

SUSCETIBILIDADE DE DIFERENTES AMOSTRAS DE *TRYPANOSOMA CRUZI* A VÁRIOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Z. BRENER (1) e E. CHIARI (2)

RESUMO

Foi estudada a suscetibilidade de sete amostras do *Trypanosoma cruzi* à ação terapêutica do "Cruzon I.C.I." (Bayer 7602), sulfato de carbidium, nitrofurazona e primaquina em camundongos experimentalmente inoculados. Todos êsses medicamentos empregados revelaram atividade supressiva em relação às sete amostras do parasita. Em duas amostras, entretanto, foi possível assinalar uma menor suscetibilidade ao sulfato de carbidium. O diferente comportamento biológico das amostras, inclusive no que se refere à mortalidade provocada pelas mesmas, impediu que determinações de doses-respostas baseadas na mortalidade dos animais fôssem realizadas.

INTRODUÇÃO

Apesar dos numerosos trabalhos relacionados à terapêutica experimental da doença de CHAGAS, poucas são as publicações em que a suscetibilidade de diferentes amostras do *Trypanosoma cruzi* a drogas reconhecidamente ativas foi investigada. Apenas HAUSCHKA⁸ e GOBLE⁶ tiveram oportunidade de estudar comparativamente, sob êsse aspecto, duas amostras do agente causal da doença de CHAGAS.

No presente trabalho estudamos a suscetibilidade de sete amostras do *T. cruzi* a quatro compostos ativos, de diferentes estruturas químicas, na doença de CHAGAS experimental.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras do *T. cruzi*

1 — Amostra Y isolada, por xenodiagnóstico, de um caso agudo humano de doença de CHAGAS (PEREIRA DA SILVA & NUSSENZWEIG¹⁰).

2 — Amostra *Berenice*, isolada por xenodiagnóstico do caso crônico humano considerado como sendo a primeira doente descrita por CHAGAS (SALGADO & col.¹¹).

3 — Amostras FL, CL e MR, isoladas de exemplares de *Triatoma infestans* naturalmente infetados e coletados em diferentes localidades do Rio Grande do Sul (BRENER & CHIARI⁴).

4 — Amostras ABC e PNM, isoladas por xenodiagnóstico de dois casos humanos com doença de CHAGAS na fase crônica e apresentando megacólon (BRENER & CHIARI⁴).

Essas amostras vêm sendo mantidas em laboratório através de passagens sucessivas em camundongos albinos machos por inoculação intraperitoneal de sangue de animais infetados. Um estudo detalhado do comportamento biológico e das características

(1-2) Instituto Nacional de Endemias Rurais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

morfológicas dessas diferentes amostras foi feito mais recentemente por BRENER³.

Medicamentos empregados

- a) diacetato de di(4-aminoquinaldil-6) dialilmalonamida ("Bayer 7602", "Cruzon I.C.I."), administrado por via intraperitoneal na dose de 50 mg/kg, durante 10 dias consecutivos;
- b) 3-amino-9-p-carbetoxi-aminofenil-10-metilfenantridina (sulfato de carbidium), administrado por via subcutânea na dose de 15 mg/kg, durante 10 dias consecutivos;
- c) 5-nitro-2-furaldeído-semicarbazona (nitrofurazona), administrado por via oral na dose de 100 mg/kg, durante 10 dias consecutivos;
- d) 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinoleína (primaquina), administrado por via oral na dose de 12,5 mg/kg, durante 10 dias consecutivos.

Essas drogas já foram estudadas por vários Autores que demonstraram a sua atividade na doença de CHAGAS experimental, FULTON⁵, GOODWIN & col.⁷, PACKCHANIAN⁹, BRENER¹.

Terapêutica experimental

Grupos de camundongos albinos machos pesando 18-20 g eram inoculados, por via intraperitoneal, com 75.000 formas sanguíneas da amostra Y e 150.000 formas sanguíneas das demais amostras. A administração dos medicamentos era iniciada no dia seguinte à inoculação e prosseguia durante 10 dias consecutivos. Para controle da atividade medicamentosa eram feitas, diariamente, a partir do 5.º dia de inoculação, contagens do número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue. A técnica de determinação do número de tripanosomas no inóculo e nos animais foi descrita em trabalhos anteriores, BRENER^{1,2}. A mortalidade dos animais era anotada diariamente.

