

Doença de **CHAGAS** e evolução

Antonio Teixeira

N.Cham 616.937.3 T266d 2007

* Autor: Teixeira, Antonio R L(Raimundo)

Título: Doença de Chagas e evolução .



10069010

Ac. 199911

Ex.4 BCE

EDITORA

UnB

FINATEC

FUNDAÇÃO DE APOIO A INVESTIMENTOS
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



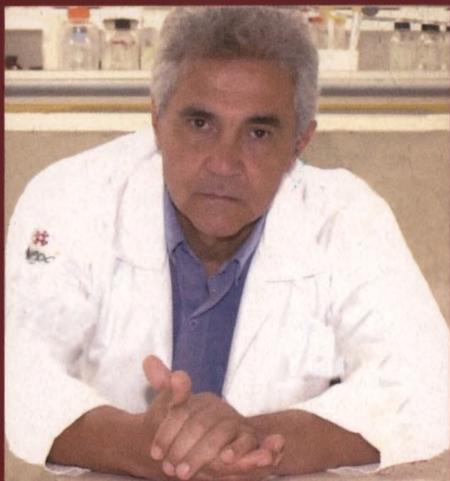


Foto : J. Freitas

ANTONIO TEIXEIRA diplomou-se em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, onde exerceu a docência. Tem doutorado em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Fez pós-doutorado no National Institutes of Health, EUA, e diversos estudos científicos na Universidade Cornell, de Nova York, no L'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, em Villejuif, França, e no Departamento de Imunologia da Universidade de Manitoba, Canadá. A Commonwealth, a Fulbright Foundation e o Ministère des Affaires Étrangères da França concederam-lhe bolsas de pesquisa. Professor titular da Universidade de Brasília, atualmente leciona a disciplina Parasitologia. Sua atividade de pesquisa científica está concentrada no tema doença de Chagas. Diante da abrangência do tema e da necessidade de abordá-lo com o auxílio de diversas metodologias, ele estabeleceu o Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas e, juntamente com colegas nas áreas de genética, bioquímica, imunologia, parasitologia, patologia e clínica médica, iniciou o Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Tem mais de uma centena de trabalhos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. Doutor Antonio Teixeira é Pesquisador Sênior 1A do CNPq.

Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



DIRETOR . Henryk Siewierski

DIRETOR-EXECUTIVO . Alexandre Lima

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

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

Paulo César Coelho Abrantes . Ricardo Silveira Bernardes . Suzete Venturelli

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS – FINATEC

CONSELHO SUPERIOR

Presidente: Prof. Antonio Manoel Dias Henriques

Conselheiros:

Prof. André Pacheco de Assis

Prof. João Manoel Dias Pimenta

Prof. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira

Prof. José Maurício Santos Torres da Motta

Prof. Augusto César Bittencourt Pires

Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira

Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves

Prof. Milton Luiz Siqueira

Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo

Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo

CONSELHO FISCAL

Presidente: Prof. Nelson Martin

Conselheiros:

Prof. José Imana Encinas – Titular

Prof. Roberto Francisco Bobenrieth Miserda – Titular

Prof. Flamínio Levy Neto – 1º Suplente

Prof. Edson Paulo da Silva – 2º Suplente

Prof. Zulmira Guerrero M. Lacava – 3º Suplente

DIRETORIA EXECUTIVA

Prof. Sadek Crisóstomo Absi Alfaro – Diretor Presidente

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz – Diretor Secretário

Prof. Francisco Ricardo da Cunha – Diretor Financeiro



Antonio Teixeira

Doença de Chagas e evolução



Brasília, 2007

EDITORA

UnB

FINATEC 

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

Equipe editorial

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

Copyright © 2007 by Antonio Teixeira

Impresso no Brasil

Direitos exclusivos para esta edição:

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

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

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

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

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

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

CDU 61

IN MEMORIAM

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

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

Nota do autor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brasília
Novembro de 2006

Endereço dos colaboradores

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

Clever Gomes Cardoso

David Neves

Glória Restrepo-Cadavid

Izabela M. Dourado Bastos

Jaime M. Santana

Liana Lauria-Pires

Mariana Machado Hecht

Meire Lima

Nadjar Nitz

Teresa Cristina d'Assumpção

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

Christine A. Romana

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

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

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

Cleudson Nery de Castro

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Liléia Diotaiuti

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

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

Nancy R. Sturm

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

Silene de Paulino Lozzi

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Sumário

PREFÁCIO 15

Evando Mirra de Paula e Silva

CAPÍTULO 1

A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19

Nadjar Nitz

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 2

OS JOGOS EÔNICOS 29

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 3

O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51

Antonio Teixeira

Mariana M. Hecht

CAPÍTULO 4

REDES ENTRELAÇADAS 59

Nancy R. Sturm

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 5

DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65

Antonio Teixeira

Nancy R. Sturm

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

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

CAPÍTULO 9

Patologia comparada da doença de Chagas

Antonio Teixeira

No Capítulo 1, falou-se sobre a unidade bioquímica de elementos formadores dos seres vivos unicelulares. Desde então, naturalmente, vias metabólicas comuns estão atuando nas células que compõem os diversos órgãos e sistemas dos seres multicelulares. Outro aspecto interessante aponta para mecanismos comuns de defesa e de geração de patologia, presentes no processo inflamatório, denominador comum acompanhando importantes reações do sistema imune dos mamíferos. De fato, a análise comparada da patologia, no curso da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, em mamíferos pertencentes a cinco ordens diferentes, é indistinguível daquela que foi descrita no capítulo anterior a propósito da doença de Chagas humana. Caracteriza essa patologia a associação de linfócitos e macrófagos do sistema imune com as células-alvo do corpo, sem que haja a presença do parasito nas proximidades da lesão. Essa lesão é definida como “unidade mínima de rejeição”, considerada aqui denominador comum da patologia na doença de Chagas.

Introdução

Numa certa época, invertebrados sugadores de sangue (sanguessugas) que se alimentaram em peixe, anfíbios e répteis adquiriram tripanossomos dos vertebrados e, subseqüentemente, passaram-nos para os pássaros e os mamíferos terrestres. As infecções de vertebrados aquáticos por tripanossomos poderiam ajudar nosso entendimento sobre as relações parasito-hospedeiro se houvessem registros disponíveis.^{1,2} Esse estudo seria chave, pois a ausência de sistema imune completamente desenvolvido em vertebrados aquáticos poderia correlacionar até certo ponto com algumas lesões ou com a ausência completa delas. Essa área de estudo requer atenção, pois poderia levar ao conhecimento da ontogenia dos mecanismos inatos de resistência e/ou susceptibilidade de hospedeiros vertebrados aos tripanossomos.

Pássaros

As aves são refratárias à infecção pelo *T. cruzi*. Em seguida à injeção intravenosa ou intramuscular, o *T. cruzi* desaparece imediatamente do local de inoculação³ e não pode ser recuperado do sangue de aves a despeito de qualquer boa técnica empregada. Entretanto, inoculação de formas tripomastigotas infectantes de *T. cruzi* na câmara de ar de ovos férteis de galinha resulta em crescimento intracelular de amastigotas do parasito em células embrionárias até o décimo dia pós-fertilização. Dali em diante, a infecção é eliminada por mecanismos de imunidade inata do embrião.⁴

Tripanossomo hospedeiro-específico pode produzir infecção severa em aves.⁵⁻⁷ O *Trypanosoma bouffardi* específico de pássaro produz patologia grave no canário. O aumento do baço coincide com o pico de parasitemia na ausência de outras lesões macroscópicas. O exame histopatológico revela hiperplasia do tecido linfóide e miocardite focal.⁸ Em um caso isolado, um canário que havia ficado cego morreu com uma doença sistêmica e foi submetido a exame histopatológico (dr. Teixeira recebeu as lâminas como cortesia de Gene Hubbard, patologista veterinário da Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas): o coração e os músculos esqueléticos mostravam infiltrados inflamatórios e lise das células-alvo. No globo ocular havia inflamação severa com a presença de ninhos de formas amastigotas de um protozoário cinetoplastida nos músculos ciliares. A patologia presente, induzida naturalmente por tripanossomo específico de pássaro, guarda relação próxima com aquela encontrada em mamíferos infectados com *T. cruzi*.

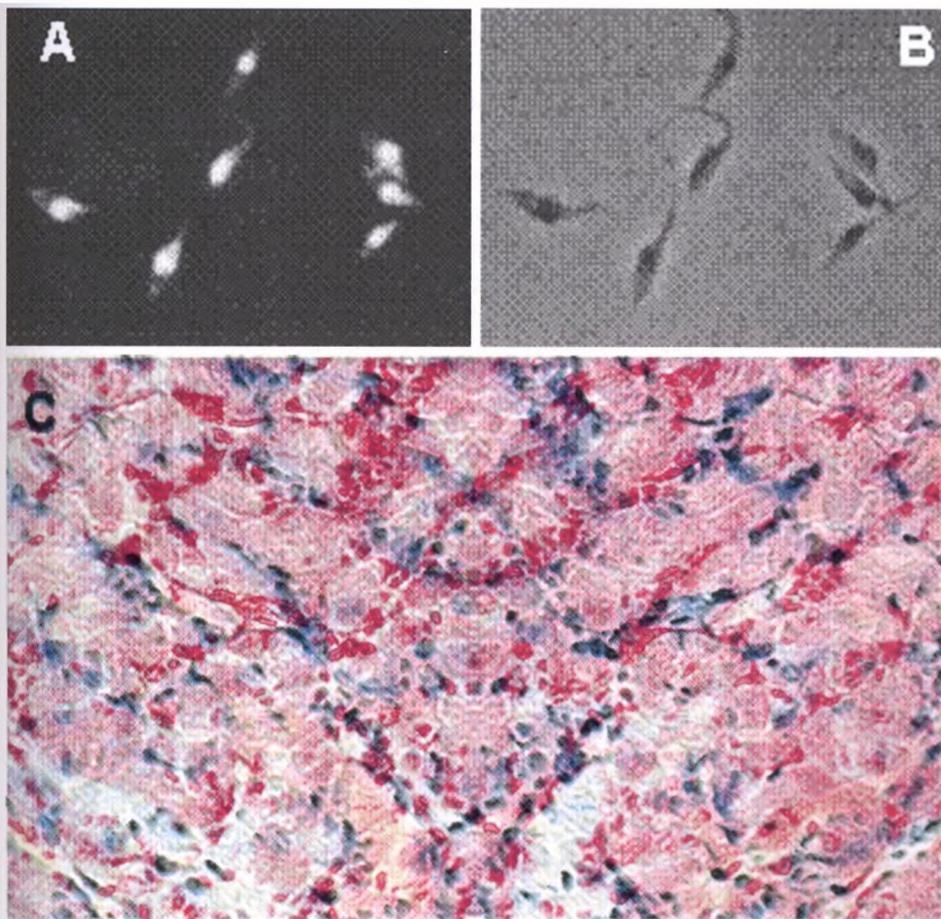
Marsupialia

Os metatérias (Marsupialia: Didelphidae) e eutéria (Edentata: Dasypodidae; Rodentia: Muridae) são considerados os primeiros mamíferos a se envolver no ciclo enzoótico do *T. cruzi*. Didelphidae e Dasypodidae, famílias de gambás e tatus, respectivamente, são importantes reservatórios silvestres do protozoário.⁹⁻¹⁵ A coepidemiologia da doença de Chagas enzoótica na América do Norte parece largamente dependente das relações dos vetores triatomíneos com os gambás e os tatus.¹⁶⁻¹⁹ Os estudos mostraram que a prevalência de infecções por *T. cruzi* variou de 37,5%²⁰ a 57,1% entre os gambás.²¹

