

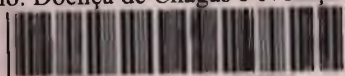
Doença de **CHAGAS** e evolução

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 EMPENHAMENTO
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



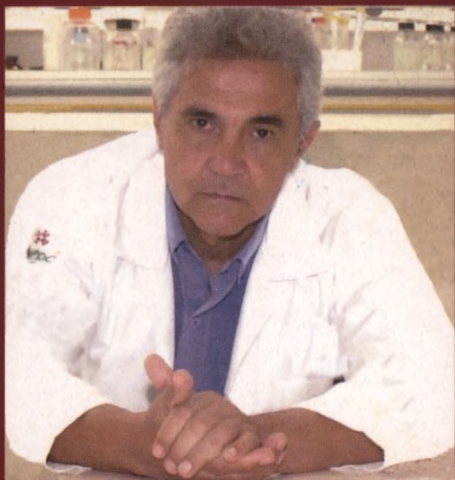


Foto : J. Freitas

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

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

Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



DIRETOR . Henryk Siewierski

DIRETOR-EXECUTIVO . Alexandre Lima

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

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

Paulo César Coelho Abrantes . Ricardo Silveira Bernardes . Suzete Venturelli

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS – FINATEC

CONSELHO SUPERIOR

Presidente: Prof. Antonio Manoel Dias Henriques

Conselheiros:

Prof. André Pacheco de Assis

Prof. João Manoel Dias Pimenta

Prof. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira

Prof. José Maurício Santos Torres da Motta

Prof. Augusto César Bittencourt Pires

Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira

Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves

Prof. Milton Luiz Siqueira

Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo

Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo

CONSELHO FISCAL

Presidente: Prof. Nelson Martin

Conselheiros:

Prof. José Imana Encinas – Titular

Prof. Roberto Francisco Bobenrieth Miserda – Titular

Prof. Flamínio Levy Neto – 1º Suplente

Prof. Edson Paulo da Silva – 2º Suplente

Prof. Zulmira Guerrero M. Lacava – 3º Suplente

DIRETORIA EXECUTIVA

Prof. Sadek Crisóstomo Absi Alfaro – Diretor Presidente

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz – Diretor Secretário

Prof. Francisco Ricardo da Cunha – Diretor Financeiro



Antonio Teixeira

Doença de Chagas e evolução



Brasília, 2007

EDITORA

UnB

FINATEC 

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

Equipe editorial

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

Copyright © 2007 by Antonio Teixeira

Impresso no Brasil

Direitos exclusivos para esta edição:

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

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

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

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

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

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

CDU 61

IN MEMORIAM

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

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

Nota do autor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brasília
Novembro de 2006

Endereço dos colaboradores

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

Clever Gomes Cardoso

David Neves

Glória Restrepo-Cadavid

Izabela M. Dourado Bastos

Jaime M. Santana

Liana Lauria-Pires

Mariana Machado Hecht

Meire Lima

Nadjar Nitz

Teresa Cristina d'Assumpção

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

Christine A. Romana

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

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

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

Cleudson Nery de Castro

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Liléia Diotaiuti

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

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

Nancy R. Sturm

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

Silene de Paulino Lozzi

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Sumário

PREFÁCIO 15

Evando Mirra de Paula e Silva

CAPÍTULO 1

A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19

Nadjar Nitz

Ana Carolina Bussacos

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 2

OS JOGOS EÔNICOS 29

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 3

O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51

Antonio Teixeira

Mariana M. Hecht

CAPÍTULO 4

REDES ENTRELAÇADAS 59

Nancy R. Sturm

Antonio Teixeira

CAPÍTULO 5

DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65

Antonio Teixeira

Nancy R. Sturm

	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 14

Tratamento

*Liana Lauria-Pires
Cleudson Nery de Castro*

*Quando você não sabe o que fazer, não faça.*¹

Thomas Hobbes, *Leviatã*.

Presentemente, o tratamento da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* tem sido considerado insatisfatório. A erradicação da infecção e a interrupção da evolução da doença crônica não foram alcançadas pelo tratamento em vários estudos clínicos e experimentais. Para que fosse unânime sua indicação, o tratamento deveria ser destituído de efeitos colaterais indesejáveis e, ainda que não produzisse a cura (eliminação) da infecção, pelo menos deveria deter a evolução da doença. Entretanto, o tratamento com nitroderivado antitripanossoma não mostrou claramente sua vantagem quando analisada a partir do exame de custo e efetividade, pois milhões de pessoas tiveram infecção aguda sem apresentar doença clínica. Não obstante, o tratamento é claramente indicado em várias situações em que a vida do paciente corre risco. A controvérsia sobre a eficácia do tratamento da infecção pelo *T. cruzi* com as drogas disponíveis nas farmácias mostra que esse é um dos aspectos da investigação sobre a doença de Chagas que merece incentivo à pesquisa. A sugestão de que a patogênese da doença se associa à introdução de mutações do kDNA do parasito no genoma do hospedeiro define a necessidade de uma ou mais drogas verdadeiramente efetiva(s) no tratamento da infecção. A persistência da infecção ao longo da vida pode representar uma fonte de kDNA que introduz mutações cumulativas. O efeito dessas mutações sobre a evolução da doença poderia ser evitado com a eliminação da infecção. Talvez esse seja um aspecto da pesquisa científica com possibilidade de gerar reais benefícios para 18 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, um terço das quais iria apresentar manifestações clínicas da doença de Chagas.

