

---

Ciências Biológicas

---

**Isabele Fattori Moretti**

**Atualidades sobre a Doença de Chagas, com  
ênfase nas possíveis causas da cardiomiopatia  
crônica**

Isabele Fattori Moretti

Atualidades sobre a Doença de Chagas, com ênfase nas possíveis causas da cardiomiopatia crônica

Orientador: Prof. Dr. Hércules Menezes

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Câmpus de Rio Claro, para obtenção do Título de bacharel e licenciado em Ciências Biológicas

Rio Claro  
2012

574.23 Moretti, Isabele Fattori  
M844a Atualidades sobre a doença de Chagas, com ênfase nas  
possíveis causas da cardiomiopatia crônica / Isabele Fattori  
Moretti. - Rio Claro : [s.n.], 2012  
23 f. : il., figs.

Trabalho de conclusão de curso (licenciatura e  
bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual  
Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro  
Orientador: Hércules Menezes

1. Parasitologia. 2. Autoimunidade. 3. T. cruzi. 4.  
Tripanossomíase. I. Título.

## Agradecimentos

Talvez eu não saiba quem foram os que me ajudaram. E uma folha de papel é pouca para homenageá-los. Mas minhas palavras são escassas. É com meu olhar que me expresso, assim como Saramago descreveu este sentido: a janela da minha alma. Aqueles que me ajudaram verão meus olhos lacrimejarem, abrirem profundamente, e desviarem para baixo. Tentam mostrar que dentro da minha mente estão meus sinceros agradecimentos.

Consigo citar alguns, pois sei quem são: à minha família (inclusive minha querida irmã Juliene) pelo amor e proteção. Ao meu orientador, pela paciência e atenção. E aos meus amigos por me transformarem a cada momento. Principalmente, às meninas que moraram comigo, Vandinha e Aline, e ao Brioco (que não era morador, mas em tempos passados, nos levava refrigerante quando pedíamos) e à minha segunda casa em Rio Claro que foi o Bar do Moe, com pessoas fantásticas, dentre moradores e agregados e muitos outros que me ajudaram em projetos acadêmicos que permitiram que eu pudesse viver ótimos cinco anos. E aos meus fiéis amigos que nunca me abandonaram e contam comigo a mais de dez anos, Alessandra e Caio. Por último ao cachorro mais fascinante que já conheci, ao Jorge.

Apresento com receio minha música, meu jazz, que não chega perto do de Coltrane, por sua inocência e discrição.

“I like too many things and get all confused and hung-up running from one falling star to another till i drop. This is the night, what it does to you. I had nothing to offer anybody except my own confusion.”

Jack Kerouac, “On the Road

## Resumo

A Organização Mundial de Saúde estima que existem cerca de 10 milhões de infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, 30% dos infectados cronicamente desenvolvem alterações cardíacas, e 10% digestivas e neurológicas. O *T. cruzi* é um protozoário cinetoplástida flagelado agente etiológico da tripanossomíase americana, popularmente conhecida como a Doença de Chagas, uma antroponose conhecida na América Latina. Pelo menos 40 espécies de triatomíneos – conhecido por barbeiros – carregam o protozoário. O gênero *Triatoma* representa o principal vetor da Doença de Chagas e são adaptados a climas secos de ambientes rurais da América do Sul e Central. Outras formas de infecção podem ocorrer por transfusão de sangue, transplantes, via oral, e transmissão vertical. Há duas fases que caracterizam a infecção pelo *T. cruzi*: a fase aguda, apresentando um período de incubação de uma semana a um mês, que geralmente é assintomática. Já a fase crônica é mais polêmica e divide a opinião dos pesquisadores, mas basicamente mostra-se como uma cardiomiopatia chagásica, ou uma dilatação no trato digestivo e ainda pode causar lesões no sistema nervoso parassimpático e simpático. Entre essas duas fases ocorre um período indeterminado em que não há nenhuma manifestação clínica da doença. Existem teorias que explicam a patogenicidade das lesões da doença: uma postula que as lesões características da Chagas são referentes à ruptura das células parasitadas e subsequente inflamação. Outra é a teoria da autoimunidade, em que o próprio sistema imune do indivíduo rejeita as células livres de parasitas causando as lesões características da doença. Há evidências substanciais que comprovem a participação das respostas imunes nas lesões miocárdicas, mas como o parasito consegue desencadear estas respostas imunes, ainda não está esclarecido. Efetua-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados disponibilizados no Portal Periódicos (CAPES). Apresenta-se uma revisão sobre progressos recentes ocorridos na compreensão da biologia da Doença de Chagas, considerando a possibilidade da resposta autoimune como umas das principais causas da cardiomiopatia crônica. Muitos trabalhos, apesar de apontarem a autoimunidade como a possível causa da patogenicidade da doença, compreendem as evidências da possível presença do parasito.

**Palavras-chaves:** Autoimunidade; Cardiomiopatia Crônica; Doença de Chagas.

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	6
<b>2. OBJETIVO</b>	9
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	10
<b>4. HISTÓRICO</b>	11
<b>5. O PARASITO (<i>TRYPANOSSOMA CRUZI</i>)</b>	13
5.1. Mecanismos de Evasão do Parasito	14
5.2. DNA cinetoplástida	16
<b>6. TRANSMISSÃO</b>	18
6.1. Transmissão pelo Invertebrado	18
6.2. Outras Formas de Transmissão	19
<b>7. CONTROLE E VIGILÂNCIA</b>	21
<b>8. A INFECÇÃO</b>	23
8.1. Fase Aguda	23
8.1.1. Patogenicidade da Fase Aguda	24
8.2. Forma Indeterminada	25
8.3. Fase Crônica	26
8.3.1. Patogenicidade da Cardiomiopatia Chagásica	27
<b>9. TRATAMENTO</b>	32
9.1. Tratamento na Fase Aguda	32
9.2. Tratamento na Fase Crônica	33
9.3. Novos Tratamentos	33
<b>10. DIAGNÓSTICO</b>	34
<b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	36
<b>12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	37

## 1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existem cerca de 10 milhões de indivíduos infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, principalmente na América Latina. Destes 30% dos infectados cronicamente desenvolvem alterações cardíacas, e 10% digestivas e neurológicas (WHO, 2010).

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário cinetoplástida flagelado, agente etiológico da tripanossomíase americana, popularmente conhecida como a Doença de Chagas primariamente endêmica na América Latina. O protozoário é encontrado desde o sul dos Estados Unidos até a Patagônia, na Argentina. No entanto, a OMS já detectou a doença no Canadá e até mesmo em países da Europa, resultado da mobilidade humana. Esta situação que se tornou um problema político, pois estes países apresentavam escasso conhecimento sobre a doença (TEIXEIRA et al., 2006 COURA; DIAS, 2009 WHO, 2010).

Pelo menos 40 espécies de triatomíneos – subfamília de hemípteros hematófagos, conhecido por “barbeiros” – carregam o *T. cruzi*. Também já foram descobertas 130 espécies como possíveis vetores da doença. Os *Triatoma* sp. representam o gênero do principal vetor da Doença de Chagas e são adaptados a climas secos de ambientes rurais da América do Sul e Central e muitas das espécies da família são consideradas domesticadas. Outros dois gêneros da subfamília que também podem carregar o agente é o *Rhodnius* sp. e o *Panstrongylus* sp.

Os insetos que carregam o protozoário adaptaram-se à vida com humanos, por meio da agricultura e do desmatamento, que causaram a diminuição de animais selvagens que eram fontes de alimento dos invertebrados. Por esse fato, o grande número de reservatórios naturais do parasito<sup>1</sup> apresenta uma situação preocupante, já que o protozoário possui um ciclo de vida nas áreas domésticas, peridomésticas e no ambiente selvagem, e os triatomíneos conseguem fazer o intercâmbio entre essas áreas. Por conta desta característica dos triatomíneos, a doença de Chagas é considerada uma antroponose.

---

<sup>1</sup> Mais de cem espécies consideradas como reservas naturais de *T. cruzi* já foram relatadas, dentre elas marsupiais, roedores, morcegos e macacos (COURA; DIAS 2009).



Outras formas de infecção já foram descritas na literatura como transfusões de sangue, transplantes, alimentos contaminados e transmissão congênita (TEIXEIRA et al., 2006 COURA; DIAS, 2009).

Supõe-se que as primeiras infecções pelo parasito ocorreram há 9000 anos, no deserto do Atacama. Estudos de paleoparasitologia mostraram que aproximadamente 40% das múmias do local apresentavam sinais que indicavam a infecção da doença (COURA; DIAS, 2009).

O protozoário foi observado pela primeira vez em humanos, em 1909, em uma menina de apenas dois anos de idade pelo cientista Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas. Ele que já havia examinado o protozoário em barbeiros e outros animais notou que os sintomas apresentados na criança correspondiam aos dos animais que pesquisava (NEVES et al., 2004).

A infecção no homem pode ocorrer quando o inseto, ao se alimentar do sangue do futuro hospedeiro do protozoário, deposita suas fezes ou urina infectadas com os tripomastigotas metacíclicos, sobre a pele. Ao se coçar, o humano o leva para dentro do corpo na abertura da ferida ou pelas mucosas (TEIXEIRA et al., 2006).

Curiosamente, o *T. cruzi* apresenta uma grande diversidade genética, morfológica, patológica e imunológica que depende dos hospedeiros e de outros fatores ainda desconhecidos. Inclusive, foram encontradas diferenças nas infecções ocorridas em localizações distintas e que variavam de indivíduo para indivíduo infectado. Acredita-se que a força da infecção e outras características biológicas possam ser moduladas durante a interação do parasito com o inseto vetor (KIERSZENBAUM, 2007 COURA; DIAS, 2009).

Há duas fases que caracterizam a infecção pelo *T. cruzi*. A primeira é a fase aguda, com um período de incubação de uma semana a um mês em 95% dos casos é assintomática. Os outros 5% dos indivíduos podem sentir febre, dores musculares e mal-estar. A segunda é a fase crônica mais polêmica e que divide a opinião dos pesquisadores. Porém basicamente mostra-se como uma cardiomiopatia chagásica (em 30% dos casos), uma dilatação no trato digestivo (em 6% dos casos) e ainda pode causar lesões no sistema nervoso parassimpático e simpático (3% dos casos).

Entre essas duas fases ocorre um período indeterminado em que não há nenhuma manifestação clínica da doença (NEVES, 2004).

Existem teorias que explicam a patogenicidade das lesões da doença: uma delas postula que as lesões características da Chagas são referentes à ruptura das células parasitadas e subsequente inflamação. Já outra teoria é da autoimunidade, a qual o próprio sistema imune do indivíduo rejeita as células livres de parasitas causando as lesões da doença (HIGUCHI et al., 2003).

Há evidências substanciais que comprovem a participação das respostas imunes nas lesões miocárdicas, mas como o parasito consegue desencadear estas respostas imunes ainda não está esclarecido. Aproximadamente 80% de pacientes que morreram da doença não apresentavam ninho dos amastigotas visíveis em estudos histológicos, por isso sugere-se que as lesões podem ser de natureza autoimune. No entanto já foi notada a presença de DNA do *T. cruzi* e de antígeno em tecidos do hospedeiro durante a fase crônica (TEIXEIRA et al., 2006).