Marsupiais silvestres foram submetidos à cariotipagem, exames parasitológicos e patológicos.²² O cariótipo confirmou que os animais eram da espécie *Didelphis marsupialis*. Nove dos 12 marsupiais capturados tinham protozoários flagelados no sangue e foram isolados pelo xenodiagnóstico e/ou por hemocultura (Tabela 9.1). As formas metacíclicas que foram recuperadas pelo xenodiagnóstico foram inoculadas nos camundongos. Duas semanas após a inoculação, formas tripomastigotas do protozoário morfologicamente indistinguível do *T. cruzi* foram detectadas no sangue murino. Caracterização molecular fenotípica e genotípica revelou que esses isolados eram verdadeiramente *T. cruzi*, pois formaram as bandas dos tamanhos esperados pela



amplificação do DNA molde com os pares de aneladores (*primers*) específicos, quando comparados com o estoque *T. cruzi* Berenice, considerado padrão de *T. cruzi* virulento. Além disso, PCR com *primers* TC/TC1/TC2 de minixon intergênico²³ e com *primers* D71/72 de rDNA^{24, 25} revelaram amplificação de bandas específicas, usando DNA molde de *T. cruzi* isolado de marsupiais e do *T. cruzi* Berenice isolado de um paciente humano com a doença de Chagas aguda. Esses marcadores moleculares (Figura 2.3, Capítulo 2) permitiram a classificação dos isolados selvagens como *T. cruzi* do grupo filogenético tipo I, enquanto o padrão de referência *T. cruzi* Dmc caracterizou o tipo II. Esses resultados foram ainda confirmados pela hibridização *in situ* (Figura 9.1A e B) de *T. cruzi* selvagem com a seqüência biotilada de 195 pares de base, derivada de nDNA molde Berenice amplificado com *primers* específicos Tcz1/2.^{22, 26} A patologia evidente nas secções de coração dos marsupiais infectados naturalmente com *T. cruzi* do tipo I mostrou miocardite, caracterizada pelos infiltrados inflamatórios de células mononucleares e lise das fibras musculares. Além do coração, os infiltrados inflamatórios foram encontrados nos músculos esqueléticos e nos músculos lisos do esôfago e dos intestinos delgado e grosso (Tabela 9.1). O estudo histopatológico de secções representativas de cada um dos três gambás do grupo controle, sem infecção, mostrou



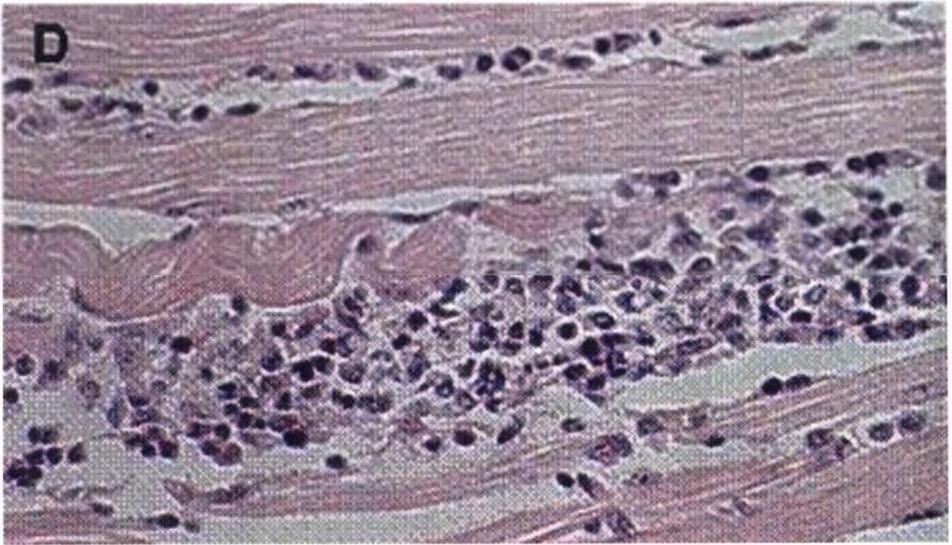


Figura 9.1 Patologia da doença de Chagas em *Didelphis marsupialis*. A) Hybridização *in situ* de flagelados com sonda de *Trypanosoma cruzi* Berenice. A sonda específica de DNA biotilado identifica os flagelados pela fluorescência e confirma que o protozoário isolado de *Rhodnius pictipes* compartilhava o nicho ecológico (babaçu: *Attalea speciosa*) com o *Didelphis marsupialis* (Teixeira et al., *EID*, 2001). B) Foto em contraste de fase mostrando as formas de cultivo do isolado silvestre de *T. cruzi*. C) Miocardite crônica em *D. marsupialis* infectado com *T. cruzi*. Note paliçada de células mononucleares infiltrando o músculo do coração (*H-E*, 200X). D). Lesão no músculo esquelético de *D. marsupialis* infectado com *T. cruzi*. O intenso infiltrado inflamatório associa-se com lise de fibras musculares, formando “unidade mínima de rejeição” (*H-E*, 200X)
Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

Tabela 9.1 Achados histopatológicos em *Didelphis marsupialis* infectados com *Trypanosoma cruzi*

Casos* Detecção do parasito (xeno, hemo e NAT)		Histopatologia [†]		
		Coração	Músculos	Tubo digestivo
1 a 9	Positivo	+ a ++	+ a +++	+ a ++
10 a 12	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

*Infeções pelo *T. cruzi* detectadas por xenodiagnóstico, hemocultura e teste de ácidos nucleicos (NAT).

[†] +++, intensa infiltração de células mononucleares e lise da célula-alvo; ++, moderada infiltração e lise da célula-alvo; + raros infiltrados focais de linfócitos e ausência de lise.

ausência das lesões nos tecidos.²² Em outro estudo, encontraram ninhos de amastigotas de *T. cruzi* nas glândulas de cheiro, coração e tubo digestivo de dez *D. marsupialis* naturalmente infectados.²⁷ Infiltrado inflamatório de moderada intensidade estava



presente, também, em músculo liso e estriado e no coração (Figura 9.1C e D).

A despeito da presença de lesões teciduais em marsupiais, tatus e roedores, naturalmente infectados pelo *T. cruzi* silvestre, alguns pesquisadores acham que esses animais provavelmente “aprenderam a viver em harmonia” com o *T. cruzi* e, portanto, eles não exibem doença aparente.¹³ Entretanto, não existem estudos prospectivos que mostrem as taxas de morbidade, mortalidade e sobrevivência média de reservatórios mamíferos às infecções pelas populações silvestres de *T. cruzi*.

Rodentia

Infecções naturais de animais roedores silvestres pelo *T. cruzi* (Rodentia: Echimyidae; Rodentia: Cricetidae; e Rodentia: Muridae), capturados em vários ecossistemas do continente americano, têm sido registradas. Em um estudo, a prevalência da infecção alcançou 9,1% dos roedores capturados.⁹ Alguns desses roedores, como o *Calomys callosus* (Rodentia: Cricetidae) são resistentes às infecções pelo *T. cruzi*, sobrevivendo à inoculação de carga parasitária que normalmente mata camundongos de laboratório.²⁸ As análises histopatológicas de secções de tecidos de animais infectados pelo *T. cruzi* mostraram parasitismo nas células do fígado e de músculos estriados.²⁹ De interesse, os infiltrados inflamatórios no coração e em músculos esqueléticos eram moderados ou ausentes.^{30,31} A resistência às infecções crônicas teve correlação com os níveis séricos de interferon-gama e de liberação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) pelos macrófagos do peritônio. Os pesquisadores concluíram que *C. callosus* desenvolve mecanismos de imunidade associados com sobrevivência e adaptação, como um verdadeiro reservatório das infecções pelo *T. cruzi*.³² A interação do *T. cruzi* com os roedores da espécie *Trichomys apereoides* (Rodentia: Echimyidae) revelaram aspectos sugestivos de uma adaptação ancestral às infecções pelo *T. cruzi*. As infecções crônicas produzidas pelo *T. cruzi* em *T. apereoides* permaneceram crípticas por cinco meses sem causar manifestação patológica, ainda que a persistência da infecção fosse detectada pela PCR.³³

As infecções silvestres de ocorrência natural do *T. cruzi* em *Rattus rattus* e *Rattus norvegicus* (Rodentia: Muridae) também foram descritas.³⁴ Alguns ratos silvestres infectados pelo *T. cruzi* mostraram parasitemia e numerosos ninhos de amastigotas em músculos esquelético e cardíaco e em músculos lisos do tubo digestivo. Em adição à miocardite e à miosite, os infiltrados inflamatórios podiam ser vistos ocasionalmente na proximidade de ninhos de amastigotas. Também foi mostrado que 9% dos recém-nascidos tinham as infecções pelo *T. cruzi* transmitidas pelas mães infectadas pela via placentária.³⁵ Várias cepas de ratos de laboratórios têm sido infectadas experimentalmente com diferentes isolados de *T. cruzi* para avaliação da capacidade de produzir miocardite e outras alterações histopatológicas em órgãos de diferentes sistemas e, particularmente, denervação no sistema nervoso autônomo.³⁶ Uma miosite foi acompanhada de regeneração de fibras musculares envolvendo ativação de células-satélites que expressavam MyoD, um fator de transcrição músculo-específico.³⁷ Uma

timectomia neonatal agravou as lesões no miocárdio em ratos cronicamente infectados pelo *T. cruzi*, mostrando diminuição de linfócitos T CD4+ e aumento de CD8+ nos linfonodos e no baço.³⁸ Uma inversão da taxa CD4/CD8 acompanhou as infecções crônicas, mas foi revertida pela administração de interferon-gama.³⁹ As lesões importantes no coração de ratos com a infecção aguda pelo *T. cruzi* eram acompanhadas pela destruição de terminações nervosas nor adrenérgicas, mas estas foram consideradas independentes de ação do sistema do complemento.⁴⁰ As propriedades cinéticas de hidrólise de ATP e síntese pela F_1F_0 -ATPase de mitocôndria no coração foram avaliadas durante a infecção aguda pelo *T. cruzi*; foi observada diminuição da eficiência de fosforilação de ADP pela mitocôndria, principalmente durante a fase mais tardia da infecção aguda.⁴¹ Nas infecções crônicas de ratos pelo *T. cruzi*, observaram-se ganglionites destrutivas intracardiácas; o inventário de macrófagos tipos ED1 e ED2 e outras células imunocompetentes infiltrando os gânglios foi consistente com o conhecimento de que uma abundância de células apresentadoras de antígeno se correlaciona com a permeabilidade da barreira sangue-cérebro e lesões teciduais.⁴²

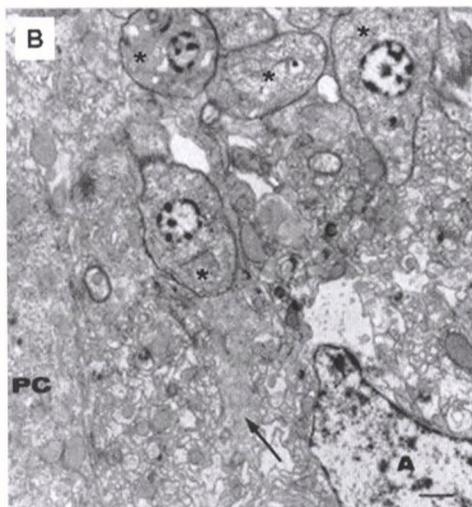
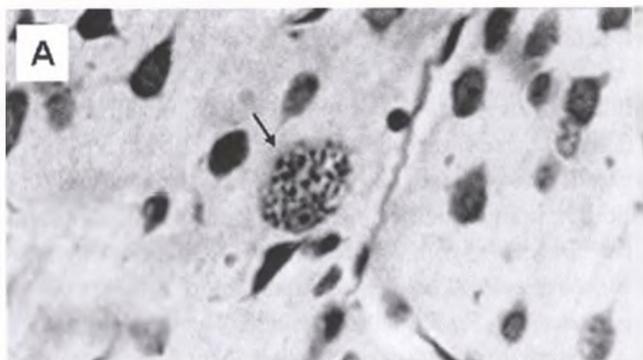


Figura 9.2 Parasitismo no cérebro de um rato infectado com formas virulentas de *Trypanosoma cruzi*. A) Ninho de amastigotas (seta) em célula da glia na substância branca. B) Formas amastigotas (asteriscos) no citoplasma de um astrócito circunscrito por prolongamento do corpo do neurônio ou célula de Purkinje (PC)

