-186, 1970.
2. TEIXEIRA, A. R. Delayed hypersensitivity to *Trypanosoma cruzi* antigen. I - Experimental study in rabbits. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 28, p. 249-257, 1995a.
3. HOFF, R.; TODD, C. W.; MAGUIRE, J. H.; PIESMAN, J.; MOTT, K. E.; MOTA, E. E.; SLEIGH, A.; SHERLOCK, I. A.; WELLER, T. H. Serologic surveillance of Chagas - disease. *Annales Societé Belgique Medicine Tropicale*, 65, p. 187-196, 1985.
4. LOPES, E. R.; MORAES, C. A.; CHAPADEIRO, E.; MINEO, J. R.; LEITE, L. C.; GUIMARÃES, A. H.; ROCHA, A.; GAVA, M. Sudden death and Chagas disease—analysis of predisposing factors of sudden death in chronic Chagas' patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 77, p. 255-262, 1982.
5. JUNQUEIRA, L. F. Jr.; SOARES, J. D. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas disease without overt manifestation. *Autonomic Neurosciences*, 18, p. 97, 59-67, 2002.
6. MADY, C.; DE MORAES, A. V.; GALIANO, N.; DECOURT, L. V. Hemodynamic study of the indeterminate form of Chagas disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 38, p. 271-275, 1982.
7. LAGUENS, R. P.; COSSIO, P. M.; DIEZ, C.; SEGAL, A.; VASQUEZ, C.; KREUTZER, E.; KHOURY, E.; ARANA, R. M. Immunopathologic and morphologic studies of skeletal muscle in Chagas disease. *American Journal of Pathology*, 80, p. 153-162, 1975.
8. SICA, R. E.; GONZALEZ CAPPAS, S. M.; SANZ, O. P.; MIRKIN, G. Peripheral nervous system involvement in human and experimental chronic American trypanosomiasis. *Bulletin Societé Pathologie Exotique*, 88, p. 156-163, 1995.
9. PINHEIRO, S. W.; RUA, A. M.; ETCHEBEHERE, R. M.; CANÇADO, C. G.; CHICA, J. E.; LOPES, E. R.; ADAD, S. J. Morphometric study of the fibrosis and mast cell count in the circular colon musculature of chronic

Chagas patients with and without megacolon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36, p. 461-466, 2003.

10. PRATA, A.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E. Characteristics of unexpected sudden death in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19, p. 9-12, 1986.
11. LOPES, E. R. Sudden death in patients with Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Suppl., 1, p. 321-324, 1999.
12. RASSI, A. Jr.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Sudden death in Chagas disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76, p. 75-96, 2001.
13. DIAS, J. C. Epidemiological surveillance of Chagas disease. *Cadernos Saúde Pública*, 16, p. 43-59, 2000.
14. 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.
15. LAURIA-PIRES, L.; BRAGA, M. S.; VEXENAT, A. C.; NITZ, N.; SIMÕES-BARBOSA, A.; TINOCO, D. L.; TEIXEIRA, A. R. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63, p. 111-118, 2000.
16. TAFURI, W. L.; MARIA, T. A.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E. Electron microscopy of the myocardium in human *Trypanosomiasis cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 15, p. 347-370, 1973.
17. ROSSI, M. A. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. *Medical Science Monitoring*, 7, p. 820-832, 2001.
18. MACHADO, C. R.; CAMARGOS, E. R.; GUERRA, L. B.; MOREIRA, M. C. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Human Pathology*, 31, p. 3-10, 2000.
19. OLIVEIRA, J. S. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *American Heart Journal*, 110, p. 1092-1098, 1985.
20. ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas disease. *American Heart Journal*, 120, p. 233-236, 1990.
21. TORRES, S. H.; FINOL, H. J.; MONTES DE OCA, M.; VASQUEZ, F.; PUIGBO, J. J.; LOYO, J. G. Capillary damage in skeletal muscle in advanced Chagas disease patients. *Parasitology Research*, 93, p. 364-368, 2004.
22. ADAD, S. J.; ANDRADE, D. C.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E. Pathological anatomy of chagasic megaesophagus. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 33, p. 443-450, 1991.
23. ADAD, S. J.; ETCHEBEHERE, R. M.; ARAÚJO, J. R.; MADUREIRA, A. B.; LIMA, V. G.; SILVA, A. A.; EDUARDO, C. Association of chagasic me-

- gacolon and cancer of the colon: case report and review of the literature. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35, p. 63-68, 2002.
24. ADAD, S. J.; CANÇADO, C. G.; ETCHEBEHERE, R. M.; TEIXEIRA, V. P.; GOMES, U. A.; CHAPADEIRO, E.; LOPES, E. R. Neuron count re-evaluation in the myenteric plexus of chagasic megacolon after morphometric neuron analysis. *Virchows Archives*, 438, p. 254-258, 2001.
  25. HAGGER, R.; FINLAYSON, C.; KAHN, F.; DE OLIVEIRA, R.; CHIMELLI, L.; KUMAR, D. A deficiency of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. *Journal of Autonomic Nervous System*, 80, p. 108-111, 2000.
  26. KOEBERLE, F. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. *Revista Goiana de Medicina*, 9, p. 79-116, 1963.
  27. KOEBERLE, F. The causation and importance of nervous lesions in American trypanosomiasis. *Bull. World Health Organization*, 42, p. 739-743, 1970.
  28. TAFURI, W. L. Light and electron microscope studies of the autonomic nervous system in experimental and human American trypanosomiasis. *Virchows Archives of Anatomic Pathology and Anatomic Histology*, 354, p. 136-349, 1971.
  29. TAFURI, L.; MARIA, T. A.; LOPES, E. R. Pathogenesis of lesions of the autonomic nervous system of the mouse in experimental acute Chagas disease. Light and electron microscope studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 19, p. 405-417, 1970.
  30. LAGES-SILVA, E.; CREMA, E.; RAMIREZ, L. E.; MACEDO, A. M.; PENA, S. D.; CHIARI, E. Relationship between *Trypanosoma cruzi* and human chagasic megaesophagus: blood and tissue parasitism. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, p. 435-441, 2001.
  31. VAGO, A. R.; SILVA, D. M.; ADAD, S. J.; CORREA-OLIVEIRA, R.; D'AVILA REIS, D. Chronic Chagas disease: presence of parasite DNA in the oesophagus of patients without megaesophagus. *Trans Royal Society for Tropical Medicine and Hygiene*, 97, p. 308-309, 2003.
  32. DA MATA, J. R.; CAMARGOS, E. R. S.; CHIARI, E.; MACHADO, C. R. S. *Trypanosoma cruzi* infection and the rat central nervous system: proliferation of parasites in astrocytes and the brain reaction to parasitism. *Brain Research Bulletin*, 53, p. 153-162, 2000.
  33. ANDRADE, S. G.; ANDRADE, Z. A. Chagas disease and neuronal alterations at the Auerbach's plexus. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 8, p. 219-224, 1966.



## 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:** Órgão 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.

**Maxicículo:** Sequência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicículos.

**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