

PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS (1)

W. L. TAFURI (2)

UNITERMO: Doença de Chagas — Patogenia

Entende-se por patogenia da doença de Chagas os mecanismos pelos quais o *Trypanosoma cruzi* produz as lesões. De acordo com os numerosos trabalhos publicados (rev. in TAFURI^{28,29,30}) são muitos os mecanismos, dependentes de numerosos fatores, que interferem direta e indiretamente, qualitativa e quantitativamente na determinação e evolução da infecção pelo *T. cruzi*. Por ex.: (1) Fatores que dependem do parasito (polimorfismo, tropismo, virulência, constituição antigênica, número de *T. cruzi* inoculado, atenuação da virulência, as chamadas cepas e raças, etc.) e (2) Fatores inerentes ao hospedeiro (constituição genética, sexo, idade e raça; espécie; resposta imunológica; infecção; fatores nutricionais; temperatura, etc.).

Atualmente, na vasta literatura sobre a doença de Chagas, depreendem-se três objetivos básicos para o melhor conhecimento da sua história natural:

1. Descoberta de melhores métodos para a caracterização morfológica, funcional, isoenzimática, enzimas de restrição KDNA e imunológica das sub-populações de *T. cruzi*;
2. Melhor compreensão dos mecanismos íntimos da relação parasito-hospedeiro em nível celular;
3. Esclarecimento dos mecanismos auto-imunitários, caso existam realmente, pois os

trabalhos publicados são ainda contraditórios.

1) CARACTERIZAÇÃO E/OU CLASSIFICAÇÃO DO PARASITO

São muito importantes estes estudos, pois têm sido feitas hipóteses que as diferentes formas anátomoclinicas da doença de Chagas estariam relacionadas com as cepas e as sub-populações do *T. cruzi*. De fato, estimativas recentes mostram que mais de 24 milhões de pessoas podem ser infectadas com o *T. cruzi* e cerca de 50% desta população poderá ter a doença com sinais e sintomas acentuados e/ou graves, com aparecimento das formas cardíaca e/ou digestiva (megaesôfago, megacolo, etc.). Apesar de tudo, a distribuição geográfica das formas anátomo-clínicas acima referidas é variável e o parasito isolado nestas áreas mostra características biológicas distintas (MILES e col.¹⁶ e MOREL e cols.¹⁸) e, modernamente, três características são assim analisadas: A) Características morfofuncionais. Por ex. ANDRADE² define três tipos de cepas (I, II e III) baseado na morfologia, parasitemia, índice de multiplicação e patogenicidade do *T. cruzi* no camundongo; B) O comportamento da endonuclease de restrição do KDNA pode ser usado como parâmetro altamente preciso para a classificação de cepas e clones (MOREL¹⁷); C) A análise do esquizodema para a classificação do *T. cruzi* parece ser importante no estudo de infecções mis-

(1) Trabalho do Departamento de Ciências Biológicas do Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

(2) Professor Titular da UFMG-UFOP.

Endereço para correspondência: Prof. W. L. Tafuri, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto. CEP 35400 Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

tas (DEANE e cols.⁹) Em Bambuí, por ex., há 4 (A B C D) zimodemas circulando naquela região e tudo faz indicar que um mesmo zimodema pode não ser homogêneo (C) e apresentar virulência diferente em relação ao hospedeiro. Este fato, segundo alguns, pode indicar que apesar da análise isoenzimática do parasito encontrado ser semelhante, a análise do seu zimodema é diferente. O zimodema A é extremamente complexo e mostra alta variabilidade em relação a enzima de restrição do KDNA entre as diferentes cepas (MOREL e cols.¹⁷). MOREL e cols.²¹ determinaram a seqüência completa dos nucleotídeos do KDNA do *T. cruzi* no sentido de colocar a classificação do *T. cruzi* pelo esquizodema sob bases mais sólidas.

Parece ser ainda muito difícil fazer uma correlação da forma anatomoclínica da doença de Chagas e o tipo de cepa de *T. cruzi* isolado. Isto deve-se a sua enorme heterogeneidade e a medida que é amplificado o parasito em laboratório, maior a possibilidade seletiva do mesmo e com isto maior dificuldade em se fazer a correlação. O *T. cruzi* parece ser um universo de organismos com características biológicas distintas que muitas vezes coexiste com uma população mista (MOREL e cols.¹⁸).