RESULTADOS

Nas Tabelas I a VIII estão expostos os resultados obtidos com a administração dos

vários compostos a grupos de camundongos inoculados com as diferentes amostras. Como se pode observar, foi assinalada atividade supressiva de tôdas as drogas empregadas. Entretanto, como pode ser visto nas Tabelas VI e VII, as amostras ABC e PNM foram nitidamente menos suscetíveis que as demais ao sulfato de carbidium. Na Tabela VIII estão representados os resultados de uma experiência na qual camundongos inoculados com as amostras ABC e Berenice foram tratados simultaneamente com a mesma solução de sulfato de carbidium, confirmando-se a menor suscetibilidade ao medicamento dos animais inoculados com a amostra ABC.

DISCUSSÃO

HAUSCHKA⁸ demonstrou que a infecção em camundongos inoculados com a chamada amostra B era menos suscetível ao composto "Bayer 7602" que aquela obtida com a amostra WBH, na qual os animais apresentavam-se freqüentemente negativos após o tratamento. Por outro lado, GOBLE⁶ demonstrou que as amostras A e B do *T. cruzi* não diferiam na sua sensibilidade quer ao "Bayer 7602" quer às 8-aminoquinoleínas. Em nossa experiência todos os medicamentos empregados revelam atividade supressiva em relação às sete amostras estudadas. Foi possível, entretanto, observar que as amostras ABC e PNM apresentavam maior resistência à atividade terapêutica do sulfato de carbidium que as demais amostras.

Uma dificuldade no estudo comparativo que empreendemos reside na quase impossibilidade de determinar, com as diferentes amostras, respostas terapêuticas do tipo "dose mínima efetiva" ou "dose curativa 50%". Realmente, o fato de que as drogas disponíveis para a terapêutica da doença de CHAGAS tenham apenas atividade supressiva e o fato de que, mesmo durante a vigência do tratamento experimental supressivo, ocasionais parasitas possam surgir no sangue, dificultam essa abordagem. De outro lado, o diferente comportamento biológico das amostras, algumas das quais não são letais para os animais inoculados, BRENER³, impede que relações dose-efeito baseadas na sobrevida dos animais sejam empregadas.

TABELA I

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "Berenice") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO						
		5º	8º	9º	10º	13º	18º	
T R A T A D O S	"Cruzon I.C.I."	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	—
		3	—	140	—	—	—	—
		4	—	—	70	—	—	—
		5	—	—	—	—	—	—
		6	—	—	morto	—	—	—
		7	—	—	—	—	—	—
	Sulfato de carbídiuim	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	—
		3	—	—	—	—	—	—
		4	—	—	—	—	—	—
		5	—	—	—	—	—	—
		6	—	—	—	—	—	350
		7	—	—	—	—	—	morto
		8	—	—	—	—	—	—
	Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	140
		3	—	—	—	—	—	280
		4	—	—	—	—	—	morto
		5	—	—	—	—	—	—
		6	—	—	—	—	—	140
		7	—	—	—	—	—	—
	Primaquina	1	70	70	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	70	140
		3	70	—	—	—	—	morto
		4	—	—	70	—	—	—
		5	—	70	70	—	70	—
		6	—	—	—	—	—	—
7		—	—	—	—	—	—	
Contrôles	1	1.610	6.320	3.500	4.480	morto	—	
	2	26.600	9.800	4.690	1.400	morto	—	
	3	6.300	12.950	4.480	8.050	morto	—	
	4	14.420	11.900	4.970	6.580	morto	—	
	5	4.970	6.920	2.520	1.400	morto	—	
	6	2.800	17.430	8.120	3.710	morto	—	
	7	3.850	17.220	7.840	10.780	morto	—	