Fonte: Machado et al., *Brain Research Bulletin*, 2000



O rato tem sido considerado um modelo animal adequado para estudo das lesões do sistema nervoso na doença de Chagas. A infecção pelo *T. cruzi* provoca invasão do cérebro pelos macrófagos ED1+ derivados do sangue, enquanto os macrófagos ED2+ infiltram as meninges e as estruturas perivasculares. Além desses fenótipos de macrófagos, linfócitos, CD8+ e NKR+ aparecem nos infiltrados inflamatórios.⁴³ Depleção de macrófagos periféricos reduz o parasitismo no tecido nervoso central, as lesões nodulares e o dano cerebral durante a infecção pelo *T. cruzi* em ratos no período da amamentação (Figura 9.2A). Células mononucleares do sangue periférico, principalmente os macrófagos, parecem facilitar a entrada do *T. cruzi* no sistema nervoso central de ratos recém-nascidos, vencendo a barreira sangue-cérebro que restringe o acesso do parasito ao cérebro; a adesão de moléculas ICAM-1 tem papel importante na migração de linfócitos para o cérebro.^{44, 45} Dentro de astrócitos no cérebro (Figura 9.2B) ocorre a proliferação do *T. cruzi*.^{46, 47} Periganglionite e ganglionite foram encontradas em 62,5% dos gânglios nervosos simpáticos cervicais, paravertebral, de ratos infectados pelo *T. cruzi*.⁴⁸ Em nível de ultra-estrutura, as fibras pré-ganglionares na medular da adrenal e nos gânglios simpáticos cervicais mostraram corpos densos, grumos de vesículas sinápticas e de filamentos, rarefação de organelas, vacuolização e irregularidades nos contornos das células.⁴⁹ Análises morfológicas qualitativas e quantitativas sugerem que infecções de ratos Wistar pelo *T. cruzi* causaram dano à mielina, intumescimento axonal de fibras mielinizadas do nervo vago.⁵⁰ Além disso, ratos Holtzman infectados pelo *T. cruzi* exibiram grânulos secretores e agregados densos de material filamentosos sugerindo maturação acinar acelerada nas glândulas submandibulares. A redução dos níveis de adrenalina e noradrenalina nas fibras varicosas dos nervos pareceu consistente com denervação do sistema nervoso simpático durante a infecção.⁵¹⁻⁵³

Os pequenos roedores (Rodentia: Muridae) são bastante utilizados como animais de laboratório nos estudos planejados para revelar aspectos de imunologia e patologia associados na doença de Chagas. Camundongos brancos Swiss (*Mus musculus*) têm sido os animais mais comumente usados no estudo das relações parasito-hospedeiro no curso de infecções experimentais por diferentes populações de *T. cruzi*. Esses estudos foram extensivamente revistos por vários autores^{54, 55} e, portanto, não serão repetidos aqui, pois aquelas revisões na literatura permitem o acesso ao conhecimento específico, facilitando a escolha desse animal de laboratório de baixo custo, vida média curta (\approx 2 anos), de fácil manuseio e manutenção, além da disponibilidade de numerosas linhagens isogênicas com mapas genéticos conhecidos. Assim, as linhagens isogênicas de camundongos com diferenças no locus H-2 do complexo de histocompatibilidade favoreceram as investigações⁵⁶⁻⁶⁰ que sugeriram modulação multigênica das infecções pelo *T. cruzi*. Em resumo, o controle genético das respostas imunes em camundongos tem sido estudado extensivamente, e este conhecimento é útil para o entendimento dos mecanismos de resistência e de susceptibilidade às infecções pelo *T. cruzi*. Também cepas de camundongos engenheirados, com exclusão de genes, são importantes quando se busca determinar o papel de um gene específico na regulação das respostas imunes adquiridas no curso da infecção.⁵⁵



Aqui, trataremos daqueles aspectos da patologia da doença de Chagas que foram descritos em raças de camundongos mantidos nos laboratórios. De forma breve, miocardite, miosite, ganglionites simpática e parassimpática e infiltrações de células inflamatórias no sistema nervoso central foram amplamente descritas.⁶¹⁻⁶³ Nas lesões de tecidos-alvo, a maioria das células nos infiltrados mononucleares exibem marcadores que caracterizam fenótipos de linfócitos CD8+.⁶⁴ Outros autores⁶⁵ consideram que ambos os fenótipos de linfócitos T CD4+ e CD8+ participam do processo. Também foi descrita resposta aberrante de linfócitos T na doença de Chagas murina, que talvez seja necessária para iniciar a inflamação que lesa o coração.⁶⁶

Aspectos interessantes da patologia são aqueles que envolvem alterações de permeabilidade de membrana de fibras musculares no ponto de contato com células inflamatórias mononucleares antes da morte da célula-alvo. A ultra-estrutura também evidencia alterações na matriz intersticial e microangiopatia em camundongos infectados pelo *T. cruzi*.^{63,67,68} Especificamente, as lesões do sistema nervoso simpático e parassimpático foram amplamente estudadas.⁶⁹⁻⁷¹ Nos níveis de microscopia óptica e eletrônica, as células de Schwann e da glia na estrutura do nervo foram encontradas parasitadas no curso de infecções agudas severas, mas os neurônios foram poupados. As análises de ultra-estruturas mostraram periganglionite, ganglionite e neuronólise; a destruição dos neurônios foi associada com as células mononucleares infiltradas no tecido lesado. Também a secreção hipotética de neurotoxina pelas formas parasíticas do *T. cruzi* e que supostamente mataria os neurônios⁷² foi descartada em animais superinfectados agudamente; os camundongos que receberam dose alta do imunossupressor hidrocortisona tiveram aumento do parasitismo tecidual, com formas amastigotas do *T. cruzi* em células de Schwann e da glia, mas, de grande interesse, os neurônios não foram atingidos. Em acentuado contraste, viu-se que na ausência de imunossupressão os camundongos agudamente infectados tinham intensa periganglionite e ganglionite, e a lise de neurônios apareceu associada com a infiltração de células inflamatórias no sistema nervoso autônomo.⁷³

A vantagem do uso de numerosas linhagens isogênicas de camundongos para

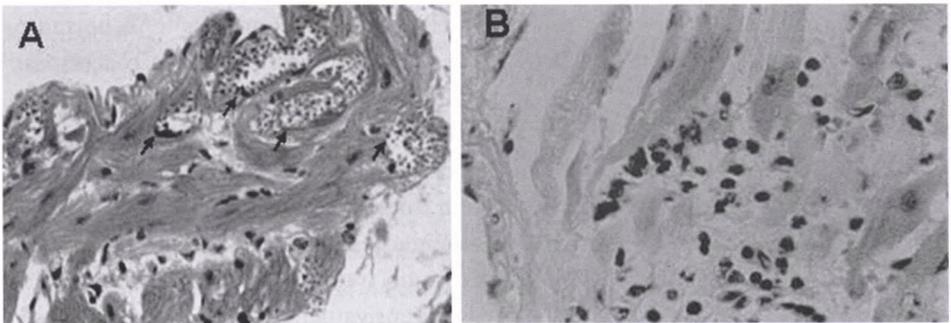


Figura 9.3 Aspectos das infecções pelo *Trypanosoma cruzi* no camundongo. A) Parasitismo intenso de fibras do coração (setas) e ausência do infiltrado inflamatório na infecção aguda. B) Infiltrado inflamatório crônico e lise de fibras musculares não parasitadas

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

reproduzir aspectos da patologia da doença de Chagas, como aquelas que se descrevem em humanos, todavia, parece não ser completamente eficaz porque não se definiram os marcadores fisiológicos e bioquímicos estáveis para caracterização de isolados e estoques de *T. cruzi* mantidos em laboratório.³ Além disso, os eventos de trocas genéticas durante a multiplicação de formas de *T. cruzi*⁷⁴ colocam em discussão a estabilidade e o controle dos fatores genéticos por parte do parasito. Portanto, a reprodutibilidade de alguns aspectos da infecção pode ficar prejudicada, a despeito do uso de linhagens isogênicas de camundongos. Esses aspectos não devem ser considerados como óbice ao uso de camundongos nos estudos experimentais sobre doença de Chagas: na natureza só existem populações polimórficas do parasito, e, assim, a diversidade genética é o denominador comum associando manifestação de doença.

Não obstante as dificuldades apontadas anteriormente, o padrão de infecção pelo *T. cruzi* em camundongos de laboratório, ainda que mostrasse alguma variabilidade, é caracterizado por uma fase aguda fulminante em que a grande maioria dos animais, se não todos, morrem dentro de poucas semanas após a inoculação do parasito. Os camundongos infectados exibem níveis altos de parasitemia, e formas amastigotas de *T. cruzi* podem ser facilmente achadas ao exame microscópico das secções dos tecidos. Ainda quando o parasitismo é intenso, os tecidos afetados podem não mostrar infiltrados inflamatórios e destruição das células-alvo. Os estoques Berenice e Tulahuén de *T. cruzi*, ao produzirem intenso parasitismo no coração (Figura 9.3A), nos músculos esquelético e liso, e nas células do sistema fagócito mononuclear, respectivamente, matam os camundongos em duas a três semanas. A causa de morte dos camundongos infectados pelo *T. cruzi* parecem ser devidas à necrose do baço em consequência das altas parasitemias. Um percentual variável dos animais com a infecção aguda pode sobreviver à infecção e, então, entrar num estágio crônico (Figura 9.3B). Alguns pesquisadores consideram o camundongo um modelo animal adequado para estudo da doença de Chagas crônica.^{59, 75, 76} Dessa forma, a utilidade desse modelo animal não deve ser subestimada; inquestionavelmente, o camundongo é adequado para triagem inicial, pré-clínica para determinação da toxicidade de droga com atividade antitripanossoma e candidata a uso como agente terapêutico.⁷⁷

Lagomorpha

A utilidade do modelo de coelho (Lagomorpha: Leporidae) foi reconhecida desde os estudos experimentais pioneiros sobre a doença de Chagas.⁷⁸ O coelho (*Oryctolagus cuniculus*), sendo um animal silvestre que habita em buracos no chão ou nos rochedos, pode co-habitar com triatomíneos. O coelho tem sido incluído no ciclo de transmissão e, particularmente, tem assumido uma posição de destaque no ciclo enzoótico, sendo considerado importante, principalmente como reservatório e hospedeiro das infecções pelo *T. cruzi* em algumas regiões da América do Sul onde eles são domesticados.⁷⁹ Não obstante, o coelho tem sido pouco usado como animal de laboratório nos estudos experimentais sobre doença de Chagas, provavelmente porque

é caro mantê-lo em gaiolas individualizadas e por sua vida média ser três vezes maior que a do camundongo.³ Entretanto, como o coelho é altamente resistente à infecção pelo *T. cruzi*, ele usualmente não morre na fase aguda da doença, mas só tardiamente (20 ± 8 meses) de doença de Chagas crônica.⁸⁰⁻⁸² Recentemente, esses aspectos vantajosos do modelo coelho de infecção pelo *T. cruzi* têm sido reconhecidos por vários pesquisadores.⁸³⁻⁸⁹ Em um estudo, 34 coelhos brancos, Nova Zelândia, de um mês de idade, receberam infecções de *T. cruzi* (10⁶ tripomastigotas por kg de peso corporal) por via intradérmica, ou intravenosa ou, ainda, pela instilação de gotas da suspensão do parasito na conjuntiva ocular.⁸³ Independentemente da via de infecção usada, os coelhos tiveram parasitemia latente detectada pelo xenodiagnóstico até o quarto mês pós-infecção. Em seguida,

