

DENERVATION E CARDIOPATIA NO CHAGÁSICO CRÔNICO

HIPÓLITO DE OLIVEIRA ALMEIDA, MARILDA DA COSTA BRANDÃO, MARLENE ANTONIA DOS REIS,
HELENICE GOBBI, VICENTE DE PAULA ANTUNES TEIXEIRA

Foi realizado um estudo quantitativo dos neurônios de gânglios atriais (parassimpáticos) e de gânglios estrelados (simpáticos) em controles e em cardiopatas chagásicos, sendo analisada a relação entre o número de neurônios atriais e o peso dos corações. Observou-se, nos cardiopatas chagásicos crônicos, denervação tanto nos gânglios atriais (redução de 60% em relação aos controles) como nos gânglios estrelados (redução de 51% em relação aos controles). Não houve correlação entre denervação atrial e hipertrofia do miocárdio (coeficiente de correlação de Pearson + 0,3), não se observando também maior grau de denervação nos chagásicos com insuficiência cardíaca. Essas observações mostram que nem a denervação parassimpática nem o predomínio simpático explicam a hipertrofia do miocárdio e a insuficiência cardíaca no chagásico crônico.

A doença de Chagas, em sua fase crônica sintomática, se caracteriza por manifestações cardíacas e/ou digestivas, sendo as primeiras mais freqüentes. As manifestações que compõem o quadro da cardiopatia, ou sejam as arritmias e a insuficiência cardíaca congestiva, que muitas vezes se acompanham de manifestações embólicas pulmonares ou cerebral¹⁻⁴, são pouco freqüentes nos pacientes com visceromegalias².

Dentre os estudos anatômicos dos corações de chagásicos crônicos destacam-se aqueles que descrevem a miocardite^{1,5,6}, a lesão vorticilar ou aneurisma apical^{7,8} e as alterações do sistema nervoso autônomo intracardíaco, particularmente a despopulação neuronal⁹⁻¹⁵. Para Köberle^{9,10} a destruição dos neurônios subepicárdicos (denervação parassimpática e atriais seria o denominador comum, suficiente para explicar a fisiopatologia da cardiopatia e as alterações anatômicas do coração chagásico: a hipertrofia ventricular e o aneurisma apical ou lesão da ponta, que é uma dilatação aneurismática observada freqüentemente na ponta do ventrículo esquerdo. A teoria “parassimpaticopriva”, como ficou conhecida, admite que, em decorrência da denervação parassimpática, há o predomínio do tônus simpático no coração, sendo esse o fator responsável pela gênese da hipertrofia do miocárdio ventricular, pela formação do aneurisma apical e pelas manifestações da cardiopatia, nos chagásicos crônicos. Recentemente, demonstramos que nos chagásicos com visceromegalias, a denervação cardíaca é geralmente mais

acentuada que nos cardiopatas sem megas¹³. Como a insuficiência cardíaca e a morte súbita são menos freqüentes e de aparecimento mais tardio nos chagásicos com visceromegalias², pode-se praticamente excluir a denervação parassimpática como causa da descompensação cardíaca. Como a teoria “parassimpaticopriva” admite o predomínio do tônus simpático sobre o coração, é necessária uma avaliação do grau de denervação simpática. Alcântara¹² demonstrou denervação dos gânglios cervicotorácicos em chagásicos falecidos de maneiras diversas, sem no entanto mencionar o grau de denervação dos cardiopatas com insuficiência cardíaca.

No presente trabalho, procedemos à contagem de neurônios atriais de cardiopatas chagásicos crônicos e de controles, procurando correlacionar a denervação cardíaca com as variações do peso cardíaco e a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Além disso, procuramos averiguar o grau de denervação simpática através do estudo quantitativo dos gânglios cervicotorácicos (estrelados) de chagásicos crônicos portadores de insuficiência cardíaca e de controles não chagásicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Retirou-se um anel de tecido que forma a parede atrial em correspondência com o orifício da veia cava superior, de 14 chagásicos crônicos cardiopatas

(8 sem ICC e 6 com ICC) e de 5 controles normais, para a contagem neuronal conforme metodologia já estabelecida^{2,13}. Procurou-se analisar a correlação entre o número de neurônios e o peso cardíaco através do coeficiente de correlação de Pearson.

