

COMPARAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA MIOCARDIOPATIA DA DOENÇA DE CHAGAS E CARDIOMIOPATIA DILATADA

ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, MARIA DE LOURDES HIGUCHI, PROTÁSIO LEMOS DA LUZ, EDGARD AUGUSTO LOPES, GIOVANNI BELLOTTI, CHARLES MADY, NOEDIR STOLF, EDMUNDO ARTEAGA-FERNÁNDEZ, FULVIO PILEGGI

Foram estudados os achados histológicos miocárdicos de portadores de miocardiopatia chagásica e de cardiomiopatia dilatada idiopática. A casuística é composta por 38 pacientes em insuficiência cardíaca congestiva classe II ou III.

Os fragmentos de biopsia foram obtidos com o biótomo modelo Stanford para o ventrículo direito. Vinte e dois pacientes apresentavam cardiomiopatia idiopática e 16 eram portadores de doença de Chagas. Trinta e três eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com idades variando entre 18 e 49 (média 35,5) anos.

Fibrose foi discretamente mais freqüente e intensa na doença de Chagas que na cardiomiopatia dilatada. Aspecto de miocardite foi também mais freqüente na doença de Chagas que na miocardiopatia dilatada

(62,4% vs 50%), com todos os casos apresentando aspecto de doença crônica; miocardite aguda foi observada somente nos casos de miocardiopatia dilatada. Estas diferenças, entretanto, não atingiram significância estatística.

Em conclusão, a presença de fibrose, hipertrofia e processo inflamatório de grau moderado ou intenso é sugestiva mas não patognomônica de doença de Chagas. Por outro lado, miocardiopatia dilatada é mais freqüentemente associada a menor fibrose ou hipertrofia e à presença de processo inflamatório de grau discreto. O aspecto do processo inflamatório tende a ser difuso na miocardiopatia dilatada e na doença de Chagas ele é multifocal.

Arq. Bras. Cardiol. 52/2: 79-83—Fevereiro 1989

A biopsia endomiocárdica é empregada para detecção e caracterização de doenças miocárdicas¹⁻⁵. O seu uso para estudar o coração na doença de Chagas foi iniciado no Instituto do Coração em 1979^{6,7}. Os resultados destes estudos confirmaram a noção anterior de que a reação miocárdica a diferentes doenças é relativamente homogênea, resultando em aspecto histológico similar. Os primeiros estudos demonstraram ser impossível, com base nos aspectos microscópicos, distinguir diferentes miocardiopatias dilatadas¹⁻⁵. Entretanto, a miocardiopatia da doença de Chagas não foi comparada com outras cardiomiopatias. Assim, realizamos o presente estudo para efetuar essa comparação.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados trinta e oito portadores de miocardiopatia. O diagnóstico foi baseado nos sintomas de insuficiência cardíaca, sinais de insuficiência miocárdica (ritmo de galope) e cardiomegalia em estudo

radiológico (índice cardiorácico superior a 0,5). Todos apresentavam insuficiência cardíaca congestiva classificada em graus II e III conforme os critérios da "New York Heart Association" e foram submetidos à biopsia endomiocárdica entre janeiro de 1980 e dezembro de 1985. Vinte e dois tinham diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática e 16 eram portadores de doença de Chagas confirmada através de reações sorológicas positivas (reação de Guerreiro-Machado e imunofluorescência indireta para o trypanosoma cruzi). Trinta e três pacientes eram do sexo masculino e 15 do feminino, com idades variando entre 18 e 49 (média 35,5) anos.

As biopsias foram realizadas de acordo com a técnica descrita por Mason¹. Utilizou-se o biótomo modelo Stanford para o ventrículo direito. Os fragmentos do ventrículo direito foram colocados em frascos contendo formol a 10%, desidratados com etanol e embebidos em parafina. Foram corados com hematoxilina e eosina e com o tricrômio de Mason. Todas as lâminas foram analisadas por dois observadores. Os resultados

foram depois comparados e quando discordantes, reanalisados até se obter conclusão definitiva.