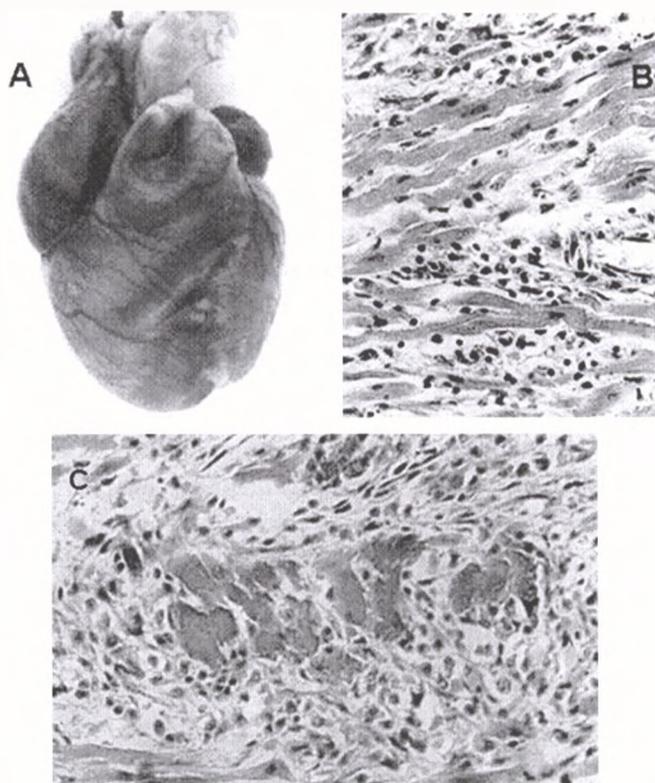


Figura 9.4 Patologia da doença de Chagas crônica no coelho. A) Cardiomegalia em coelho chagásico adulto infectado com *Trypanosoma cruzi*, mostrando aumento dos ventrículos e proeminência do cone da artéria pulmonar. Os vasos linfáticos estão engurgitados e placas brancas de fibrose são vistas na superfície epicárdia. Um trombo está presente na aurícula direita. B) Miocardite severa e difusa com infiltração de células mononucleares do sistema imune e lise de miofibras. C) Intensa miocardite em um coelho chagásico tratado com nitroderivado antitripanossoma. Células imunes efetoras circunscrevem feixes de fibras cardíacas formando uma típica “unidade mínima de rejeição”

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006



foi observado que os xenodiagnósticos negativaram. Sinais típicos de chagoma foram desenvolvidos em dois coelhos uma semana após inoculação do parasito na pele, ainda que a fase aguda da infecção tivesse apresentado curso assintomático. Na ausência de demonstração direta do parasito, as infecções crípticas persistentes foram detectadas pelos testes sorológicos e pelas reações cutâneas típicas de hipersensibilidade tardia a antígenos do *T. cruzi*. Entretanto, alterações eletrocardiográficas consistentes com aumento e sobrecarga das câmaras do coração, alterações de repolarização ventricular, alterações de S-T e bloqueios de ramos do feixe do sistema de condução do coração foram freqüentemente registradas na fase crônica tardia da doença. As manifestações dessas alterações do eletrocardiograma foram confirmadas na autópsia dos coelhos chagásicos que faleceram em decorrência de lesões típicas da doença (Figura 9.4A); insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo pulmonar se correlacionavam com miocardite crônica e foram causas freqüentes de óbito. Megacólon foi encontrado em dois coelhos chagásicos. Nesse modelo, foi marcante a duração relativamente limitada de parasitemia detectada, a falta de correlação entre níveis de parasitemia e a severidade das manifestações clínico-patológicas. Além disso, os coelhos chagásicos tinham miocardite, miosite, ganglionite, lesões inflamatórias destrutivas evidentes e caracterizadas pelos infiltrados mononucleares, associadas com lise das células-alvo, aspectos típicos de associação de células mononucleares do sistema imune com neurônios de gânglios do plexo simpático celiaco de coelho chagásico e neuronólise. Esses aspectos da patologia associada com o sistema nervoso simpático do plexo celiaco de coelhos chagásicos estão ilustrados na Figura 9.5A e B.

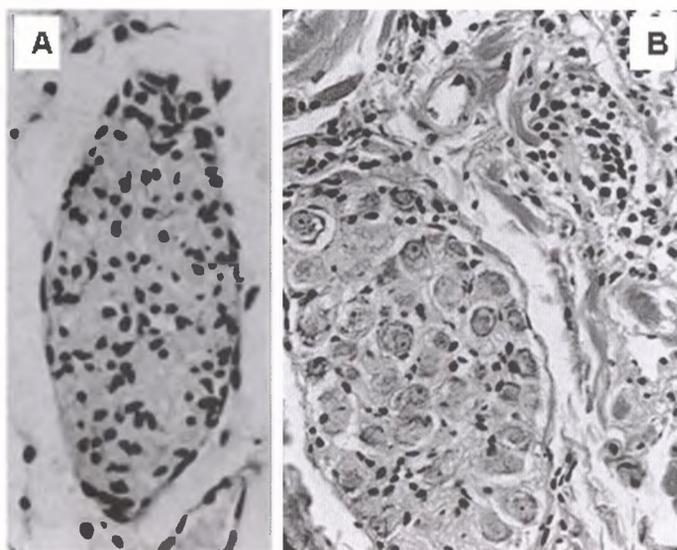


Figura 9.5 Histopatologia em gânglio simpático celiaco no coelho chagásico crônico. A) Inflamação crônica do gânglio simpático com ausência de neurônios. B) Aspectos do infiltrado inflamatório crônico em proximidade com neurônios de gânglio simpático com aparência normal

Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

Todas essas observações são notáveis nesse modelo animal da doença de Chagas humana.⁸² Ademais, alterações similares àquelas descritas em humanos infectados com *T. cruzi* foram produzidas em coelhos isogênicos III/J; os infiltrados inflamatórios invadem o nódulo atrioventricular do sistema de condução do coração, onde as células imunes efetoras aderiam às miofibras especializadas. Alterações eletrocardiográficas foram registradas em coelhos chagásicos, e os raios X de tórax mostraram aumento da silhueta cardíaca durante a fase crônica da doença.⁸³ Evidência direta de citotoxicidade de linfócitos efetores do sistema imune contra as células cardíacas isogênicas foi obtida em experimentos *in vitro*; observou-se que 73,5% das colônias de fibras cardíacas que pulsavam na cultura cessaram completamente de pulsar após a incubação com as células efetoras imunes. Nos experimentos controle, as células cardíacas não cessaram a pulsação após incubação com linfócitos não imunes. Essa demonstração de citotoxicidade mediada por células tem implicação direta na fisiopatologia das arritmias e da morte súbita, freqüentemente observada em pacientes chagásicos.⁸²

Então, eu ainda teria uma consolação – alegria e dor sem alívio – pois eu não neguei as palavras...

A disponibilidade do modelo coelho da doença de Chagas humana permitiu aos pesquisadores conduzir a investigação para avaliação dos benefícios do tratamento dos animais chagásicos com drogas nitroderivadas antitripanossoma. A dose de 8

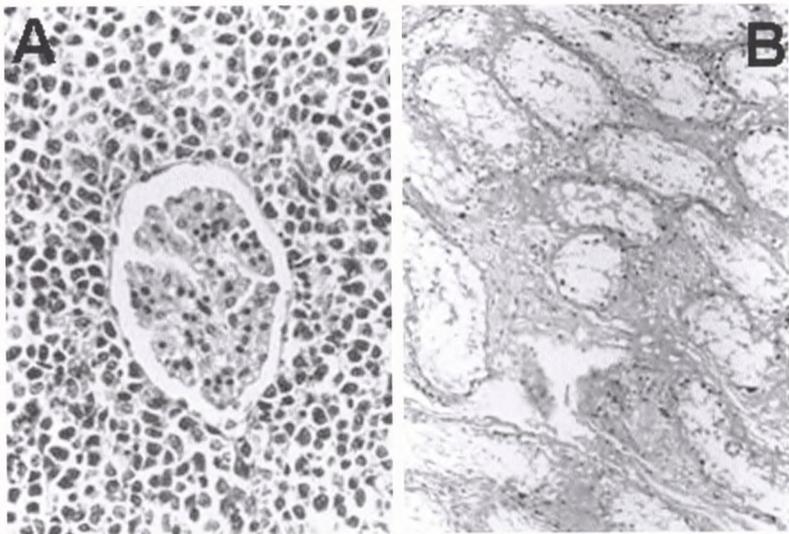


Figura 9.6 Lesões histopatológicas em coelho chagásico tratado com o nitroderivado benznidazol antitripanossoma. A) Linfoma maligno não Hodgkin invadindo o rim (H-E, 200X). B) Atrofia testicular caracterizada pelo espessamento fibroso intersticial e escassez de células germinativas nos tubos seminíferos do testículo (H-E, 100)

Fonte: Lauria-Pires et al., *Rev. do Inst. de Med. Trop. de São Paulo*, 2001

mg/kg/dia durante sessenta dias de cada nitroderivado foi injetada via intraperitônio em coelhos infectados com *T. cruzi*. As infecções crônicas produziram miocardite (+ a +++) nos coelhos chagásicos, a despeito do tratamento ministrado. Os testes de PCR com pares de *primers* específicos para o nDNA de *T. cruzi* mostraram amplificação de seqüências esperadas a partir dos moldes de DNA dos coelhos chagásicos, não obstante o tratamento usado.⁹⁰ Essa observação mostrou que o tratamento de coelhos infectados com *T. cruzi* com drogas nitroderivadas nem diminuiu as lesões chagásicas do coração nem prolongou a sobrevivência dos animais tratados,⁹¹ que morreram num lapso de tempo comparável àquele dos animais infectados, porém não tratados.

Desafortunadamente, linfomas malignos foram documentados (Figura 9.6A) em 33,3% dos coelhos tratados com o nifurtimox, e em 38,4% dos coelhos tratados com o benzonidazol.⁹² Além disso, documentou-se espessamento fibroso do interstício e atrofia dos tubos seminíferos dos testículos (Figura 9.6B), com escassez de células germinativas nos coelhos tratados com benzonidazol.⁹³ Neoplasia maligna e atrofia dos testículos não foram vistas em coelhos infectados pelo *T. cruzi* nem em coelhos controle, não infectados. Os resultados desses experimentos mostram que o tratamento de coelhos infectados pelo *T. cruzi* com os nitroderivados nem diminuiu as lesões chagásicas no coração nem prolongou a sobrevivência dos animais. Coelhos infectados com *T. cruzi* sobreviveram 765 ± 619 dias pós-infecção, enquanto coelhos tratados com nifurtimox ou com benzonidazol sobreviveram 693 ± 434 e 552 ± 714 dias, respectivamente. Os índices de sobrevivência não foram estatisticamente diferentes entre coelhos não infectados e tratados com nifurtimox ou com benzonidazol que sobreviveram 723 ± 414 e 878 ± 457 dias, respectivamente. Todos esses índices de sobrevivência são significativamente diferentes daqueles (1496 ± 353 dias) do grupo controle de coelhos sem tratamento ($p < 0,05$). A miocardite em grupos de coelhos infectados e tratados foi tão intensa quanto em coelhos apenas infectados. A intensidade da miocardite nesses grupos de animais variou de focal a difusa (+ a +++) , com distribuição e aspectos similares nos coelhos de ambos os grupos. A sobrevivência dos coelhos tratados pode ter sido encurtada pela miocardite e pelo aparecimento de linfomas em um terço dos coelhos tratados.⁹³ Foi observado que coelhos que receberam a droga nitroderivada, infectados ou não com *T. cruzi*, desenvolveram linfomas malignos não-Hodgkin e morreram.^{77,91-93} A toxicidade crônica de nitroderivados deveria ser medida em estudos em escala epidemiológica tendo em vista que nifurtimox e benzonidazol administrados em coelhos produziram linfomas e atrofia testicular.

Carnívora

O cão (Carnívora: Canidae) é reconhecido como importante hospedeiro animal inserido no ciclo de vida peridoméstico do *T. cruzi* em áreas endêmicas de doença de Chagas. A literatura corrente cita alta mortalidade de cães (*Canis domesticus*) em ecótopos naturais onde os triatomíneos impõem alta pressão de transmissão da infecção pelo protozoário, até porque isso seria facilitado pelo hábito de os cães devorarem os

triatomíneos contaminados com *T. cruzi*. Esse é um problema em medicina clínica veterinária reconhecido em várias regiões do continente americano. Cães infectados naturalmente com *T. cruzi* têm sido identificados no Texas, em Louisiana e em Oklahoma.⁹⁴⁻⁹⁶ Por último, verificou-se que 27,7% dos cães de vilarejos de áreas rurais na Costa Rica tinham anticorpos específicos da infecção pelo *T. cruzi*. Os cães positivos foram submetidos aos raios X de tórax e eletrocardiogramas, revelando cardiomegalia e alterações eletrocardiográficas consistentes com doença de Chagas.⁹⁷ As lesões patológicas nas infecções pelo *T. cruzi* nesse modelo animal da doença de Chagas experimental foram estudadas.⁹⁸ A escassez de publicações nesse modelo animal pode ser explicada provavelmente pela vida média longa (em média 15 anos) e pelo alto custo de manutenção. Observou-se que cães jovens inoculados com *T. cruzi* apresentam infecção de curso severo, e o animal usualmente morre de doença de Chagas aguda. Alterações eletrocardiográficas registradas nas duas ou nas quatro primeiras semanas pós-infecção consistem de anormalidades de ondas T e ST. Exames histopatológicos revelam infiltrados inflamatórios mononucleares com as células imunes efetoras aderentes à membrana das fibras do coração, resultando em lise e subsequente degeneração das células-alvo não parasitadas.⁹⁹ As células imunes efetoras parecem ter papel importante na patogênese do dano da fibra cardíaca e na microangiopatia na doença de Chagas aguda.¹⁰⁰ Miocardite severa e difusa com grande número de pseudocistos contendo as formas amastigotas do parasito em divisão foi descrita no coração de cães inoculados com isolados do *T. cruzi* de reservatórios silvestres capturados nos Estados Unidos.¹⁰¹ Além disso, encefalite focal, miosite e parasitismo dos músculos estriados e lisos já foram descritos.