## **2. Objetivo**

O objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é elaborar uma monografia final, apresentando uma revisão sobre progressos recentes ocorridos na compreensão da biologia da Doença de Chagas, considerando a possibilidade da resposta autoimune como uma das principais causas da cardiomiopatia crônica.

### **3. Materiais e métodos**

Efetuar um levantamento bibliográfico nas bases de dados disponibilizados no Portal Periódicos (CAPES). Confrontar informações sobre a possível ação autoimune do hospedeiro levando à cardiomiopatia crônica em ausência do *Trypanosoma cruzi* neste órgão, com a tradicional teoria em que, a cardiomiopatia se desenvolve em decorrência de lesões causadas diretamente pelo parasita. Elaborar uma monografia na forma de uma revisão a ser publicada em periódico científico, contendo o estado atual de conhecimento sobre o tema, bem como uma discussão abordando estas duas teorias.

#### 4. Histórico

“Mas, em verdade, não existe caso semelhante: a história da tripanossomíase americana é sem sombra de dúvida a única na história da medicina.” A afirmação foi feita pela filósofa e historiadora Rachel Lewinsohn, porque considera a descoberta da doença de Chagas como um caso muito mais do que extraordinário. Carlos Chagas não apenas descreveu uma doença, até então totalmente desconhecida, como também um novo parasito em um curto período de tempo. E diferente de outras doenças, a doença de Chagas foi descoberta por apenas um pesquisador. (LEWINSOHN, 2003)

Durante uma campanha antimalária na região norte do estado de Minas Gerais, em 1907, o médico sanitarista Carlos Chagas interessou-se pela hematofagia do barbeiro e decidiu estudar o inseto em busca de um possível vetor para algum parasito. Por fim, descobriu a presença do agente, porém, desconhecia-se sua espécie. Junto de seu grupo de pesquisa ele pode observar o parasito infectando mamíferos. A nova espécie de flagelado, *Trypanosoma cruzi*, foi batizada por Chagas em homenagem ao seu mestre Oswaldo Cruz, que o ajudou com sua pesquisa. Foi em 1909 que Chagas, ao examinar uma menina de dois anos de idade, encontrou o parasito pela primeira vez em humano (LEWINSOHN, 2003). O médico acabou descrevendo a biologia do parasito, seu ciclo no hospedeiro vertebrado e invertebrado, seus reservatórios, sobre a sua patogenicidade e sintomatologia da doença. (NEVES et al., 2004)

Após a descoberta, Chagas foi aclamado por grandes pesquisadores e personalidades como Robert Koch, Albert Einstein e o rei Albert I da Inglaterra. Entretanto passou por inúmeros ataques de colegas de trabalho que contestavam a existência da doença e a sua paternidade.

Apesar de nomeado formalmente ao prêmio Nobel por duas vezes, em 1913 e 1921, por mais de 20 anos a doença não apareceu nos estudos de medicina e poucos laboratórios a estudavam. Apenas em 1935 a comunidade médica reconheceu a doença de Chagas, após a morte do médico, que ocorreu em 1934 (LEWINSOHN, 2003 MASSAD, 2007).

No fim da década de 1940, três eventos estimularam os estudos da doença:

1. A criação do Centro de Estudo e Profilaxia para doença de Chagas pelo Instituto Oswaldo Cruz, em uma área endêmica em Minas Gerais.

2. A criação de escolas de medicina em Ribeirão Preto, Uberlândia, Goiânia e Uberaba.

3. O Congresso que comemorava o aniversário de 50 anos da descoberta da doença, organizado por Carlos Chagas Filho.

Foi nesta época que ocorreram grandes avanços na pesquisa sobre a doença, principalmente no âmbito do diagnóstico, patologia, vetores e reservas (Coura; Dias, 2009).

Já na década de 1970, a tripanossomíase tornou-se o segundo tópico médico mais estudado do mundo, isto porque a globalização a colocou como uma grande ameaça mundial. Programas de incentivo a pesquisa na área foram criados pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A época foi marcada por estudo nas áreas de imunologia, diversidade patogênica e as relações químicas da doença (LEWINSOHN, 2003 COURA; DIAS, 2009).

Apenas em 1983 foram colocados recursos do Fundo de Investimento Social (FINSOCIAL) e do Ministério da Saúde para o programa de combate ao vetor da doença (VINHAES; DIAS, 2000).

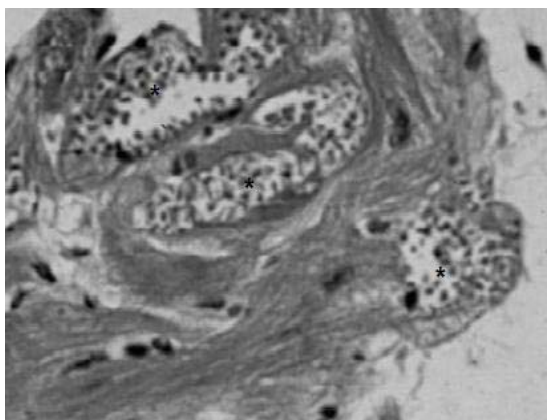
A Organização Pan-americana de Saúde, em 9 de junho de 2006, presenteou o então ministro da saúde brasileiro, José Agenor Alvares, com um certificado que congratulava o país pela eliminação da transmissão da doença de Chagas. Para a confirmação do resultado, profissionais da área visitaram todos os estados brasileiros (MASSAD, 2008).

## 5. O Parasito (*Trypanosoma cruzi*)

O gênero *Trypanosoma* engloba mais de 150 espécies que já foram descritos parasitando vertebrados, sendo que duas espécies possuem importância médico/veterinária: o *T. cruzi* e o *T. brucei*, parasita de animais e do homem que causa a doença do sono, muito comum na África. Estima-se que o *T. cruzi* especiou há mais de 150 milhões de anos infectando animais primitivos (NEVES et al., 2004 JUNQUEIRA et al., 2010).

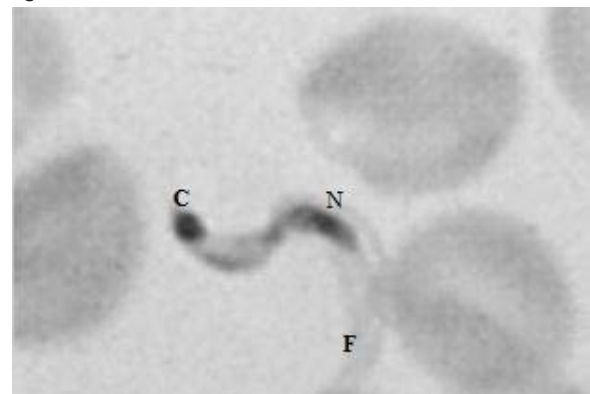
O *T. cruzi* possui um ciclo biológico heteroxênico, apresentando no hospedeiro vertebrado uma fase de multiplicação intracelular sob a forma amastigota (Fig. 1a) – arredondada e com flagelo pouco aparente e de pouca mobilidade. No hospedeiro vetor, a multiplicação ocorre extracelularmente. A forma principal de infecção do vertebrado, conhecida por tripomastigota (Fig. 1b), é a forma móvel que não se reproduz. Sua célula possui um formato alongado com o cinetoplasto posterior ao núcleo e o flagelo formando uma extensa membrana ondulante que se torna livre na parte anterior, que ficam presentes no reto do animal invertebrado. O triatomíneo também pode carregar forma esferomastigota, que é a transição da forma amastigota para flagelada, encontrada no estômago e no intestino do inseto e a epimastigota que possui a célula alongada com cinetoplasto e uma pequena membrana ondulante lateral observada no intestino do invertebrado (NEVES et al., 2004; MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

**Figura 1a-** Células do coração cheias da forma amastigota do *T. cruzi* (asterisco).



Fonte: TEIXEIRA et al. (2006)

**Figura 1b-** Forma infectante tripomastigota do *T. cruzi*. Em (C) o cinetoplasto, em (N) o núcleo e em (F) o flagelo.



Fonte: TEIXEIRA et al. (2006)

A espécie apresenta uma grande diversidade genética. Estudos moleculares descreveram 43 genótipos diferentes, observados principalmente em padrões de enzima em eletroforese e variação no DNA cinetoplástida. O tamanho do seu genoma foi estimado entre 106,4 Mb e 110,7 Mb. O *T. cruzi* é um organismo diploide, com cromossomos de diferentes tamanhos e pelo menos 50% do seu genoma representa sequências repetidas que consistem principalmente de grandes famílias de genes de proteínas de superfície, retrotransposons e repetições subtelo méricas. O protozoário se reproduz por fissão binária e por isso sua população é predominantemente clonal. Análises taxonômicas sugeriram dois grandes grupos heterogêneos, com propriedades biológicas diferentes, *T. cruzi* I, envolvido na transmissão do ciclo selvagem e infecção em marsupiais, caracterizado pela zimodema Z1, que é uma cepa a qual apresenta o mesmo perfil de isoenzima e induzem baixo parasitismo em humanos, e o *T. cruzi* II, envolvido na transmissão do ciclo doméstico e infecção de mamíferos placentários, caracterizado pela zimodema Z2, e que causam as infecções humanas com alta parasitemia (presença do parasito no sangue) nas áreas endêmicas. Existem outros grupos que não entram nesta classificação, como cepas híbridas. Há a uma proposta da subdivisão do *T. cruzi* II em cinco sublinhagens filogenéticas, já para o *T. cruzi* I não foram observadas subdivisões. Em 2006, foi descoberta uma nova linhagem, o *T. cruzi* III, pertencente ao zimodema Z3. (MACEDO et al., 2002, EL-SAYED et al., 2005, MANOEL-CAETANO; SILVA, 2007, RASSI, 2010, FREITAS et al., 2006, SOUTO et al., 1996).

### **5.1. Mecanismos de evasão do parasito**

O sucesso do *T. cruzi* como parasito se dá principalmente pelos mecanismos utilizados para impedir que o sistema imune o destrua. Mecanismos estes que são provenientes de todo o seu processo de evolução ao longo de milhões de anos. Extracelularmente o parasito é alvo da imunidade humoral<sup>2</sup> e intracelularmente é suscetível a resposta imune dos mediadores celulares. A doença é associada à supressão da resposta imune e ao aumento da atividade fagocítica. A forma tripomastigota logo quando entra no corpo do hospedeiro é resistente ao sistema complemento, por conta da expressão de uma glicoproteína que se liga ao C3b e/ou

---

<sup>2</sup> A imunidade humoral tem como mediadores os anticorpos, presentes no sangue e nas mucosas, produzidos pelos Linfócitos B. (ABBAS et al, 2008)



C4b<sup>3</sup> inibindo a captação dos membros seguintes do sistema (JOINER et al.,1986, SACKS & SCHER, 2002,ZAMBRANO-VILLA et al., 2002).

A motilidade do *T. cruzi* representa um mecanismo de evasão que permite que o parasito procure um ambiente adequado para sua replicação, conseguindo ganhar espaço dentro das células do hospedeiro. Essa motilidade é ajudada pela presença do flagelo e foi observada ainda uma proteína secretada pelo parasito que permite que ele se mova pela matriz extracelular, pois essa proteína causa a hidrólise da fibronectina.

