

Patogenia das Manifestações Cardíacas na Doença de Chagas

Edison Reis Lopes, Edmundo Chapadeiro
Uberaba, MG

As manifestações anatomoclínicas da doença de Chagas (DC) resultam de múltiplos fatores e mecanismos que se associam no evoluir da infecção, na qual se distinguem as fases aguda e crônica. Na 1ª, caracterizada por alta parasitemia, pelo processo inflamatório - freqüentemente intenso - em vários sistemas e órgãos e pela fugacidade do quadro clínico, parecem predominar os elementos diretamente relacionados com o *T. cruzi* e com as defesas opostas pelo hospedeiro. Esta fase, no homem, dura em média 60 dias, após o que, os parasitas diminuem gradualmente na circulação, tornando-se bem menos numerosos na fase crônica. Nesta, a resposta imunitária parece ter grande importância na patogênese das lesões que se formam no hospedeiro, embora não se possa menosprezar o papel desempenhado pelo parasita.

Pequeno é o número de casos humanos identificados na fase aguda. Isto não só porque, com freqüência, é assintomática ou oligossintomática, mas também, porque os pacientes não procuram o médico e este, muitas vezes, não tem condições de reconhecer a doença¹. A mortalidade ocorre em 2 a 7% dos casos não submetidos a tratamento específico^{2,3}.

À fase aguda, comumente, segue-se um longo período em que os pacientes não apresentam sintomas da doença e têm exames clínico, radiológicos (coração, esôfago e cólons) e eletrocardiográfico convencional normais. Encontram-se nesta forma - denominada indeterminada da DC - não só os chagásicos em que a fase aguda foi caracterizada, clínica e laboratorialmente, e nos quais as manifestações desaparecem, mas também aqueles tripanossomóticos crônicos, nos quais a doença de Chagas aguda (DCA) não foi diagnosticada. Admite-se que 50% dos infectados das áreas endêmicas da DC a ela pertencem⁴. Sua duração é variável (em geral de 10 a 30 anos), após o que surgem as primeiras manifestações das outras formas da fase crônica, que são a cardíaca, a digestiva, a nervosa, e a com exacerbações agudas¹. Destas, a mais freqüente e importante, pela sua alta morbidade e mortalidade, é a cardíaca, a qual pode ser assintomática ou sintomática.

Lesões básicas na doença de Chagas

Em qualquer fase e forma da DC o *T. cruzi*, por mecanismos diretos ou indiretos e na dependência de vários fatores, produz alterações moleculares e/ou morfológicas em diferentes tecidos e órgãos, isto é, lesões das quais decorrem os quadros morfofuncionais que caracterizam a enfermidade.

Entre os fatores que atuam na patogênese da DC⁵ alguns são inerentes ao parasita, como por exemplo, seu polimorfismo, tropismo, constituintes antigênicos, carga parasitária etc.; outros estão relacionados ao hospedeiro, como a constituição genética, o sexo, resistência natural etc. Vê-se que são múltiplos e ainda em grande parte desconhecidos os fatores envolvidos na DC, como sucede nas doenças infecciosas em geral.

Três são os processos patológicos fundamentais que o *T. cruzi* induz nos tecidos dos vertebrados: a resposta inflamatória, as lesões celulares e a fibrose. Estas lesões são seqüenciais e, o que é mais freqüente, simultâneas e inter-relacionadas e se localizam em qualquer órgão. O coração, o tubo digestivo e o sistema nervoso são as sedes mais freqüentes e importantes.

Resposta inflamatória - A resposta inflamatória inicia-se no interstício, em torno de células parasitadas rotas. O *T. cruzi*, mais freqüentemente, parasita macrófagos, fibroblastos, células de Schwann e miócitos estriados (fig. 1) e lisos. O parasitismo neuronal parece raro; segundo alguns, não ocorreria⁶. Enquanto as células parasitadas permanecem íntegras, não ocorre inflamação em torno das mesmas. Durante o ciclo evolutivo, o ninho parasitário rompe com a célula, liberando no interstício as formas epi, tripo e amastigotas do parasita (íntegras ou degeneradas) e restos de célula hospedeira, induzindo a resposta inflamatória. Esta é a razão porque inicialmente a flogose é focal e relacionada com o parasitismo. Formam-se tantos microfocos quanto os ninhos de parasitas e células que se romperam. Com a evolução da infecção, os microfocos podem confluir, conferindo à inflamação aspecto difuso.

Devido à escassez do parasita nas lesões e às características morfológicas da resposta inflamatória, levanta-se, há décadas, a suspeita de que a inflamação possa relacionar-se com mecanismos imunológicos.