Como e quando tratar

A fase inicial da infecção pelo *T. cruzi* usualmente não é percebida. A infecção aguda geralmente acomete crianças e, em uma série estudada, se verificou que 75% dos casos tinham menos de 15 anos de idade.¹⁻⁵ Os casos sintomáticos da infecção aguda são raros. A fase aguda geralmente é assintomática, talvez em mais de 95% dos casos. Em assintomáticos e sintomáticos, essa fase caracteriza-se pela presença de muitas formas do parasito no sangue, permitindo sua detecção pelo exame microscópico direto. Numa série de 250 pacientes chagásicos crônicos, foram identificados apenas dois casos que tiveram a fase aguda sintomática, os quais também tinham a lesão na porta de entrada do parasito na pele (chagoma de inoculação). Nessa série, a relação de casos sintomáticos *versus* assintomáticos foi de 1: 125 (Tinoco; Lauria-Pires; Teixeira, observações não publicadas). Considerando que menos de 5% dos pacientes agudos sintomáticos graves falecem da doença de Chagas aguda,⁵ foi possível estimar que a mortalidade na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* deve ficar entre 1: 2500 e 1: 5000 casos. A morte na fase aguda da doença é explicada pela miocardite e/ou meningoencefalite, complicadas ou não com broncopneumonia. Talvez esse índice baixo de mortalidade explique o encontro na literatura brasileira de tão poucos relatos da patologia na fase aguda da doença no homem.⁶

Os casos agudos sintomáticos ou assintomáticos evoluem para a fase crônica da infecção.⁷ Cerca de dois terços dos 18 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* não têm manifestação de doença clinicamente detectável. Esses indivíduos são colocados na classificação de forma indeterminada da infecção crônica. O terço restante dos chagásicos desenvolve manifestação clínica da doença de Chagas.⁸ A doença acomete o coração em 94,5% dos casos classificados como portadores da forma crônica cardíaca da doença. A insuficiência cardíaca leva 58% ao óbito, e as arritmias associam-se com morte repentina em 37,5% desses chagásicos. Os demais 4,5% dos casos desenvolvem a patologia no esôfago (megaesôfago) ou no cólon (megacólon).⁸ Os chagásicos com manifestações no coração ou no tubo digestivo têm acometimento do sistema nervoso simpático e parassimpático. As lesões do parassimpático relacionam-se com a fisiopatologia dos megas.^{9 12}

Seria desperdício de tempo reprisar a antiga discussão sobre a importância do parasito no determinismo da patologia na doença de Chagas, mesmo porque a doença humana não existiria se a interrupção total da transmissão do parasito fosse atingível.² O que parece de interesse germânico é analisar quando e como devemos tratar o indivíduo portador da infecção pelo *T. cruzi* e, particularmente, como tratar o paciente portador das manifestações clínicas da doença de Chagas. Afinal, a questão ética de relevância na saúde pública diz respeito ao que devemos fazer para aliviar o sofrimento do chagásico, assegurando-lhe melhor qualidade de vida e prognóstico. E isso requer começar a análise da questão pela apresentação das drogas disponíveis para o tratamento das infecções pelo *T. cruzi*. Muitas revisões sobre o assunto, incluindo aquelas que narram os aspectos históricos dos tratamentos homeopáticos, fitoterápicos e alo-páticos (específicos e aleatórios), são encontradas na literatura. Aqui não vamos repetir o que está muito bem descrito por tantos autores.¹³⁻¹⁷

Nitroderivados usados para o tratamento da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*

O nifurtimox [4-(5-nitro-furilidenoamino-) tetrahydro-4-4-1, 4-tiazina-1-1-dióxido], e o benzonidazol [N-(benzil-2-nitro-imidazolacetamida)] são as drogas antitripanossoma usadas para tratar as infecções pelo *T. cruzi* (Figuras 14.1 e 14.2). Citotoxicidade severa tem sido descrita em animais tratados com nitroderivados, e, nas últimas décadas, esses compostos têm mostrado graus significativos de mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade e propriedades esterilizantes.^{18,26} Efeitos citotóxicos e genotóxicos imputados aos nitroderivados estão relacionados com a estrutura química da droga, a formação de radicais eletrofilicos, após redução enzimática do grupo nitro, e ligação dos radicais instáveis a macromoléculas de proteínas e DNA. Os radicais que se formam são nitro-anion, hidrogênio nascente, $\frac{1}{2} O_2$ e peróxido de hidrogênio.²⁷⁻³⁴ A toxicidade da droga manifesta-se no parasito e em qualquer célula do hospedeiro mamífero.^{26,28}

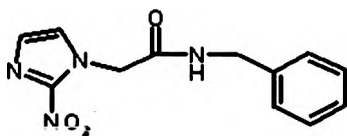


Figura 14.1 Benzonidazol [N-(benzil-2-nitro-imidazolacetamida)] tem nome comercial – Rochagan

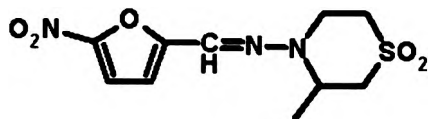


Figura 14.2 Nifurtimox [4-(5-nitro-furilidenoamino-) tetrahydro-4-4-1, 4-tiazina-1-1-dióxido] tem nome comercial – Lampit. A droga foi retirada do mercado