Novos estudos têm descrito o mecanismo de invasão do parasito nessas células. Um dos modelos propostos é um processo de sinalização engajado pelo *T. cruzi* que causa a formação de um vacúolo parasitóforo ou fagossomo. A membrana do vacúolo é formada por lisossomos das células do hospedeiro que acabam sendo recrutados. Para que seja possível a saída do parasito deste vacúolo formado, ocorre a modificação do influxo de cálcio - provavelmente pela secreção da oligopeptidase B que parece possuir o efeito de induzir a mudança de cálcio-, e ainda o protozoário secreta Tc-TOX (uma proteína que faz reação-cruzada com o anticorpo C9, o nono componente do sistema complemento), que em pH baixo, proporcionado pelos lisossomos, causa poros na membrana do vacúolo, permitindo o acesso do *T. cruzi* ao citosol. Em adição, essa atividade lítica é assistida por transialidases (enzimas sialidases modificadas que em vez de liberarem ácido siálico, transfere sialoglicoconjugados do hospedeiro para a  $\beta$ - galactose terminal nos glicoconjugados do parasito) na ancoragem do *T. cruzi* à membrana do vacúolo, assim como os lisossomos. Formas amastigotas do parasito também conseguem entrar na célula hospedeira induzindo a fagocitose. (ANDREWS et al., 1990, ANDRADE; ANDREWS, 2005, DENKERS; BUTCHER, 2005, ALVES; MORTARA, 2009, SOUSA et al., 2010).

Como não há observações da polimerização da actina, a formação do vacúolo é claramente diferente de fagocitose, por isso o parasito é capaz de invadir células que não fazem fagocitose e modular a secreção de citocinas no nível transcricional.

---

<sup>3</sup> O sistema complemento é caracterizado por proteínas plasmáticas (anticorpos) que são ativadas pelos microrganismos e promovem sua destruição e a inflamação. A C3b é um fragmento da proteína central do sistema e é depositado na superfície microbiana e atua a favor da opsonização permitindo a fagocitose do microrganismo. O C3b se liga a diversas proteínas inclusive a C4b na via clássica, essas proteínas formam um complexo que causam a lise das células, em que o complemento está agindo. (ABBAS et al., 2008)

Estudos mostraram que o *T. cruzi* não consegue entrar em células com pouca expressão de receptores de TGF- $\beta$  (Fator de Crescimento Transformante- $\beta$ ). Acredita-se que isto se deve ao fato de que a sinalização por este caminho mantém a célula num estado de desativação quando ocorre a infecção. A invaginação da membrana plasmática não é viável quando a PI-3 quinase não é ativada e a ausência da fusão lisossomal causa um processo contrário ao da entrada do protozoário na célula. O *T. cruzi* pode se ligar ao macrófago e induzi-lo a secretar IL-1 $\beta$  (Interleucina-1 $\beta$ ) e a não secretar IL-12 e TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ ), que são citocinas pró-inflamatórias, de extrema importância na proteção contra o parasito. O *T. cruzi* pode promover a produção de IL-10 e TGF- $\beta$  que inibem os efeitos da IL-12 no macrófago (SACKS; SHER, 2002, ANDRADE; ANDREWS, 2005, DENKERS, BUTCHER, 2005, ZAMBRANO-VILLA et al., 2002).

A supressão de linfócitos T também é observada. O parasito produz substâncias que podem interferir com receptores linfocitários e muitos protozoários de interesse médico, assim como o *T. cruzi*, possuem a capacidade de induzir a ativação policlonal de linfócitos B, que gera linfócitos autoreativos potencializando uma resposta autoimune. (ZAMBRANO-VILLA et al., 2002)

Outro mecanismo poderia ser a produção de moléculas similares às moléculas do hospedeiro que impediriam o reconhecimento do parasito pelo sistema imune. (ZAMBRANO-VILLA et al., 2002)

## **5.2. DNA cinetoplástida**

O *T. cruzi* pertence à ordem Kinetoplastida, que possuem em comum cinetoplastos na base do flagelo contendo uma rede de kDNA e uma única mitocôndria. (MACEDO et al., 2002)

O DNA cinetoplástida contém algumas dúzias de maxicírculos (23kb) que carregam os genes estruturais que designam as funções de proteínas envolvidas na produção de energia similar ao DNA mitocondrial e milhares de minicírculos (1,4 kb) associados a uma complexa rede, compreendendo cerca de 15% do total do DNA celular. Cada minicírculo possui uma organização de quatro regiões de 120pb altamente conservadas e quatro regiões variáveis. Apresenta alta taxa de mutação e suas sequências diferem-se fortemente entre linhagens. A estrutura deste DNA

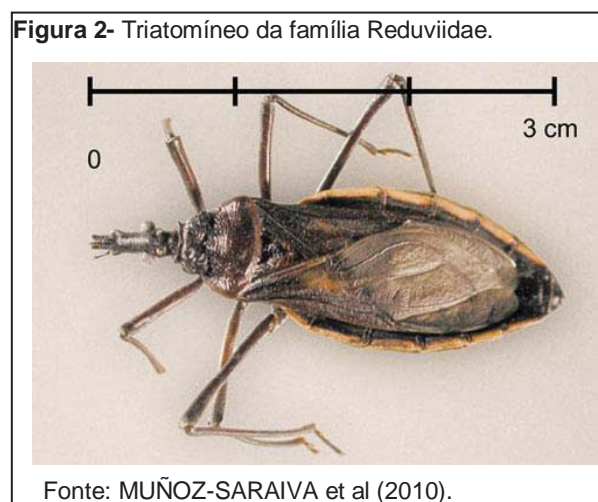
ainda não foi bem estudada e assim como a sua replicação, acredita-se que a função dessa estrutura também esteja associada com as funções mitocondriais (BORST, 1991, MACEDO et al., 2002, TEIXEIRA et al., 2006, MANOEL-CAETANO; SILVA, 2007).

## 6. Transmissão

A transmissão pode ocorrer de diversas maneiras. Em 70% dos casos registrados ocorreram por um vetor invertebrado, o triatomíneo, mas também pode ocorrer por transfusão de sangue e órgãos, transmissão oral (por comida contaminada), transmissão pela placenta e no nascimento, e também em casos mais incomuns como acidentes de laboratórios, pelo manejo de animais infectados, relações sexuais, contato com esperma e sangue de menstruação com a presença do parasito e por feridas (COURA; DIAS, 2009).

### 6.1. Transmissão pelo invertebrado

Além do fato de serem eficientes por carregar o protozoário, o barbeiro, é capaz de invadir habitações e desenvolver grandes colônias. São encontrados escondidos em fendas de casas feitas de barro, palha e sapé. Machos e fêmeas podem transportar o parasito, que durante a noite procuram comida usando sinais químicos (o odor do vertebrado) e físicos (o sangue do hospedeiro). Pelas correntes de ar, o barbeiro consegue aproximar-se de sua fonte de alimentação e detectar a emissão de radiação pelo calor do corpo do hospedeiro (LAZZARI; LORENZO, 2009, MASSAD, 2009, MANRIQUE; LORENZO, 2012).



A infecção no homem pelo barbeiro ocorre quando o inseto, ao se alimentar de seu sangue, deposita suas fezes ou urina infectadas com os tripomastigotas

metacíclicos, sobre a pele. Ao se coçar, o humano leva os protozoários para dentro do corpo, na abertura da ferida ou pelas mucosas (TEIXEIRA et al., 2006).

O inseto se infecta na ingestão dos tripomastigotas presentes no sangue do vertebrado. Dentro do estômago do inseto o *T. cruzi* modifica-se para epimastigota, forma que garante maior sobrevivência ao parasito dentro do vetor. Neste órgão boa parte dos tripomastigotas são lisados. Os sobreviventes chegam ao intestino médio e se multiplicam por fissão binária simples e se prendem às membranas perimicrovilares que são secretadas pelas células intestinais. Por fim, no reto, se transformam em tripomastigotas, a forma infectante. O parasito não é encontrado nas glândulas salivares do inseto, mas pode ser observado em toda a sua cavidade. Quando infectado, esse estado é irreversível no triatomíneo. Em condições excepcionais pode ser após um longo período de infecção. O protozoário pode sobreviver e ser infectante por dias no invertebrado morto ou em suas fezes (NEVES et al., 2004, DIAS, 2006, SOUZA et al., 2010).

## **6.2. Outras formas de transmissão**

Existem outras formas de transmissão, pouco comuns, como por exemplo, por transfusão de sangue e transplantes (TEIXEIRA et al., 2006). Em lugares em que não ocorre controle dos bancos de sangue, como na Bolívia, o número de infectados por essa forma é mais alto. Naquele país foi observado este tipo de transmissão em 20% dos casos e é um problema potencial associado com a migração de pessoas de áreas endêmicas para outros países, como Estados Unidos, Europa, Canadá, Japão e Austrália (COURA; DIAS, 2009, TEIXEIRA et al., 2006).

Outro exemplo é pelo consumo de produtos contaminados, como o surto de doença de Chagas ocorrido em Santa Catarina em 2005, quando pessoas ficaram doentes por consumir caldo de cana-de-açúcar com pedaços do triatomíneo infectado (ANVISA, 2005). Um estudo feito, na Universidade Industrial de Santander, na Colômbia por Diana Carolina Suárez e colaboradores, mostrou que cepas de *Trypanosoma sp.* chegaram a sobreviver com vitalidade por 348 horas em suco de graviola refrigerado e 240 horas em água com açúcar a temperatura ambiente. O parasito se mostrou viável também no leite, na carne crua e carne de cadáver

humano por algumas horas. Em refrigeração, este tempo pode aumentar para semanas (DIAS, 2006).

A transmissão congênita é outra forma de transmissão, porém se descoberta cedo o tratamento pode ser completo (MASSAD, 2008).

A infecção também pode ocorrer por acidentes de laboratório e até mesmo coito, apesar deste nunca ter sido comprovado nos humanos. No entanto há observações da forma tripomastigota em menstruação de mulheres e esperma de homens infectados (NEVES et al., 2004). Na Europa, encontrou-se um carrapato capaz de carregar o parasito, porém não há nenhum relato de transmissão para o humano (MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

## 7. Controle e Vigilância

O controle da doença é primariamente focado na transmissão - melhorias na construção das casas, no ambiente ao redor e na educação sanitária para as populações nas áreas de risco. Como já mencionado, a forma de transmissão mais evidente ocorre pelo triatomíneo, por isso é fundamental impedir o contato de humanos com o inseto. Isto pode ser feito por aplicação de inseticidas; aplicação de massa nas fendas das casas, onde o invertebrado se esconde; uso de materiais adequados para construção de moradias; currais, galinheiros, chiqueiro e depósitos devem localizar-se longe das habitações e deve-se evitar o acúmulo de cascalhos, já que estes podem ser bom local para o inseto viver (COURA; DIAS, 2009).

As melhorias nas construções representam um gasto muito grande, bem maior do que investimentos no controle do barbeiro pelo uso de substâncias químicas. Até os anos 1980, utilizava-se o eficiente inseticida gama-hexachlociclohexano (BHC). Após a invenção dos inseticidas sintéticos piretróides, estes passaram a ser utilizados, mas não com tanta eficiência como o anterior. No entanto aplicam-se doses menores, são mais fáceis de usar e não possuem um cheiro desagradável (MASSAD, 2008, TARLETON, 2007).