Para o estudo do simpático, foram retirados os gânglios estrelados (cervicotorácicos) de 4 controles normais e de 4 chagásicos crônicos portadores de insuficiência cardíaca. Os gânglios simpáticos, após fixação em formol a 4% (formol comercial a 10%), foram partidos ao meio, levados ao micrótomo de congelação, obtendo-se cortes de 20 micrometros; apenas um em cada 10 foi aproveitado para coloração a quente em solução de Cresil violeta, após incubação a 37°C por 24 horas, em mistura de partes iguais de álcool absoluto e água destilada (álcool 50)

A contagem dos neurônios foi feita por área de superfície dos cortes, calculada com o auxílio de uma ocular quadriculada, tendo sido contado a número de quadrados que cobriam a superfície do corte histológico; com o auxílio de uma lâmina micrometrada, calculou-se a área de cada quadrado. Os resultados da contagem de neurônios, tanto para os gânglios cardíacos como para os gânglios estrelados, foram expressos em número de neurônios por mm².

O diagnóstico da doença de Chagas baseou-se na positividade das reações sorológicas para T. cruzi no líquido pericárdico (fixação do complemento e imunofluorescência), nas manifestações clínicas e nos achados anátomo-patológicos macro e microscópicos. Os casos de controle foram selecionados dentre vítimas de morte violenta, com reações imunológicas negativas para T cruzi.

RESULTADOS

A tabela I mostra os resultados da contagem de neurônios dos gânglios cardíacos em controles e em chagásicos crônicos, com e sem ICC, acompanhados dos respectivos pesos cardíacos. Pode-se observar que nos chagásicos com ICC, o grau de denervação foi em geral menor que nos pacientes sem ICC (a média do número de neurônios nos controles foi de 260,2; nos chagásicos com ICC, foi de 130,5 e nos chagásicos sem ICC, de 80,2). O coeficiente de correlação de Pearson calculado nos chagásicos para número de neurônios atriais; e peso cardíaco foi de + 0,3, indicando que não houve correlação entre o grau de denervação e o aumento da massa miocárdica.

Na tabela II estão os resultados das contagens de neurônios nos gânglios estrelados de controles e de chagásicos com insuficiência cardíaca. Nos gânglios simpáticos dos chagásicos, a população neuronal caiu para 48,7% do controle (fig. 1 e 2) enquanto que nos gânglios parassimpáticos (atriais), o número de neurônios por mm² reduziu-se para 39,4% do grupo controle.

As alterações qualitativas dos gânglios atriais dos chagásicos crônicos não diferem das descritas

TABELA I - Contagem de neurônios atriais e peso do coração em controles e em chagásicos crônicos.

| Caso n.º | | | N.º de neurônios por mm ² | Peso do coração |
|------------|-----|------------|--------------------------------------|-----------------|
| CONTROLE | | | | |
| 1 | | | 300 | 240 |
| 2 | | | 296 | 190 |
| 3 | | | 288 | 230 |
| 4 | | | 208 | 400 |
| 5 | | | 209 | 280 |
| CHAGÁSICOS | | | | |
| 1. | Sem | ICC | 120 | 340 |
| 2. | Sem | ICC | 36 | 400 |
| 3. | Sem | ICC | 161 | 420 |
| 4. | Sem | ICC (Mega) | 13 | 2.50 |
| 5. | Sem | ICC (Mega) | 81 | 2(x) |
| 6. | Sem | ICC (Mega) | 23 | 250 |
| 7. | Sem | ICC (Mega) | 76 | 350 |
| 8. | Sem | ICC (Mega) | 132 | 250 |
| 9. | Com | ICC | 122 | 650 |
| 10. | Com | ICC | 162 | 550 |
| 11. | Com | ICC (Mega) | 154 | 320 |
| 12. | Com | ICC | 951 | 720 |
| 13. | Com | ICC (Mega) | 90 | 780 |
| 14. | Com | ICC | 160 | 600 |