A questão da toxicidade dos nitroderivados pode ser resumida a partir de informação abundante na literatura científica. Os compostos aromáticos e heteroaromáticos que possuem o grupo nitro são considerados poluidores do meio ambiente pela comprovada mutagenicidade e cancerogenicidade.^{18,30-35} Alguns desses compostos têm sido usados como defensivos agrícolas e outros têm sido amplamente usados como fármacos.^{21,35} As propriedades mutagênicas e cancerígenas são liberadas pela ação de nitrorredutases e transesterificases durante a metabolização da droga. As ações metabólicas modificam a estrutura química desses compostos, ativando-os, sendo a potência carcinogênica dos 2-nitroimidazólicos mais forte que a dos 5-nitrofuranos. Isso se explica porque o 2-nitro é mais susceptível à redução pela enzima microsomal. Em adição, a redução do grupo nitro associa-se com alteração do número de elétrons nos últimos orbitais, aumentando seu potencial mutagênico; os radicais instáveis produzem adutos que modificam a fase das fitas do DNA. Os nitroarenos agem também por

meio das hidroxilaminas esterificadas. Por último, deve ser lembrado que os compostos nitroderivados são potentes supressores das respostas imunes protetoras do organismo.³⁶⁻³⁸

Efeito do tratamento da infecção aguda e recente pelo *T. cruzi*

O efeito do tratamento obtido por muitos pesquisadores de diferentes regiões do continente sul-americano, variou de 17,5% para 20% ou para 76% e 80%.³⁹⁻⁴² Nessas séries, entretanto, muitos pesquisadores são cautelosos e não creditam o sucesso da quimioterapia com nitroderivados à cura parasitológica das infecções pelo *T. cruzi*. A cautela tem sido entendida como falta de dados confiáveis, que só poderiam ser gerados por métodos moleculares altamente sensíveis,⁴³ ou, ainda, porque os resultados dos exames parasitológicos foram mostrados em apenas duas das nove séries estudadas.² Tampouco o sucesso do tratamento pode ser garantido pela soroconversão (negativação do exame imunológico previamente positivo) em cinco das nove séries estudadas. Contrastando, em três dessas séries de casos, os exames sorológicos sugestivos de infecções pelo *T. cruzi* permaneceram positivos em 88,7%,⁴⁰ 82,5%,³⁸ e 80% dos pacientes tratados na fase aguda, respectivamente, entre 4 e 24 anos pós-administração do nitroderivado. Todos esses dados devem ser apreciados nos trabalhos que mostram soroconversão espontânea,^{2, 43, 44} respectivamente em 5,5% e 4,5% dos pacientes que tomaram placebo.^{41, 42} Essa informação sugere que a cautela dos pesquisadores é justificada diante da instabilidade dos resultados dos exames sorológicos em diferentes laboratórios. Esse conjunto de observações precisa ser considerado *vis-à-vis* daquelas que admitem sucesso no tratamento de pacientes chagásicos.^{39-42, 47} Diante desses resultados controversos, o possível sucesso no tratamento da infecção pelo *T. cruzi* precisa ser analisado com mais cautela, porque a progressão das lesões cardíacas nos pacientes tratados foi observada em três diferentes ocasiões.⁴⁴⁻⁴⁶ Em duas dessas séries os eletrocardiogramas nos pacientes com as infecções agudas que foram tratadas com o nitroderivado ou com o placebo não tiveram diferenças estatisticamente significantes entre três e quatro anos pós-quimioterapia.^{44, 48-50} Em outra série, quarenta pacientes mostravam alterações no eletrocardiograma 24 anos após o tratamento com o nitroderivado.^{45, 46} Por último, em duas séries de pacientes agudamente infectados pelo *T. cruzi*, biópsias do coração mostraram miocardite,^{48, 49} sugerindo que o tratamento não preveniu as lesões severas no coração.

O tratamento da infecção crônica

Um painel de 13 especialistas^{51, 52} de vários estados do Brasil examinou a questão do tratamento das infecções chagásicas crônicas e sugeriu o tratamento para os casos crônicos recentes (< 10 anos). Na prática, os especialistas consideraram que crianças com os testes sorológicos positivos deviam ser tratadas com base num estudo que

mostrava “cura” três anos pós-quimioterapia.⁵² Entretanto, o exame cuidadoso desse estudo mostrou que a “cura” se referia à redução dos títulos dos anticorpos específicos em 55,8% das crianças tratadas. Todavia, sabe-se que a redução dos títulos de anticorpos não significa cura. Por exemplo, em outra série verificou-se⁴³ que teria ocorrido 17,2% de “cura” se fosse considerada a diminuição dos títulos dos anticorpos contra o *T. cruzi*. Entretanto, esses autores^{44, 45} consideram que aqueles títulos relativamente baixos foram prova de exame positivo indicando a presença da infecção. Então, optando por esse critério, nessa série^{44, 45} os exames sorológicos positivos alcançaram 94,7% dos pacientes tratados, e, portanto, o resultado do tratamento não foi significativamente diferente daquele do grupo que tomou o placebo. O exame da literatura também mostra outro estudo⁵³ no qual o percentual de sucesso com o tratamento das infecções crônicas que parecia ter atingido 76% pós-tratamento baixou para 8% após um período entre 6 e 18 anos de observação clínica e laboratorial dos pacientes. Esse aspecto do tratamento está de acordo com os resultados de outros autores.⁵⁴ Numa série, detectaram-se 11,4% de xenos positivos e 100% de exames sorológicos positivos em 53 pacientes com doença de Chagas crônica tratados com o nitroderivado.⁵⁵ Várias outras séries de pacientes chagásicos crônicos tratados com o nitroderivado revelaram resultados não conclusivos. Por último, verificou-se que a mortalidade não foi significativamente diferente nos grupos de pacientes chagásicos tratados e não tratados seis anos após a quimioterapia. O fato de haver tantos estudos inconclusos remete para a ineficácia do tratamento.⁵⁵