No Brasil, a aplicação do inseticida ocorre principalmente para a eliminação do *T. infestans*, que é o principal vetor da doença no país. Já em outros países da América Latina, existem outros vetores de hábitos e padrões de alimentação e por isso outras medidas públicas são tomadas (TARLETON, 2007).

Considerando outras formas de transmissão, que também demonstram números preocupantes, ressalta-se a importância da análise de sangue de doadores em transplantes e transfusões, usando testes como ELISA<sup>4</sup> e Imunofluorescência Direta<sup>5</sup>. Lugares que não possuam esta tecnologia e em casos de doações de emergência, centros de referência perto do local devem fazer uma seleção de prioridade de doadores de acordo com o grupo sanguíneo (COURA; DIAS, 2009).

---

<sup>4</sup> Técnica em que se determina a quantidade de anticorpos específicos para o antígeno, presentes no soro, pela ligação de uma enzima em um suporte sólido (ABBAS et al., 2008).

<sup>5</sup> Técnica em que se utiliza um corante fluorescente como um marcador que se liga a estrutura desejada e observa num microscópio, antigamente utilizava-se um microscópio de fluorescência, hoje é usada a microscopia confocal – que elimina a luz fluorescente difusa e evita imagens fora de foco (ABBAS et al., 2008)

A transmissão congênita não é considerada primariamente. É gerenciada com um tratamento logo após o nascimento e o diagnóstico da doença. Os laboratórios que trabalham com o *T. cruzi* necessitam de bons equipamentos e pesquisadores treinados (COURA; DIAS, 2009).

Quando há a ocorrência de acidente segue-se este procedimento: desinfecção do local do acidente, tratamento do acidentado com benznidazol ou nirfutimox por pelo menos dez dias, análise do erro que tornou possível o acidente, proposta das devidas mudanças e ainda testes sorológicos na vítima após dois meses (COURA; DIAS, 2009).

No início dos anos 1990 um programa de controle da doença foi organizado pelos países do cone sul da América (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Peru). O objetivo primário do acordo era a eliminação do principal vetor, os triatomíneos, para que depois fosse possível focar na redução do risco da transmissão por transfusão de sangue (MASSAD, 2008).

O tratamento etiológico possui um papel importante na prevenção da doença, e para isso, seria necessário garantir medicamentos eficazes e ainda bons métodos de avaliação de cura ou não, em um curto período de tempo (SOSA-ESTANI et al., 2011).

Ainda há um longo caminho para se percorrer até que se considere a transmissão da doença totalmente controlada. Em muitas áreas ainda existe a presença do vetor e muitos países endêmicos ainda não possuem programas de controle e vigilância em larga escala. A ocupação desenfreada de terras do ciclo selvagem do parasito e mais a migração de pessoas infectadas para países não endêmicos oferecem riscos para a continuação da doença (FREITAS et al., 2006).



## 8. A infecção

O período de incubação é de 1-2 semanas. Quando dentro do corpo do hospedeiro, o tripomastigota (forma infectante do parasito) consegue entrar no citoplasma da célula do tecido após sobreviver aos ácidos de vacúolos celulares. Os flagelados perdem o flagelo (mudando para amastigotos) e se dividem por fissões binárias, até nove ciclos, atingindo uma grande quantidade de indivíduos que colonizam a célula até destruí-la e rompem a estrutura celular condenando a sua capacidade de divisão. Diferenciam-se em tripomastigotas, ganham mobilidade e destroem a membrana plasmática – segundo estudos, este processo é estritamente mecânico -, podendo assim se mover para a corrente sanguínea infectando outras partes do corpo. Podem ser destruídos pelo sistema imunológico do hospedeiro, por exemplo, as formas mais finas de tripomastigotas que são destruídas pelo sistema complemento, presente na membrana plasmática das células ou ser ingeridos por triatomíneos. É importante ressaltar que qualquer célula do corpo humano, com exceção dos neurônios, pode ser infectada pelo *Trypanosoma cruzi* (MACEDO et al., 2002, TEIXEIRA et al., 2006, ALVES; MORTARA 2009).

O inseto pode se infectar por diferentes clones de *T. cruzi* assim como os mamíferos – infecção multiclinal. Devido às variações biológicas dos clones, cada um pode apresentar um tropismo diferente para os tecidos, por isso a infecção pode acontecer em diversos lugares, com uma ação maior ou menor do agente. (MACEDO et al., 2002)

### 8.1. Fase Aguda

O início da infecção é conhecido como a fase aguda e em 95% dos casos é assintomática. Quando há sintomas, pode apresentar febre, dores musculares, mal-estar, sonolência, cólicas intestinais, diarreia, edema, distúrbios respiratórios, cianose e coma (TEIXEIRA et al., 2006). O Sinal de Romana e o chagoma de inoculação são manifestações locais de quando o parasito entra no corpo. O primeiro é o sinal de entrada nos olhos do hospedeiro, e o segundo, na pele. Os dois representam a presença de parasito intra e extracelulares em abundância (NEVES et al., 2004). Cerca de uma semana após a entrada do parasito no corpo, pode-se documentar a parasitemia positiva e o parasitismo nos tecidos (ANDRADE, 1999, ANDRADE; ANDREWS, 2005).

Menos de 5% dos pacientes que apresentam sintomas na fase aguda morrem. Aqueles que morrem, normalmente por razão de miocardite e meningocefalite usualmente são crianças com menos de dez anos e pacientes imunodeprimidos. Por esta razão pouco se sabe sobre a evolução da doença nessa fase. Geralmente, os sintomas entram em remissão em 3 a 4 meses, espontaneamente e inicia-se a fase crônica da doença (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012). Mesmo que a presença do parasito seja bastante significativa para explicar a miocardite, observações mostraram que não há relação entre a inflamação e a quantidade de parasitos no tecido. E ainda notou-se que alguns dos infiltrados não possuíam presença alguma do agente (ANDRADE, 1999). Porém a quantidade de *T. cruzi* na fase aguda afeta a ativação do sistema imune e o desenvolvimento da doença na fase crônica (MARINHO et al., 1998).

#### **8.1.1. Patogenicidade da Fase aguda**

Utilizando materiais experimentais pôde se observar que a primeira mudança causada pelo protozoário é a quebra de fibras parasitadas. Os sistemas imunes celulares e humorais nesta fase respondem para o controle do parasito. Os linfócitos B e T CD8+, macrófagos, a secreção de interferon  $\gamma$ , IL-12 (interleucina-12) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral) são essenciais para essa resposta. É possível observar algumas inflamações focais pelo miocárdio em apenas alguns dias após a inoculação e uma inflamação mais grave passa a ocorrer. Com o desenvolvimento deste quadro revela-se uma necrose nos cardiomiócitos não parasitados e a ocorrência de uma adesão de células mononucleares na membrana cardíaca, que acarretam em lise e necrose com coagulação das células cardíacas. Não há nenhuma observação de eliminação completa do parasito, que pode entrar em qualquer célula nucleada do corpo humano, parasitando o tecido conjuntivo, a musculatura estriada e lisa, células germinativas, fagócitos mononucleares, células epiteliais do fígado, rins, tireoide, pâncreas e da pele e células de Schwann dos nervos periféricos e da glia, porém os neurônios são poupados (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012, ANDRADE, 1999).

O alto grau de inflamação no coração humano pode acontecer causando seu crescimento grosseiro - as fibras se dilatam e ficam flácidas assim como os linfonodos próximos a área – e ainda os vasos coronários e linfáticos aumentam de

tamanho. Células amastigotas que entram no sistema muscular, geralmente, não conseguem ser detectadas pelo sistema imune, o que garante um grau de hibernação por um período de tempo indeterminado. Existem evidências de que as células T CD8+ perdem sua atividade durante a infecção. Esses aspectos são a marca da patogenia da fase aguda da doença, apesar da evidência de parasitos, existe a hipótese de que o mimetismo molecular de antígenos do *T. cruzi* com os antígenos humanos dessa região sejam os causadores desta resposta autoimune (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

## 8.2. Forma Indeterminada

Os infectados podem não apresentar manifestações clínicas, nem musculares, nem neuronais, caracterizando a forma indeterminada da doença. Microscopicamente é possível observar que os pacientes possuem uma taxa muito baixa de inflamação em tecidos esqueléticos, musculares e no trato gastrointestinal. O critério de avaliação para paciente neste estado segue três aspectos: ausência de sinais ou sintomas da doença, teste de anticorpo e/ou teste de presença de parasito positivo, resultado eletrocardiográficos normais e imagens do sistema gastrointestinal e cardíaco normais. Esta etapa pode ser interrompida com o aparecimento de sintomas da fase aguda por um pequeno período de tempo, principalmente em pessoas HIV positivas (MACEDO, 1999, TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012). Biópsias mostraram uma miocardite pouco evidente em pacientes deste período, estudos de ultraestruturas mostraram que os linfócitos, plasmócitos, macrófagos e mastócitos fazem parte das células inflamatórias. Porém diferente das outras fases, enquanto novos focos de inflamação aparecem os antigos têm sua matriz extracelular degradada e a morte de suas células inflamatórias. Sintomas aparecem quando estas inflamações atingem estruturas importantes como o sistema de condução do coração, ou o sistema nervoso autônomo (ANDRADE, 1999).

É provável que a transição dessa forma para a fase crônica ocorra por causa do desaparecimento ou interferência de fatores de supressão, ocorrendo uma reativação da inflamação. Portanto a fase indeterminada não é igual às outras fases, representando um equilíbrio entre hospedeiro e parasito, e não um progressivo aumento das inflamações (ANDRADE, 1999).

### 8.3. Fase Crônica

Apenas um terço de 18 milhões de infectados evidenciaram sintomas nesta fase, os outros pacientes em estado crônico da doença não mostraram nenhum sinal clínico detectável. Não há modificação evidente quanto à parasitemia e a quantidade de anticorpos da fase indeterminada para esta fase (ANDRADE, 1999). Nos pacientes que desenvolveram sintomas, 94,5% dos casos, tiveram problemas cardíacos, conhecido como Cardiomiopatia Crônica, a forma de manifestação mais devastadora da doença, uma fibrose e hipertrofia da musculatura do coração, fundamentalmente, por causa da inflamação do miocárdio. Destes casos, insuficiência cardíaca foram os motivos de mortes de 58% dos pacientes, e arritmia foi a causa de mortes inesperadas em 36,5% e os outros 4,5% desenvolveram mega síndromes, um estado da doença que envolve o esôfago tornando-o megaesôfago e o cólo em megacólo. É importante ressaltar que àqueles pacientes com Cardiomiopatia Crônica que exibiram sinais ameaçadores de insuficiência cardíaca, geralmente, morreram no período de sete meses a dois anos após aparecimento dos sintomas. E os que apresentavam sintomas cardíacos e gastrointestinais também tiveram a manifestação de lesões no sistema nervoso parassimpático e simpático. Ainda é debatido se as variações genéticas do homem podem causar variações na manifestação da doença crônica, é possível que o alto grau de polimorfismo do HLA (Antígeno Leucocitário Humano) <sup>6</sup> faça parte dessa relação (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

Um estado típico da cardiomiopatia crônica é a supressão do ventrículo esquerdo do coração com a formação de um aneurisma, o que leva a uma trombose, que também pode ocorrer no átrio direito, e pode viajar até o cérebro e os pulmões sendo causas frequentes de mortes. A perda de peso, má-nutrição devido à regurgitação e constipação são evidências do progresso das manifestações gastrointestinais da doença, não há alterações no sistema nervoso nesta fase da tripanossomíase (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

Microscopicamente as principais observações da fase crônica da doença são os infiltrados de inflamação, de macrófagos e linfócitos que migram dos vasos

---

<sup>6</sup> O complexo principal de histocompatibilidade é um *locus* de genes que codifica proteínas especializadas associadas a células que apresentam antígenos (peptídeos) aos linfócitos T. No humano, essas moléculas do MHC são chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA) (ABBAS et al., 2008).

linfáticos dilatados até a superfície do epicárdico, e a ruptura das células cardíacas. As fibras cardíacas destruídas são substituídas por cicatrizes fibrosas, que com o passar do tempo vão se acumulando, podendo levar a insuficiência cardíaca. Análises histoquímicas do sistema nervoso simpático e parassimpático apresentaram uma baixa quantidade de catecolaminas e deficiência da atividade da acetilcolinesterase. (TEIXEIRA et al., 2006, MUNÓZ-SARAIVA et al., 2012).