Para contornar tais problemas, novas metodologias estão em desenvolvimento como por exemplo, caracterizar isolados naturais sem amplificação da população parasitária inicial. Neste contexto inclui-se o crescimento do *T. cruzi* e provas de esquizodema específico do DNA. Para MOREL¹⁹, as provas de hibridização para detectar e caracterizar o *T. cruzi* representam um grande avanço para o diagnóstico clínico e epidemiológico da doença.

2) RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO EM NÍVEL CELULAR

As formas infectantes do *T. cruzi* (metacíclicas, tripomastigotas), ao penetrarem nas células, por mecanismos não totalmente esclarecidos (ver a seguir), se transformam em formas amastigotas que sofrem divisão binária a cada 12 horas (MAYER e cols.)¹⁵, enchendo completamente a célula hospedeira. Nesta fase, nem todas as amastigotas se transformam em epi e tripomastigotas. Demonstramos pela microscopia eletrônica, que no

miocárdio do camundongo inoculado com cepas diferentes, cerca de 15% das formas amastigotas degeneram e que os parasitos que permanecem íntegros induzem lise citoplasmática, formando-se em torno deles um halo claro sem conteúdo osmiofilico. Torna-se necessário, portanto, verificar qual o índice de mortalidade das amastigotas das várias cepas nas diferentes células do hospedeiro pois é possível que a evolução e a gravidade da infecção chagásica dependam, em parte, também desse fenômeno. Em outras palavras: as cepas mais virulentas seriam aquelas com maior poder de penetração (aquelas em que predominam as formas delgadas) e destas, aquelas cujas formas amastigotas apresentam maior índice de mortalidade. De fato, quanto maior o número de parasitos e de células mortas, maior é a quantidade de antígenos parasitários liberados e de substâncias líticas e flogógenas provocando maior resposta do organismo.

Para que o parasito penetre na célula hospedeira é necessário haver interações das membranas e suas conseqüentes modificações durante a infecção. Tais interações são: Adesão e Invasão (penetração). Os componentes implicados na adesão são: (a) Proteínas semelhantes as lectinas do parasito capazes de interagir com a manose e N-acetil-glicosamina da célula hospedeira; (b) Um sistema proteolítico que ativa moléculas na superfície parasitária causando maior adesão; (c) Uma glicoproteína da superfície da célula hospedeira que poderia agir como ligante da lectina do parasito (PIRAS e cols.²²).

Os componentes implicados na penetração são:

(a) Uma glicoproteína (tunicamicina — sensível) da célula hospedeira e (b) uma glicoproteína (tunicamicina — sensível) do parasito agindo provavelmente via alternativa do complemento. Ao que parece um meio sialoglicoproteína sérica mais o complemento influencia a infectividade do parasito (PIRAS e cols.^{18,21}). De fato, a carga elétrica da superfície do parasito está diretamente relacionada com a presença do ácido siálico o qual, associado a glicoproteína, tem grande papel na interação do macrófago com o parasito (CARVALHO e cols.⁷).

As células mais freqüentemente parasitadas pelo *T. cruzi* são: macrófagos, fibroblas

tos, células da neuroglia central e periférica, células musculares estriadas e lisas. Observações experimentais e humanas, contudo, demonstram claramente que apesar do *T. cruzi* parasitar qualquer elemento do organismo, existem cepas com tropismos para células, tecidos ou órgãos. Algumas cepas (por ex. a colombiana) são miotrópicas; outras (por ex. a CL) são macrofagotrópicas. Segundo dados da literatura, as moléculas de carboidratos localizadas na superfície de *T. cruzi* e/ou da célula hospedeira são muito importantes, pois participam dos mecanismos de reconhecimento das células entre si (ARAÚJO e cols.⁴). Dependendo, portanto: a) do tropismo para este ou aquele órgão; b) da intensidade do parasitismo; c) da intensidade da resposta inflamatória e das suas conseqüências bem como sua evolução no tempo é que podem surgir as formas anátomo-clínicas da doença ou seja: a forma cardíaca e/ou digestiva (megaesôfago-megacolon).

Durante a fagocitose do *T. cruzi* pelo macrófago forma-se um vacúolo em torno ao parasito delimitado por membrana originária da membrana plasmática que se rompe e o tripanosoma escapa e vai se multiplicar livremente no citoplasma. Apesar de não serem conhecidos os mecanismos exatos da ruptura da membrana vacuolar, parece que é a concavidade A da membrana citoplasmática que se interniza, fazendo parte da membrana endocítica, que tem algum papel, pois algumas enzimas (da membrana do macrófago por ex.) não se internizam (MEIRELLES e cols.¹⁴). Nas células não fagocíticas (células musculares por ex.) a penetração do parasito se faz mediada por um antígeno de superfície do parasito de natureza glicoproteica. Aliás as glicoproteínas da superfície do *T. cruzi* constituem os maiores determinantes antigênicos e, portanto, importantíssimas em relação aos mecanismos de defesa do hospedeiro (infecção e imunidade).