Usualmente os cães que sobrevivem à infecção aguda pelo *T. cruzi* tornam-se assintomáticos. Exame histopatológico mostra infiltrado inflamatório discreto no coração.¹⁰² A escassez de lesão na fase indeterminada parece explicar a possível inexistência de doença de Chagas crônica clinicamente caracterizada. Não obstante, em um caso de doença de Chagas crônica plenamente desenvolvida, as lesões no cão foram similares àquelas descritas nos humanos. Os infiltrados inflamatórios no nódulo atrioventricular do sistema de condução do coração estavam associados com as lesões que se correlacionam com alterações eletrocardiográficas.^{103, 104} Alterações relacionadas com doença de Chagas foram identificadas em cães, independentemente do número de superinfecções impostas nos animais experimentais, e consistiam de discretos focos de miocardite compatível com forma indeterminada da doença.¹⁰⁵ Os infiltrados inflamatórios correlacionaram-se com ganglionite intracardiaca e despopulação de neurônios parassimpáticos e simpáticos em cães cronicamente infectados.¹⁰⁶ Um aspecto interessante da infecção pelo *T. cruzi* em cães é a ausência de megas síndromes.¹⁰⁷

Primata

Os pequenos macacos Platyrrhini do Novo Mundo (Anthropoidea: Cercopithecoidea) têm sido encontrados naturalmente infectados com *T. cruzi*, e, portanto,

podem ter papel importante na epizootiologia do ciclo silvestre da infecção. De um total de 148 sagüis (*Saguinus geoffroyi*) capturados na Zona do Canal do Panamá, 40% albergavam *T. cruzi*.¹⁰⁸ Os sagüis (Primata: Callitrichidae) que habitam nas florestas tropicais úmidas da costa do Atlântico têm sido encontrados naturalmente infectados por populações de *T. cruzi* pertencentes aos zimodemas I e II.¹⁰⁹ Os micos-leões-dourados em vias de extinção (*Leontopithecus rosalia*) também foram implicados na conservação de ciclo silvestre ativo nas florestas brasileiras. Exames de sangue de primatas silvestres de uma colônia, pertencentes a 18 espécies diferentes, e de seus descendentes nascidos em cativeiro, revelaram anticorpos específicos anti-*T. cruzi* em 26,5% dos casos. Populações de *T. cruzi* foram isoladas de nove espécies de primatas de dois gêneros (*Saguinus bicolor* e *L. rosalia*). Assim, a colônia de primatas localizada na floresta próxima de habitações humanas necessitou de cuidados especiais de vigilância para prevenir a disseminação das infecções.¹¹⁰ Os primatas do Novo Mundo (*Callitrix penicilata*, *Cebus apella* e *Saimiri sciureus*) têm sido amplamente testados como modelos animais das infecções pelo *T. cruzi*.¹¹¹ Entretanto, na maioria desses estudos esses primatas são referidos como reservatórios.¹¹² Em um estudo um ano após a infecção pelo *T. cruzi*, um terço dos primatas mostraram aumento do coração e afinamento da ponta do ventrículo esquerdo.¹¹³

Os primatas Catarrhini do Velho Mundo foram longamente estudados como modelos animais da doença de Chagas. A infecção experimental pelo *T. cruzi* em macacos Rhesus (*Macaca mullata*) foi particularmente estudada. A instilação de tripo mastigotas metacíclicas de *T. cruzi* na conjuntiva produziu sinal de Romana típico nesses primatas de grande porte.^{114,115} Chagomas também foram produzidos no sítio de inoculação do *T. cruzi* em macacos Rhesus; alterações eletrocardiográficas discretas e transitórias foram registradas, e a miocardite foi encontrada somente na fase aguda da infecção.¹¹² Entretanto, alterações electrocardiográficas e ecocardiográficas foram registradas em macacos infectados pelo *T. cruzi*, as quais foram sugestivas de cardiomiopatia chagásica crônica.¹¹⁶

As infecções pelo *T. cruzi* e doença de Chagas foram detectadas em babuínos mantidos em cativeiro (*Papio hamadryas*) na Southwest Foundation for Biomedical Research, em San Antonio, Texas. A colônia originada de babuínos importados da Arábia Saudita foi expandida em grandes currais ao ar livre. Os exames sorológicos detectaram as infecções pelo *T. cruzi* em 9,4% dos babuínos entre 2 e 3 anos de idade, 14% dos primatas entre 7 e 10 anos de idade, e 22,5% dos babuínos de 15 anos de idade ou mais. O vetor primário envolvido na transmissão do *T. cruzi* nessa colônia de babuínos foi presumivelmente os reduvídeos que ocasionalmente foram vistos à noite nas proximidades dos alojamentos.^{117,118} Os vetores candidatos seriam o *Triatoma rubrofasciata* e o *T. sanguessuga* que já foram também implicados num surto de doença de Chagas aguda numa colônia de macacos *Rhesus* na base aérea de Brooks, também em San Antonio.¹¹⁹

Alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas revelaram doença cardíaca do coração em 24% dos babuínos com as infecções adquiridas naturalmente no local.^{120,}¹²¹ Os flagelados recuperados pela hemocultura de três babuínos chagásicos foram genotipados pela hibridização *in situ*, tendo sido verificado que se tratava de *T. cruzi*

virulento.^{117, 118} A patologia macroscópica de dois babuínos chagásicos submetidos a exames *post-mortem* revelaram coração flácido em dois casos com a doença de Chagas aguda e aumento do tamanho do coração em cinco casos que morreram de doença de Chagas crônica. Megacólon foi visto em dois casos e megaesôfago em um primata chagásico. Nos dois casos agudos, as lesões histopatológicas consistiram de lise de fibras cardíacas não parasitadas, enquanto ninhos de formas do parasito eram vistos nas fibras circunvizinhas (Figura 9.7A, B e C).

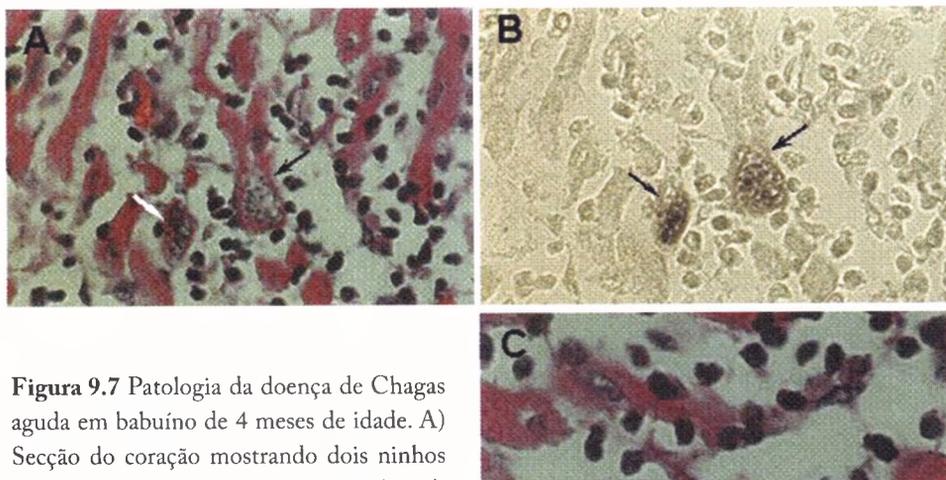


Figura 9.7 Patologia da doença de Chagas aguda em babuíno de 4 meses de idade. A) Secção do coração mostrando dois ninhos de amastigotas do *Trypanosoma cruzi* (setas), e miocardite intensa, onde muitos linfócitos se associam com lise de fibra cardíaca (H-E, 200X). B) Ninhos de amastigotas são identificados por anticorpos específicos anti-*T. cruzi*, mediante teste de imunoperoxidase (H-E, 200X). C) Uma típica “unidade mínima de rejeição” mostrando as células mononucleares do sistema imune atacando uma fibra cardíaca não parasitada

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

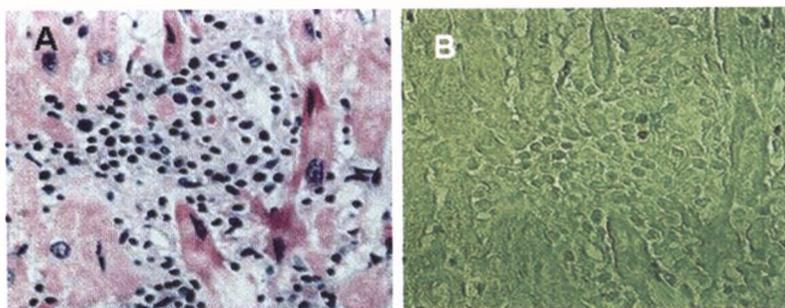


Figura 9.8 Patologia da doença de Chagas crônica no coração de babuíno adulto. A) Miocardite difusa com infiltrado de células mononucleares e “unidades mínimas de rejeição” confluentes. B) A mesma secção do coração mostrando ausência de *T. cruzi* pelo teste com sonda de DNA do parasito, conjugado com estreptavidina e revelado pelo anticorpo antiestreptavidina fluoresceïnada (H-E, 200X)

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

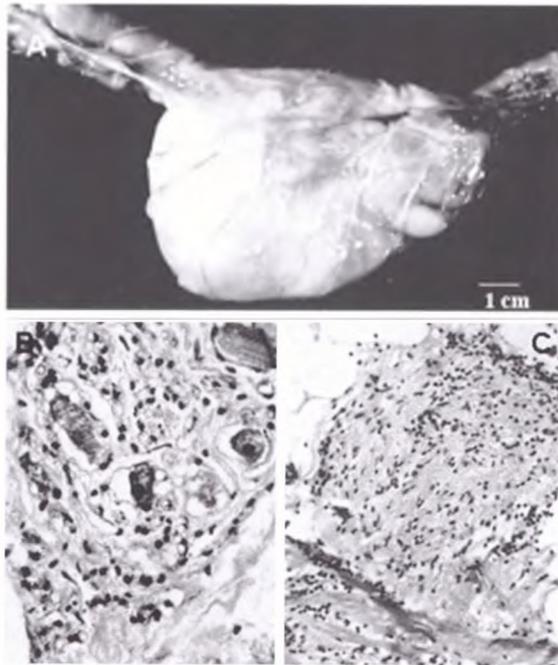


Figura 9.9 Patologia do megacólon na doença de Chagas crônica do babuíno. A) Grande dilatação e espessamento das paredes de segmento do cólon sigmóide e do reto. (cortesia de Gene Hubbard, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, TX) (*H-E*, 100X). B) Ganglionite parassimpática e neuronite com perda de neurônios. C) Secção de um nervo simpático na serosa do cólon mostrando peri e intraneuritis (*H-E*, 60X)

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

Nos corações dos babuíno que morreram de doença de Chagas crônica havia miocardite com infiltrados inflamatórios de células mononucleares e lise das fibras musculares (Figura 9.8A e B).