### 8.3.1. Patogenicidade da Cardiomiopatia Chagásica

O *T. cruzi* altera o sistema imunológico para defesa do organismo durante todo o processo, garantindo a sua sobrevivência. O agente diminui a expressão de moléculas de superfície CD3+, CD4+ e CD8+ de linfócitos. Linfócitos CD4+ aparecem em quantidades muito baixas quando a ação do parasito. Há evidências de que o IFN $\gamma$ + é uma citocina que garante um maior controle do parasito. A IL-10 pode suprimir a ação do IFN $\gamma$ +. Os macrófagos se utilizam de mecanismos oxidativos e não-oxidativos para a destruição de parasitos, no entanto essa célula fagocitária pode ser um bom hospedeiro que garante a sobrevivência de patógenos (HIGUCHI et al, 2003).

A grande presença de infiltrados de células T <sup>7</sup>, células B e macrófagos em análises histopatológicas levam a um grande debate acerca dos responsáveis pela patogenicidade da Cardiomiopatia. Existem diversas hipóteses que tentam explicar a ocorrência, e os estudos são majoritariamente a respeito da Cardiomiopatia apesar de que os efeitos no sistema gastrointestinal também poderiam ser explicados pelas mesmas razões.

Eosinófilos e neutrófilos ativados são bons destruidores de *T. cruzi* e células de mamíferos, há dados de que a quantidade destes tipos celulares está relacionada com a agressividade das lesões no coração. Pela utilização de testes imunohistoquímicos é possível observar a degranulação destas células nas regiões lesionadas (KIERSZENBAUM, 2007).

Considera-se que existam pelo menos cinco mecanismos que explicam a patogenicidade da Cardiomiopatia Chagásica, que são: espasmos microvasculares e posterior isquemia, eosinofilia e neutrofilia crônica, toxicidade mediada pelo parasito,

---

<sup>7</sup> Principalmente, CD8+ numa razão CD8+ para CD4+ de 0,8 (HIGUCHI et al., 2003)

resposta do anticorpo contra o parasito ou a persistência do antígeno do parasito e a indução de uma resposta autoimune pelo parasito (BILATTE; CUNHA-NETO, 2008).

- **A “hipótese autoimune”**

A miocardite está presente numa frequência muito maior em pacientes com a doença num estado mais severo do que aqueles que a apresentam num grau mais leve. A ausência do parasito nos inflamados e o alto grau de resposta imune tem dado força à “hipótese autoimune” (BILATTE; CUNHA-NETO, 2008). Algumas teorias foram feitas para explicar a hipótese como autoanticorpos que reagem com células do próprio corpo, por exemplo, os fatores EVI, que foram encontrados em quase todos os chagásicos reagindo contra o músculo esquelético, o endocárdio, vasos sanguíneos e o espaço intersticial, porém não foi possível comprovar que os EVI participavam da miocardite. Existe uma quantidade razoável de relatos de autoanticorpos que reagem com os receptores muscaríneos e adrenérgicos de cardiomiócitos (ENGMAN; LEON, 2002, HIGUCHI et al., 2003).

Outra teoria é a de que as células linfocitárias se proliferam e diferenciam em resposta à apresentação a um autoantígeno, isso ocorreria porque a própria infecção cria um ambiente com diversas células e substâncias (citocinas, óxido nítrico e quimiocinas presentes na resposta inflamatória) que poderiam levar a reação dos linfócitos para diminuir essa resposta. A infecção crônica induz a citotoxicidade de linfócitos T contra fibras do miocárdio por causa da presença de antígenos comuns entre *T. cruzi* e fibras cardíacas (ENGMAN; LEON, 2002, HIGUCHI et al., 2003). Considera-se que duas substâncias poderiam apresentar semelhanças entre si, uma possibilidade são peptídeos presentes na proteína B13 do parasito e a miosina cardíaca (ENGMAN; LEON, 2002).

Experimentos mostraram células T CD4+ que não reconheciam a actina cardíaca, apenas a miosina em ratos infectados pelo parasito, inclusive uma evidência da autoimunidade foi observada quando se transplantou um coração de um rato compatível que havia acabado de nascer em um rato infectado cronicamente, e a posterior rejeição deste coração pelas células CD4+ (SANTOS et al., 1992 apud ENGMAN; LEON, 2002). A molécula de miosina é semelhante à proteína B13 do *T. cruzi* essa característica poderia ser fator relevante para o processo autoimune. Uma das críticas a essa teoria é a de que não existe nenhuma

evidência que comprove a indução de uma resposta autoimune pelo parasito (ENGMAN; LEON, 2006, BILATTE; CUNHA-NETO, 2008).

A presença do DNA do parasito poderia garantir uma resposta imune contra o *T. cruzi*, porém foram encontrados DNA do parasito em pacientes que apresentavam a forma indeterminada da doença, significando que a razão para a resposta imune não é necessariamente a presença do DNA (ANDRADE, 1999).

Entretanto, testes avançados de imunohistoquímica e reação em cadeia da polimerase (PCR) mostraram a presença de antígenos do parasito em amostras de corações com Cardiomiopatia devido a Chagas, e a ausência de anticorpos típicos em níveis altos e constantes e ainda a falta de envolvimento de outros órgãos não condizem com a “hipótese autoimune” (ANDRADE, 1999, HIGUCHI et al., 2003).

Mas se a autoimunidade é realmente a resposta para doença, devem ser discutidas quais seriam as razões para que fosse deflagrada essa condição. As propostas correntes são a exposição secundária do tecido ao antígeno, mimetismo molecular, em que as células linfoides reconhecem o epitopo do antígeno do parasito similar ao do antígeno do hospedeiro, causando a ativação policlonal levando a produção de autoanticorpo. (BILATTE; CUNHA-NETO, 2008).

Estudos mostraram que a introdução de uma proteína cruzipaína do *T. cruzi*, induziu a produção de autoanticorpos que acabaram causando estragos no músculo e na condução elétrica do coração. A cruzipaína é uma protease lisossomal, que é capaz de degradar albumina de soro bovino, hemoglobina e azocaseína em pH 5, possui estrutura e funções complexas, em cada fase do *T. cruzi* apresenta funções específicas e diferentes. Quando epimastigotos carregam a proteína como organelas parecidas com lisossomos, funcionando como reserva, e nesta etapa apresentam o grau máximo de expressão, tripomastigotos carregam a cruzipaína no flagelo e amastigotos a apresentam na superfície celular em que provavelmente se relaciona com o citoplasma da célula hospedeira. A proteína apresenta sequências de aminoácidos com certa homologia com papaína e catepsina L. Chegou-se a observar em soros de pacientes humanos com doença de Chagas a presença de diversos autoantígenos (GUIÑAZU et al., 2006, BILATE; CUNHA-NETO, 2008, SOUSA et al., 2010).

Outra molécula que mantém a atenção de pesquisadores são os receptores acoplados à proteína G, em que foram encontrados autoanticorpos causadores de doenças cardíacas e do sistema circulatório. Este receptor é uma proteína transmembrana e participa no processo inflamatório, na quimiotaxia, na endo e exocitose, no crescimento celular e diferenciação, também se envolvem na regulação do metabolismo e é por essa razão que se acredita na relação dos receptores na patogenicidade, porque a sua alteração leva há diversos problemas metabólicos (MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

Um grupo de pesquisadores na Universidade de Brasília propôs uma nova hipótese, que se refere à transferência horizontal de DNA do parasito ao hospedeiro mamífero. Primeiramente detectaram-se DNA do parasito na cromatina de uma linhagem isogênica de camundongo (TEIXEIRA et al., 1994). Os pesquisadores chegaram a detectar, utilizando-se de métodos de biologia molecular, como Southern blot, sequências de minicírculos de kDNA no genoma de babuíno (*Papio hamadryas*), quando há a infecção do organismo. Nas células humanas foram encontradas transferências de DNA nos cromossomos 3, 6 e 11 (TEIXEIRA et al., 2006, 2011).

Apesar de toda a discussão sobre o causador da patogenicidade, um aspecto é unânime na visão dos pesquisadores é de que a inflamação é de extrema importância na evolução da Cardiomiopatia Chagásica.

- **Hipótese dos Distúrbios microvasculares e isquemia**

A hipótese propõe que alterações nos sistemas microvasculares poderiam levar a isquemia que seria responsável pelos estragos no tecido cardíaco infectado na fase crônica da doença. (KIERSZENBAUM, 2007)

Observações de alterações de células endoteliais infectadas mostra que poderia haver modificações na perfusão sanguínea dos vasos e na integridade dos tecidos. As alterações foram mudanças na produção de cálcio, inositol trifosfato, prostaglandina e AMP cíclico. Diversos estudos descreveram mudanças estruturais no sistema vascular de pacientes infectados como um número menor de vasos sanguíneos, diminuição na densidade das artérias e ainda defeitos em capilares da musculatura esquelética (KIERSZENBAUM, 2007).



A isquemia é observada em apenas 10% dos pacientes no estado crônico, por isso pode ser um sintoma particular de uma determinada manifestação da doença. Notou-se que as alterações nos capilares não são exclusivas da cardiomiopatia chagásica, por isso que os problemas no tecido cardíaco podem ser anteriores aos espasmos microvasculares. (KIERSZENBAUM, 2007)

- **Hipótese Neurogênica**

Surgiu a partir da observação de que o tecido ganglionar era afetado em infectados por Chagas, e uma redução no número de neurônios no plexo miontérico, que inerva o trato gastrointestinal. Postula-se que a perda de neurônios, pela ação do *T. cruzi*, afeta o coração, esôfago e intestino. Mas há a evidência da perda de neurônios em tecidos não lesionados, e a variabilidade de nervos nos tecidos pode ser uma característica própria que não tem nenhuma relação com o parasito, mostrando que a hipótese ainda deve ser investigada. Os efeitos no sistema parassimpático e simpático mostram-se posteriores ao começo da infecção na fase aguda e as lesões seriam aceleradas na fase crônica, portanto propõe-se que as destruições dos nervos não seriam as causas primárias dos problemas cardíacos (KIERSZENBAUM, 2007, MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

- **Hipótese do estresse oxidativo**

Uma das ações das citocinas é a produção de óxido nítrico e oxigênio reativo para controlar a invasão do parasito. É possível que o interferon- $\gamma$ , garanta esses produtos no combate ao *T. cruzi*. Porém o aumento desses reativos pode alterar as mitocôndrias dos miócitos, levando ao estresse oxidativo. Os experimentos que evidenciaram este fato ocorreram em murinos, por isso não há garantia de que ocorrem em humanos. E ainda não é possível garantir que o estresse oxidativo é a causa da patologia ou apenas um indicador (KIERSZENBAUM, 2007).