TABELA II - Contagem de neurônios dos gânglios estrelados em controles e em chagásicos crônicos com insuficiência cardíaca.

| Caso n.º | | | N.º de neurônios por mm ² | Peso do coração |
|------------|-----|-----|--------------------------------------|-----------------|
| CONTROLES | | | | |
| 1 | | | | |
| 2 | | | 133,2 | 260 |
| 3 | | | 131,7 | 220 |
| 4 | | | 117,8 | 340 |
| | | | 107,3 | 450 |
| CHAGÁSICOS | | | | |
| 1. | Com | ICC | | |
| 2. | Com | ICC | 83,1 | 350 |
| 3. | Com | ICC | 58,5 | 430 |
| 4. | Com | ICC | 53,3 | 600 |
| | | | 44,2 | 810 |

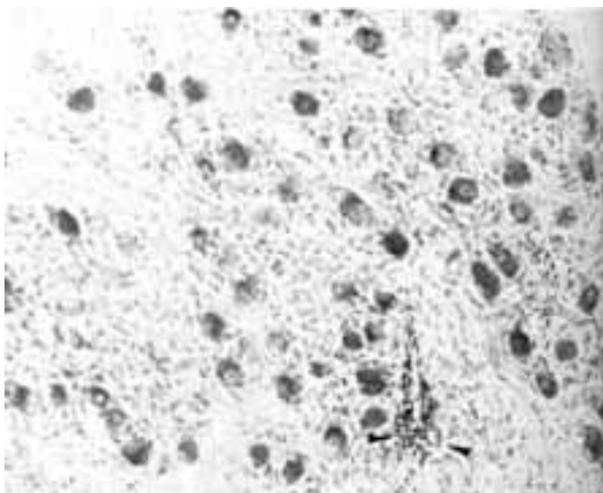


Fig. 1 - Gânglio estrelado de controle (Cresil violeta x100). Observam-se numerosos neurônios bem conservados. Há pequeno acúmulo de mononucleares em torno de vaso (setas).

anteriormente², destacando-se o infiltrado mononuclear em torno e na intimidade dos nervos (perineurite e neurite) e dos gânglios (periganglionite e gan-

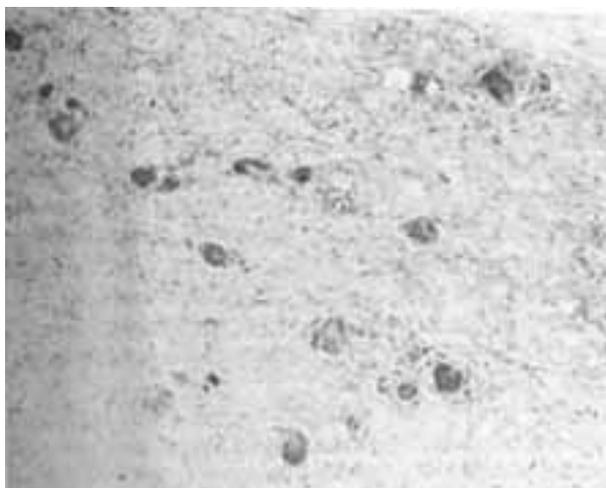


Fig. 2 - Gânglio estrelado de chagásico crônico com ICC (Cresil violeta x100). Os neurônios são pouco numerosos (redução) e apresentam-se alterados.