Cada alteração foi classificada em graus: ausente (—), discreta (+), moderada (+ +) e intensa (+ + +). As seguintes alterações miocárdicas foram notadas: hipertrofia e degeneração das fibras e edema, fibrose e infiltrado inflamatório do interstício. Foram adotadas as seguintes definições: A) hipertrofia—fibras cardíacas apresentando aumento no volume com núcleo hiper cromático, aumentado e irregular; B) degeneração—miofibrilas com fragmentação e desaparecimento de miofilamentos; C) edema—dissociação das fibras cardíacas; D) fibrose—presença de deposição de colágeno no miocárdio; E) infiltrado inflamatório—presença de linfócitos, plasmócitos e histiócitos.

Em adição à presença de células inflamatórias, analisou-se seu aspecto em relação ao diagnóstico de miocardite ativa, baseado no envolvimento das fibras cardíacas. A intensidade desta atividade (discreta,

moderada e intensa) foi dada pela frequência de focos de agressão das fibras cardíacas pelo infiltrado inflamatório como descrito em artigo anterior¹².

Tábuas de frequência foram compostas para as variáveis classificatórias que caracterizavam as alterações histológicas e os coeficientes de Goodman e Kruskal foram calculados para analisar a probabilidade de erro na classificação dos grupos, quando o grau de alteração histológica era conhecido. A significância do estudo foi analisada através do intervalo de confiança.

RESULTADOS

As tabelas I e II apresentam os dados clínicos dos pacientes. A incidência global, bem como a intensidade das alterações histológicas são apresentadas na tabela III. É importante assinalar que nenhuma das biopsias foi normal.

TABELA I—Cardiomiopatia dilatada: dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos.

Caso nº	Idade (em anos)	Sexo	Eletrocardiograma	Radiografia de tórax ICT
1	26	M	ALAS; alt. de T	0,65
2	49	F	SVE; alt. de T	0,56
3	33	M	SVE; BDAS; alt. de T	0,66
4	35	F	SVE; alt. de T	0,58
5	21	F	SVE; alt. de T; AIAS	0,61
6	43	F	BCRE; alt. de T; BAV 2º grau; EV	0,59
7	32	M	BDAS; BCRD; EV	0,56
8	49	M	BDAS; SVE; alt. de T	0,55
9	48	F	SVE; AIAS	0,57
10	48	M	BDAS; alt de T	0,59
11	30	M	SVE; alt. de T	0,53
12	28	M	SVE; alt. de T	0,69
13	21	M	SVE; alt. de T	0,53
14	45	F	BDAS; AIAS, SVD	0,51
15	49	M	BDAS; SVE	0,63
16	20	F	alt. de T	0,59
17	27	F	SVE; alt. de T; EV	0,53
18	21	M	BCRD; BDAS; alt. de T; EV	0,58
19	23	M	SVE; alt. de T	0,60
20	18	M	SVE; alt. de T	0,57
21	26	M	BCRE; EV	0,61
22	36	M	SVE; alt. de T	0,54
Média	33,18			0,58
Desvio-padrão	11,01			±0,04

AIAS = área inativa ântero-septal; alt. de T = alteração da repolarização ventricular; BAV de 2º grau = bloqueio átrio-ventricular de 2º grau; BCRD = bloqueio completo do ramo direito; BCRE = bloqueio completo do ramo esquerdo; BDAS = bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; EV = extrassístole ventricular; F = feminino; ICT = índice cárdio-torácico; M = masculino; SVD = sobrecarga ventricular direita; SVE = sobrecarga ventricular esquerda.

Comparou-se a incidência de alterações histológicas nos dois grupos. O estudo estatístico através do método de Goodman e Kruskal revelou ser impossível identificar, através das alterações histológicas, a que grupo cada fragmento estudado pertencia. A análise de frequência, entretanto, mostrou que a incidência de fibrose na cardiomiopatia dilatada foi me-

nor que na cardiomiopatia da doença de Chagas (40,9 vs 56,2); a fibrose também foi mais intensa na doença de Chagas. Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Em relação ao infiltrado inflamatório, a presença de aspecto histológico compatível com miocardite foi observada em 11 casos (50%) dos portadores de cardio-

TABELA II — Doença de Chagas: Dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos.