Após o escape do parasito para o citoplasma da célula hospedeira, sua multiplicação se faz por divisão binária e após 9 gerações ou cerca de 500 parasitos (DVORACK¹⁰) a célula se rompe e no momento exato da ruptura todas as 3 formas tripó, epi e amastigota e mais os componentes da célula hospedeira caem no interstício (TAFURI e cols.³¹). Muitas das formas parasitadas degeneram e morrem. É fácil compreender, portanto, que tanto as 3 for-

mas do parasito quanto os vários componentes citoplasmáticos podem se constituir em imunógenos ou verdadeiros mosaicos antigênicos indutores da resposta inflamatória. De fato, já a partir da 2.^a semana da infecção são notadas através da presença *in situ* e no soro, de anticorpos IgM e IgA anti *T. cruzi*. Observou-se também, que todas as três formas do parasito induzem reações imunes, com aparecimento, no soro, de duas classes de Ig; IgG e IgM (ARAÚJO e cols.³) e no cão: IgG, IgM e IgA (BAMBIRRA^{4,5}).

3) AUTO-IMUNIDADE, MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS

O *T. cruzi* uma vez inoculado parece persistir no indivíduo para o resto da vida (CARNEIRO e cols.⁶). Apesar de na fase aguda a resposta imunitária humoral e mediada por célula ser muito ativa reduzindo a parasitemia elevada a níveis muito baixos, até o momento, a cura espontânea não foi ainda comprovada.

Na fase crônica, portanto, a parasitemia é baixa, persistindo a atividade humoral comprovada pelos testes laboratoriais.

Do ponto de vista anátomo-clínico a tripanosomose americana pode apresentar-se, na fase crônica, sob duas formas: a forma cardíaca e a forma digestiva, representada no Brasil pelo megaesôfago e o megacolon. Apesar de vastíssima literatura pertinente ao assunto, desconhece-se a maioria dos mecanismos íntimos que regulam a mudança da reatividade local e geral do organismo durante a evolução da infecção chagásica. Por esta razão, não está esclarecida a história natural da doença. O que se conhece sobre a mudança da reatividade local e geral do organismo durante a evolução da doença da fase aguda para crônica indica que os mecanismos que regulam essa mudança devem ser múltiplos e variáveis, qualitativa e quantitativamente, no tempo e pela influência de vários fatores já citados.

Parasitologistas, patologistas, imunologistas e clínicos encontram-se diante da seguinte pergunta: quais os fatores que determinam o rompimento do equilíbrio que aparentemente surge na fase crônica da doença, e quais os fatores responsáveis pelo aparecimento da cardio-

patia grave evolutiva e/ou dos megas? Como não existem, até o momento, respostas concretas, muitas são as teorias patogenéticas aventadas, tais com o a inflamatória, a tóxica, a policarencial, a neurogênica, a imunitária, etc.

No momento discute-se muito a teoria imunitária, ou seja, a autoimunidade como fator principal na patogenia da doença. Todavia, como poderá ser visto a seguir, ainda perduram grandes dúvidas quanto aos mecanismos autoimunitários responsáveis pela cardiopatia crônica chagásica. SANTOS-BUCH e col.²⁴ e TEIXEIRA e cols.²², procuraram comprovar estes mecanismos em coelhos infectados pelo *T. cruzi*, ou coelhos imunizados com frações sub-celulares do mesmo parasito; os animais apresentaram uma intensa resposta imune mediada por células, sendo que a mesma ocorre tanto contra o tripanosoma quanto a antígenos de miocárdio. KIRZENBAUN¹², no entanto, questiona muito os trabalhos publicados pertinentes ao assunto e vê o problema com muita reserva. Segundo o A. é muito difícil explicar uma autoimunidade depois de tantos anos após a infecção primária.