Moderação

A fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* é usualmente silenciosa, mas a infecção crônica persistente representa enorme potencial para morbidade e mortalidade por causa das lesões no coração, no esôfago e no cólon.⁸ Então, devem-se levar em conta os enormes contingentes de chagásicos crônicos que sobreviveram à fase aguda da infecção sem necessidade de tratamento com droga antitripanossoma. Isso sugere que apenas os chagásicos sintomáticos agudos com manifestações clínicas severas precisam ser tratados com o nitroderivado quando forem identificados. Nessa categoria de candidatos ao benefício potencial do tratamento com droga antitripanossoma, incluem-se também os pacientes imunossuprimidos, os transplantados e em outras condições sujeitas a avaliação médica, caso a caso. Portanto, recomenda-se cautela antes da prescrição do tratamento dos casos silenciosos ou crônicos recentes porque a droga tem potencial para produzir efeitos tóxicos e não está assegurado que o tratamento previne as lesões que aparecem, décadas mais tarde, em um terço dos chagásicos. Em vista dos dados discutidos aqui, achamos que a ênfase deve ser dada ao manejo das formas da doença que podem ser beneficiadas pelas diversas modalidades de tratamento sintomático. Ademais, a quimioterapia, que é necessária, depende de novas drogas anti-*T. cruzi*, destituídas de efeitos indesejáveis. Portanto, uma quimioterapia efetiva para a infecção é altamente importante. A redução da parasitemia nos reservatórios pode di-

minuir o potencial de contaminação e transmissão intradomiciliar pelo inseto vetor. É fundamental continuar a pesquisa em busca de novas drogas porque a doença crônica impõe um ônus pesado sobre a população humana.

No limite da bioética

Uma grande dificuldade reside na obtenção da adesão total do paciente à prescrição médica. Essa dificuldade parece estar relacionada com a reconhecida toxicidade da droga,² dificultando sua ingestão ao longo de sessenta dias. Vários efeitos colaterais indesejáveis² têm sido registrados nos prontuários dos chagásicos sob o tratamento com o composto nitroderivado: cefaléia, anorexia, desconforto gástrico, dermatite e neuropatia periférica. Ocasionalmente também podem ser relatados distúrbios visuais e mentais, convulsões e perda de peso e da libido. Em condições experimentais, apatia, ataxia, tetraplegia espástica, hiperreflexia, distúrbios do equilíbrio e andar assimétrico foram registrados em cães chagásicos da raça *Mongrel* com alterações do eletroencefalograma submetidos ao tratamento com o nitroderivado.^{56,57} Muitas dessas alterações são características de encefalopatia multifocal. A histopatologia mostrou vários tipos de lesões que afetam as meninges, o córtex cerebral, as substâncias branca e cinzenta do encéfalo, o tronco cerebral, o cerebelo e a medula espinhal.⁵⁷

Outra dificuldade encontra-se na impossibilidade de registrar a ingestão da droga ao longo dos sessenta dias indicados na prescrição (de 5 a 15 mg/kg/3 vezes ao dia). Numa série de chagásicos crônicos,² 45% dos pacientes completaram o tratamento por sessenta dias, 31% ingeriram a droga por trinta dias e 24% tomaram o medicamento por apenas vinte dias. Ainda que haja a possibilidade de que os pacientes jovens tenham mais tolerância à droga, nem todos os pacientes tomam-na exatamente como prescrito. Desafortunadamente, a alta toxicidade dos nitroderivados usados no tratamento da doença de Chagas foi determinante para a baixa adesão ao tratamento em muitos dos estudos publicados.

A busca do consenso sobre o manejo da doença de Chagas

No sentido de encontrar um consenso sobre o manejo das formas clínicas da doença de Chagas, no ano de 2005 a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, Brasil, promoveu uma reunião em Brasília com 59 especialistas-pesquisadores na área. Todavia, teve-se o cuidado de lembrar que no campo da ciência não está garantido que qualquer coletivo assegure a única forma certa de pensar.¹ Não obstante, os resultados dessa reunião representam uma posição aproximada da média do pensamento dos participantes. As indicações referentes ao diagnóstico e ao manejo de cada uma das formas clínicas da doença de Chagas foram definidas e explicitadas.⁴⁸ Resumidamente, o documento final da reunião sugere que a utilidade do tratamento vai “depender de circunstâncias como: fase da doença, idade do pa-

ciente e condições associadas”. Em vista disso, o grupo de estudo recomendou que os casos agudos da infecção devem ser tratados o mais rápido possível após confirmação diagnóstica; e os casos de infecção congênita devem ser tratados como fase aguda da doença.⁵⁸ O tratamento foi indicado em caso de chagásico receptor ou doador de transplante e também em pacientes imunossuprimidos, sujeitos à reativação da infecção. Os casos de infecção acidental também devem ser tratados como casos agudos.