glionite), geralmente discreto ou moderado (fig. 3). Alterações neuronais tipo encarquilhamento e hiper cromasia do citoplasma e picnose nuclear foram observadas em controles e em chagásicos, sendo mais freqüentes nesses últimos. A proliferação concêntrica de células satélites, envolvendo neurônios hipotróficos ou formando pequenos nódulos que aparentemente substituem neurônios desaparecidos, foi observada com freqüência nos gânglios atriais de chagásicos crônicos (fig. 4), sendo rara nos controles. Nos gânglios estrelados dos chagásicos com insuficiência cardíaca observaram-se vacúolos opticamente vazios em alguns neurônios, enquanto outros mostraram hiper cromatismo e encarquilhamento, às vezes acompanhados de proliferação de células satélites. Infiltrados mononucleares foram observados em todos os casos, sob a forma de focos, freqüentemente envolvendo neurônios alterados (fig. 5). Nos casos controle, alterações neuronais e pequenos focos de infiltrado mononuclear foram sempre menos acentuados que nos chagásicos, sendo que o infiltrado leucocitário era geralmente perivascular (fig. 1).

COMENTÁRIOS

As alterações inflamatórias e a despopulação neuronal que observamos nos gânglios atriais dos chagásicos crônicos confirmam os achados de Köberle^{9,10}, Lopes¹¹ e estudos anteriores realizados em nosso laboratório¹³. O coeficiente de correlação de Pearson para número de neurônios atriais e peso cardíaco mostrou um valor baixo, porém positivo. Caso a denervação atrial tivesse alguma influência sobre o aumento do peso cardíaco, o coeficiente deveria ser negativo (correlação negativa), o que não ocorreu. Por outro lado, os chagásicos com insuficiência cardíaca, em geral têm maior população neuronal que os chagásicos sem ICC. Entretanto, o presente estudo, além de demonstrar que a denervação parassimpática do coração

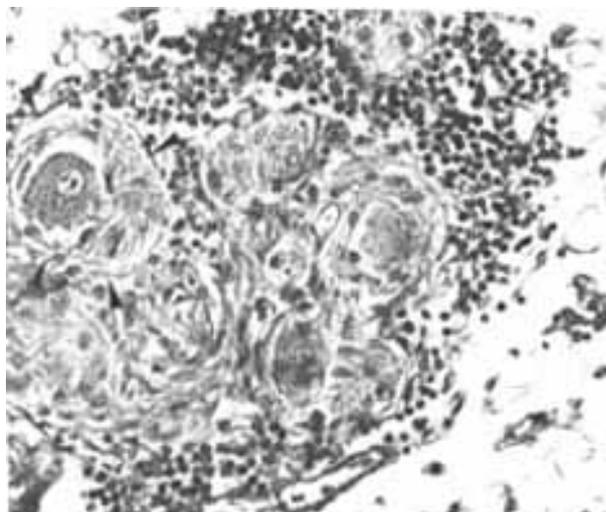


Fig. 3 - Gânglio atrial de chagásico crônico (Hematoxilina-eosina x250). Há periganglionite e ganglionite periférica e alguns nódulos de proliferação de células satélites. Nota-se neurônio hipotrófico em torno do qual houve proliferação excêntrica de células satélites (setas).

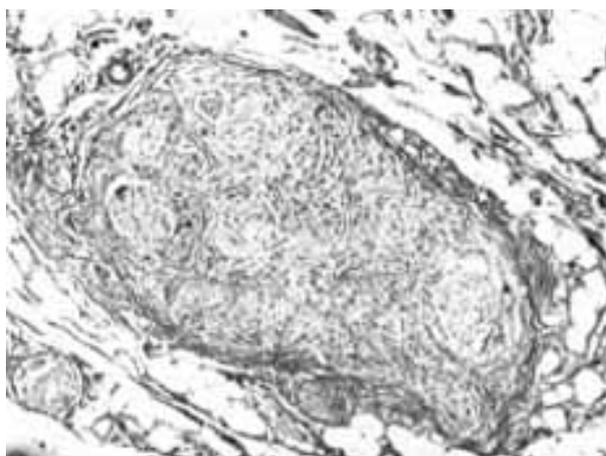


Fig. 4 - Gânglio atrial de chagásico crônico (hematoxilina-eosina x80). Nota-se intensa despopulação neuronal. Alguns neurônios são hipotróficos e encontram-se envoltos por proliferação excêntrica de células satélites.

