

## Inflamação associada a células musculares cardíacas parasitadas pelo *Trypanosoma cruzi*, em chagásicos crônicos

Hipólito de Oliveira Almeida, Vicente de Paula Antunes Teixeira, Helenice Gobbi, Ademir Rocha, Marilda da Costa Brandão

---

*Em cortes seriados de corações de chagásicos crônicos, procedeu-se à procura de parasitas na intimidade de focos inflamatórios. Em 5 dos 6 casos examinados foram encontradas células com formas amastigotas do *trypanosoma cruzi*. O esudato inflamatório, predominantemente mononuclear, parece agredir tanto a célula parasitada como outras das proximidades. O presente estudo demonstra que o parasitismo local é um dos fatores determinantes da miocardite que se observa no chagásico crônico.*

---

A evolução dos conhecimentos sobre a imunidade na doença de Chagas, com a demonstração de auto-anticorpos<sup>1-7</sup> e de linfócitos T, capazes de reagir “in vivo” contra o músculo cardíaco<sup>8-9</sup>, criando perspectivas de novos caminhos na patogênese das lesões teciduais, tornou duvidosa a participação do **trypanosoma cruzi** nas agressões teciduais da forma indeterminada e das formas crônicas da doença. Teixeira<sup>8</sup> admite que a miocardite crônica chagásica representa principalmente uma auto-agressão devida à antigenicidade cruzada entre o **T. cruzi** e o miocárdio. Por outro lado, Ribeiro dos Santos e Hudson<sup>10</sup> admitem a absorção de antígeno do **T. cruzi** à superfície de células musculares próximas a um ninho. Tal ocorrência poderia levar à agressão e destruição das células cardíacas por uma resposta imunitária contra antígenos parasitários e não por auto-imunidade. Um esclarecimento sobre a necessidade ou não do **T. cruzi** para a evolução das lesões teciduais no chagásico crônico constitui importante base científica para orientar a terapêutica dessa doença. Animados pelo encontro de parasitas nas supra-renais de chagásicos crônicos e admitindo que, se o **T. cruzi** participar da gênese da miocardite, essa deve ser essencialmente focal e intrafascicular, decidimos pesquisar parasitas em focos de miocardite observados em cardiopatas chagásicos crônicos.

### Material e métodos

O material foi obtido de 6 necrópsias de chagásicos crônicos feitas na Faculdade de Medicina do Triângulo

Mineiro (Uberaba). Após fixação em formol a 10%, de cada coração foi retirado um anel de tecido atrial, junto à desembocadura da cava superior, que foi incluído em parafina. Desse anel foram feitos cortes seriados (cerca de 100 para cada caso), os quais foram corados pela hematoxilinaeosina. Os preparados histológicos eram levados ao microscópio procurando-se inicialmente, localizar focos de miocardite em lâminas sucessivas, tentando identificar formas amastigotas do **T. cruzi**. Quando os parasitas eram identificados, as características da reação inflamatória, da célula muscular parasitada e das miocélulas próximas eram analisadas.

### Resultados

Foram encontrados parasitas na intimidade dos focos de miocardite em 5, perfazendo um total de 10 ninhos: 4 ninhos em 1 caso, 2 ninhos por coração em 2 casos e 1 ninho por coração em outros 2 casos. Foi encontrado apenas um ninho sem reação inflamatória associada. Em um caso, observamos célula muscular cortada transversalmente, com formas amastigotas, em sua maioria bem conservadas, permitindo identificação de núcleo e citoplasma com cinetoplasto. Não havia aumento importante dos diâmetros da miocélula, notando-se orla periférica de citoplasma, com boa individualização das miofibrilas, as quais não se mostravam comprimidas. Os parasitas acham-se imersos em meio opticamente vazio (sem afinidade tintorial), sem nenhuma estrutura da célula hospedeira entre eles. Envolvendo par-

---

Trabalho realizado na disciplina de Patologia Geral da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (Uberaba).

cialmente a miocélula, observa-se minúsculo foco de exsudado constituído por células com características de pequenos linfócitos e macrófagos (fig. 1).

Em mais duas oportunidades observamos focos inflamatórios com parasitas em miocélulas cortadas transversalmente. Tais focos tinham secção de contorno aproximadamente arredondado. Mostravam denso exsudado mononuclear imerso em trama fibrilar dissociada, edematosa, onde miocélulas destruídas eram representadas por pequenos fragmentos irregulares de material amorfo e acidófilo. Células do tipo dos pequenos linfócitos e macrófagos eram os constituintes quase exclusivos do exsudado. Próximo ao centro dos focos, notava-se sucção transversal de miocélula que se apresentava, nos cortes examinados, hialinizada, contendo numerosas formas amastigotas. Essas tinham núcleos picnóticos e só muito raramente exibiam citoplasma identificável (fig. 2).

