

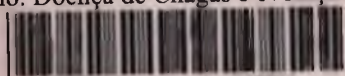
Doença de **CHAGAS** e evolução

Antonio Teixeira

N.Cham 616.937.3 T266d 2007

* Autor: Teixeira, Antonio R L(Raimundo)

Título: Doença de Chagas e evolução .



10069010

Ac. 199911

Ex.4 BCE

EDITORA

UnB

FINATEC

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



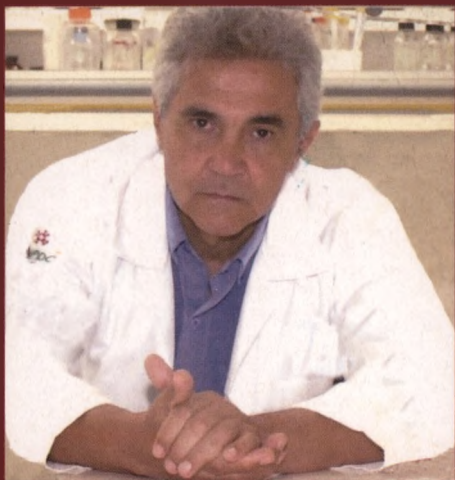


Foto : J. Freitas

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

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

Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



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	e-mail: finatec@finatec.org.br
e-mail: direcao@editora.unb.br	

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

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

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

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

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

CDU 61

IN MEMORIAM

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

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

Nota do autor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brasília
Novembro de 2006

Endereço dos colaboradores

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

Clever Gomes Cardoso

David Neves

Glória Restrepo-Cadavid

Izabela M. Dourado Bastos

Jaime M. Santana

Liana Lauria-Pires

Mariana Machado Hecht

Meire Lima

Nadjar Nitz

Teresa Cristina d'Assumpção

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

Christine A. Romana

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

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

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

Cleudson Nery de Castro

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Liléia Diotaiuti

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

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

Nancy R. Sturm

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

Silene de Paulino Lozzi

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Sumário

PREFÁCIO 15

Evando Mirra de Paula e Silva

CAPÍTULO 1

A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19

Nadjar Nitz

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 2

OS JOGOS EÔNICOS 29

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 3

O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51

Antonio Teixeira

Mariana M. Hecht

CAPÍTULO 4

REDES ENTRELAÇADAS 59

Nancy R. Sturm

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 5

DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65

Antonio Teixeira

Nancy R. Sturm

	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 10

Patogênese da doença de Chagas

UNIDADE MÍNIMA DE REJEIÇÃO: DENOMINADOR COMUM DA PATOLOGIA NA DOENÇA DE CHAGAS

Antonio Teixeira

Duas teorias procuram explicar a origem das lesões (patogênese) na doença de Chagas. A persistência do parasito no corpo do chagásico ao longo de várias décadas tem sugerido que a ação mecânica do parasito levando à ruptura das células parasitadas seria o principal fator de produção de lesões. Entretanto, tal pensamento não explica, por exemplo, por que os pacientes não morrem todos quando o parasitismo é intenso na fase aguda da infecção e, também, por que dois terços dos chagásicos crônicos sequer têm lesões com manifestações clínicas. A segunda teoria sugere que a lesão principal na doença de Chagas é a rejeição de células-alvo, parasitadas ou não, pelo sistema imune de defesa do corpo. Essa teoria auto-imune explicaria o longo período de incubação da infecção e o aparecimento de lesões em apenas um terço dos chagásicos na dependência da regulação genética das respostas imunes. Em favor dessa teoria existe a descrição da “unidade mínima de rejeição” de células não parasitadas nos tecidos e nos órgãos do chagásico, um denominador comum da doença nos hospedeiros vertebrados. Certamente, a persistência do parasito é fundamental para desencadear o fenômeno da auto-imunidade, mesmo porque jamais existiu doença de Chagas onde não havia o *T. cruzi*.