TABELA II

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 75.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "Y") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO					
		5º	7º	9º	10º	12º	15º
"Cruzon I.C.I."	1	770	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	700	—	—	—	—	—
	4	560	—	—	—	—	—
	5	700	—	—	—	—	—
	6	70	—	—	—	—	—
	7	210	—	—	—	—	—
	8	70	—	—	—	—	—
Sulfato de carbidium	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	morto	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	morto	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—
Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—
Primaquina	1	70	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	70	70	—	—	—	—
	4	140	—	—	—	—	—
	5	70	—	—	—	—	—
	6	—	140	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	8	—	70	—	—	—	—
Contrôles	1	14.840	30.100	5.800	1.050	morto	—
	2	2.240	2.870	3.780	morto	—	—
	3	6.720	12.600	14.980	2.100	1.260	morto
	4	1.400	1.120	19.600	morto	—	—
	5	6.300	13.720	7.840	9.660	2.260	morto
	6	1.680	6.580	5.040	2.520	morto	—
	7	11.970	6.440	4.830	2.240	morto	—
	8	4.900	8.400	9.940	4.900	2.520	morto

TABELA III

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "F.L.") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO				
		5º	7º	9º	10º	15º
"Cruzon I.C.I."	1	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	70
	4	—	—	70	—	—
	5	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	490
Sulfato de carbídiu	1	—	—	—	—	70
	2	—	—	—	—	70
	3	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	280
	5	280	70	—	—	770
	6	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	70
Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	70
	7	—	—	—	—	2.870
Primaquina	1	—	—	70	—	morto
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	morto
	4	—	—	—	—	560
	5	—	—	—	—	560
	6	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	210
Contrôles	1	6.580	5.180	4.200	23.100	morto
	2	2.620	1.400	7.490	18.600	morto
	3	1.680	4.410	3.360	3.920	morto
	4	2.170	3.010	14.000	12.390	morto
	5	1.120	11.900	20.300	26.460	morto
	6	490	140	1.610	2.210	morto

TABELA IV

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "C.L.") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO						
		6º	7º	8º	10º	12º	14º	
TRATADOS	"Cruzon I.C.I."	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	—
		3	—	—	—	—	—	—
		4	—	—	—	—	—	—
		5	—	—	—	—	—	—
		6	—	—	—	—	—	—
		7	—	—	—	—	—	—
		8	—	—	—	—	—	—
	Sulfato de carbidium	1	70	—	—	70	—	—
		2	—	70	70	—	—	—
		3	—	70	140	—	—	—
		4	70	140	210	280	—	—
		5	—	280	—	210	—	—
		6	—	70	70	—	—	—
		7	—	—	70	—	—	70
		8	—	—	—	—	—	—
	Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	—
		3	—	—	—	—	—	—
		4	—	—	—	—	—	—
		5	—	—	—	—	—	—
		6	—	—	—	—	—	—
		7	—	—	—	—	—	—
		8	—	—	—	—	—	—
	Primaquina	1	—	—	—	—	—	—
		2	—	—	—	—	—	—
		3	—	—	—	—	—	—
		4	—	—	—	—	—	140
		5	—	—	—	—	—	70
		6	—	—	—	—	—	—
		7	—	—	—	—	—	—
		8	—	—	—	—	—	—
Contrôles	1	140	980	1.890	8.120	8.260	16.240	
	2	210	—	210	1.470	2.030	3.570	
	3	350	350	140	1.260	3.010	1.750	
	4	560	—	560	3.710	5.600	11.340	
	5	—	210	210	1.190	210	140	
	6	280	700	1.820	4.270	1.330	10.780	
	7	350	420	2.100	7.000	4.970	11.830	

TABELA V

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "M.R.") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO						
		7º	8º	9º	11º	14º	16º	18º
"Cruzon I.C.I."	1	70	—	—	morto	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—	—
Sulfato de carbídiuim	1	—	70	—	—	—	—	—
	2	70	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	70	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—
	8	70	70	—	—	—	—	—
Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	morto	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—	—
Primaquina	1	—	—	70	morto	—	840	70
	2	—	70	—	—	—	—	140
	3	—	—	70	—	—	—	70
	4	210	—	—	—	morto	—	—
	5	—	—	—	—	—	140	—
	6	—	70	—	—	70	—	70
	7	—	—	—	—	—	—	210
	8	—	—	—	—	—	—	70
Contrôles	1	1.120	3.290	6.300	14.620	10.850	14.980	28.000
	2	1.330	12.600	7.210	3.570	morto	—	—
	3	2.240	7.840	16.100	12.110	morto	—	—
	4	3.220	5.040	3.290	8.190	14.700	15.400	22.400
	5	4.200	1.190	6.300	4.410	25.900	33.600	22.400
	6	9.100	4.480	9.100	8.470	morto	morto	—
	7	1.400	3.570	10.500	2.240	69.440	morto	—
	8	4.900	2.870	1.890	6.720	23.800	morto	—