## 9. Tratamento

Para que o tratamento total da doença de Chagas possa ser efetivo, é necessário que tenha sido esclarecido a causa da patogenicidade, considerando que é uma resposta autoimune deve-se aplicar imunossupressores, porém se a causa for devido a inflamação pela a presença do parasito, a aplicação de imunossupressores deflagrará numa alta reação do *T. cruzi*. Se a razão for pela ação do parasito um antibiótico poderia ser administrado, no entanto se é uma resposta autoimune isso afetará ainda mais o quadro. O conhecimento produzido em busca do tratamento da doença é pouco, isso porque a Doença de Chagas afeta países em desenvolvimento com baixo poder aquisitivo, o que torna desinteressante para as indústrias farmacêuticas a produção de drogas contra a doença (DA SILVA et al., 2012).

O Ministério da Saúde brasileiro recomenda que todo infectado entre 19-50 anos receba tratamento, mesmo que não apresentem a doença crônica avançada. O tratamento é mais ainda recomendado para crianças, e pessoas com mais de 50 anos, o tratamento é opcional, pois não há provas de benefícios nesta idade. É contraindicado durante a gravidez e em pacientes com insuficiência renal ou hepática (RASSI, 2010)

### 9.1. Tratamento na fase aguda

Os tratamentos mais eficazes ocorrem na fase aguda da doença, em que o tratamento é focado na eliminação do parasito, em que se utiliza nifurtimox (4-(5-nitro-furilidenoamina)-tetrahydro-4-4-1,4-thiazine-1-1-dioxido), um derivado de nitrofuril (Lampit®, Bayer), indica-se o tratamento de 50 a 120 dias ou de um derivado de nitroimidazol (Rochagan®, Radanil®, Roche) o Beznidazol (N-benzil-2-nitroamidazolacetamido), com tratamento por 60 dias, as estruturas químicas destas moléculas causam a liberação de radicais eletrofílicos por causa de uma redução nitro-enzimática. Porém alguns tipos de *T. cruzi* podem desenvolver resistência aos medicamentos, apenas 50% dos pacientes tratados tem respostas positivas, e esses medicamentos tem diversos efeitos colaterais, após administração em longo prazo o fígado responde com uma reação alérgica. Pela razão da resistência e por não atingirem os parâmetros da OMS para uma boa droga, no Brasil o nifurtimox parou

de ser utilizado terapeuticamente (MUÑOZ-SARAIVA, 2012, TEIXEIRA et al., 2006 DA SILVA, 2012, PITA; PASCUTTI, 2011).

### **9.2. Tratamento na fase crônica**

Os medicamentos utilizados na fase aguda também podem ser usados na fase crônica, no entanto a taxa de eficácia é muito menor, apenas 20% dos pacientes são tratados completamente. Nesta fase o tratamento com os medicamentos podem causar efeitos colaterais significativos que acabam por levar ao abandono do tratamento, estes efeitos podem ser: anorexia, perda de peso, náusea e vômitos, cólicas intestinais e diarreia, polineuropatia periférica, alterações psíquicas, púrpura trombocitopênica idiopática, agrunulocitose e dermatopatia alérgica (DA SILVA, 2012, JACKSON et al., 2010). Um estudo feito com 77 pacientes em Minas Gerais revelou que aqueles tratados com Nifurtimox apresentaram mais reações adversas do que os tratados com beznidazol, mesmo que em doses baixas (COURA et al., 1997).

Em pacientes que apresentam taquicardia ventricular elevada, ou que já apresentaram ataque cardíaco, colocam-se desfibriladores, mas a mortalidade com o aparelho ainda é alta conforme a passagem dos anos. Em pacientes em estágio de falecimento cardíaco propõe-se o transplante de coração. (RASSI, 2010)

### **9.3. Novos Tratamentos**

Com o aumento do conhecimento do genoma do *T. cruzi*, é possível observar a localização das enzimas e/ou caminhos bioquímicos de importância ao parasito, que podem tronar-se grandes alvos para ação de químicos, como por exemplo, a biossíntese do esterol, o metabolismo da purina, o metabolismo do tiol, a protease cisteína e a biossíntese da poliamina. Novas pesquisas têm proposto novos tratamentos para a doença, porém até agora não possuem nenhum tipo de teste clínico, com algumas exceções (SILVA, 2012). Um método interesse de análise de novas drogas é utilizando uma ferramenta de Bioinformática o BLAST (Ferramenta Básica de Procura de Alinhamento Local - *Basic Local Alignment Search Tool*), é possível observar amostras disponíveis em um banco de dados o Drugbank (<http://www.drugbank.ca>) que possui detalhes químicos, farmacológicos e farmacêuticos sobre determinada droga (GEORGE, 2012).

## 10. Diagnóstico

A detecção do parasito na fase aguda é de fácil acesso, como há uma presença elevada do *T. cruzi* no sangue, que pode ser bem observado em microscópio. E ainda anticorpos anti-*T. cruzi* do tipo IgM<sup>8</sup> podem ser detectados. No entanto na fase crônica o nível de parasitos no sangue é menor, e por isso mais indetectável, logo se utiliza PCR de detecção de DNA de parasito em tecidos, o mais comum é a detecção de anticorpo anti-*T. cruzi* do tipo IgG<sup>9</sup> (MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

Um método mais arcaico é o xenodiagnóstico que consiste em deixar o barbeiro livre de parasito se alimentar do sangue do paciente e a posterior análise das fezes do parasito em 30 à 60 dias (TEIXEIRA et al., 2006).

A Organização Mundial de Saúde fez um estudo de sensibilidade e especificidade de testes de detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* na fase crônica da doença de Chagas, o teste que falhou segundo o estudo foi o de hemaglutinação para detecção de IgG, os testes de aglutinação de partícula e ELISA apresentaram bons resultados para detecção de IgG. Western blot, immunoblot e precipitação radioimunológica foram bons para a confirmação dos resultados, a PCR é um ótimo método para confirmação e pode ser usado, porém seu resultado só serve para dizer se há ou não a presença do parasito naquele momento, existindo a possibilidade de exibir como resultado falso negativo para a presença do parasito. Para que seja usado, o teste necessita de laboratórios específicos e pode apresentar um grande risco de contaminação. Recomenda-se a utilização de pelo menos dois métodos de detecção de IgG (ÁVILA et al., 1991, MUÑOZ-SARAIVA, 2012, RASSI, 2010).

Após a confirmação da doença, é necessário averiguar em que fase da doença o paciente se encontra, observando sintomas cardíacos e gastrointestinais, por eletrocardiograma. Aqueles pacientes que não apresentarem nenhuma mudança significativa nestes testes terão bom prognóstico. Para o monitoramento da doença são usados marcadores de inflamação: na fase aguda podem ser usados citocinas

---

<sup>8</sup> Classe ou isótipo de anticorpo conhecido por IgM, é um receptor a antígeno de célula B *naive*, e participa na ativação do sistema complemento (ABBAS et al, 2008).

<sup>9</sup> Classe ou isótipo de anticorpo conhecido por IgG, tem diversas funções como opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo, imunidade neonatal e inibição por *feedback* das células B (ABBAS et al, 2008).

(TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) e algumas proteínas (como anti-*T. cruzi* IgM, anti-*T. cruzi* IgG, anti-galactose,  $\alpha_2$ -macroglobulina) encontradas nessa fase, porém os estudos sobre a variação dessas substâncias durante o período da doença ainda são inconsistentes (MUÑOZ-SARAIVA, 2012, RASSI, 2010).

O processo inflamatório da doença está extremamente associado com a geração de oxigênio reativo. Na fase aguda o oxigênio reativo ativa os macrófagos, e continua sendo produzido durante esta fase para continuar a estimulação de todo o processo. Essa característica possibilita a utilização do oxigênio reativo como um bom marcador para a doença. (MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

Um marcador utilizado especificamente para o coração é o peptídeo natriurético tipo B, com ele é possível analisar insuficiência cardíaca - por isso é utilizado na doença de Chagas, esses peptídeos apresentam quantidade elevada quando a doença está mais severa (MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

Até o momento não há ferramentas adequadas para que se saiba o risco de pacientes, que não apresentam sintomas, desenvolverem as complicações da doença de Chagas. Apenas a disposição genética do paciente e a diversidade genética do parasito parecem determinar este risco (MUÑOZ-SARAIVA, 2012).

## 11. Considerações Finais

A Doença de Chagas é uma doença considerada negligenciada. Há mais de 100 anos foi descoberta e pouco se avançou nas noções sobre o tratamento da doença. Por causa do aumento da globalização países não endêmicos para doença passaram a ter casos de infecção e ainda a presença do *T. cruzi* em animais dessas regiões, esses casos alarmaram as autoridades de saúde, que passaram a aumentar a vigilância e o controle dos meios de transmissão da doença. A Organização Mundial de Saúde passou a incentivar pesquisas para o tratamento e diagnóstico da tripanossomíase.

Apesar do aumento nas pesquisas, muito ainda se desconhece sobre a doença. Com a melhoria das técnicas em Biologia Molecular, foi possível observar a estrutura do parasito e notar como ocorre sua interação com os corpos dos hospedeiros e sua relação com o sistema imune, mas ainda existem aspectos desconhecidos pela comunidade acadêmica.

Uma das grandes discussões apresentadas nos últimos anos sobre a doença ocorre sobre a possibilidade de o parasito desencadear uma resposta autoimune, isso devido a ausência do parasito na fase crônica da doença, segundo os trabalhos apresentados a discussão ainda é grande, alguns dizem que há sim alguma parte do parasito presente e outros dizem que o sistema imune do corpo do hospedeiro está agindo contra as próprias células. A definição exata da forma que a patogenicidade ocorre é de grande importância pois a forma que o parasito se relaciona com os hospedeiros permite maiores possibilidades nas formas de tratamento. Se há divergências nos resultados das condições da infecção, as propostas de tratamento podem piorar as condições do infectado.