Introdução

A patologia comparada da doença de Chagas em hospedeiros mamíferos pertencentes a cinco ordens diferentes revelou aspectos comuns da patologia nas infecções pelo *T. cruzi*. A persistência do flagelado pode ser confirmada ou pela demonstração parasitológica direta ou, indiretamente, pelos métodos imunológicos e pelos marcadores moleculares das infecções crípticas em cada animal. Nos hospedeiros mamíferos infectados pelo *T. cruzi*, as lesões histopatológicas, entretanto, não se correlacionam com o parasitismo tecidual; nos reservatórios silvestres (Marsupialia, Rodentia e Primata)



as lesões parecem ser menos severas que aquelas observadas no homem e em alguns mamíferos domesticados. Em acentuado contraste, as infecções agudas pelo *T. cruzi* em humanos e em alguns animais de laboratório são usualmente assintomáticas, não percebidas, e dois terços dos indivíduos na população humana infectada não morrem de doença de Chagas. Além do mais, as lesões patológicas na fase aguda da infecção diferem daquelas da fase crônica. A fase aguda da infecção caracteriza-se pela abundância dos ninhos com as formas amastigotas do parasito nos tecidos. As infecções crônicas geralmente são crípticas, e a demonstração microscópica do parasito nos tecidos pode ser alcançada em apenas 10% aos 20% dos chagásicos. Um aspecto relevante da patologia da doença de Chagas pode ser talvez a falta de proximidade física entre os ninhos do parasito e as lesões inflamatórias destrutivas nos tecidos. Ademais, análise cuidadosa das lesões teciduais caracteriza o mais relevante denominador comum da patologia de Chagas (Figura 10.1), que é a destruição de célula não parasitada do hospedeiro infiltrada por linfócitos do sistema imune.

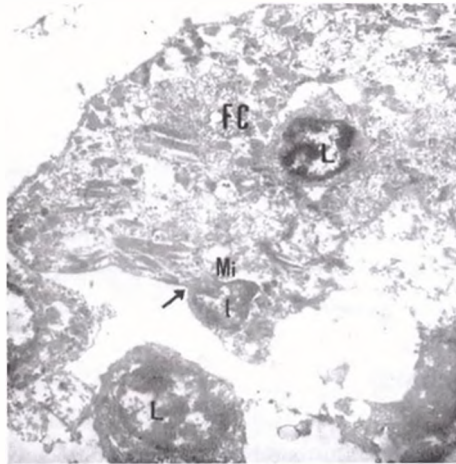


Figura 10.1 Microscopia eletrônica do coração de um paciente que morreu de doença de Chagas aguda. Note que os linfócitos (L) que invadem uma fibra cardíaca (FC) aderem aos microfilamentos do citoplasma (Mi) e produzem lise intracelular

Fonte: cortesia do professor doutor Washington Luiz Tafuri da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (aumento 7000X)

O achado patológico principal presente em cada paciente chagásico é, sem dúvida, o infiltrado de células inflamatórias mononucleares associado à lise das células-alvo. Essa unidade mínima de rejeição pode ser usada para definir a patologia de acordo com o tipo de tecido lesado. A esse respeito, a unidade mínima de rejeição do tecido-alvo é encontrada, principalmente, nos músculos e nos neurônios do sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático. As unidades mínimas de rejeição podem ser confluentes, refletindo a severidade das lesões em vários órgãos de cada paciente chagásico. Entretanto, as lesões no coração devem ser tomadas como unidade padrão por-

que se encontram associadas com 95,5% dos óbitos pela doença de Chagas. Portanto, uma “unidade mínima de rejeição” é definida aqui tipicamente como lesão destrutiva das células cardíacas não parasitadas por paliçadas de células mononucleares do sistema imune do hospedeiro (Figura 10.2). Mais adiante as análises focalizarão sobre a importância da unidade mínima de rejeição e da persistência do parasito no hospedeiro mamífero, no que concerne a conceituação e o entendimento da patogênese da doença de Chagas.