TABELA VI

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "A.B.C.") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO						
		5º	7º	8º	9º	12º	13º	15º
"Cruzon I.C.I."	1	—	70	—	70	—	—	140
	2	—	—	—	—	70	70	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	70	—	—	—	70	—	—
	5	140	—	—	—	—	—	—
	6	140	—	70	—	—	70	70
	7	70	—	70	—	—	—	—
	8	140	—	—	—	—	—	—
Sulfato de carbidium	1	70	70	70	70	70	morto	—
	2	770	280	350	70	140	350	210
	3	70	140	350	70	70	140	—
	4	350	210	—	280	420	210	420
	5	210	210	70	70	—	morto	—
	6	210	70	70	210	—	350	—
	7	140	140	350	700	—	210	—
	8	140	70	280	350	—	210	210
Nitrofurazona	1	210	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	70	—	—	—	—
	3	350	—	—	—	—	—	—
	4	140	70	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	70	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—
	8	140	—	—	—	—	—	—
Primaquina	1	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	70
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	70
	7	—	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—	—
Contrôles	1	700	350	2.520	3.990	3.990	4.270	3.640
	2	700	280	2.800	5.950	5.530	8.540	9.310
	3	980	630	2.170	3.770	4.410	5.320	1.610
	4	350	630	1.540	3.920	2.940	2.380	1.890
	5	—	140	700	3.710	3.990	4.760	8.120
	6	70	1.120	2.660	3.710	4.690	6.090	6.790
	7	70	630	2.100	2.520	9.660	7.490	6.370
	8	1.400	770	1.820	5.180	2.310	1.470	1.820

TABELA VII

Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostra "P.N.M.") e tratados a partir do dia seguinte à inoculação

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO					
		5º	7º	8º	11º	12º	14º
"Cruzon I.C.I."	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—
Sulfato de carbídium	1	420	140	140	630	—	140
	2	—	280	140	70	—	70
	3	210	140	—	140	140	140
	4	140	140	—	70	70	140
	5	70	140	70	140	70	140
	6	210	280	140	350	140	280
	7	280	70	210	70	70	210
	8	140	280	70	70	140	140
Nitrofurazona	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—
Primaquina	1	—	—	—	—	—	70
	2	—	—	—	—	70	210
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	70
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	morto	—
	7	—	—	—	—	—	70
	8	—	—	—	—	—	350
Contróles	1	2.660	1.610	4.690	21.770	17.550	16.800
	2	140	1.540	2.800	18.970	33.600	morto
	3	560	840	2.310	6.930	6.300	4.480
	4	700	1.820	2.730	10.150	8.400	6.720
	5	630	210	3.850	13.370	21.000	17.500
	6	700	2.100	1.540	8.050	6.650	770
	7	490	910	2.450	17.550	12.880	6.440
	8	560	1.120	1.260	8.850	12.460	10.780

TABELA VIII
 Número de tripanosomas em 5 mm³ de sangue e mortalidade em grupos de camundongos inoculados com 150.000 formas sanguícolas do *T. cruzi* (amostras "Berenice" e "A.B.C.") e tratados com sulfato de carbídiu a partir do dia seguinte à inoculação
 AMOSTRA "BERENICE"

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO							
		6º	7º	8º	9º	10º	13º	14º	15º
Sulfato de carbídiu	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	70	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—	—
	6	70	—	70	—	—	—	—	—
	7	70	—	—	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôles	1	560	2.940	6.450	7.000	560	1.190	1.540	630
	2	840	35.700	11.200	1.540	7.560	morto	—	—
	3	1.120	2.310	7.770	1.960	12.320	morto	—	—
	4	560	7.840	14.650	2.800	13.720	morto	—	—
	5	1.750	11.200	4.830	1.470	2.800	morto	—	—
	6	1.050	13.720	3.156	2.590	3.430	3.360	morto	—
	7	2.240	8.400	25.340	6.930	5.320	2.870	2.870	morto
	8	1.120	6.490	7.260	1.260	4.200	1.890	2.240	morto

AMOSTRA "A.B.C."