Caso nº	Idade (em anos)	Sexo	Eletrocardiograma	Radiografia de tórax ICT
1	26	M	BCRD; BDPI	0,61
2	45	F	BCRD	0,55
3	26	M	BDAS; AIAS	0,53
4	32	F	BCRD; BDAS; aft. de T	0,50
5	28	M	BCRD; aft. de T; EV	0,56
6	47	M	BCRD; BDAS; AIAS	0,58
7	43	M	BCRD; BDAS; aft. de T; EV	0,54
8	26	F	AIAS; aft. de T; EV	0,57
9	49	F	AIAS; aft. de T	0,58
10	34	F	BCRD; aft. de T	0,61
11	48	M	BCRD; BDAS; BAV de 1º grau	0,56
12	29	M	AIAS	0,59
13	45	M	BCRD; BDAS; EV	0,56
14	37	F	BCRD; BDAS; EV	0,58
15	37	M	BDAS; AIAS; EV	0,56
16	49	F	BAV de 1º grau; EV	0,65
Média	38,81			0,57
Desvio padrão	8,65			± 0.03

AIAS = área inativa ântero-septal; aft. de T = alteração da repolarização ventricular; BAV de 1º grau = bloqueio átrio-ventricular de 1º grau; BCRD = bloqueio completo do ramo direito; BDAS = bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; BDPI = bloqueio da divisão pósterio-inferior do ramo esquerdo; EV = extrassístole ventricular; F = feminino; ICT = índice cárdio torácico; M = masculino.

miopatia dilatada e em dez casos (62,4%) dos com doença de Chagas, mas esta diferença também não atinge significância estatística. Reatividade histiocitária foi observada em quatro casos de cardiomiopatia dilatada e em um caso de doença de Chagas. Em seis casos de miocardite na cardiomiopatia dilatada, fibrose e hipertrofia não foram observadas e a atividade foi discreta em um e moderada em cinco. Os outros cinco casos de miocardite na cardiomiopatia dilatada apresentavam fibrose e hipertrofia e todos mostravam discreta atividade. Em contraste, em todos os dez casos de doença de Chagas, o aspecto foi de miocardite com fibrose e hipertrofia—quatro discreta, cinco moderada e um de intensa atividade. Nestes casos o infiltrado inflamatório apresentava tendência de deposição multifocal (fig. 1), diferentemente dos casos de miocardite na cardiomiopatia dilatada, na qual o processo inflamatório parecia ser mais difuso (fig. 2).

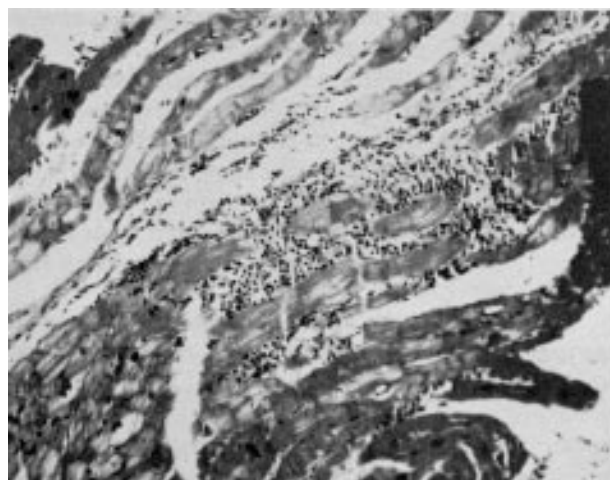


Fig. 1—Biopsia de portador de doença de Chagas mostrando infiltrado inflamatório com disposição multifocal.



Fig. 2—Biopsia de paciente com cardiomiopatia dilatada mostrando infiltrado inflamatório difuso.