não guardou relação com a hipertrofia do miocárdio ou com a ICC, mostrou denervação importante (redução de 51% em relação ao normal) do gânglio estrelado (cervicotorácico) em chagásicos crônicos portadores de insuficiência cardíaca. Aliás, a depopulação neuronal na doença de Chagas parece realmente não ser exclusiva dos gânglios parassimpáticos, sendo mais ampla, atingindo também os gânglios simpáticos e o sistema nervoso central¹⁶.

Alterações inflamatórias têm sido descritas também em outras estruturas relacionadas com o sistema nervoso, como a medular das supra-renais¹⁷ e os paragânglios cardíacos¹⁸.

Embora boa parte da destruição neuronal possa estar relacionada à presença de anticorpos antineu-

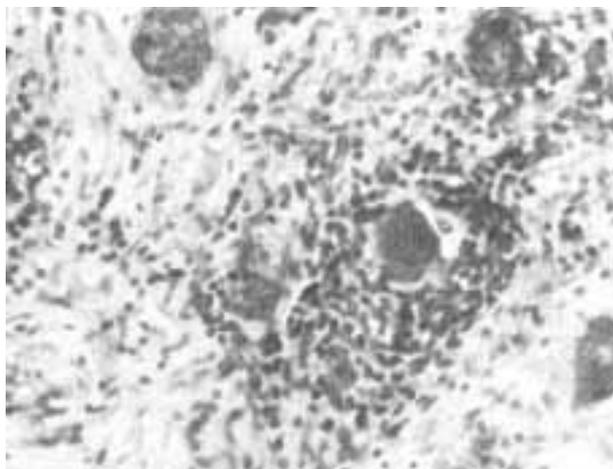


Fig. 5 - Gânglio estrelado de chagásico com ICC (Cresil violeta x320). Nota-se abundante exsudato mononuclear envolvendo neurônios com alterações regressivas.

rônicos e antinervos¹⁹ e/ou à existência de linfócitos sensibilizados contra células nervosas nos chagásicos crônicos^{20,21} e a adsorção de antígenos do T. cruz à superfície das células nervosas²², seus mecanismos não estão ainda estabelecidos. Embora a hipóxia conseqüente às alterações cardíacas possa destruir neurônios, outros mecanismos devem ser mais importantes, uma vez que os pacientes com insuficiência cardíaca não são mais denervados que os pacientes com megas sem insuficiência cardíaca¹³.

Sobre os gânglios subepicárdicos, Lopes e Tafuri¹⁴, em trabalho recente, admitiram que o mecanismo de formação das lesões nos gânglios parece ser complexo, dependendo de 1) ganglionite e periganglionite; 2) parasitose e lesão das células de Schwann e células satélites produzidas por várias causas; 3) parasitose dos neurônios; 4) lesão das células endoteliais dos capilares e vênulas com estreitamento do lumen vascular, alterações da membrana basal e substância fundamental todas levando a alterações metabólicas das células vizinhas; 5) degeneração e destruição das fibras nervosas causadas por múltiplos fatores e 6) mecanismos imunológicos.

Entretanto, a patogênese da denervação na doença de Chagas humana é bastante obscura e, apesar de serem possíveis os mecanismos citados, temos observado, principalmente em gânglios cardíacos, hipotrofia progressiva com desaparecimento do corpo neuronal, geralmente associada à proliferação de células satélites, sem nenhuma relação com inflamação ou parasitismo²³. Tal observação poderia sugerir deficiências de estímulos tróficos à células nervosas ou sua incapacidade em respondê-los. Nos últimos anos, têm sido descritas substâncias neurotróficas, como o fator de crescimento de nervo ("nerv growth factor") e outros²⁴⁻²⁶. Nos chagásicos, algumas dessas substâncias tróficas ou similares poderiam ser produzidas com deficiência, ser inativadas ou ter seus receptores bloqueados por mecanismos diversos, até por auto-anticorpos, contribuindo para a denervação que ocorre nesses pacientes.