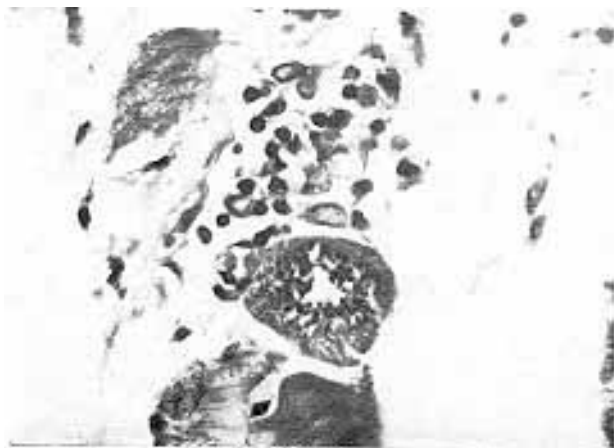


Fig. 1 - Miocélula parasitada com discreto exsudado mononuclear associado. A célula muscular e a maior parte das amastigotas mostram-se íntegras.

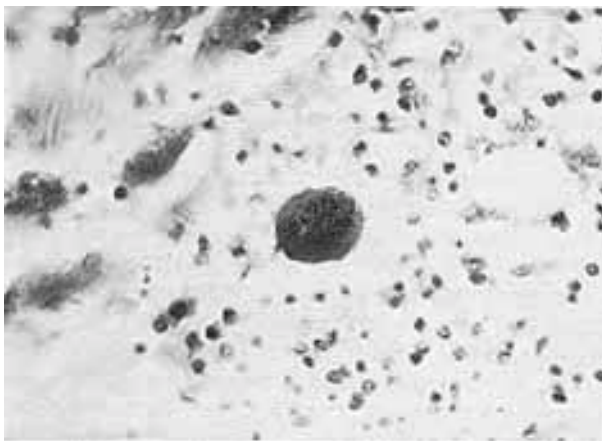


Fig. 2 - Inflamação focal contendo célula muscular parasitada, vista em corte transversal. A miocélula mostra citoplasma homogeneizado hialino; as amastigotas exibem cariopícnose e citoplasma difícil de evidenciar. Há exsudado mononuclear, edema e desaparecimento de miocélulas.

Cortes longitudinais de focos inflamatórios com parasitas foram vistos em 3 casos. Esses focos eram fusiformes, dispendo-se ao longo do fascículo muscular, representados por abundante exsudado mononuclear e só raramente continham neutrófilos. Em duas oportunidades, observamos leucocitose vênulo-capilar e infiltrado perivascular junto ao foco. Em apenas um foco, as amastigotas estavam dispersas no interstício ou no interior dos fagócitos. Curiosamente, neste local, constatamos número expressivo de neutrófilos, mas não nos demais, em que os parasitas não eram visíveis nitidamente fora das miocélulas. O citoplasma das miocélulas parasitadas não conservou estrutura fibrilar, evidenciou hialinização e, em alguns campos, apresentava fragmentação em pequenas massas hialinas, irregulares, homogêneas ou granuladas. Embora sem eliminar parasitas para o interstício (pelo menos em grande número), células parasitadas mostravam soluções de continuidade e irregularidades em sua superfície (corrosões) e eram invadidas por mononucleares. Ao longo delas e junto à sua superfície havia mononucleares bem como na vizinhança, enfileirados ao longo de células musculares sem parasitas e aparentemente aderidos às mesmas, ou até mesmo no seu interior. Estas células aparentemente “agredidas” por mononucleares podem ter estrutura normal (ao microscópio óptico) ou mostrar alterações acentuadas. As formas amastigotas mostravam-se bastante alteradas, com núcleos picnóticos, nas células que exibiam as modificações descritas acima (fig. 3, 4, 5 e 6).