Na fase crônica recente da infecção (na prática, em crianças) também foi considerado válido o raciocínio quanto à recomendação do tratamento na fase aguda. No que concerne aos adultos, considerou-se que o tratamento só deve ser indicado em caso de infecção crônica recente. Os casos de infecção crônica indeterminada requerem avaliação em caráter particular (por exemplo, risco imposto por infecções associadas e/ou imunossupressão), podendo-se considerar o tratamento específico para esses casos. Para a fase crônica de longa duração, achou-se que não há evidência de benefícios oriundos do tratamento com o nitroderivado antitripanossoma. De maior importância, verificou-se que não há perspectiva de indicação de tratamento em larga escala para a fase crônica da infecção.⁴⁸

O tratamento sintomático da doença de Chagas

A Reunião de Brasília (2005) sumaria a experiência dos especialistas-pesquisadores no manejo das formas crônicas da doença de Chagas. Esse aspecto tem grande interesse prático porque encaminhou as modalidades do tratamento sintomático necessárias para cada caso. Na ocasião, foram feitas as indicações do manejo e da conduta clínica de pacientes com a cardiopatia chagásica e com as formas digestivas da doença. As medidas gerais para o tratamento sintomático, clínico ou cirúrgico foram listadas no relatório da Reunião do Consenso, podendo ser prontamente consultadas na referência original.⁵⁴ Em resumo, as formas crônicas da doença de Chagas podem receber tratamento sintomático visando a assegurar qualidade de vida, na perspectiva de prolongar a sobrevivência do chagásico.

A seguir, o elenco de recomendações que emergiram do grupo de especialistas:

1. Em vista de benignidade da forma indeterminada da infecção, não se justifica a prática comum de solicitação de exames sorológicos para doença de Chagas na avaliação pré-admissional e nos exames periódicos realizados por instituições e/ou empresas públicas e privadas. Quanto aos demais exames complementares, estes serão solicitados segundo as especificidades da atividade laboral que o indivíduo requer.
2. Os portadores da forma indeterminada deverão ser atendidos, preferencialmente, nos serviços de Atenção Primária, recomendando-se a realização de consulta médica e eletrocardiograma de repouso uma vez por ano, a não ser que se suspeite de evolução da doença. Nesse caso, esses indivíduos poderão ser encaminhados

para serviços de referência na busca de uma assistência adequada. Em caráter individual, pode-se considerar o tratamento específico para o portador da forma indeterminada.

3. O portador da forma indeterminada, uma vez confirmada sua condição, deverá ser informado e devidamente esclarecido, ressaltando-se a benignidade de seu quadro clínico, recebendo orientação para a não-doação de sangue e órgãos.
4. Os profissionais da área de saúde devem evitar qualquer prática que possa estigmatizar o portador; os serviços de saúde devem oferecer espaço e recursos para esclarecimento e orientação da população quanto ao caráter benigno dessa forma. Recomenda-se sempre que possível a abordagem feita a partir de equipe multiprofissional.
5. Criar um sistema para avaliar a qualidade e padronizar *kits* e reagentes necessários para o diagnóstico laboratorial da doença de Chagas disponíveis no mercado nacional.
6. Realizar treinamento continuado de microscopistas do programa de diagnóstico de malária para a pesquisa de filarídeos e tripanossomas.
7. Recomenda-se um estudo multicêntrico para a validação da PCR como metodologia confirmatória, utilizando o mesmo protocolo experimental em distintos laboratórios, como se apontou em recente reunião de trabalho da OMS.
8. Definição de laboratórios regionais de referência onde deverão ser implementadas as técnicas de imunofluorescência e ELISA para pesquisa de IgM.
9. Viabilizar controles positivos IgM para os laboratórios de referência onde exames sorológicos de maior complexidade estejam sendo implementados.
10. Realizar reuniões, futuras revisão e/ou elaboração dos manuais de laboratório com aproveitamento de manual do Ministério da Saúde, manual técnico do Centro de Treinamento dos LACENS e manual do Telelab.
11. Incluir a sorologia para doença de Chagas no atendimento pré-natal após a devida análise e planejamento por parte do Ministério da Saúde.
12. Disponibilizar os seguintes medicamentos para todos os níveis de atenção à saúde:
 - a) diuréticos: hidroclorotiazida, furosemida;
 - b) antagonistas da aldosterona: espironolactona;
 - c) digitálicos: digoxina;
 - d) inibidores da ECA: captopril ou enalapril;
 - e) antagonistas do receptor da angiotensina II: losartan ou valsartan;
 - f) betabloqueadores: carvedilol;
 - g) antiarrítmicos: amiodarona;
 - h) anticoagulantes: warfarina sódica;
 - i) antiagregante plaquetário: ácido acetil salicílico;
 - j) nitratos: dinitrato de isossorbida;
 - l) vasodilatador arterial: hidralazina.
13. Disponibilizar as seguintes opções terapêuticas para o nível terciário de atenção segundo abordagem intervencionista:

- a) estudo eletrofisiológico e ablação de arritmias;
 - b) marcapasso;
 - c) desfibrilador implantável;
 - d) resincronizador;
 - e) transplante cardíaco.
14. Possibilitar a formação de um sistema de atendimento hierarquizado, com serviço de referência e contra-referência entre os serviços básicos e Centros de Referência e integração destes com a previdência social.
 15. Possibilitar que a equipe de saúde dos serviços básicos receba treinamento e educação continuada no manejo do paciente com cardiopatia chagásica crônica;
 16. Prover os serviços primários com eletrocardiograma e medicamentos para o tratamento dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica.
 17. Credenciar, fortalecer e integrar os Centros de Referência em Atendimento ao Paciente com doença de Chagas.
 18. Prover os Centros de Referência em nível secundário com recursos humanos e infra-estrutura para realização de eletrocardiograma, ergometria, ecodopplercardiograma e eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter).
 19. Prover os Centros de Referência em nível terciário com recursos humanos e infra-estrutura para realização de todos os exames anteriores acrescidos de: Serviços de Hemodinâmica e de Eletrofisiologia, com possibilidade de implante e avaliação funcional de marcapasso.
 20. Estruturar Centros para Transplante Cardíaco.
 21. Prover recursos para a realização de pesquisas multicêntricas e educação continuada que resultem na melhoria do atendimento ao paciente com cardiopatia chagásica crônica.
 22. Disponibilizar medicação na apresentação em suspensão para uso pediátrico.
 23. Avaliar a inserção do diagnóstico de doença de Chagas congênita na Portaria GM/MS nº 822/2001 que delega sob o Serviço de Referência da Triagem Neonatal.
 24. Capacitar profissionais de saúde para atenção adequada da doença de Chagas congênita.
 25. Implantar em todas as Unidades Federativas pelo menos um Serviço de Referência para doença de Chagas, integrando os diversos níveis de gestão, em parceria com instituições de pesquisa e universidades.
 26. Nos casos de mães positivas desejarem pesquisar a infecção nos outros filhos, estas devem ser encaminhadas para avaliação e acompanhamento nas Unidades Básicas de Saúde.
 27. Incentivar pesquisas, especialmente estudos multicêntricos, e técnicas de diagnósticos mais precoces para doença de Chagas congênita.
 28. Promover reuniões periódicas para reavaliação e atualização deste consenso.
 29. Perspectivas para novos estudos:
 - a) avaliação de resposta terapêutica em relação às cepas diferentes de *T. cruzi* nas diversas regiões geográficas;

- b) desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da doença de Chagas;
- c) realização de estudos controlados visando à profilaxia primária em transplantes e co-infecções.

Abstract

Presently, the available treatment for *Trypanosoma cruzi* infections has been considered unsatisfactory. Neither an eradication of the infection nor the interruption of progressive chronic Chagas disease can be achieved by the therapeutic regime available, as shown in various experimental and clinical series of studies.² A lack of consensus towards treatment is probably explained by severe side effects and drug toxicity, aside from repeatedly reproducible demonstrations that elimination of the chronic infection and cure are unattainable. Physicians have used anti-trypanosomal drugs with parsimony because their employment does not eradicate *T. cruzi* infections in 83.5% of acute cases. A limited success has been credited to nitroderivatives used in the treatment of acute Chagas disease and, therefore caution is required before the utilization of these drugs. Moreover, the findings strongly suggest that nitroderivative drug treatment does not prevent the onset of severe heart lesions.

Notas bibliográficas

1. HOBBS, T. *Leviatã* (1651): Matéria, forma e poder de um Estado eclesiástico civil. São Paulo: Editora Martin Claret, 2004.
2. LAURIA PIRES, L.; NITZ, N.; VEXENAT, A. C.; ARGANARAZ, E. R.; D'SOUZA-AULT, M.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. L. The treatment of Chagas disease patients with nitroderivative is unsatisfactory. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 43, p. 175-181, 2001.
3. 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.
4. CHAGAS, C. Tripanosomíase americana. Forma aguda da moléstia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 8, p. 37-45, 1916.
5. DIAS, J. C. P. *Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil: estudo clínico e epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982*. Capítulo 1. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1982.
6. TEIXEIRA, A. R.; TEIXEIRA, G.; MACEDO, V.; PRATA, A. Acquired cell-mediated immunodepression in acute Chagas disease. *Journal of Clinical Investigation*, 62, p. 1132-11341, 1978.

7. TEIXEIRA, A. R.; RIPOLL, C. M.; SANTOS-BUCH, C. A. Autoimmunity in Chagas disease. *Microorganisms and autoimmune diseases*. FRIEDMAN, H.; ROSE, N. R.; BENDINELLI, M. (Eds.). New York: Plenum Press, 1996. p. 233-250.
8. PRATA, A. Chagas disease. *Infectious Diseases Clinics North America*, 8, p. 61-76, 1994.
9. MENEGHELLI, U. G.; DE GODOY, R. A.; MACEDO, J. F.; DE OLIVEIRA, R. B.; TRONCON, L. E.; DANTAS, R. O. Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas disease. *Arquivos Gastroenterologia*, 19, p. 127-132, 1982.
10. CASTRO, C.; MACEDO, V.; REZENDE, J. M.; PRATA, A. Longitudinal radiologic study of the esophagus, in an endemic area of Chagas disease, in a period of 13 years. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27, p. 227-233, 1994.
11. MATHIAS, C. J. Autonomic disorders and their recognition. *New England Journal of Medicine*, 336, p. 721-724, 1997.
12. GALLIGAN, J. J.; LEPARD, K. J.; SCHNEIDER, D. A.; ZHOU, X. Multiple mechanisms of fast excitatory synaptic transmission in the enteric nervous system. *Journal of Autonomic Nervous System*, 81, p. 97-103, 2000.
13. DANTAS, A. P.; OLIVIERI, B. P.; GOMES, F. H.; DE CASTRO, S. L. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *Journal of Ethnopharmacology*, 103, p. 187-93, 2006.
14. SANTA-RITA, R. M.; LIRA, R.; BARBOSA, H. S.; URBINA, J. A.; DE CASTRO, S. L. Anti-proliferative synergy of lysophospholipid analogues and ketoconazole against *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae): cellular and ultrastructural analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, p. 780-784, 2005.
15. OLIVEIRA, D. A.; PEREIRA, D. G.; FERNANDES, A. M.; DE CASTRO, S. L.; SOUZA BRITO, A. R.; DE SOUZA, A. O.; DURAN, N. Trypanocidal activity of 2-propen-1-amine derivatives on trypomastigotes culture and in animal model. *Parasitology Research*, 95, p. 161-166, 2005.
16. URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, 19, p. 495-501, 2003.
17. ANDRÉ, V.; BOISSANT, C.; GAUDUCHON, J. Y.; LE TALAER, J. C.; LANCELOT, B. et al. Mutagenicity of nitro- and amino-substituted carbazoles in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 299, p. 63-73, 1993.
18. CASTRO, S. L. The challenge of Chagas disease chemotherapy: An update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 53, p. 83-89, 1993.
19. BOCCHI, E. A.; HIGUCHI, M. L.; VIEIRA, M. L.; STOLF, N.; BELLOTI, G. et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas heart disease. *J. Heart Lung Transplant*, 17, p. 399-405, 1998.
20. DEBNATH, A. K.; LOPEZ DE COMPADRE, A. R.; DEBNATH, A. J.; SCHUSTERMAN, C.; HANSCH, C. Structure-activity relationship of