A maioria dos AA está de acordo que na fase crônica da doença o parasitismo é escasso e como a miocardite é intensa, com exsudação predominantemente linfocitária, este seria o substrato para se pensar em mecanismos autoimunitários. Para RIBEIRO DOS SANTOS e cols.²², na cardiopatia chagásica crônica, apesar de escasso o parasitismo a inflamação é responsável pela destruição de fibras cardíacas, com conseqüente liberação de auto-antígenos que poderiam ser os responsáveis pelo aparecimento de hipersensibilidade tardia contra o miocárdio. Esta dependeria do aparecimento de linfócitos T auxiliares não citotóxicos mais liberadores de linfocinas quimiotáticas para macrófagos, os quais seriam as verdadeiras células efetoras com produção de lesão tecidual. ALMEIDA¹, em Editorial, analisando criticamente os dados em questão, com bastante propriedade, admite que a miocardite, antes que se instale a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), é predominantemente exsudativa, focal, às vezes formando granulomas. Já na vigência de falência cardíaca esta reação focal persiste embora, às vezes se acompanhe de exsudato mononuclear

difuso, além da fibrose focal ou difusa. Segundo o A, o exsudato mononuclear difuso poderia estar na dependência de mecanismos autoimunes, mas não parece lógico ao A, admitir o mesmo para a lesão focal, granulomatosa ou não, que é uma das características proeminentes da miocardite chagásica com ou sem ICC. Através de estudos intensivos o referido A encontrou nos focos inflamatórios amastigotas e admite ser o parasito ainda o mais provável responsável pela miocardite focal. Aliás é sabido da literatura que o parasito ao longo da fase crônica, persiste no organismo e pode ser detectado em vários tecidos indiretamente, pelo xenodiagnóstico e pela pesquisa de Ac líticos (LOPES e cols¹³).

Por outro lado, vários anticorpos têm sido detectados seja em pacientes naturalmente infectados, seja em animais de experimentação, ou seja: Ac EVI (COSSIO e cols.⁸), presentes em 90% dos casos de cardiopatia crônica e 40% na forma indeterminada. Ac anti nervos periféricos (cel. de Schwann) e anti neurônios (KHOURY, E. L. e cols.¹¹), anti IgM e IgG, presente em 95% na fase aguda e 25% na crônica; anti músculo cardíaco (SADIGURSKY e cols.²⁵) e anti-laminina (SZARFMAN e cols.²⁸). Atualmente parece que se pode confirmar a existência da reação cruzada *T. cruzi*-célula do hospedeiro através das técnicas sofisticadas dos hibridomas (SNARY e col.²⁶).

SAKAGUCHI e cols.²³ parecem ter demonstrado claramente os mecanismos íntimos pelos quais aparece a doença autoimune órgão-específico tais como a ooforite, gastrite, tireoidite, orquite, etc. De fato podem ser produzidas no camundongo nu/nu, transferindo células esplênicas nu/+ das quais são extraídas células Ly + T. As células Nu/+ associadas a anti-Lyt-1 mais complemento causa doença autoimune no camundongo. É possível que pesquisadores imunologistas baseados no trabalho destes AA, venham tirar a nossa grande dúvida sobre tão discutido problema: o da autoimunidade.

Em conclusão: A nosso ver, a nossa experiência, aliada a de outros AA, vêm demonstrando que para se compreender a patogênese da doença, um único fator, a autoimunidade por exemplo, por si só, não explica as várias formas de cardiopatia crônica grave evolutiva, nem os vários tipos de megas. Por

essa razão, as pesquisas em andamento visam ao melhor conhecimento dos vários elementos patogênicos, no pressuposto de que, desse modo, se poderá chegar a um esclarecimento das formas anatómicas da doença. De fato, a nosso ver, na cardiopatia e/ou nos megas, o fato anatômico novo que aparece é a fibrose, a qual deve ser muito importante para explicar, em parte, o porque da ICC e da aperiostose. Não existe qualquer outra cardiopatia e/ou mega com aspecto tão peculiar. No miocárdio bem como nos megas a fibrose (fibrilopoiese) é focal e difusa ao mesmo tempo. A primeira relaciona-se com os focos inflamatórios e a segunda não está relacionada diretamente com a inflamação, mas possivelmente com fenômenos imunitários. É sabido, por ex., que nas inflamações crônicas, macrófagos sensibilizados e ativados, além de destruir componentes do interstício através de enzimas líticas (colagenases, elastases) e prostaglandinas, liberam o fator fibronectina, uma glicoproteína quimiotática para fibroblastos e mais os fatores moduladores diretos como os fatores de crescimento. Também o linfócito T parece ter papel importante, pois linfocinas parecem se constituir em fatores quimiotáticos e estimuladores da proliferação fibroblástica no foco inflamatório. O fibroblasto, por sua vez, prolifera e sintetiza colágeno, sendo a síntese do mesmo regulada pelo macrófago através do fator de ativação do fibroblasto (M-FAF).