## Discussão

A cardiopatia é, sem dúvida, a manifestação mais freqüente e de maior gravidade nos indivíduos infectados pelo **T. cruzi**. Em uma série de trabalhos realizados, acreditamos ter colhido evidências suficientes para aceitar que a instalação da insuficiência cardíaca congestiva, no chagásico crônico, depende

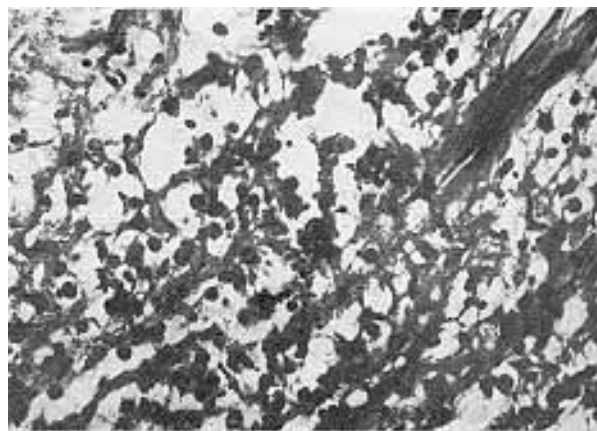


Fig. 3 - Foco de miocardite contendo amastigotas no interstício. Há edema, exsudado de alguns neutrófilos e destruição de miocélulas.

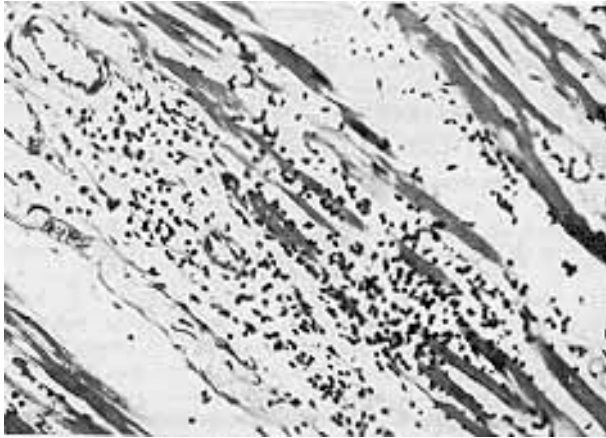


Fig. 4 - Foco inflamatório contendo célula parasitada (corte longitudinal). O exsudado mononuclear associa-se à célula parasitada e às não parasitadas.

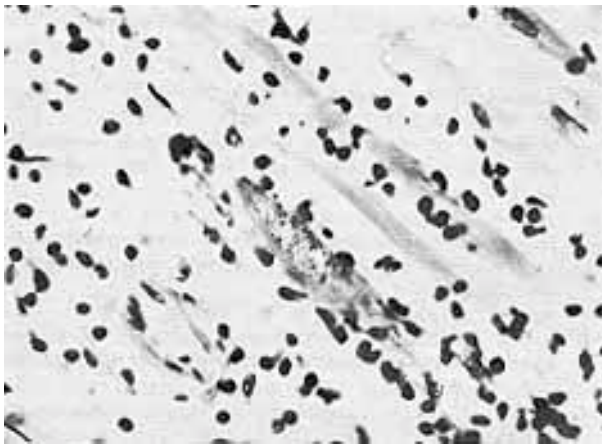


Fig. 5 - Pormenor da figura anterior mostrando célula muscular parasitada próxima a outra não parasitada, ambas com citoplasma homogeneizado e, aparentemente, agredidas por mononucleares.

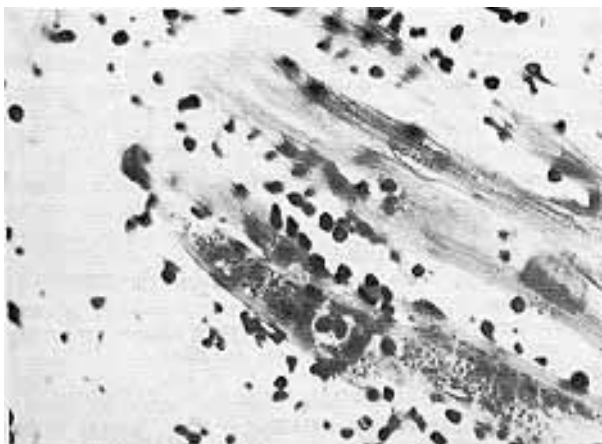


Fig. 6 - Miocélula parasitada invadida por mononucleares.

basicamente da miocardite crônica e não da desnervação cardíaca<sup>11-14</sup>. Dessa forma, o esclarecimento do fator ou fatores responsáveis pela existência da miocardite

tripanossomótica passa a ser o elemento mais importante para a base científica da terapêutica a ser empregada e da época em que a mesma tem validade.