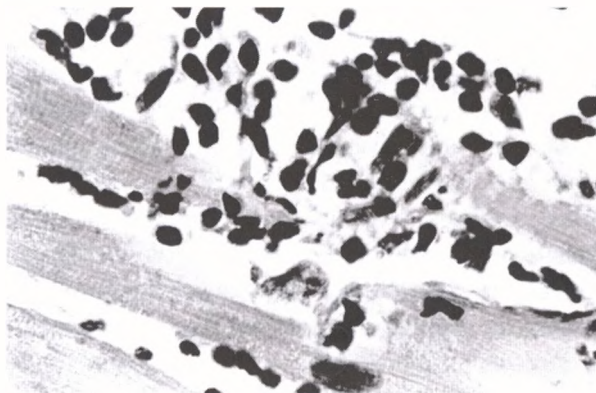


Figura 10.2 “Unidade mínima de rejeição” em paciente chagásico-crônico que faleceu com insuficiência cardíaca. Note o infiltrado de células mononucleares do sistema imune produzindo amputação de fibra cardíaca não parasitada. A associação dos linfócitos imunes ativados nos halos de lise nas fibras cardíacas mostra o efeito destruidor das células efetoras do sistema imune
Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

Hipóteses sobre a patogênese das lesões chagásicas

As questões sobre os mecanismos associados com as lesões teciduais no curso das infecções pelo *T. cruzi* têm sido assunto de debate desde muitas décadas. Por último, esse assunto tornou-se um contencioso à medida que não se traziam informação e dados inovadores resultantes da experimentação. Ainda que numerosos artigos de revisão tenham proposto uma plethora de hipóteses brilhantes,¹⁻⁹ a origem das lesões patológicas na doença de Chagas permaneceu assunto aberto à investigação. Diante desse beco sem saída, alguns aspectos essenciais da investigação científica, visando a desvendar a origem das lesões na doença de Chagas, serão apresentados.

Persistência do parasito

A primeira hipótese para explicar a patogênese da doença de Chagas surgiu diretamente da identificação do parasito nos tecidos na fase aguda da infecção.¹⁰ A des-

criação precisa da patologia da fase aguda gerou o conceito de que a doença de Chagas seria consequência direta da infecção microbiana. De acordo com essa teoria, a ruptura mecânica dos ninhos do parasito e a degradação dos tecidos afetados estimulariam a inflamação nas lesões da doença de Chagas. Entretanto, a dificuldade em estabelecer uma relação direta entre as infecções pelo *T. cruzi* e a ocorrência da doença de Chagas nas áreas endêmicas onde apenas um terço dos indivíduos infectados sucumbem à doença não pôde ser prontamente resolvida. Ao lado disso, em 80% dos pacientes que faleciam da doença se notava a ausência dos ninhos do parasito nas lesões patológicas ou fora delas.¹¹ Por último, aquela dificuldade técnica foi resolvida com testes imunológicos que permitem a identificação indireta de antígenos do parasito e com auxílio de marcadores genéticos de alta sensibilidade mostrando a persistência de kDNA do parasito nos tecidos dos pacientes chagásicos.⁴ Porém, sabe-se que somente a presença do nDNA é indicativa de uma infecção ativa pelo *T. cruzi*.^{12,13}

Nesse ínterim, perguntas-chave ficaram sem respostas: i) Por que as infecções agudas são usualmente imperceptíveis clinicamente e silenciam espontaneamente? ii) As lesões patológicas severas que levam ao óbito são vistas em todos os casos de infecções crônicas ou em apenas alguns pacientes com as infecções crípticas? iii) Por que os pacientes com as infecções chagásicas crípticas têm altas taxas de mortalidade? Respostas parciais para essas questões foram, então, procuradas em estudos longitudinais.

Entre 190 chagásicos soropositivos, 134 pacientes tinham parasitemias negativas e 56 chagásicos tinham parasitemias detectadas pelo xenodiagnóstico. Observou-se que a doença progressiva no coração dos chagásicos se instalou, respectivamente, em 30% dos pacientes com parasitemia persistente e em 28,8% dos pacientes com resultados negativos dos xenodiagnósticos.¹⁴ Esses dados mostram que a severidade das lesões cardíacas não pôde ser associada com a persistência da parasitemia nos pacientes chagásicos crônicos.