Entretanto, os exames de DNA nuclear não puderam detectar antígenos do parasito pela hibridização *in situ* com uma sonda específica naquela região do miocárdio destruída pelas células mononucleares do sistema imune. O sistema nervoso central mostrou lesões nodulares típicas de proliferação de células da glia, com infiltrados de células mononucleares nas meninges. Os gânglios parassimpáticos no esôfago e no cólon revelaram achados típicos de neurite, ganglionite e lise de neurônios (Figura 9.9A, B e C) na ausência de parasitismo das células-alvo (SOUSA; RAMOS; HUBBARD; ARGANARAZ; VANDEBERG; TEIXEIRA, dados não publicados).

Abstract

In Chapter I, it was shown there was a biochemical unity constituted by elements forming living beings. Hence, naturally, common metabolic pathways play important

roles in the growth and differentiation of cells composing mammals' different organs and systems. Interesting features related to the body common defense mechanisms and to the generation of pathology are present in inflammatory processes dependent on the host important immune responses. Comparative pathology analysis in the course of *Trypanosoma cruzi* infections of mammals belonging to five different orders reveal features undistinguishable from those described in the previous chapter the pathology of human Chagas disease. The main pathology feature in all those orders is immune system lymphocytes and macrophages infiltrating and destroying parasite-free target cells in the host's body, without parasite nests in the proximity of the lesion site. This typical lesion defined as "minimal rejection unit" is considered herein a common denominator of pathology in Chagas disease.

Notas bibliográficas

1. COX, B. C.; MOORE, P. D. *Biogeography: an ecological and evolutionary approach*. Oxford: Blackwell Science, 2000.
2. HAMILTON, P. B.; STEVENS, J. R.; GIDLEY, J.; HOLZ, P.; GIBSON, W. C. A new lineage of trypanosomes from Australian vertebrates and terrestrial bloodsucking leeches (Haemadipsidae). *International Journal of Parasitology*, 35, p. 431-443, 2005.
3. TEIXEIRA, A. The Stercorarian trypanosomes. In: SOULSBY, E. S. L. (Ed.). *Immune responses in parasitic infections: immunology, immunopathology, immunoprophylaxis*. Boca Raton, FL: CRC Press, LLC, 1987. p. 125-145.
4. NITZ, N.; GOMES, C.; ROSA, A. C.; D'SOUZA-AULT, M. R.; MORENO, F.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. L. Heritable integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma cruzi* into the avian genome: Insights into human Chagas disease. *Cell*, 118, p. 175-186, 2004.
5. CHANDENIER, J.; LANDAU, I.; BACCAM, D. Trypanosomes of Estrildidae birds. II. Biological studies. *Annales Parasitologie Humaine Compare*, 63, p. 243-252, 1988.
6. BENNETT, G. F.; EARLE, R. A.; SQUIRES-PARSONS, D. Trypanosomes of some sub-Saharan birds. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 61, p. 263-271, 1994.
7. SEHGAL, R. N.; JONES, H. I.; SMITH, T. B. Host specificity and incidence of *Trypanosoma* in some African rainforest birds: a molecular approach. *Molecular Ecology*, 10, p. 2319-2327, 2001.
8. MOLYNEUX, D. H.; COOPER, J. E.; SMITH, W. J. Studies on the pathology of an avian trypanosome (*T. bouffardi*) infection in experimentally infected canaries. *Parasitology*, 87, p. 49-54, 1983.
9. RACCURT, C. P. *Trypanosoma cruzi* in French Guinea: review of accumulated data since 1940. *Medicine Tropicale*, 56, p. 79-87, 1996.

10. JANSEN, A. M.; MADEIRA, F.; CARREIRA, J. C.; MEDINA-ACOSTA, E.; DEANE, M. P. *Trypanosoma cruzi* in the opossum *Didelphis marsupialis*: a study of the correlations and kinetics of the systemic and scent gland infections in naturally and experimentally infected animals. *Experimental Pathology*, 86, p. 37-44, 1997.
11. GRISARD, E. C.; CARVALHO-PINTO, C. J.; SCHOLZ, A. F.; TOMA, H. K.; SCHEMLER, B. R. JR.; STEINDEL, M. *Trypanosoma cruzi* infection in *Didelphis marsupialis* in Santa Catarina and Arvoredo Islands, southern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95, p. 795-800, 2000.
12. RAMIREZ, L. E.; LAGES-SILVA, E.; ALVARENGA-FRANCO, F.; MATOS, A.; VARGAS, N.; FERNANDES, O.; ZINGALES, B. High prevalence of *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi* in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil. *Acta Tropica*, 84, p. 189-198, 2002.
13. LEGEY, A. P.; PINHO, A. P.; XAVIER, S. C.; MARCHEVSKY, R.; CARREIRA, J. C.; LEON, L. L.; JANSEN, A. M. *Trypanosoma cruzi* in marsupial didelphids (*Philander frenata* and *Didelphis marsupialis*): differences in the humoral immune response in natural and experimental infections. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 36, p. 241-248, 2003.
14. GURGEL-GONÇALVES, R.; RAMALHO, E. D.; DUARTE, M. A.; PALMA, A. R. T.; ABAD-FRANCH, F.; CARRANZA, J. C.; CUBA CUBA, C. A. Enzootic transmission of *Trypanosoma cruzi* and *T. rangeli* in the Federal District of Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 46, p. 23-330, 2004.
15. YEO, M.; ACOSTA, N.; LLEWELLYN, M.; SANCHEZ, H.; ADAMSON, S.; MILES, G. A.; LOPEZ, E.; GONZALEZ, N.; PATTERSON, J. S.; GAUNT, M. W.; DE ARIAS, A. R.; MILES, M. A. Origins of Chagas disease, *Didelphis* species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids. *Parasitology*, 35, p. 25-233, 2005.
16. YAEGER, R. G. The prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in armadillos collected at a site near New Orleans, Louisiana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 38, p. 23-326, 1988.
17. KARSTEN, V.; DAVIS, C.; KUHN, R. *Trypanosoma cruzi* in wild raccoons and opossums in North Carolina. *Journal of Parasitology*, 78, p. 547-549, 1992.
18. PAIGE, C. F.; SCHOLL, D. T.; TRUMAN, R. W. Prevalence and incidence density of *Mycobacterium leprae* and *Trypanosoma cruzi* infections within a population of wild nine-banded armadillos. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67, p. 528-532, 2002.
19. PUNG, O. J.; BANKS, C. W.; JONES, D. N.; KRISSENGER, M. W. *Trypanosoma cruzi* in wild raccoons, opossums, and triatomine bugs in southeast Georgia, U.S.A. *Journal of Parasitology*, 81, p. 324-326, 1995.
20. BARR, S. C.; BROWN, C. C.; DENNIS, V. A.; KLEI, T. R. The lesions and prevalence of *Trypanosoma cruzi* in opossums and armadillos from southern Louisiana. *Journal of Parasitology*, 77, p. 624-627, 1991.

21. RUIZ-PINA, H. A.; CRUZ-REYES, A. The opossum *Didelphis virginiana* as a synanthropic reservoir of *Trypanosoma cruzi* in Dzidzilche, Yucatan, Mexico. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97, p. 613-620, 2002.
22. TEIXEIRA, A. R.; MONTEIRO, P. S.; REBELO, J. M.; ARGANARAZ, E. R.; VIEIRA, D.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; VEXENAT, C. A.; SILVA, A. R.; AULT, S. K.; COSTA, J. M. Emerging Chagas Disease: Trophic Network and Cycle of Transmission of *Trypanosoma cruzi* from Palm Trees in the Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, 7, p. 100-112, 2001.
23. FERNANDES, O.; STURM, N. R.; CAMPBELL, D. The mini-exon gene: a genetic marker for zymodeme III of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular Biochemical Parasitology* 95, p. 129-133, 1998.
24. BRIONES, M. R.; SOUTO, R. P.; STOLF, B. S.; ZINGALES, B. The evolution of two *Trypanosoma cruzi* subgroups inferred from rRNA genes can be correlated with the interchange of American mammalian faunas in the Cenozoic and has implications to pathogenicity and host specific. *Molecular Biochemical Parasitology*, 104, p. 219-232, 1999.
25. SOUTO, R. P.; BARGAS, N.; ZINGALES, B. Sensitivity detection and strain classification of *Trypanosoma cruzi* by amplification of a ribosomal RNA sequence. *Molecular Biochemical Parasitology*, 63, p. 45-52, 1999.
26. MOSER, D. R.; KIRCHHOFF, L. V.; DONELSON, J. E. Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 27, p. 1477-1482, 1989.
27. ARAUJO CARREIRA, J. C.; JANSEN, A. M.; DEANE, M. P.; LENZI, H. L. Histopathological study of experimental and natural infections by *Trypanosoma cruzi* in *Didelphis marsupialis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 91, p. 609-618, 1996.
28. BORGES, M. M.; MELLO, D. A.; TEIXEIRA, M. L.; DA SILVA, J. D. Experimental study of *Zygodontomys lasiurus* (Rodentia-Cricetidae) with strains of *Trypanosoma cruzi*. *Revista Saúde Pública*, 17, p. 387-393, 1983.
29. BORGES, M. M.; ANDRADE, S. G.; PILATTI, C. G.; PRADO JUNIOR, J. C.; KLOETZEL, J. K. Macrophage activation and histopathological findings in *Calomys callosus* and Swiss mice infected with several strains of *Trypanosoma cruzi*. 87, 493-502. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 87, p. 493-502, 1992a.
30. MAGALHAES-SANTOS, I. F.; SOUZA, M. M.; LIMA, C. S.; ANDRADE, S. G. Infection of *Calomys callosus* (Rodentia Cricetidae) with strains of different *Trypanosoma cruzi* biotopes: pathogenicity, histotropism, and fibrosis induction. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99, p. 407-413, 2004.
31. BORGES, M. M.; CURI, P. R.; KLOETZEL, J. K. Modulation of parasitemia and antibody response to *Trypanosoma cruzi* by cyclophosphamide in *Calomys callosus* (Rodentia, Cricetidae). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 34, p. 1-8, 1992b.
32. ANDRADE, S. G.; KLOETZEL, J. K.; BORGES, M. M.; FERRANS, V. J. Morphological aspects of the myocarditis and myositis in *Calomys callosus*

- experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*: fibrogenesis and spontaneous regression of fibrosis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 89, p. 379-393, 1994.
33. HERRERA, L.; DAS CHAGAS XAVIER, S.; VIEGAS, C.; MARTINEZ, C.; COTIAS, P. M.; CARRASCO, H.; URDANETA-MORALES, S.; JANSEN, A. M. *Trypanosoma cruzi* in a caviomorph rodent: parasitological and pathological features of the experimental infection of *Trichomys apereoides* (Rodentia, Echimyidae). *Experimental Parasitology*, 107, p. 78-88, 2004.
 34. HERRERA, L.; URDANETA-MORALES, S. Synanthropic rodent reservoirs of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in the valley of Caracas, Venezuela. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 39, p. 279-282, 1997.
 35. MORENO, E. A.; RIVERA, J. M.; MORENO, S. C.; ALARCON, M. E.; LUGO-YARBUH, A. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in Wistar rats during the acute phase of infection. *Investigaciones Clinicas*, 44, p. 241-254, 2003.
 36. CAMARGOS, E. R.; FRANCO, D. J.; GARCIA, C. M.; DUTRA, A. P.; TEIXEIRA, A. L. Jr.; CHIARI, E.; MACHADO, C. R. Infection with different *Trypanosoma cruzi* populations in rats: myocarditis, cardiac sympathetic denervation, and involvement of digestive organs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62, p. 604-612, 2000.
 37. MALDONADO, I. R.; FERREIRA, M. L.; CAMARGOS, E. R.; CHIARI, E.; MACHADO, C. R. Skeletal muscle regeneration and *Trypanosoma cruzi* induced myositis in rats. *Histology and Histopathology*, 19, p. 85-93, 2004.
 38. BOTASSO, O. A.; REVELLI, S.; DAVILA, H.; VALENTI, J. L.; MUSSO, O. C.; FERRO, M. E.; ROMERO-PIFFIGUER, M.; MORINI, J. C. Enhanced myocardial lesions in chronically *Trypanosoma cruzi*-infected rats subjected to adult thymectomy. *Immunology Letters*, 37, p. 175-180, 1993.
 39. REVELLI, S.; DAVILA, H.; FERRO, M. E.; ROMERO-PIFFIGUER, M.; MUSSO, O.; VALENTI, J.; BERNABO, J.; FALCOFF, E.; WIETZERBIN, J.; BOTASSO, O. Acute and chronic experimental *Trypanosoma cruzi* infection in the rat. Response to systemic treatment with recombinant rat interferon. *Microbiology Immunology*, 39, p. 275-281, 1995.
 40. MACHADO, C. R.; DE OLIVEIRA, D. A.; MAGALHAES, M. J.; CARVALHO, E. M.; RAMALHO-PINTO, F. J. *Trypanosoma cruzi* infection in rats induced early lesion of the heart noradrenergic nerve terminals by a complement-independent mechanism. *Journal Neural Transmission*, 97, p. 149-159, 1994.
 41. UYEMURA, SA.; JORDANI, M. C.; POLIZELLO, A. C.; CURTI, C. Heart FoF1-ATPase changes during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection in rats. *Molecular Cell Biochemistry*, 165, p. 127-133, 1996.
 42. KUMMER, W.; STOMMEL, C.; GRAU, V. MHC class II antigen-expressing cells in cardiac ganglia of the rat. *Cell Tissue Research*, 19, p. 37-48, 2005.
 43. SILVA, G. C.; NAGIB, P. R. A.; CHICARI, E.; VAN ROOIJEN, N.; MACHADO, C. R.; CAMARGOS, E. R. Peripheral macrophage depletion

reduces central nervous system parasitism and damage in *Trypanosoma cruzi*-infected suckling rats. *Journal of Neuroimmunology*, 149, p. 50-58, 2004.