Apesar de ser o **T. cruzi** um candidato óbvio a agente indutor da miocardite, teve sua participação posta em dúvida pela raridade com que tem sido encontrado, pelo achado de auto-anticorpos<sup>1-4,6,8,15,16</sup> e pela constatação de que linfócitos T de chagásicos são capazes de agredir células cardíacas “in vivo”<sup>8</sup>. Entretanto, a constatação de auto-anticorpos e de atividade linfocitária antimiocárdica “in vivo” não indica, necessariamente, que a infecção pelo **T. cruzi** determine o aparecimento de uma miocardiopatia auto-imune. Aliás, com relação aos auto-anticorpos contra elementos nervosos, os achados de Ribeiro dos Santos e col.<sup>15</sup> sugerem que os mesmos representam consequência e não causa das lesões do sistema nervoso nos chagásicos.

Ribeiro dos Santos e Hudson<sup>10</sup> em condições experimentais, demonstram, por imunofluorescência, que os antígenos secretados pelas amastigotas de um ninho ou liberados após sua desintegração são absorvidos pelas células vizinhas. Isso as torna susceptíveis de ser agredidas pela resposta imunitária anti-tripanossoma.

Nossos achados de reação inflamatória focal, constituída por mononucleares agredindo a miocélula parasitada e células não parasitadas vizinhas, demonstram a existência de uma miocardite focal topograficamente associada ao **T. cruzi**. Acreditamos ser praticamente desprezível a possibilidade de que as estruturas intracelulares, que interpretamos como formas amastigotas do **T. cruzi**, tenham outra natureza e que a reação inflamatória associada não seja por elas desencadeada. Os fenômenos regressivos das miocélulas e dos parasitas, o edema, a leucocitose vascular e a ausência de sinais de organização ou reparação, atestam que o foco inflamatório é recente. É curioso notar que algumas miocélulas parasitadas, em pleno foco inflamatório, apesar de terem o citoplasma “hialinizado”, não mostram sinais de rotura prévia, com liberação de parasitas no interstício nem contêm quantidade suficiente de parasitas para rompê-las por ação mecânica.

Apesar de Koberle<sup>17</sup> e Andrade e col.<sup>18,19</sup> terem encontrado, em cortes seriados de corações chagásicos crônicos, respectivamente, 32% e 30% de casos com miocélulas parasitadas, é nossa impressão preliminar que esta proporção seja maior que a referida pela literatura. De fato, em 6 casos nos quais procuramos, encontramos parasitas em 5, analisando em torno de 100 cortes de anéis de átrio ao nível do orifício da cava superior. Essa procura é difícil pois, analisando-se os preparados com objetivas de pequeno e médio aumento, dificilmente identificamos células parasitadas, enquanto as objetivas de

grande aumento tornam a pesquisa muito morosa. Por isso, optamos pela identificação de focos inflamatórios, sendo esses seguidos um a um em todas as lâminas onde apareciam e, em sua intimidade, procuramos parasitas.

Apesar da necessidade de ampliação do presente estudo, ele demonstra, em chagásicos crônicos, a existência de células cardíacas parasitadas e de reação inflamatória focal, ativa, recente, agredindo e destruindo tais células e células adjacentes sem parasitas. Essa agressão a células vizinhas do ninho poderia dever-se a adsorção de antígenos liberados pelas amastigotas<sup>10</sup>.

Embora os ninhos sejam escassos notamos, com certa freqüência, focos inflamatórios semelhantes (cujas células musculares estão em estágios mais avançados de desintegração), que, muito provavelmente, se formaram contra parasitas que não mais conseguimos identificar sem técnicas adequadas. O encontro, em chagásicos crônicos, de parasitas no sangue circulante<sup>20,21</sup> e nas supra-renais<sup>22</sup>, associado à constatação de parasitismo miocárdico com reação inflamatória destruindo músculo cardíaco, além de demonstrar que o chagásico crônico permanece como hospedeiro do **T. cruzi** (o que torna essa numerosa população de infectados uma fonte de disseminação de protozoose), suporta a tese de que a presença física do parasita no organismo humano tem importância na evolução de lesões responsáveis pela fisiopatologia da cardiopatia chagásica crônica.

### Summary

In histological serial sections of chronic chagasic hearts of chronic Chagas' disease, the authors searched for parasites inside the inflammatory foci. Five of the six cases showed amastigotes of *T. cruzi* in the myocells. Most of the inflammatory cells were mononuclear and they appeared to injure the parasited cells and the other ones. This study indicates that local parasitism is one of the principal factors which determine myocardial inflammation in chronic Chagas' heart disease.