Teoria neurogênica unificada

Uma hipótese neurogênica que tentava explicar a patogênese da doença de Chagas entrou em voga há muitas décadas.¹⁵ A modificação dessa hipótese foi recentemente apresentada visando a unificar duas teorias que tentam explicar as lesões crônicas da doença de Chagas do coração.¹⁶ Pesquisadores venezuelanos^{16,17} acreditam que o dano causado ao sistema nervoso parassimpático e a permanente ativação do sistema nervoso simpático e de outros circuitos neuro-hormonais poderiam explicar as lesões da doença de Chagas. Particularmente, essa hipótese^{16,18} tem base nos dados que mostram que pacientes crônicos com persistência da parasitemia, porém sem lesão do miocárdio, não têm lesão do sistema nervoso parassimpático do coração ou ativação neuro-hormonal.¹⁹ Anormalidades do sistema nervoso autônomo e reação auto-imune perpetuariam o ciclo vicioso de cardiotoxicidade das catecolaminas, da miocitólise e da insuficiência cardíaca. Entretanto, a hipótese neurogênica unificada não explica a origem da patogênese da doença de Chagas.



Auto-imunidade

Nas últimas três décadas, a auto-imunidade tem sido considerada um mecanismo patogênico importante na gênese da doença de Chagas e tem recebido grande atenção e apoio experimental.^{9,20} O achado patológico chave da destruição da célula-alvo não parasitada pelas células efectoras mononucleares do infiltrado inflamatório na doença de Chagas foi levado consistentemente em consideração, visando à emulação das condições experimentais *in vivo* e *in vitro*. Diante da constatação de uma rejeição acelerada de células cardíacas alogênicas pelos linfócitos imunes de coelhos cronicamente infectados com *T. cruzi*, foi iniciada a base da teoria auto-imune.²¹ Os dados experimentais mostraram que células embrionárias de coração de coelhos eram rapidamente destruídas pelos linfócitos imunes em uma hora, enquanto os linfócitos de coelhos controle, não infectados, não as destruíam. Essa observação provocou a enunciação da hipótese auto-imune.²² Mecanismos de auto-imunidade como fator de desencadeamento das lesões da doença de Chagas têm sido descritos e debatidos, estimulando discussões constantes sobre o papel dos antígenos do *T. cruzi*, epítopos de reação cruzada e mimetismo molecular.³ Elementos de informação e dados esclarecedores sobre a discussão do assunto são encontrados em extensos trabalhos de revisão da literatura.^{8,23} Nesse ínterim, os papéis desempenhados pela persistência do parasito e pela auto-imunidade podem ser considerados essenciais na patogênese da doença de Chagas.

Para esclarecer o papel da auto-imunidade, deve-se considerar o binômio causa e efeito. De acordo com os postulados de Kock, um agente infeccioso deve ser consistentemente isolado de um hospedeiro infectado em vários estágios da doença. O micróbio isolado do hospedeiro doente deve crescer em meio de cultura ou em cobaia de laboratório, de onde o micróbio pode ser recuperado. Em seguida, após inoculação em um hospedeiro susceptível, o micróbio recuperado deve ser capaz de transmitir a doença para indivíduo sadio, mostrando os mesmos aspectos vistos quando ele foi isolado pela primeira vez. Finalmente, o micróbio deve ser re-isolado do animal doente, verificando-se tratar do mesmo microorganismo da cultura pura. Os postulados de Kock não podem ser preenchidos na grande maioria das patologias na ausência de um agente infeccioso demonstrável. Na doença de Chagas, entretanto, a contaminação potencial das células imunes com o *T. cruzi* vivo impede o preenchimento dos postulados de Kock. A esse respeito, para determinar o papel da auto-imunidade na doença de Chagas, há necessidade de reprodução das lesões pela transferência passiva das células efectoras do sistema imune.