- mutagenic aromatic and heteroaromatic nitro compounds. Correlation with molecular orbital energies and hydrophobicity. *Journal of Medical Chemistry*, 34, p. 786-797, 1991.
21. DJURIC, Z.; POTTER, D. W.; CULP, S. J.; LUONGO, D. A.; BELAND, F. A. Formation of DNA adducts and oxidative DNA damage in rats treated with 1,6-dinitropyrene. *Cancer Letters*, 71, p. 51-56, 1993.
 22. INOUE, M.; KAMIYA, H.; FUJIKAWA, K.; OOTSUYAMA, Y.; MURATA-KAMIYA, N. et al. Induction of chromosomal gene mutations in *Escherichia coli* by direct incorporation of oxidatively damaged nucleotides. New evaluation method for mutagenesis by damaged DNA precursors in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 273, p. 11069-11074, 1998.
 23. TOKIWA, H.; ONISHI, Y. Mutagenicity and carcinogenicity of nitrofurans and their sources in the environment. *CRC Critical. review Toxicology*, 17, p. 23-60, 1986.
 24. TURTELTAUB, K. W.; FRANTZ, C. E.; CREEK, M. R.; VOGEL, J. S.; SHEN, N, et al. DNA adducts in model systems and humans. *Journal of Cell Biochemistry*, 17F, p. 138-148, 1993.
 25. WOLFF, T.; BOGAN, R.; WANDERS, H.; WEGENKE, M. Biomonitoring of human exposure to carcinogenic nitroaromatic compounds: a pilot study on DNA adducts formation by 1,6-dinitropyrene in rats. *IARC Scientific Publication*, 124, p. 195-199, 1993.
 26. GORLA, N. B.; LEDESMA, O. S.; BARBIERI, G.; LARRIPA, I. B. Thirteen-fold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox. *Mutation Research*, 224, p. 263-267, 1989.
 27. GORLA, N. B.; LEDESMA, O. S.; BARBIERI, G.; LARRIPA, I. B. Assessment of cytogenetic damage in chagasic children treated with benznidazole. *Mutation Research*, 206, p. 212-220, 1988.
 28. DOCAMPO, R.; MORENO, S. N. J. Free radicals metabolites in the mode of act: of chemotherapeutic agents and phagocytic cells on *Trypanosoma cruzi*. *Review Infectious Diseases*, 6, p. 233-238, 1984.
 29. FERREIRA, R. C. C.; FERREIRA, L. C. S. Mutagenicity of nifurtimox and benznidazole in the salmonella-microsome assay. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 19, p. 19-25, 1986.
 30. KNOX, R. J.; KNIGHT, R. C.; EDWARDS, D. I. Interaction of nitroimidazole drugs with DNA in vitro: Structure-activity relationship. *British Journal of Cancer*, 44, p. 741-745, 1981.
 31. TEIXEIRA, A. R. L.; CALIXTO, M. A.; TEIXEIRA, M. L. Chagas disease: carcinogenic activity of the antitrypanosomal nitroarenes in mice. *Mutation Research*, 305, p. 189-196, 1994.
 32. TEIXEIRA, A. R. L.; CORDOBA, J. C.; SOUTO-MAYOR, I.; SOLORZANO, E. Chagas disease: lymphoma growth in rabbits treated with benznidazole. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 43, p. 146-158, 1990.
 33. DIAZ DE TORANZO, E. G.; CASTRO, J. A.; FRANKE DE CAZZULO, B. M.; CAZZULO J. J. Interaction of benznidazole reactive metabolites with