### Referências

1. Tressa, E. - Anticorpos antimiocárdio demonstrados por imunofluorescência indireta no soro de portadores de doença de Chagas crônica. Correlação entre os resultados sorológicos e as alterações eletrocardiográficas. São Paulo, 1972. (Tese, Faculdade de Medicina de Botucatu).
2. Hubsch, R. M.; Sulzer, A. J.; Kagan, I. G. - Evaluation of an auto-immune type antibody in the sera of patients with Chagas' disease. *J. Parasitol.* 62: 523, 1976.
3. Cossio, P. M.; Diez, C.; Szarfman, A.; Kreutzer, E.; Candiolo, B.; Arana, R. H. - Chagasic cardiopathy. I. Demonstration of a serum

- gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation*, 49: 13, 1974.
4. Cossio, P. M.; Laguens, R. P.; Diez, C.; Szarfman A.; Segal, A.; Arana, R. H. - Chagasic cardiopathy: Antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation*, 50: 1252, 1974.
5. Marquez, J. O.; Jardim, E.; Lopes, E. R.; Santos, R. R. - Immunopatología del líquido cefalorraquideo. *Rev. Neurol. Arg.* 3: 448, 1977.
6. Marquez, J. O. - Imunopatologia do líquido cefalorraqueano na doença de Chagas. São Paulo, 1979 (Tese, Faculdade de Medicina USP Ribeirão Preto).
7. Peralta, J. M.; Manigot, D. A.; Muscelli, E. O. A.; Magalhães, T. C. R.; Almeida, E. A.; Bastos, A. - Anticorpos EVI e NP na infecção chagásica crônica. Estudo em pacientes com diferentes formas clínicas. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24: 6, 1982.
8. Teixeira, A. R. L. - Competência imunológica do paciente chagásico. Brasília, 1979. (Tese, Faculdade de Ciências da Saúde, Univ. Brasília).
9. Teixeira, A. R. L.; Teixeira, G.; Macedo, V.; Prata, A. - Trypanosome cruzi - sensitized T lymphocyte mediated <sup>51</sup>Cr. release from human heart cells in Chagas' disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 1097, 1978.
10. Ribeiro dos Santos, R.; Hudson, L. - Trypanosome cruzi: adsorption of parasite antigens to mammalian cell surfaces. *Parasite Immunol.* 2: 1, 1980.
11. Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Morais, C. A.; Araujo, W. F.; Gobbi, H.; Magnani, G. A.; Fernandes, P. A. - Ocorrência de morte súbita e por insuficiência cardíaca congestiva em chagásico com e sem "megass". *Rev. Goiana Med.* 29, 1983 (no prelo).
12. Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Araujo, W. F.; Gobbi, H. - Alterações do sistema autônomo intracardiaco em chagásicos com e sem "megass". Enviado para publicação na *Rev. Goiana Med.* 1983.
13. Miziara, L. J.; Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Calil, L. C.; Almeida, J. A. - Alterações cardíacas em pacientes chagásicos crônicos com e sem "megass". *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 197, 1980.
14. Almeida, H. O. - A cardiopatia em chagásicos crônicos com e sem "megass". Minas Gerais, 1982. (Tese, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba).
15. Ribeiro dos Santos, R.; Marquez, J. O.; Von Gal Furtado, C. C.; Ramos de Oliveira, J. C.; Martins, A. R.; Köberle, F. - Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. *Tropenmed. Parasit.* 30: 19, 1979.
16. Torres, C. M. - Patogenia de la miocardite crónica en la enfermedad de Chagas. *Quinta Reun. Soc. Arg. Pat. Reg. Norte*, 2: 902, 1930.
17. Köberle, F. - Cardiopatia chagásica. *O Hospital*, 53: 311, 1958.
18. Andrade, Z. A.; Ramalho, L. M. P. - Miocardite chagásica. Estudo morfológico de 38 casos comprovados pelo encontro da parasitas nas sucções histológicas. *Gaz. Med. Bahia*, 66: 55, 1966.
19. Andrade, Z. A.; Andrade, S. G. - Cardiopatia chagásica: aspectos anatomopatológicos. *Rev. Med. Bahia*, 21: 32, 1976.
20. Freitas, J. L. P. - Contribuição para o estudo do diagnóstico da moléstia de Chagas por processos de laboratório. São Paulo, 1947. (Tese, Faculdade de Medicina da USP).
21. Marsden, P. D.; Mott, K. E.; Prata, A. - The prevalence of Trypanosome cruzi parasitemia in 8 families in an endemic area. *Gaz. Med. Bahia*, 69: 65, 1969.
22. Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Furtado, A. C. - Flebite com parasitismo em supra-renais de chagásicos crônicos. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 341, 1981.