Conclui-se, pelos dados da literatura, que produtos de secreção das células inflamatórias são muito importantes em mecanismos de cura por fibrose (cicatriz, escara). Em certas inflamações crônicas, como na doença de Chagas (cardiopatia e/ou megas), a formação do colágeno persiste e seu excesso resulta em dano para a célula tecidual e/ou órgãos, levando a disfunção (TAFURI^{28,29,30}). É possível, portanto, que na doença de Chagas as células mononucleadas que participam da modulação (controle) do metabolismo do colágeno é feita anormalmente e por esta razão estudos neste sentido devem ser realizados, pois, como já se enfatizou, a fibrose deve se constituir no fator primordial para a melhor compreensão da patogenia e da fisiopatologia da doença.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, H. O. — Cardiopatia e parasitismo no chagásico crônico. Rev. Soc. bras. Med. trop., 17: 157-159, 1984.
2. ANDRADE, V. — Estudo imunopatológico de camundongos de seis diferentes linhagens isogênicas à infecção por três tipos de cepas de *Trypanosoma cruzi*. Salvador, 1984. (Tese).
3. ARAÚJO, F. G. — Antigenic analysis of *Trypanosoma cruzi*. In: REUNÃO ANUAL SOBRE PESQUISA BÁSICA EM DOENÇA DE CHAGAS, 9., Caxambú, 1982. Programa e resumos. Belo Horizonte, CNPq; FINEP, 1982. p. 160, Res. n.º 234.
4. ARAÚJO-JORGE, T. C. & SOUZA, W. — Effect of carbohydrates, periodate and enzymes in the process of endocytosis of *Trypanosoma cruzi* by macrophages. Acta trop. (Basel), 41: 17-26, 1984.
5. BAMBARRA, E. A. — Infecção experimental de cães Pinscher pelo *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909): Resposta imunitária ao parasito, a antígenos exógenos e de tecidos do hospedeiro, no decurso da infecção. Belo Horizonte, 1982. (Tese de doutoramento — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
6. CARNEIRO, O. & REZENDE, J. M. — Chagas disease and longevity. Arch. bras. Cardiol., 38: 381-384, 1982.
7. CARVALHO, T. U.; SOUTO-PADRONI, T. & SOUZA, W. — *Trypanosoma cruzi*: surface charge and freeze-fracture of amastigotes. Exp. Parasit., 59: 12-23, 1985.
8. COSSIO, P. M.; DIEZ, C.; SZARFMAN, A.; KRETZER, E. C. B. & ARANHA, R. M. — Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gammaglobulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. Circulation, 49: 13-21, 1974.
9. DEANE, M. P.; SOUSA, M. A. de; PEREIRA, N. de M.; GONÇALVES, A. M.; HOMEN, H. & MOREL, C. M. — *Trypanosoma cruzi* inoculation schedules and reisolation methods select individual strains from doubly infected mice, as demonstrated by schizodeme and zymodeme. Analyses. J. Protozool., 31: 276-280, 1984.
10. DVORACK, J. A. — New in vitro approach to quantitations of *Trypanosoma cruzi* vertebrate cell interaction. In: NEW APPROACHES IN AMERICAN TRYPANOSOMIASIS RESEARCH. Proceedings of an International Symposium. Belo Horizonte, 1975. Washington, PAHO, 1976. (Scient. Publ. no. 318. p. 109-120).
11. KHOUFY, E. L.; RITACCO, V. & COSSIO, P. M. — Circulating anti-bodies to peripheral nerve in American Trypanosomiasis (Chagas' disease). Clin. exp. Immunol., 36: 8-15, 1979.
12. KIRZENBAUN, F. — Is there autoimmunity in Chagas disease? Parasit. Today, 1 (1): 4-6, 1985.
13. LOPES, E. R.; PEREIRA, M. E. S.; MORAES, C. A.; KRETLI, A. U. & BRENER, Z. — Anticorpos líticos detectados em líquido pericárdio de chagásicos crônicos. Rev. Soc. bras. Med. trop., 17: 127-131, 1981.
14. MEIRELLES, M. N. L.; SOUTO-PADRON, T. C. & SOUZA, W. — Participation of cell surface anionic sites in the interaction between *Trypanosoma cruzi* and macrophage. J. Submicrosc. Cytol., 16: 533, 1984.
15. MEYER, H. & OLIVEIRA, M. X. — Cultivation of *Trypanosoma cruzi* in tissue cultures: A four-year study. Parasitology, 39: 91-94, 1948.