Como a denervação dos gânglios atriais é praticamente a mesma nos corações chagásicos com e sem lesão vorticilar²⁷, não sendo também mais acentuada nos casos de insuficiência cardíaca e não se correlacionando com o aumento do peso cardíaco, podemos concluir que a teoria parassimpaticopriva não é suficiente para explicar essas duas alterações do coração chagásico (lesão vorticilar e hipertrofia) e nem pode ser responsabilizada pela instalação da insuficiência cardíaca. Aliás, nossos achados atuais mostram até uma despopulação neuronal mais acentuada nos chagásicos sem ICC em relação aos casos com ICC, fato esse que precisa ser analisado de maneira mais ampla.

Em trabalhos anteriores, encontramos estreita correlação entre a intensidade da miocardite localizada no ápice e a lesão vorticilar⁸. De modo semelhante observamos, nos chagásicos com megas sem ICC, denervação cardíaca parassimpática mais intensa que nos chagásicos com ICC sem megas²; Como nos primeiros a miocardite e a hipertrofia do miocárdio são geralmente discretas, enquanto nos últimos a hipertrofia, e dilatação cardíacas coexistem com miocardite intensa, podemos concluir que a hipertrofia e a insuficiência cardíaca se correlacionam com a miocardite e não com a denervação parassimpática.

Por outro lado, na presente observação, apesar do pequeno número de gânglios estrelados estudados, foi verificado que a hipertrofia do miocárdio e insuficiência cardíaca podem se instalar em chagásicos com importante despopulação dos neurônios simpáticos do gânglio estrelado, o que está de acordo com dados da literatura, mostrando que a denervação intrínseca do coração e os bloqueios beta e alfa-adrenérgicos não interferem na hipertrofia miocárdica experimental por aumento do trabalho²⁸.

Dessa forma, podemos reafirmar que a insuficiência cardíaca no chagásico crônico pode depender muito mais das lesões miocárdicas que da denervação parassimpática, devendo-se pois aprofundar os estudos sobre a patogênese da miocardite, para orientar medidas que permitam interromper sua evolução.

SUMMARY

A quantitative study of the neurons of the atrial (parasympathetic) and the stellate ganglia (sympathetic) was carried out in control subjects and chronic Chagas patients. Denervation of the atrial ganglia (60% of reduction) and of the stellate ganglia (51% of reduction) was observed in Chagas' cardiopathy. Correlation was not observed between atria denervation and cardiac hypertrophy (Pearson's coefficient of correlation = +0.3). Greater degrees of cardiac denervation were not seen in Chagas' disease with cardiac failure. Our observations show that both the parasympathetic denervation and the predominance of sympathetic tonus are not sufficient

to explain the myocardial hypertrophy and cardiac failure of Chagas' cardiopathy.

Agradecimentos

A Doris Chamahum, Ana Maria de Moraes, Maria Prado de Moraes pelos serviços técnicos prestados e a Raimundo N. C. Laranjo pela documentação fotográfica.