Observando o desenvolvimento da doença de Chagas progressiva no coração de coelhos infectados e tratados com nitroderivado anti-*T. cruzi*,^{24,25} a seguinte questão tornou-se inevitável: O que estaria sustentando as lesões destrutivas nas células do coração dos coelhos tratados? Foi demonstrado que uma alta taxa de transferência genética ocorre do parasito para o hospedeiro e que a mutação resultante poderia explicar a persistência das lesões verdadeiramente auto-imunes na doença de Chagas.²⁶ Então, hipotetizou-se que a auto-imunidade na doença de Chagas poderia ser desencadeada pelas alterações fenotípicas induzidas pelo DNA do parasito retido no genoma do hospedeiro.

Abstract

There are two theories seeking to explain the origin (pathogenesis) of Chagas disease lesions. Demonstration of parasite persistence in Chagas patient's body for life has suggested the parasite direct mechanical action would rupture parasitized host cells and, thus be the main factor producing lesions. This parasite-persistence theory does not explain, for example, why Chagas patients do not die in the acute phase of *T. cruzi* infections when the parasite burden is usually high in mammal hosts. Also, this theory does not explain why two thirds of all chronic Chagas patients show absence of clinic manifestations due to lesions in target organs in the body. The second theory suggests that the main lesion in Chagas disease is the rejection of parasite-free target cells by the host's immune system reactions. This auto-immune theory appears to explain a life-long silent infection with sudden upsurge of lesions in one third of chagasics, possibly depending on genetic regulation of specific immune responses. In favor of the auto-immune theory is the "minimal rejection unit" of parasite-free target cells, which is a common denominator of pathology in Chagas disease affecting vertebrate animal hosts of five different orders. Certainly, parasite persistence is fundamental for triggering auto-immune, self-destructive reactions. However, there has never been Chagas disease without *T. cruzi* infections.

Notas bibliográficas

1. LEVIN, M. J. In chronic Chagas heart disease, don't forget the parasite. *Parasitology Today*, 12, p. 415-416, 1996.
2. KALIL, Cunha-Neto, E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitology Today* 12, p. 396-399, 1996.
3. KIERSZENBAUM, F. Chagas disease and the autoimmunity hypothesis. *Clinical Microbiology Reviews*, 12, p. 2210-2223, 1999.
4. TARLETON, R. L.; ZHANG, L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitology Today*, 15, p. 94-99, 1999.
5. TARLETON, R. L. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *International Journal of Parasitology*, 31, p. 550-554, 2001.
6. LEON, J. S.; ENGMAN, D. M. Autoimmunity in Chagas heart disease. *International Journal of Parasitology*, 31, p. 554-560, 2001.
7. ENGMAN, D. M.; LEON, J. S. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Tropica*, 81, p. 123-132, 2002.
8. LEON, J. S.; ENGMAN, D. M. The significance of autoimmunity in the Pathogenesis of Chagas heart disease. *Frontiers in Bioscience*, 8, p. 315-322, 2003.
9. GIRONES, N.; FRESNO, M. Etiology of Chagas disease myocarditis: autoimmunity, parasite persistence, or both? *Trends in Parasitology*, 19, p. 19-22, 2003.
10. VIANNA, G. O. On pathologic anatomy in Chagas disease. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 3, p. 276-294, 1911.