44. SEGUIN, R.; BISMARCKI, K.; ROTONDO, R. L.; PRAT, A.; ANTEL, J. P. Regulation and functional effects of monocyte migration across brain-derived endothelial cells. *Journal Neuropathology Experimental Neurology*, 62, p. 412-419, 2003.
45. SILVA, G. C.; NAGIB, P. R. A.; CHICARI, E.; VAN ROOIJEN, N.; MACHADO, C. R.; CAMARGOS, E. R. Peripheral macrophage depletion reduces central nervous system parasitism and damage in *Trypanosoma cruzi*-infected suckling rats. *Journal of Neuroimmunology*, 149, p. 50-58, 2004.
46. PITELLA, J. E. H. Central nervous system involvement in Chagas disease. An updating. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 35, p. 111-116, 1993.
47. 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.
48. CAMARGOS, E. R.; MACHADO, C. R. Morphometric and histological analysis of the superior cervical ganglion in experimental Chagas disease in rats. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39, p. 456-462, 1988.
49. CAMARGOS, E. R.; HAERTEL, L. R. M.; MACHADO, C. R. Preganglionic fibres of the adrenal medulla and cervical sympathetic ganglia: differential involvement during experimental American trypanosomiasis in rats. *International Journal of Experimental Pathology*, 77, p. 115-124, 1996.
50. FAZAN, V. P.; LACHAT, J. J. Qualitative and quantitative morphology of the vagus nerve in experimental Chagas disease in rats: a light microscopy study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57, p. 672-677, 1997.
51. MACHADO, C. R.; ALVES, J. B.; MACHADO, A. B. Adrenergic and noradrenaline content of the rat submandibular gland during the experimental *Trypanosoma cruzi* infections. *Journal of Neural Transmission*, 59, p. 289-297, 1984.
52. MACHADO, C. R.; CALIARI, M. V.; DE LANA, M.; TAFURI, W. L. Heart autonomic innervation during the acute phase of experimental American trypanosomiasis in the dog. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59, p. 492-496, 1998.
53. ALVES, J. B.; MACHADO, A. B. Changes in acetylcholinesterase-positive nerves of the submandibular salivary gland during experimental infection with a protozoan, *Trypanosoma cruzi*, in rats. *Archives Oral Biology*, 29, p. 647-651, 1984.
54. CABEZA-MECKERT, P. M.; LAGUENS, R. Modelos experimentales. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Doyma, p. 129-140, 1980.
55. ARAUJO-JORGE, T. C. Características do *Mus domesticus domesticus* (camundongo) como modelo para a infecção por *Trypanosoma cruzi*. *Doença de Chagas*. Manual para experimentação animal. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 134-148.



56. TRISCHMANN, T. M.; BLOOM, B. R. Genetics of murine resistance to *Trypanosoma cruzi*. *Infection and Immunity*, 35, p. 546-551, 1982.
57. WRIGHTSMAN, R.; KRASSNER, S.; WATSON, J. Genetic control of responses to *Trypanosoma cruzi* in mice: multiple genes influencing parasitemia and survival. *Infection and Immunity*, 36, p. 637-645, 1982.
58. ANDERSSON, J.; ORN, A.; SUNNEMARK, D. Chronic murine Chagas disease: the impact of host and parasite genotypes. *Immunology Letters*, 86, p. 207-212, 2003.
59. MARINHO, C. R.; BUCCI, D. Z.; DAGLI, M. L.; BASTOS, K. R.; GRISOTTO, M. G.; SARDINHA, L. R.; BAPTISTA, C. R.; GONÇALVES, C. P.; LIMA, M. R.; ALVAREZ, J. M. Pathology affects different organs in two mouse strains chronically infected by a *Trypanosoma cruzi* clone: a model for genetic studies of Chagas disease. *Infection and Immunity*, 72, p. 2350-2357, 2004.
60. ABEL, L. C.; IWAI, L. K.; VIVIANI, W.; BILATE, A. M.; FAE, K. C.; FERREIRA, R. C.; GOLDBERG, A. C.; JULIANO, L.; JULIANO, M. A.; IANNI, B.; MADY, C.; GRUBER, A.; HAMMER, J.; SINIGAGLIA, F.; KALIL, J.; CUNHA-NETO, E. T cell epitope characterization in tandemly repetitive *Trypanosoma cruzi* B13 protein. *Microbes and Infection*, 7, p. 1184-95, 2005.
61. WAGHABI, M. C.; COUTINHO, C. M.; SOEIRO, M. N.; PEREIRA, M. C.; FEIGE, J. ; KERAMIDAS, M.; COSSON, A.; MINOPRIO, P.; VAN LEUVEN, F.; ARAUJO-JORGE, T. C. Increased *Trypanosoma cruzi* invasion and heart fibrosis associated with high transforming growth factor beta levels in mice deficient in alpha (2)-macroglobulin. *Infection and Immunity*, 70, p. 5115-5123, 2002.
62. MONTEON, V. M.; FURUZAWA-CARBALLEDA, J.; ALEJANDRE-AGUILAR, R.; ARANDA-FRAUSTRO, A.; ROSALES-ENCINA, J. L.; REYES, P. A. American trypanosomiasis: in situ and generalized features of parasitism and inflammation kinetics in a murine model. *Experimental Parasitology*, 83, p. 267-274, 1996.
63. ROSSI, M. A.; BESTETTI, R. B. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology*, 86, p. 1-7, 1995.
64. LEAVEY, J. K.; TARLETON, R. L. Cutting edge: dysfunctional CD8+ T cells reside in nonlymphoid tissues during chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of Immunology*, 170, p. 2264-2268, 2003.
65. FUENMAYOR, C.; HIGUCHI, M. L.; CARRASCO, H.; PARADA, H.; GUTIERREZ, P.; AIELLO, V.; PALOMINO, S. Acute Chagas disease: immunohistochemical characteristics of T. cell infiltrate and its relationship with *T. cruzi* parasitic antigens. *Acta Cardiologica*, 60, p. 33-37, 2005.
66. DOSREIS, G. A.; FREIRE-DE-LIMA, C. G.; NUNES, M. P.; LOPES, M. F. The importance of aberrant T-cell responses in Chagas disease. *Trends in Parasitology*, 21, p. 237-243, 2005.

67. ROSSI, M. A.; SILVA, J. S. Permeability alteration of the sarcolemmal membrane, particularly at the site of macrophage contact, in experimental chronic *Trypanosoma cruzi* myocarditis in mice. *International Journal Experimental Pathology*, 71, p. 545-555, 1990.
68. ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G.; CORREA, R.; SADIGURSKY, M.; FERRANS, V. J. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *American Journal Pathology*, 144, p. 1403-1411, 1994.
69. TAFURI, W. L.; MARIA, T. A.; LOPES, E. R. Lesões do plexo mientérico do esôfago, do jejuno e do colo de chagásicos crônicos. Estudo ao microscópio eletrônico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 13, p. 76-91, 1971.
70. TAFURI, W. L.; LIMA PEREIRA, F.; BOGLIOLO, G.; RASO, P. Lesões do sistema nervoso autônomo e do tecido muscular estriado esquelético na fase crônica da *Trypanosomíase cruzi* experimental. Estudos ao microscópico óptico e eletrônico. *Revista Goiana de Medicina*, 25, p. 61-67, 1979.
71. TAFURI, W. L.; RASO, P. Lesões do sistema nervosa autônomo simpático do camundongo na fase aguda da *Tripanosomíase cruzi* experimental. Estudo ao microscópio óptico e eletrônico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 21, p. 176-188, 1979.
72. KOEBERLE, F. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. *Revista Goiana de Medicina*, 9, p. 79-116, 1963.
73. DE SOUZA, M. M.; ANDRADE, S. G.; BARBOSA, A. A Jr.; MACEDO SANTOS, R. T.; ALVES, V. A.; ANDRADE, Z. A. *Trypanosoma cruzi* strains and autonomic nervous system pathology in experimental Chagas disease. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 91, p. 217-224, 1996.
74. GAUNT, M. W.; YEO, M.; FRAME, I. A.; STOTHARD, J. R.; CARRASCO, H. J.; TAYLOR, M. C.; MENA, S. S.; VEAZEY, P.; MILES, G. A.; ACOSTA, N.; DE ARIAS, A. R.; MILES, M. A. Mechanism of genetic exchange in American trypanosomes. *Nature*, 421, p. 936-939, 2003.
75. ANDRADE, S. G. Influence of *Trypanosoma cruzi* strain on the pathogenesis of chronic cardiomyopathy in mice. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 85, p. 17-27, 1990.
76. ANDERSSON, J.; ENGLUND, P.; SUNNEMARK, D.; DAHLSTEDT, A.; WESTERBLAD, H.; NENNESMO, I.; ORN, A.; LUNDBERG, J. E. CBA/J mice infected with *Trypanosoma cruzi*: an experimental model for inflammatory myopathies. *Muscle and Nerve*, 27, p. 442-448, 2003.
77. TEIXEIRA, A. R.; CALIXTO, M. A.; TEIXEIRA, M. L. Chagas disease: carcinogenic activity of the antitrypanosomal nitroarenes in mice. *Mutation Research*, 305, p. 189-196, 1994.
78. CHAGAS, C. New human trypanosomiasis. Morphology and life cycle of *Schyzotrypanum cruzi*, the cause of a new human disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1, p. 159-218, 1909.

79. AGOSIN, M.; BADINEZ, O. Algunas de las características de la infección experimental en Conejos. *Boletín de Informacion Parasitologica Chilena*, 4, p. 6-7, 1949.
80. AMORIM, D. S. Chagas' heart disease: experimental models. *Heart Vessels Supp*, 1, p. 236-239, 1985.
81. TEIXEIRA, A. R. L.; TEIXEIRA, M. L.; SANTOS-BUCH, C. A. The immunology of experimental Chagas disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas disease in man. *American Journal of Pathology*, 80, p. 163-178, 1975.
82. TEIXEIRA, A. R. L.; FIGUEIREDO, F.; REZENDE FILHO, J.; MACEDO, V. Chagas disease: a clinical, parasitological, immunological and pathological study in rabbits. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 32, p. 258-272, 1983.
83. TEIXEIRA, A. R. L. Chagas disease in inbred III/J rabbits. *American Journal Pathology*, 124, p. 363-365, 1986.
84. FIGUEIREDO, F.; MARIN-NETO, J. A.; ROSSI, M. A. The evolution of experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in rabbits: further parasitological, morphological and functional studies. *International Journal Cardiology*, 10, p. 277-290, 1986.
85. MULLER, L. A.; ANASCO, N.; GONZALEZ CAPPA, S. M. *Trypanosoma cruzi*: isolate dependence in the induction of lytic antibodies in the mouse and rabbit. *Experimental Parasitology*, 61, p. 284-293, 1986.
86. RAMIREZ, L. E.; BRENER, Z. Evaluation of the rabbit as a model for Chagas disease. I. Parasitological studies. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 82, p. 531-536, 1987.
87. TAVARES, P.; SALDIVA, P. H.; CALDERIA, M. P.; CALHEIROS, D. F.; GOUVEIA, M. A.; SALDIVA, C. D. Changes of rabbit pulmonary elastic properties and bronchomotricity in experimentally induced chronic Chagas disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 28, p. 325-329, 1986.
88. SILVA, A. M.; RAMIREZ, L. E.; VARGAS, M.; CHAPADEIRO, E.; BRENER, Z. Evaluation of the rabbit as a model for Chagas disease. II. Histopathologic studies of the heart, digestive tract and skeletal muscle. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 91, p. 199-206, 1996.
89. OLIVEIRA, J. S. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *American Heart Journal*, 110:1092-1098, 1985.
90. 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.
91. TEIXEIRA, A. R.; CUNHA-NETO, E.; RIZZO, L. V.; SILVA, R. Trypanocidal nitroarene treatment of experimental *Trypanosoma cruzi* infection does not prevent progression of chronic-phase heart lesions in rabbits. *Journal Infectious Diseases*, 162, p. 1420, 1990a.