COMENTÁRIOS

O emprego da biopsia endomiocárdica tornou possível a caracterização das alterações histológicas^{1-5,8} em diversas cardiopatias. Entretanto, nos estudos em que somente o aspecto histológico foi utilizado, não foram observadas diferenças entre as várias cardiopatias^{2,3,9}. De fato, embora os fragmentos estejam alterados na presença de miocardiopatia, a monótona reação do miocárdio a diferentes estímulos patogênicos torna esta diferenciação difícil ou impossível^{1,3,5,9}. Neste estudo exploramos a possibilidade da doença de Chagas ser diferente. Só consideramos para este estudo portadores de doença de Chagas que apresentassem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva semelhante ao grupo não chagásico, para tentar formar grupos comparáveis.

O local da biópsia poderia ser um fator de dificuldade na interpretação dos resultados, pois fragmentos de áreas diferentes apresentam aspectos morfológicos diversos¹⁰. Entretanto, nesta técnica empregada, os fragmentos são retirados sempre do septo interventricular direito; desta forma, as diferenças observadas entre os grupos provavelmente representam diferenças entre as miocardiopatias.

Os portadores de doença de Chagas podem ser identificados bem antes de apresentarem sintomas. Baseados em observações anteriores^{6,7,11}, acreditamos que a evolução clínica da doença de Chagas representa uma progressão contínua de destruição das fibras com fibrose e hipertrofia compensatória, com o aparecimento de dilatação e diminuição do desempenho ventricular quando a importância da fibrose predominar sobre a hipertrofia⁷. Em outras miocardiopatias, talvez com exceção das miocardites, esta evolução é mais difícil de ser analisada, uma vez que os pacientes só procuram tratamento quando sintomáticos.

No presente estudo, a comparação da presença e intensidade da hipertrofia, degeneração, fibrose e infiltrado inflamatório em geral, não mostrou diferença significativa entre os grupos, de tal forma que a análise qualitativa das alterações histológicas não permite identificar a qual grupo o fragmento analisado pertence. A fibrose, embora não estatisticamente significativa, mostra incidência 37,4% maior no grupo de portadores e doença de Chagas (tab. III).

TABELA III — Freqüência e magnitude das alterações nas biópsias.

		Incidência global				
		+	++	+++	(—)	(—)
Hipertrofia	CDil	90,9	31,8	45,4	13,6	9,0
	DCh	93,7	37,5	43,7	12,5	6,2
Degeneração	CDil	72,7	59,0	13,6	—	27,2
	DCh	75,0	50,0	18,8	6,2	25,0
Edema	CDil	31,8	22,7	9,0	—	68,1
	DCh	25,0	25,0	—	—	75,0
Fibrose	CDil	40,9	40,9	—	—	59,0
	DCh	56,2	37,5	12,5	6,2	43,5
Infiltrado	CDil	68,1	63,6	4,5	—	31,8
Inflamatório	DCh	68,7	56,2	12,5	—	31,2

(—) = ausente; + = discreta intensidade; ++ = intensidade moderada; +++ = grande intensidade; CDil = cardiomiopatia dilatada; DCh = doença de Chagas.

Em relação ao processo inflamatório, embora sua incidência tenha sido similar em ambos os grupos (68,1% e 68,7% para a cardiomiopatia dilatada e doença de Chagas, respectivamente), elas foram qualitativamente diferentes. Em primeiro, maior incidência de aspectos compatíveis com miocardite foi observada nos portadores de doença de Chagas (67,4%) quando comparados com 50% dos portadores de cardiomiopatia dilatada. Em segundo, casos de miocardite sem fibrose, observados na cardiomiopatia dilatada não ocorreram na doença de Chagas: todos deste último

grupo apresentavam miocardite com fibrose. Houve também diferença na intensidade do processo; todos os casos com aspecto compatível com miocardite na cardiomiopatia dilatada foram considerados de discreta intensidade, enquanto na doença de Chagas, 40% foram discreto, 50% moderada e 10% de grau intenso.