16. MILES, M. A. & CIBULSKIS, R. E. — Zimodeme characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Parasit. Today*, 2: 94-97, 1986.
17. MOREL, C. M. — Characterization of pathogenic trypanosomatidae by restriction endonuclease fingerprinting of kinetoplast DNA minicircles. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 29 (suppl. 5): 1070-1074, 1980.
18. MOREL, C. M.; DEANE, M. P. & GONÇALVES, A. M. — The complexity of *Trypanosoma cruzi* populations revealed by schizodeme analysis. *Parasit. Today*, 2: 97-101, 1986.
19. MOREL, C. M.; GONÇALVES, A. M.; SIMPSON, L. & SIMPSON, A. — Recent advances in the development of DNA hybridization probes for the detection and characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 79 (suppl 1): 51-53, 1984.
20. MOREL, C. M.; GONÇALVES, A. M.; DEANE, M. P.; CHIARI, R.; CARNEIRO, M. & ROMANHA, A. J. — Schizodeme characterization of natural and artificial populations of *Trypanosoma cruzi* as a tool in the study of Chagas' disease. In: NEWTON, B. N. & MICHAL, F., ed. — New approaches to the identification of parasites and their vectors. Proceedings of a Symposium on application of Biochemical and Molecular Biology Techniques to Problems of Parasite and Vector Identification held in Geneva, Switzerland, 8-10 November 1982. Geneva, UNDP/World Bank/WHO, 1984. p. 253-275. Tropical Diseases Research Series, 5).
21. PIRAS, R.; PIRAS, M. M. & HENRIQUEZ, D. — *Trypanosoma cruzi* fibroblastic cell Interactions necessary for cellular invasion. In: *Cytopathology of Parasitic Disease*. London, Pitman, 1983. p. 31-51. (Ciba Foundation Symposium, 99).
22. RIBEIRO dos SANTOS, R. & ROSSI, M. A. — Imunologia. In: CANÇADO, J. R. & CHUSTER, M. ed. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. p. 10-22.
23. SAKAGUCHI, S.; KANZO, F.; KAGEM ASA, K. & MASUDA, T. — Organ specific autoimmune disease induced in mice by elimination of T cell. I. Evidence for the active participation of T. cells in natural self-tolerance deficit of T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J. exp. Med.*, 161: 72-87, 1985.
24. SANTOS-BUCH, C. A. & TELXEIRA, A. R. L. — The immunology of experimental Chagas' disease. III. Rejection of allogeneic heart cells in vitro. *J. exp. Med.*, 140: 38-53, 1974.
25. SADIGURSKY, M.; ACOSTA, A. M. & SANTOS-BUCH, C. A. — Muscle sarcoplasmic reticulum antigen shared by a *Trypanosoma cruzi* clone. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 31: 934-941, 1982.
26. SNARY, D.; FLINT, J. E.; WOOD, J. N.; SCOTT, M. T.; CHAPMAN, M. D.; DODD, J.; JESSEL, T. M. & MILES, M. A. — A monoclonal antibody with specificity for *Trypanosoma cruzi*, central and peripheral neurones and glia. *Clin. exp. Immunol.*, 54: 617-624, 1983.
27. SZARFMAN, A.; TERRANOVA, V. P. & RENNARD, S. I. — Antibodies to laminin in Chagas' disease. *J. exp. Med.*, 155: 1161-1171, 1982.
28. TAFURI, W. L. — Alterações ultra-estruturais dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestinos na doença de Chagas experimental e humana. Belo Horizonte, 1974. (Tese de professor titular — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
29. TAFURI, W. L. — Pathogenesis of *Trypanosoma cruzi* infections. In: LUMSDEN, W. H. R. & EVANS, D. A., ed. — *Biology of Kinetoplastida*. London, Academic Press, 1979. v. 2, cap. 12, p. 547-618.
30. TAFURI, W. L. — Patogênese. In: CANÇADO, J. R. & CHUSTER, M., ed. — *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. p. 1-9.
31. TAFURI, W. L.; CHIARI, E. & RASO, P. — Ciclo intracelular do *Trypanosoma cruzi* e sua importância na patogênese da doença de Chagas. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 16: 219-221, 1983.
32. TELXEIRA, A. R. L.; TELXEIRA, L. & SANTOS-BUCH, C. A. — The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. *Amer. J. Path.*, 80: 163-180, 1975.

Recebido para publicação em 24/4/87.