- nuclear and kinetoplastic DNA, proteins and lipids from *Trypanosoma cruzi*. *Experientia*, 144, p. 880-881, 1988.
34. TEIXEIRA, A. R. L.; SILVA, R.; CUNHA-NETO, E.; SANTANA, J. M.; RIZZO, L. V. Malignant, non-Hodgking's lymphomas in *Trypanosoma cruzi*-infected rabbits treated with nitroarenes. *Journal of Comparative Pathology*, 103, p. 37-48, 1990.
 35. WATANABE, T.; HANASAKI, Y.; HIRAYAMA, T.; FUKUI, S. Mutagenicity of nitro- and amino-substituted phenazines in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 225, p. 75-82, 1989.
 36. SERA, N. K.; FUKUHARA, K.; MYIATA, N.; HORIKAWA, K.; TOKIWA. Mutagenicity of nitro-azobenzene [α]pyrene and its related compounds. *Mutation Research*, 280, p. 81-85, 1982.
 37. FU, P. P.; JUNG, H.; VON TUNGELN, L. S.; HEFFICH, R. H. Mutagenicity of mononitrodihydrobenzo[α]pyrenes. *Mutation Research*, 245, p. 277-285, 1990.
 38. ONISHI, T.; OHASHI, Y.; NOZU, K.; INOKI, S (1983). Mutagenicity of antitrypanosomal drug RO7-1051 in *Escherichia coli*. *Japanese Journal of Genetics*, 58, p. 505-509, 1983.
 39. CANÇADO, J. R. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benzonidazol. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETTO (Eds.). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
 40. CANÇADO, J. R.; SALGADO, A. A.; BATISTA, S. M.; CHIARI, C. A. Specific treatment of human Chagas disease. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE DOENÇA CHAGAS. *Anais...* Rio de Janeiro, 1979. p. 2-5.
 41. CATALIOTI, F.; ACQUATELLA, H. Comparacion de la mortalidade durante seguimiento por 5 años en sujetos com enfermedad de Chagas cronica com y sin tratamiento de Benzonidazol. *Revista Patologia Tropical*, 27, p. 25-27, 1998.
 42. CERISOLA, J. A.; BARCLAY, E. L.; LUGONES, H.; LEDESMAN, O. Results of anti *Trypanosoma cruzi* activity of Ro-7-1051 in man. *Chemotherapy*, 6, p. 79-85, 1975.
 43. BRAGA, M. S.; LAURIA-PIRES, L.; ARGANARAZ, E. R.; NASCIMENTO, R. J. TEIXEIRA, A. R. L.; Persistent infections in chronic Chagas disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 42, p. 157-161, 2000.
 44. SOZA-ESTANI, S.; SEGURA, E. L.; RUIZ, A. M.; VELAZQUES, E.; PORCEL, B. M et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 59, p. 526-529, 1998.
 45. SILVEIRA, C. A. N. *Avaliação a longo prazo do tratamento específico da doença de Chagas*. Tese de Doutorado, Universidade de Brasília, 2000. 122 p.
 46. SILVEIRA, C. A. N.; MACEDO, V.; PRATA, A. *Avaliação a longo prazo do tratamento específico na evolução clínica da forma indeterminada da doença de Chagas*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33 (Supl II), p. 36-38, 2000.

47. ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, F.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; LUQUETTI, A. et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 348, p. 1407-1413, 1996.
48. IANNI, B. M.; ARTEAGA, E.; MADY, C.; BARRETO, A. C. P.; LUZ et al. Uso do benzonidazol em chagásicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 61 (Supl. II), p. 130-132, 1993.
49. INGLESSIS, I.; CARRASCO, H. A.; ANEZ, N.; FUENMAYOR, C.; PARADA, H. et al. Clinical, parasitological and histopathological follow-up studies of acute Chagas patients treated with benznidazole. *Archivos Internacionais de Cardiologia, Mexico*, 68, p. 405-410, 1998.
50. PARADA, H.; CARRASCO, H. A.; AÑEZ, N.; FUENMAYOR, C.; INGLESSIS, I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *International Journal of Cardiology*, 60, p. 49-54, 1997.
51. FRAGATA, Filho A. A.; BOIANAIN, E.; SILVA, M. A.; CORREIA, E. B.; BORGES-FILHO R. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da doença de Chagas com benzonidazol. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 65 (Supl. I), p. 71, 1995.
52. FRAGATA FILHO, A. A.; LUQUETTI, A. O.; PRATA, A.; RASSI, A.; GONTIJO, E. D. et al. Etiological treatment for Chagas Disease. *Parasitology Today*, 13, p. 127-128, 1997.
53. ANEZ, N.; CARRASCO, H.; PARADA, H.; CRISANTE, G.; ROJAS, A. et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60, p. 726-732, 1999.
54. FERREIRA, H. O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24, p. 209-211, 1990.
55. COURA, J. R.; ABREU, L. L.; PERCY, H.; WILLCOX, F.; PETANA, W. Estudo comparativo controlado com emprego de benzonidazol, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I – Avaliação preliminar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 139, p.144-151, 1997.
56. FLORES-VIEIRA, C. L.; ANTUNES BARREIRA, A. Experimental benznidazole encephalopathy. I – Clinical-neurological alterations. *Journal of Neurological Sciences*, 150, p. 3-11, 1997.
57. FLORES-VIEIRA, C. L.; CHIMELLI, L.; FRANCA FERNANDES, R. M.; ANTUNES BARREIRA, A. Experimental benznidazole encephalopathy. II- Electroencephalographic and morphological alterations. *Journal of Neurological Sciences*, 150, p. 13-25, 1997.
58. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38 (Supl. III), p. 3-29, 2005.

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 hospedeiro.

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

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

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

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

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

Este livro foi composto em Adobe Caslon Pro 10,5/13,5
no formato 170 x 240 mm e impresso no sistema off-set sobre
papel AP 75 g/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