## 12. Referências Bibliográficas

- ABBAS, A.A.; LICHTMAN A.H., PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Trad. Sob a direção de Dr. Mario Geller. 6ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2008. 564 p.
- ALVES, M.J.M.; COLLI, W. **Trypanosoma cruzi: Adhesion to the Host Cell and Intracellular Survival**. IUBMB Life, vol. 59, n. 4 – 5, p. 274 – 279, 2007
- ALVES, M. J. M.; MORTARA, R. A. **A century of research: what have we learned about the interaction of Trypanosoma cruzi with host cells?** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 104, n. 1, p. 76-88, 2009
- ANDRADE, Z.A. **Immunopathology of Chagas Disease**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 94, n. 1, p. 71-80, 1999
- ANDRADE, L. O.; ANDREWS, N. W. The **Trypanosoma Cruzi – Host-Cell Interplay: Location, Invasion, Retention**. Nature Reviews Microbiology, published online 9 September 2005 ([www.nature.com/reviews/micro](http://www.nature.com/reviews/micro)), p. 1-5
- ANDREWS N. W.; ABRAMS C. K.; SLATIN S. L.; GRIFFITHS G. A. **T. cruzi-Secreted Protein Immunologically Related to the Complement Component C9: Evidence for Membrane Pore-Forming Activity at Low pH**. Cell Press, vol. 61, p. 1277- 87, 1990
- ANVISA. [nota técnica] **Doença de Chagas Aguda relacionada à ingestão de caldo de cana em Santa Catarina**, 2005
- AVILA, H. A.; SIGMAN, D. S.; COHEN, L. M.; MILLIKAN, R. C.; SIMPSON, L. **Polymerase chain reaction amplification of Trypanosoma cruzi kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease**. Molecular and Biochemical Parasitology, vol. 48, p. 211-222, 1991
- BELLINI, M. F.; SILISTINO-SOUZA, R.; VARELLA-GARCIA, M.; AZEREDO-OLIVEIRA, M. T. V.; SILVA, A. E. **Biologic and Genetics Aspects of Chagas Disease at Endemic Areas**. Journal of Tropical Medicine, vol. 2012, p.1-11, 2012
- BELTZ, L.A.; SZTEIN, M.B.; KIERSZENBAUM, F. **Novel Mechanism For Trypanosoma cruzi - Induced Suppression Of Human Lymphocytes Inhibition Of Il-2 Receptor Expression'**. The Journal of Immunology, vol. 14, n. 1, p. 289-294, 1988
- BILATE M. B. A.; CUNHA-NETO, E. **Invited Review Chagas Disease Cardiomyopathy: Current Concepts of an Old Disease**. Revista do Instituto de Medicina Tropical, vol. 50, n. 2, p.67-74, 2008
- BORST, P. **Why kinetoplast DNA networks?** TIG, VOL. 7, N. 5, 1991
- BUSCAGLIA, C.A.; CAMPO, V.A.; FRASCH, A.C.C.; NOIA, J.M.D. **Trypanosoma cruzi surface mucins: host-dependent coat diversity**. Nature Publishing Group, vol. 4, p. 229-236, 2006
- COLLI, W. **Trans-sialidase: unique enzyme activity discovered in the protozoan Trvpanosoma cruzi**. The FASEB Journal, vol. 7, p. 1258-64, 1993
- COLLI, W.; ALVES, M.J.M. **Relevant Glycoconjugates on the Surface of Trypanosoma cruzi**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 94, n. 1, p. 37-49, 1999

COURA, J.R.; DIAS, J.C.P. **Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 104, n. 1, p. 31-40, 2009.

COURA, J. R.; ABREU, L. L.; PERCY, H.; WILLCO F.; PETANA, W. **Estudo comparativo controlado com emprego de benzimidazole, 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, vol. 30, n. 2, p. 139-144, 1997.

CUNHA-NETO, E.; BILATE, A.M.; HYLAND, K., FONSECA, S. G.; KALIL, J.; ENGMAN, D.M. **Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: A case for molecular mimicry**. Autoimmunity, vol. 39, n. 1, p. 41–54, 2006

DAMATTA, R.A.; SEABRA1, S.H.; DEOLINDO, P.; ARNHOLDT, A.C.V.; MARANHÃES, L.; GOLDENBERG, S.; SOUZA, W. ***Trypanosoma cruzi* exposes phosphatidylserine as an evasion mechanism**. FEMS Microbiology Letters, vol. 266, p. 29–33, 2006

DANIELS, J.P.; GULL K.; WICKSTEAD, B. **Cell Biology of the Trypanosome Genome**. Microbiology And Molecular Biology Reviews, vol. 74, n. 4, p. 552–569, 2010

DENKERS, E.Y.; BUTCHER, B.B. **Sabotage and exploitation in macrophages parasitized by intracellular protozoans**. Trends in Parasitology, vol.21, n.1, p. 35-41, 2005

DIAS, J.C.P.; SILVEIRA, A.C.; SCHOFIELD, C.J. **The Impact of Chagas Disease Control in Latin America - A Review**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 97, n. 5, p. 603-612, 2002

DÍAZ, M. L.; TORRES, R.; GONZÁLEZ, C. I. **Expresión diferencial entre estadios de *Trypanosoma cruzi* I en el aislamiento de um paciente con cardiomiopatía chagásica crónica de zona endémica de Santander, Colombia**. Biomédica, vol. 31, p. 503-513, 2011

DURANTI, M.; CAMARGO, L.; VICTORA, G.; IANNI, B.; BUCK, P.; MADY, C.; KALIL, J.; ZINGALES, B.; CUNHA-NETO, E. **Evidence for T Cell Help in the IgG Response against Tandemly Repetitive *Trypanosoma cruzi* B13 Protein in Chronic Chagas Disease Patients**. Journal of Parasitology Research, vol. 2012, p. 1-6, 2012

EAKIN, A.E.; MILLS, A.A.; HARTH, G.; MCKERROW, J.H.; CRAIK, C.S. **The Sequence, Organization, and Expression of the Major Cysteine Protease (Cruzain) from *Trypanosoma cruzi***. The Journal of Biological Chemistry, vol. 267, n. 11, p. 7411-20, abril de 1992.

EL-SAYED, N. M., MYLER, P.J.; BARTHOLOMEU, D.C.; NILSSON, D.; AGGARWAL, G.; TRAN, A.N.; GHEDIN, E.; WORTHEY, E.A.; DELCHER, A.L.; BLANDIN, G.; WESTENBERGER, S.J.; CALER, E.; CERQUEIRA, G.C.; BRANCHE, C.; HAAS, B.; ANUPAMA, A.; ARNER, E. SLUND, L.A.; ATTIPPOE, P.; BONTEMPI, E.; BRINGAUD, F.; BURTON, P.; CADAG, E.; CAMPBELL, D.A.; CARRINGTON, M.; CRABTREE, J.; DARBAN, H.; SILVEIRA, J.F. DA; JONG, DE P.; EDWARDS, K.; ENGLUND, P.T.; FAZELINA, G.; FELDBLYUM, T.; FERELLA, M.; FRASCH, A.C.; GULL, K.; HORN D.; HOU, L.; HUANG, Y.; KINDLUND, E.; KLIGBEIL, M.; KLUGE, S.; KOO, H.; LACERDA, D.; LEVIN, M.J.; LORENZI, H.; LOUIE, T.; MACHADO, C.R.; MCCULLOCH, R.; MCKENNA, A.; MIZUNO, Y.;



MOTTRAM, J.C.; NELSON, S.; OCHAYA, S.; OSOEGAWA, K.; PAI, G.; PARSONS M.; PENTONY, M.; PETTERSSON, U.; POP, M.; RAMIREZ, J.L.; RINTA, J.; ROBERTSON, L.; SALZBERG, S.L.; SANCHEZ, D.O.; SEYLER, A.; SHARMA, R.; SHETTY, J.; SIMPSON, A.J.; SISK, E.; TAMMI, M. T.; TARLETON, R.; TEIXEIRA, S.; AKEN, S.V.; VOGT, C.; WARD, P.N.; WICKSTEAD, B.; WORTMAN, J.; WHITE, O.; FRASER, C.M.; STUART, K.D.; ANDERSSON B. **The Genome Sequence of *Trypanosoma cruzi*, Etiologic Agent of Chagas Disease.** Science. Vol. 309, 2005

ENGMAN, D. M.; LEON, J. S. **Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity.** Acta Tropica, vol. 81, p. 123–132, 2002

ESPINOZA, B.; SOLORZANO-DOMÍNGUEZ, N.; VIZCAINO-CASTILLO, A.; MARTÍNEZ, I.; ELIAS-LÓPEZ, A.L.; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J.A. **Gastrointestinal Infection with Mexican TcI *Trypanosoma cruzi* strains: Different Degrees of Colonization and Diverse Immune Responses.** International Journal of Biological Sciences, vol. 7, n. 9, p. 1357-70, 2011

FREITAS, J. M. DE; AUGUSTO-PINTO, L.; PIMENTA, J.R.; BASTOS-RODRIGUES, L.; GONÇALVES, V.F.; TEIXEIRA, S.M.R.; CHIARI, E.; JUNQUEIRA, A.C.V.; FERNANDES O.; MACEDO, A.M.; MACAHADO, C.R.; PENA, S.D.J. **Ancestral Genomes, Sex, and the Population Structure of *Trypanosoma cruzi*.** PLoS Pathogens, vol. 2, n. 3, e 24, p. 226-235, 2006

GEA, S.; GUIÑAZU, N.; PELLEGRINI, A.; CARRERA-SILVA, E.A.; GIORDANENGO, L.; CANO, R.; AOKI, M.P. **Cruzipain, a major *Trypanosoma cruzi* cystein protease in the host-parasite interplay.** Inmunología, vol. 25, n. 4, p. 225-238, 2006

GEORGE, D. **In Silico Screening of Drugs against Trypanosomes Using Blast.** Drug Invention Today, vol. 4, n. 1, p. 309-313, 2012

GOTO, Y.; CARTER, D.; REED, S.G. **Immunological Dominance of *Trypanosoma* Tandem Repeat Proteins.** Infection and Immunity, vol. 76, n. 9, p. 3967-70, 2008

GURGEL-GONÇALVES, R.; GALVÃO, C.; COSTA, J.; PETERSON, T. **Geographic Distribution of Chagas Disease Vectors in Brazil Based on Ecological Niche Modeling.** Journal of Tropical Medicine, vol. 2012, p. 1-15, 2012

HIGUCHI, M.L.; BENVENUTI, L.A.; REIS, M.M.; METZGER, M. **Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments.** Cardiovascular Research. vol. 60, p. 96–107, 2003

HOVSEPIAN, E.; PENAS, F.; MIRKIN, G. A; GOREN, N. B. **Role of PPARs in *Trypanosoma cruzi* Infection: Implications for Chagas Disease Therapy.** PPAR Research, vol. 2012, n. 1-8, 2012

HURWITZ, I.; FIECK, A.; KLEIN, N.; JOSE C.; KANG A.; DURVASULA R. **A Paratransgenic Strategy for the Control of Chagas Disease.** Journal Psyche, vol. 2012, p. 1-10

IANNI, B.M.; ARTEAGA, E.; FRIMM, C.C.; BARRETTO, A.C.P.; MADY, C. **Chagas' Heart Disease: Evolutive Evaluation of Electrocardiographic and Echocardiographic Parameters in Patients with the Indeterminate Form.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, SP, vol. 77, n. 1, p. 59-62, 2001

JACKSON, Y.; ALIROL, E.; GETAZ, L.; WOLFF, H.; COMBESCURE, C.; CHAPPUIS, F. **Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease.** Clinical Infectious Diseases, vol. 51, n. 10, p. 69-75, 2010

JOINER, K.; SHER, A.; GAITHER, T.; HAMMER, C. **Evasion of alternative complement pathway by *Trypanosoma cruzi* results from inefficient binding of factor B.** Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 83, p. 6593-97, 1986

JUNQUEIRA, C.; CAETANO, B.; BARTHOLOMEU, D.C.; MELO, M.B.; ROPERT, C.; RODRIGUES, M.M.; GAZZINELLI, R.T. **The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease.** Expert Reviews in Molecular Medicine, vol. 12, n. 29, 2010

KIERSZENBAUM, F. **Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis.** FEMS Immunology and Medical Microbiology, vol. 37, p. 1-11, 2003

KIERSZENBAUM, F. **Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease.** Acta Parasitologica, vol. 52, n. 1, p. 1-12, 2007

KIERSZENBAUM, F. **Where Do We Stand On The Autoimmunity Hypothesis Of Chagas Disease?** TRENDS in Parasitology, vol.21, n.11, 2005

LAZZARI, C.R.; LORENZO, M.G. **Exploiting Triatomine Behaviour: Alternative Perspectives for their Control.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 104, n. 1, p. 65-70, 2009

LENZI, H.L.; JANSEN, A.M.; DEANE, M.P. **The Recent Discover of What might be a Primordial Escape Mechanism for *Trypanosoma cruzi*.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 71, p. 13-18, 1984

LEWINSOHN, R. **Três epidemias: lições do passado.** 1ªed. CAMPINAS, SP: Editora da Unicamp, 2003. 318 p.