11. TORRES, C. M. Sobre a anatomia patologica da doenca de Chagas. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*, 36, p. 391-404, 1941.
12. BRAGA, M. S.; LAURIA-PIRES, L.; ARGANARAZ, E. R.; NASCIMEN-TO, R. J.; TEIXEIRA, A. Persistent infections in chronic Chagas disease pa-tients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 42, p. 157-161, 2000.
13. 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.
14. CASTRO, C.; PRATA, A.; MACEDO, V. The influence of the parasitemia on the evolution of the chronic Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38, p. 1-6, 2005.
15. DÁVILA, D. F.; DONIS, J. H.; TORRES, A.; FERRER, J. A. A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Cha-gas heart disease. *International Journal of Cardiology*, 96, p. 191-195, 2004.
16. BESTETTI, R. B.; COUTINHO-NETTO, J.; STAIBANO, L.; PINTO, L. Z.; MUCCILLO, G.; OLIVEIRA, J. S. Peripheral and coronary sinus cate-cholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas disease. *Cardiology*, 86, p. 202-206, 1995.
17. DAVILA, D. F.; INGLESSIS, G.; MAZZEI DE DAVILA, C. A. Chagas heart disease and the autonomic nervous system. *International Journal of Cardio-logy*, 30, p. 66123-127, 1998.
18. DAVILA, D. F.; ROSSELL, O.; DE BELLABARBA, G. A. Pathogenesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *International Journal of Parasitology*, 32, p. 107-109, 2002.
19. DAVILA, D. F.; NUNEZ, T. J.; ODREMAN, R.; DAVILA, C. A. Mecha-nisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pa-thophysiology and therapeutic implications. *International Journal of Cardiology*, 101, p. 343-346, 2005.
20. BENOIST, C.; MATHIS, D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nature Immunology*, 2, p. 797-801, 2001.
21. SANTOS-BUCH, C. A.; TEIXEIRA, A. R. L. The Immunology of Experimen-tal Chagas Disease: III. Rejection of allogeneic heart cells in vitro. *Journal of Experimental Medicine*, 140, p. 38-53, 1974.
22. TEIXEIRA, A. R. L. Autoimmune mechanisms in Chagas disease. In: Ame-rican Trypanosomiasis Research. *Pan American Health Organization. Scientific Bulletin*, 318, p. 98-108, 1975.
23. TARLETON, R. L. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends in Parasi-tology*, 19, p. 447-51, 2003.
24. TEIXEIRA, A. R. L.; CORDOBA, J. C.; SOUTO-MAYOR, I.; SOLÓR-ZANO, E. Chagas disease: Lymphoma growth in rabbits treated with ben-

- znidazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 43, p. 146-158, 1990.
25. 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, 1990c.
 26. 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.

Glossário

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

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

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

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

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

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

Angiotensina: Oligopeptídeo com efeito vasoconstritor.

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

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

Autóctone: Indígena nascido na própria terra em que vive.

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

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

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

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

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

Cardiovagal: Reflexo do coração dependente do nervo vago parassimpático.

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

Cisteíno-protease: Ver protease.

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

Criptobiida: Protozoário flagelado ancestral dos cinetoplastidas.

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

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

Disfagia: Dificuldade na deglutição.

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

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

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

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

Epicárdio: A lâmina que reveste o coração.

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

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

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

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



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

Extensor digitorum brevis: Músculo no dorso do pé.

Falossoma: Orgão genital.

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

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

Hipocinesia: Movimento diminuído ou lento da musculatura do corpo.

Hipoestesia sensorial: Diminuição dos reflexos de sensibilidade.

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

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular.

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

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

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

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

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

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

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

Metaloprotease: Ver protease.

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



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

Miocitólise: Lise da célula muscular rejeitada pelo sistema imune.

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

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

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

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

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

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

QRS: Uma onda típica no registro eletrocardiográfico.

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

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

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

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

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

Singênico: Refere-se a indivíduos geneticamente idênticos.

Sintopia: Convivência no mesmo nicho ecológico.

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

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

SN parassimpático: Sistema nervoso antagonista do SN simpático.

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

Soleus: Músculo formador da panturrilha juntamente com o gastrocnêmio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**Outros lançamentos da Editora
Universidade de Brasília**

*Ação afirmativa e universidade: experiências
nacionais comparadas*

João Feres Júnior e Jonas Zoninsein
(Organizadores)

Reconsiderar a riqueza

Patrick Viveret

*Sociologia e realidade: pesquisa social no
século XXI*

Maria Stela Grossi Porto e Tom Dwyer
(Organizadores)

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

Wilson Rodrigues Ataíde Júnior

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

Alcides Costa Vaz (Editor)

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

Clodo Ferreira (Organizador)

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

Marco Antonio Moreira

Na Estação Central

Edwin Morgan

(Coleção Poetas do Mundo)

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

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

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

Cód. EDU 418099

ISBN 85-230-0858-6



9 788523 008581

Editora Universidade de Brasília

ISBN 85-85862-34-3



9 788585 862343

Finattec