REFERÊNCIAS

1. Andrade, Z. A. - Anatomia patológica da doença de Chagas. Rev. Goiana Med. 4: 103, 1958.
2. Almeida, H. O. - A cardiopatia, em chagásicos crônicos com e sem "megas". Uberaba, 1982. (Tese de Titular, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro).
3. Oliveira, J. S. M.; Araujo, R. L. C.; Navarro, M. A.; Muccilo, G.; 1. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. Am. J. Cardiol. 52: 147, 1983.
4. Fernandes, P. A.; Gobbi, H.; Teixeira, V. P. A.; Brandão, M. C.; Almeida, H. O. - Incidência de fenômenos trombóticos em chagásicos crônicos necropsiados. In: Resumos do XVI Congresso Brasileiro de Patologia. Ribeirão Preto, 1985. p. 29.
5. Mignone, C. - Alguns aspectos da anatomia patológica da cardite chagásica crônica. São Paulo. p. 1958. (Tese de Catedra Faculdade de Medicina da USP).
6. Andrade, Z. - A patologia da doença de Chagas no homem. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 5 (Suppl): 15, 1985.
7. Raso, P. - Contribuição ao estudo da lesão vorticilar na cardite chagásica crônica. Belo Horizonte, 1964. (Tese Livre-Docência, Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais).
8. Almeida, H. O. - A lesão vorticilar da cardiopatia chagásica crônica. Belo Horizonte, 1978. (Tese Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
9. Köberle, F. - Cardiopatia chagásica. Hospital, 53: 311, 1958.
10. Köberle, F. - Patología y anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. Bol. Ofic. Sanit. Panam. 52: 404, 1961.
11. Lopes, E. R. - Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo), em chagásicos crônicos. Uberaba, 1965. (Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro).
12. Alcântara, F. G. - Denervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervicotórácicos na moléstia de Chagas. Rev. Goiana Med. 16: 159, 1970.
13. Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Araujo, W. F.; Gobbi, H. - Alterações do sistema nervoso autônomo intracardíaco em chagásico com e sem megas. Rev. Goiana Med. 29: 147, 1993.
14. Lopes, E. R.; Tafuri, W. L. - Involvement of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 16: 20, 1983.
15. Oliveira, J. S. M. - A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas. cardiopathy. Am Heart. J. 110: 1092, 1985.
16. Lopes, E. R.; Tafuri, W. L.; Chapadeiro, E. - Estudo morfológico e quantitativo dos núcleos dorsal do vago e hipoglosso em chagásicos crônicos com e sem megasófago. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 11: 123, 1969.
17. Teixeira, V. P. A.; Gobbi, H.; Almeida, H. O. - Supra-renalite em chagásicos crônicos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 18: 115, 1985.
18. Gobbi, H.; Fernandes, P. A.; Teixeira, V. P. A.; Almeida, H. O. - Lesão de paraglânglio interatrial em chagásico crônico - apresentação de um caso. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 18: 113, 1985.
19. Marquez, J. O. - Imunopatologia do líquido cefalorraqueano na doença de Chagas. Ribeirão Preto, 1979. (Tese doutoramento, Faculdade de Medicina da USP).
20. Teixeira, A. R. L. - Competência imunológica, do paciente chagásico-imunodepressão na forma aguda inaparente, autoimunidade no hospedeiro humano. Brasília 1979. (Tese, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília).
21. Teixeira, M. L.; Rezende Jr., O.; Figueiredo, F.; Teixeira, A. R. L. - Chagas' disease: selective affinity and cytotoxicity of T. cruzi immune lymphocytes to parasympathetic ganglion cells. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 75: 33, 1980.
22. Ribeiro dos Santos, R.; Hudson, L. - Trypanosoma Cruzi: adsorption of parasite antigens to mammalian cell surface. Parasite Immunol. 2: 1r, 1980.
23. Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Gobbi, H.; Araujo, W. P. - Alterações qualitativas do sistema nervoso autônomo intracardíaco em chagásicos crônicos. Arq. Bras. Cardiol. 41: 171, 1983.
24. Freed, W. J.; Medinaceli, L.; Wyatt, R. J. - Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. Science, 227: 1544, 1985.
25. Thoenen, H.; Edgar, D. - Neurotrophic factors. Science, 229: 238, 1985.
26. Smith, J. C. - Growth factors and pattern formation. Embryol. Exp. Morph. 5 (Suppl.): 187, 1981.
27. Almeida, H. O. - Dados não publicados.
28. Cooper, G.; Kent, R. L.; Uboch, C. E.; Thompson, E. W.; Marino, T. A. - Hemodynamic versus adrenergic control of cat right ventricular hypertrophy. J. Clin. Invest. 75: 1403, 1985.