Embora a presença e intensidade de hipertrofia, degeneração e fibrose não permita separação dos grupos estudados, este não é um resultado absoluto, uma vez que a avaliação qualitativa do processo inflamatório indica uma distinção entre os dois grupos: a miocardite observada nos portadores de doença de Chagas está sempre acompanhada de fibrose e hipertrofia, enquanto a miocardite da cardiomiopatia dilatada pode ser observada sem fibrose ou hipertrofia; e, ainda mais, o grau da miocardite é geralmente discreto e difuso na cardiomiopatia dilatada, enquanto na doença de Chagas muitos casos apresentam miocardite de atividade moderada ou intensa, com o processo inflamatório apresentando-se com aspecto multifocal.

Este aspecto inflamatório mais intenso poderia explicar a maior incidência e o maior grau de fibrose observado na doença de Chagas, provavelmente como consequência de maior dano às fibras miocárdicas.

Finalmente, embora a identificação através dos aspectos histológicos seja difícil, estes resultados sugerem que a biópsia miocárdica representa um método auxiliar na identificação da doença de Chagas em situações em que o diagnóstico seja difícil.

SUMMARY

In this study the histopathologic features of Chagas' disease and idiopathic dilated cardiomyopathy were compared in 38 patients with congestive heart failure, classes II or III.

Biopsy specimens were obtained with the Stanford model needle for right ventricle. Twenty-two patients presented non-chagasic dilated cardiomyopathy, and 16 were carriers of Chagas' disease. Twenty-three were male and 15 were female; their ages varied 18 and 49 years (mean 35.5).

Fibrosis was slightly more frequently and intense in Chagas' disease than in dilated cardiomyopathy. Myocarditis aspect also was more frequent in Chagas' disease than in dilated cardiomyopathy (62.4% vs. 50%), with all cases showing a chronic form; acute myocarditis was observed only in dilated myocardopathy. These differences, however, did not reach statistical significance.

In conclusion, the presence of fibrosis, hypertrophy and moderate to severe degrees of chronic inflammatory infiltrate are suggestive of but not pathognomonic of Chagas' disease. On the other hand, dilated myocardopathies are more frequently associated with less fibrosis or hypertrophy and the presence of mild degree of inflammatory infiltrate. The arrangement of this inflammatory infiltrate tends to be diffuse

in dilated cardiomyopathy and in chagasic myocarditis it is multifocal, very similar to the histopathological aspect found in myocardial rejection episodes of transplanted hearts.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Rita Helena Antonelli e Silvana Dupas Deperon pela assistência no tratamento estatístico.

REFERÊNCIAS

1. Fowles RE, Mason JN—Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med.* 97: 885,1982.
2. McKay EH, Little WA, Sieight P—Critical assessment of diagnostic value of endomyocardial biopsy. *Assessment of cardiac biopsy.* *Br Heart J.* 40: 69, 1978.
3. Mason JN—Endomyocardial biopsy. The balance of success and failure. *Circulation,* 71:185,1985.
4. Nippoldt TB, Edwards WD, Homes DR et al—Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clin Proc,* 57: 407, 1982.
5. Somers K, Hut MSR, D'Arbela PG—Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 33: 822, 1971.
6. Mady C, Pereira Barretto AC, Ianni BM et al—Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology,* 35: 755,1984.
7. Pereira Baretto AC, Mady C, Arteaga-Fernández E et al—Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J.* 111: 307, 1986.
8. Taliércio CP, Seward JB, Driscoll DJ et al—Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young clinical profile and material history. *J Am Coll Cardiol,* 6:1126,1985.
9. Goodwin JF^{3/4} The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J.* 48: 1, 1982.
10. Unverferth DV, Baker PB, Swift SE et al—Extent of myocardial fibrosis and cellula hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol,* 57: 816,1986.
11. Lopes EA, Chapadeiro E, Tafuri WC et al—Peso do coração e tipo de morte súbita em chagásico crônico. *Rev Inst Med trop São Paulo,* 12: 293,1970.
12. Higuchi ML, Morais CF, Pereira Barretto AC et al—The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease. A study based on endomyocardial biopsy. *Clin Cardiol,* 10: 665,1987.