MACÊDO, V. **Indeterminate Form of Chagas Disease.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, vol. 94, n. 1, p. 311-316, 1999

MACEDO, A.M.; PENA, S.D.J. **Genetic Variability of *Trypanosoma cruzi*: Implications for the Pathogenesis of Chagas Disease.** Parasitology Today, vol. 14, no. 3, 1998

MACEDO, A.M.; OLIVEIRA, R.P.; PENA, S.D.J. **Chagas Disease: Role of Parasite Genetic Variation in Pathogenesis.** Expert Reviews in Molecular Medicine, Cambridge, vol. 2002, p. 1-16, 2002

MACEDO, A.M.; MACHADO, C.R.; OLIVEIRA, R.P.; PENA, S.D.J. ***Trypanosoma cruzi*: Genetic Structure of Populations and Relevance of Genetic Variability to the Pathogenesis of Chagas Disease.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 99, n.1, p. 1-12, 2004

MAGUIRE, J.H. **Chagas' Disease: Can We Stop the Deaths?** The New England Journal of Medicine, Massachusetts, vol. 355, n.8, p. 760-761, 2006

MANOEL-CAETANO, F. da S.; SILVA, A.E. **Implications of genetic variability of *Trypanosoma cruzi* for the pathogenesis of Chagas disease.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, vol. 23, n. 10, p. 2263-74, 2007

MANRIQUE, G.; LORENZO, M. **The Sexual Behaviour of Chagas' Disease Vectors: Chemical Signals Mediating Communication between Male and Female Triatomine Bugs.** Journal Psyche, vol. 2012, p. 1-8, 2012

MARINHO, C.R.F.; LIMA, M.R.D.; GRISOTTO, M.G.; ALVAREZ, J.M. **Influence of Acute-Phase Parasite Load on Pathology, Parasitism, and Activation of the Immune System at the Late Chronic Phase of Chagas Disease.** Infection and Immunity, vol. 67, n. 1, p. 308-318, 1999

- MASSAD, E. **The elimination of Chagas' disease from Brazil.** *Epidemiology & Infection*. Cambridge, vol. 136, p. 1153-1164, 2008
- MELO, R.C.; BRENER, Z. **Tissue Tropism of Different *Trypanosoma cruzi* Strains.** *The Journal of Parasitology*, vol. 64, n. 3, p. 475-482, 1978
- MUÑOS-SARAIVA, S.G.; HABERLAND, A.; WALLUKAT, G.; SCHIMKE, I. **Chronic Chagas' heart disease: From pathogenesis to treatment regimes.** *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, vol.16, p. 55-81, 2012
- NEVES, D.P.; MELO, A.L.; GENARO, O.; LINARDI, P.M. **Parasitologia Humana.** 10ªed. São Paulo, SP: Atheneu, 2004. 428p.
- NAKAYASU, E.S.; YASHUNSKY, D.V.; NOHARA, L.L.; TORRECILHAS, A.C.T.; NIKOLAEV, A.V.; ALMEIDA, I.C. **Gpiomics: Global Analysis Of Lycosylphosphatidylinositol-Anchored Molecules Of *Trypanosoma cruzi*.** *Molecular Systems Biology*, vol. 5, n. 261, p1-17, 2009
- PARANHOS, G.S.; COTRIM, P.C.; MORTARA,R.A.; RASSI,A.; CORRAL, R.; FREILIJ, H.L.; GRINSTEIN, S.; WANDERLEY, J.; CAMARGO, M.E.; SILVEIRA, J.F. ***Trypanosoma cruzi*: Cloning and Expression of an Antigen Recognized by Acute and Chronic Human Chagasic Sera.** *Experimental Parasitology*, vol. 71 , p. 284-293, 1990
- PITA, S. S. da R.; PASCUTTI, P. G. **Alvos Terapêuticos na Doença de Chagas: a Tripanotiona Redutase como Foco.** *Revista Virtual de Química*, Niterói, RJ, vol. 3, n. 4, p. 307-324. 2011
- PITELLA, J.E.H. **Central Nervous System Involvement In Chagas Disease: An Updating.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo, SP*, vol. 35, n.2, p. 111-116, 1993
- PORCEL, B.M.; TRAN, A.N.; TAMMI, M.; ZOLTAN, N.; RYDAKER, M.; URMENYI, T.P.; RONDINELLI, E.; PETTERSSON, U.; ANDERSSON, B.; ASLUND, L. **Gene Survey of the Pathogenic Protozoan *Trypanosoma cruzi*.** *Genome Research*, vol. 10, p. 1103-07, 2000
- RASSI JR., A; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. **Chagas Disease.** *The Lancet*, vol. 375, p. 1388-1402, 2010
- RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. **Forma indeterminada da doença de Chagas:considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo, SP*, vol. 31, n. 3, p. 301-314, 1998
- RISSO, M. G.; PITCOVSKY, T. A.; CACCURI, R. L.; CAMPETELLA O.; LEGUIZAMO M. S. **Immune System Pathogenesis Is Prevented By The Neutralization Of The Systemic Trans-Sialidase From *Trypanosoma Cruzi* During Severe Infections.** *Parasitology*, Cambridge, vol. 134, p. 503–510, 2007
- ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G. **Pathogenesis of Chronic Chagas' Myocarditis: An Overview.** *Cardiovascular Pathology*, New York, vol. 5, n. 4, p.197-202, 1996
- SACKS, D.; SHER, A. **Evasion of Innate Immunity by Parasitic Protozoa.** *Nature Immunology*, vol. 3, n. 11, p. 1041-47
- SCHOFIELD, C.J. ***Trypanosoma cruzi*: The Vector-parasite Paradox.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ*, vol. 95, n. 4, p. 535-544, 2000
- SILVA, F. C. da; FERREIRA, S. B.; DA ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F. **Chagas Disease: Challenges in Developing New Trypanocidal Lead Compounds.** *Revista Virtual Química*, Niterói, RJ, vol. 4, n. 1, p.46-72, 2012

SIMÕES-BARBOSA, A.; BARROS, A.M.; NITZ, N.; ARGANARAZ, E.R.; TEIXEIRA, A.R.L. **Integration of *Trypanosoma cruzi* kDNA Minicircle Sequence in the Host Genome May Be Associated with Autoimmune Serum Factors in Chagas Disease Patients.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 94, n. 1, p. 249-252, 1999

SOSA-ESTANI, S.; COLANTONIO L.; SEGURA, E. L. **Therapy of Chagas Disease: Implications for Levels of Prevention.** Journal of Tropical Medicine, vol. 2012, p. 1-10, 2012

SOUTO, R.P.; FERNANDES, O.; MACEDO, A.M.; CAMPBELL, D.A.; ZINGALES, B. **DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*.** Molecular and Biochemical Parasitology, vol. 83, p. 141-152, 1993

SUÁREZ, D.C.; REY, A.P.; ORDUZ, M.L.; PRADA, R.L.; TARAZONA, Z. **Supervivencia de *Trypanosoma cruzi* en bebidas experimentalmente contaminadas.** Biomédica, vol. 32, p.134-8, 2012

SOUZA, W.; CARVALHO, T.M.U.; BARRIAS, E.S. **Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction.** International Journal of Cell Biology, vol. 2010, p.1-18, 2010

TARLETON, R.L.; REITHINGER, R.; URBINA, J.A.; KITRON, U.; GÜRTLER, R. E. **The Challenges of Chagas Disease: Grim Outlook or Glimmer of Hope?** PLOS MEDICINE, vol. 4, n.12, p.1852-1857, 2007

TARLETON, R. L. **Immune system recognition of *Trypanosoma cruzi*.** Current Opinion in Immunology, vol. 19, p. 430–434, 2007

TEIXEIRA, A. R. L.; ARGAFIARAZ, E. R.; FREITAS JR, L. H.; LACAVA, Z. G. M.; SANTANA, J. M.; LUNA, H. **Possible Integration Of *Trypanosoma Cruzi* Kdna Minicircles Into The Host Cell Genome By Infection.** Mutation Research, vol. 305, p. 197-209, 1994

TEIXEIRA A.R.L.; NASCIMENTO R.J.; STURM N.R. **Evolution and pathology in Chagas disease: A Review.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, vol. 101, n. 5, p. 463-491, 2006

TEIXEIRA A.R.L.; NITZ, N.; GUIMARO, M.C.; GOMES, C.; SANTOS-BUCH, C.A. **Chagas Disease.** Postgraduate Medical Journal, vol. 82, p.788-798, 2006.

TEIXEIRA, A.R.L.; HEHOT, M.M.; GUIMARO, M.C.; SOUSA A.O.; NITZ, N. **Pathogenesis of Chagas' Disease: Parasite Persistence and Autoimmunity.** Clinical Microbiology Reviews, vol. 24, n.3, p. 692-630, 2011

VALENTE, S.A.S.; VALENTE, V.C.; FRAIHA-NETO, H. **Considerations on the Epidemiology and Transmission of Chagas Disease in the Brazilian Amazon.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, vol. 94, n.1, p.395-398, 1999

VINHAES, M.C.; DIAS, J.C.P. **Chagas disease in Brazil.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, vol. 16, n. 2, p. 7-12, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas Disease (American trypanosomiasis).** Fact sheet n°340 June 2010. Media Centre. Acessado em 14/02/2012: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>

ZAMBRANO-VILLA, S.; ROSALES-BORJAS, D.; CARRERO, J.C.; ORTIZ-ORTIZ, L. **How Protozoans Parasites Evade The Immune Response**. **TRENDS** in Parasitology, vol. 18, n. 6, 2002

---

Aluna: Isabele Fattori Moretti

---

Orientador: Hércules Menezes

Rio Claro

2012