92. TEIXEIRA, A. R.; CORDOBA, J. C.; SOUTO MAIOR, I.; SOLORZANO, E. Chagas disease: lymphoma growth in rabbits treated with Benznidazole. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 43, p. 146-158, 1990a.
93. TEIXEIRA, A. R.; SILVA, R.; CUNHA NETO, E.; SANTANA, J. M.; RIZZO, L. V. Malignant, non-Hodgkin's lymphomas in *Trypanosoma cruzi*-infected rabbits treated with nitroarenes. *Journal of Comparative Pathology*, 103, p. 37-48, 1990b.
94. SNIDER, T. G.; YAEGER, R. G.; DELLUCKY, J. Myocarditis caused by *Trypanosoma cruzi* in a native Louisiana dog. *Journal American Veterinary Association*, 177, p. 247-249, 1980.
- FOX, J. C.; EWING, S. A.; BUCKNER, R. G.; WHITENACK, D.; MANLEY, J. H. *Trypanosoma cruzi* infection in a dog from Oklahoma. *Journal American Veterinary Association*, 189, p. 1583-1584, 1986.
95. BRADLEY, K. K.; BERGMAN, D. K.; WOODS, J. P.; CRUTCHER, J. M.; KIRCHHOFF, L. V. Prevalence of American trypanosomiasis (Chagas disease) among dogs in Oklahoma. *Journal American Veterinary Association*, 217, p. 1853-1857, 2000.
96. BEARD, C. B.; PYE, G.; STEURER, F. J.; RODRIGUEZ, R.; CAMPMAN, R.; PETERSON, A. T.; RAMSEY, J.; WIRTZ, R. A.; ROBINSON, L. E. Chagas disease in a domestic transmission cycle, southern Texas, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 9, p. 103-105, 2003.
97. MONTENEGRO, V. M.; JIMENEZ, M.; PINTO DIAS, J. C.; ZELEDON, R. Chagas disease in dogs from endemic areas of Costa Rica. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 97, p. 491-494, 2002.
98. ANDRADE, S. G.; PIMENTEL, A. R.; DE SOUZA, M. M.; ANDRADE, Z. A. Interstitial dendritic cells of the heart harbor *Trypanosoma cruzi* antigens in experimentally infected dogs: importance for the pathogenesis of chagasic myocarditis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63, p. 64-70, 2000.
99. ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G.; CORREA, R.; SADIGURSKY, M.; FERRANS, V. J. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *American Journal Pathology*, 144, p. 1403-1411, 1994.
100. 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.
101. BARR, S. C.; BROWN, C. C.; DENNIS, V. A.; KLEI, T. R. The lesions and prevalence of *Trypanosoma cruzi* in opossums and armadillos from southern Louisiana. *Journal Parasitology*, 77, p. 624-627, 1991.
102. ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G.; SADIGURSKI, M.; WENTHOLD, R. J. JR.; HILBERT, S. L.; FERRANS, V. J. The indeterminate phase of Chagas disease: ultrastructural cardiac changes in the canine model. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57, 328-336, 1997.

103. DE LANA, M.; CHIARI, E.; TAFURI, W. L. Experimental Chagas disease in dogs. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 87, p. 59-71, 1992.
104. LARANJA, F. S.; ANDRADE, Z. A. Chronic cardiac form of chagas disease in dogs. *Arquivo Brasileiro Cardiologia*, 35, p. 377-380, 1980.
105. MACHADO, C. R.; de OLIVEIRA, D. A.; MAGALHAES, M. J.; CARVALHO, E. M.; RAMALHO-PINTO, F. J. *Trypanosoma cruzi* infection in rats induced early lesion of the heart noradrenergic nerve terminals by a complement-independent mechanism. *Journal Neural Transmission*, 97, p. 149-159, 1994.
106. MACHADO, C. R.; CALIARI, M. V.; DE LANA, M.; TAFURI, W. L. Heart autonomic innervation during the acute phase of experimental American trypanosomiasis in the dog. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59, p. 492-496. 106, 1998.
107. MACHADO, E. M.; FERNANDES, A. J.; MURTA, S. V.; VITOR, R. W.; CAMILO, D. J Jr.; PINHEIRO, S. W.; LOPES, E. R.; ADAD, S. J.; PINTO DIAS, J. C. A study of experimental reinfection by *Trypanosoma cruzi* in dogs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, p. 958-965, 2001.
108. SOUSA, O. E.; DAWSON, G. A. Trypanosome infections in the marmoset (*Saguinus geoffroyi*) from the Panama Canal Zone. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 25, p. 407-409, 1976.
109. LISBOA, C. V.; MANGIA, R. H.; DE LIMA, N. R.; MARTINS, A.; DIETZ, J.; BAKER, A. J.; RAMON-MIRANDA, C. R.; FERREIRA, L. F.; FERNANDES, O.; JANSEN, A. M. Distinct patterns of *Trypanosoma cruzi* infection in *Leontopithecus rosalia* in distinct Atlantic coastal rainforest fragment in Rio de Janeiro, Brazil. *Parasitology*, 129, p. 703-711, 2004a.
110. LISBOA, C. V.; MANGIA, R. H.; RUBIÃO, E.; DE LIMA, N. R.; DAS CHAGAS XAVIER, S. C.; PICINATTI, A.; FERREIRA, L. F.; FERNANDES, O.; JANSEN, A. M. *Trypanosoma cruzi* in a captive primate unit, Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Tropica*, 90, p. 97-106, 2004b.
111. FALASCA, A.; GRANA, D.; BUCCOLO, J.; GILL, M.; MERLO, A.; ZOPPI, J.; MARESCO, E. Susceptibility of the *Cebus apella* monkey to different strains of *T. cruzi* after single or repeated inoculations. *Bulletin Pan American Health Organization*, 20, p. 117-137, 1986.
112. BONECINI-ALMEIDA, M da G.; GALVÃO-CASTRO, B.; PESSOA, M. H.; PIRMEZ, C.; LARANJA, F. Experimental Chagas disease in rhesus monkeys. I. Clinical, parasitological, hematological and anatomic-pathological studies in the acute and indeterminate phase of the disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85, p. 163-171, 1990.
113. ROSNER, I. M.; BELLASAI, J.; SCHININI, A.; ROVIRA, T.; DE ARIAS, A. R.; FERRO, E. A.; FERREIRA, E.; VELAZQUEZ, G.; MONZON, M. I.; MALDONADO, M. *Tropical Medicine Parasitology* 40, p. 24-31, 1989.
114. MARSDEN, P. D.; SEAH, S. K.; DRAPER, C. C.; PETTITT, L. E.; MILES, M. A.; VOLLER, A. Experimental *Trypanosoma cruzi* infections in rhesus

monkeys. II. The early chronic phase. *Trans Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 70, p. 247-251, 1976.

115. LIMA, J. A.; SZARFMAN, A.; LIMA, S. D.; ADAMS, R. J.; RUSSEL, R. J.; CHEEVER, A.; TRISCHMANN, T.; WEISS, J. L. Absence of left ventricular dysfunction during acute chagasic myocarditis I the *rhesus* monkey. *Circulation*, 73, p. 172-179, 1986.
116. CARVALHO, C. M.; ANDRADE, M. C.; XAVIER, S. S.; MANGIA, R. H.; BRITTO, C. C.; JANSEN, A. M.; FERNANDES, O.; LANNES-VIEIRA, J.; BONECINI-ALMEIDA, M. G. Chronic Chagas disease in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): evaluation of parasitemia, serology, electrocardiography, echocardiography, and radiology. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68, p. 683-691, 2003.
117. ARGANARAZ, E. R.; HUBBARD, G. B.; RAMOS, L. A.; FORD, A. L.; NITZ, N.; LELAND, M. M.; VANDEBERG, J. L.; TEIXEIRA, A. R. Blood-sucking lice may disseminate *Trypanosoma cruzi* infection in baboons. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 43, p. 271-276, 2001.
118. TEIXEIRA, A. R.; MONTEIRO, P. S.; REBELO, J. M.; ARGANARAZ, E. R.; VIEIRA, D.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; VEXENAT, C. A.; SILVA, A. R.; AULT, S. K.; COSTA, J. M. Emerging Chagas Disease: Trophic Network and Cycle of Transmission of *Trypanosoma cruzi* from Palm Trees in the Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, 7, p. 100-112, 2001.
119. KASA, T. J.; LATHROP, G. D.; DUPUY, H. J.; BONNEY, C. H.; TOFT, J. D. An endemic focus of *Trypanosoma cruzi* infection in a subhuman primate research colony. *Journal American Veterinary Medical Association*, 171, p. 850-854, 1977.
120. ZABALGOITIA, M.; VENTURA, J.; ANDERSON, L.; CAREY, K. D.; WILLIAMS, J. T.; VANDEBERG, J. Morphologic and functional characterization of chagasic heart disease in non-human primates. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68, p. 248-252, 2003b.
121. ZABALGOITIA, M.; VENTURA, J.; ANDERSON, L.; WILLIAMS, J. T.; CAREY, K. D.; VANDEBERG, J. L. Electrocardiographic findings in naturally acquired chagasic heart disease in nonhuman primates. *Journal of Electrocardiography*, 36, p. 155-160, 2003a.

Glossário

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

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

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

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

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

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

Angiotensina: Oligopeptídeo com efeito vasoconstritor.

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

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

Autóctone: Indígena nascido na própria terra em que vive.

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

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

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

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

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

Cardiovagal: Reflexo do coração dependente do nervo vago parassimpático.

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

Cisteíno-protease: Ver protease.

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

Criptobiida: Protozoário flagelado ancestral dos cinetoplastidas.

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

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

Disfagia: Dificuldade na deglutição.

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

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

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

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

Epicárdio: A lâmina que reveste o coração.

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

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

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

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



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

Extensor digitorum brevis: Músculo no dorso do pé.

Falossoma: Orgão genital.

Feixe de His: Pequeno feixe de fibras especializadas da musculatura cardíaca que se origina no 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 (-NH₂) no aminoácido prolina. Os demais aminoácidos apresentam na sua molécula um grupo amino e um grupo carboxila (-COOH).

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

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

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

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

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

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 hospedor.

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

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

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

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

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

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



**Outros lançamentos da Editora
Universidade de Brasília**

*Ação afirmativa e universidade: experiências
nacionais comparadas*

João Feres Júnior e Jonas Zoninsein
(Organizadores)

Reconsiderar a riqueza

Patrick Viveret

*Sociologia e realidade: pesquisa social no
século XXI*

Maria Stela Grossi Porto e Tom Dwyer
(Organizadores)

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

Wilson Rodrigues Ataíde Júnior

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

Alcides Costa Vaz (Editor)

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

Clodo Ferreira (Organizador)

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

Marco Antonio Moreira

Na Estação Central

Edwin Morgan

(Coleção Poetas do Mundo)

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

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

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

Cód. EDU 418099

ISBN 85-230-0858-6



9 788523 008581

Editora Universidade de Brasília

ISBN 85-85862-34-3



9 788585 862343

Finatec