Grupos de camundongos	Nº dos camundongos	DIAS APÓS INOCULAÇÃO							
		6º	7º	8º	9º	10º	13º	14º	15º
Sulfato de carbídiu	1	210	—	70	70	70	—	70	70
	2	210	280	350	280	70	210	70	—
	3	350	140	210	280	—	—	70	—
	4	350	70	70	—	70	280	70	—
	5	140	140	70	70	280	—	—	70
	6	70	210	—	—	—	140	70	70
	7	210	70	70	280	210	—	70	70
	8	70	70	70	—	140	—	140	70
Contrôles	1	70	350	420	4.410	980	3.850	3.570	2.590
	2	140	140	1.120	1.610	770	1.470	3.360	4.410
	3	70	210	630	1.050	1.400	1.050	2.450	2.450
	4	70	210	2.800	1.760	2.100	8.190	10.500	19.740
	5	210	280	1.610	2.940	5.140	700	910	280
	6	70	210	3.220	3.850	4.270	7.860	16.940	7.350
	7	420	770	4.060	morto	—	—	—	—
	8	70	840	630	4.830	1.260	2.590	4.760	1.610

É interessante assinalar que em estudos anteriores, BRENER & CHIARI⁴, BRENER³, foi ressaltada a identidade, do ponto de vista morfológico e biológico, das amostras ABC e PNM. Os dados referidos neste trabalho aparentemente constituem mais um elemento para a caracterização das amostras de *T. cruzi* que vêm sendo estudadas.

SUMMARY

Susceptibility of different strains of Trypanosoma cruzi to the chemotherapeutic action of various drugs

There has been studied, in experimentally infected mice, the susceptibility of seven different strains of *Trypanosoma cruzi* to the chemotherapeutic action of "Cruzon I.C.I." (Bayer 7602), carbidium sulphate, nitrofurazone and primaquine. All drugs showed a clear suppressive action but the results obtained suggest that two strains are less susceptible to carbidium sulphate than the other five. The low mortality rate of animals inoculated with some strains and their different biological behaviour has prevented the use of endpoints based on death rates or prolongation of life of infected animals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas*. Tese. Belo Horizonte, 79 pp., 1961.
2. BRENER, Z. — Therapeutic activity and criterion of cure on mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:389-396, 1962.
3. BRENER, Z. — Comparative studies on different strains of *Trypanosoma cruzi*. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 59:19-26, 1965.
4. BRENER, Z. & CHIARI, E. — Variações morfológicas observadas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5:220-224, 1963.
5. FULTON, J. D. — A comparison of the biological action of Bayer 7602 (Ac) and the corresponding I.C.I. synthetic product. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 37:164-173, 1943.
6. GOBLE, F. C. — Studies on experimental Chagas' disease in mice in relation to chemotherapeutic testing. *J. Parasit.* 37:408-414, 1951.
7. GOODWIN, L. G.; GOSS, M. D.; LOCK, J. A. & WALLS, L. P. — The chemotherapeutic action of phenanthridine compounds. II — *Trypanosoma cruzi*. *Brit. J. Pharmacol.* 5:277-286, 1950.
8. HAUSCHKA, T. S. — Persistence of strain-specific behaviour in two strains of *Trypanosoma cruzi* after prolonged transfer through inbred mice. *J. Parasit.* 35:593-599, 1949.
9. PACKCHANIAN, A. — Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurazone compounds. *Antibiot. Chemother. (New York)* 7:13-23, 1957.
10. PEREIRA DA SILVA, L. H. & NUSSENZWEIG, V. — Sobre uma cepa de *Trypanosoma cruzi* altamente virulenta para o camundongo branco. *Folia Clin. Biol. (São Paulo)* 20:191-208, 1953.
11. SALGADO, J. A.; GARCEZ, P. N.; OLIVEIRA, C. F. & GALIZZI, J. — Revisão clínica atual do primeiro caso humano descrito de doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5:330-337, 1962.

Recebido para publicação em 2/12/1966.