A partir da 2ª década deste século, Torres^{7,8}, Mazza e Jorg⁹ e Muniz e Penna Azevedo¹⁰ introduziram o conceito de mecanismo alérgico, como responsável pelas eclosões das lesões à distância dos parasitas. Brito¹¹, em

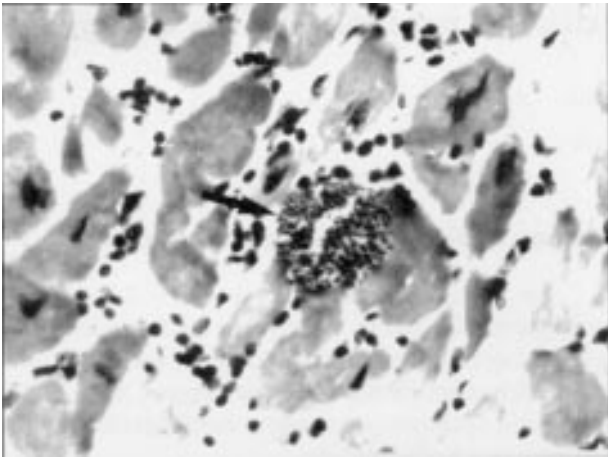


Fig. 1- Miocardite chagásica. Ninho de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* (seta) em célula muscular cardíaca. Infiltrado de mononucleares no endomísio. HE 400x

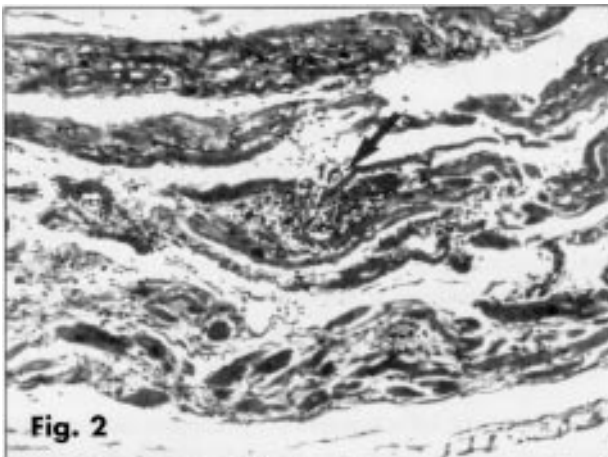


Fig. 2

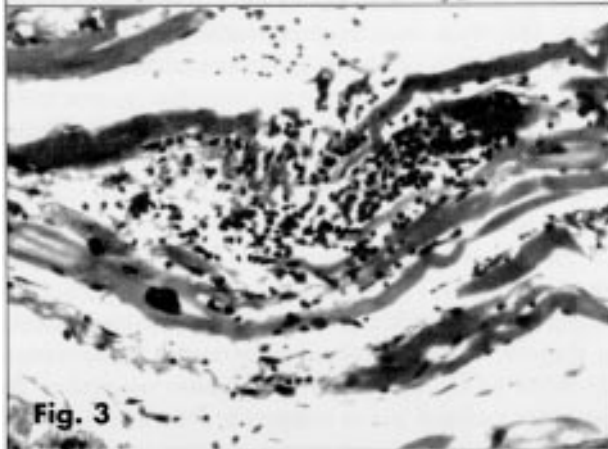


Fig. 3

Fig. 2 e 3 - Miocardite chagásica crônica. A seta indica foco inflamatório, que é mostrado em detalhe na figura 3. Notar o exsudato de mononucleares e as lesões das miocélulas. HE 200 e 40x, respectivamente

1962, buscando base experimental para estas hipóteses, estudou a influência do *T. cruzi* na obtenção da miocardite alérgica do cobaio. Baseado em seus achados e em dados da literatura, acredita o autor “que na fase crônica da cardite chagásica, a alergia fosse básica para manutenção das lesões, mas, possivelmente, ela é o resulta-

do da sensibilização do organismo, primariamente ao *Trypanosoma cruzi*”. Mais recentemente, vários outros autores imputaram o mecanismo de hipersensibilidade tardia e a auto-imunidade participação importante na patogênese da inflamação e das lesões celulares na fase crônica da doença¹². De fato, nas formas crônicas da doença, há desproporção entre o número de parasitas nos tecidos e a reação inflamatória. O tipo do exsudato, o aparecimento de granulomas, às vezes ainda na fase aguda, além da demonstração de que linfócitos sensibilizados ao *T. cruzi* exercem, *in vitro*, ação citotóxica sobre as células musculares cardíacas, que frações subcelulares do parasita e de células miocárdicas têm propriedades antigênicas cruzadas, reforçam a idéia que mecanismos imunes desempenham papel na resposta inflamatória. Entretanto, discute-se e há controvérsias profundas na literatura¹³⁻¹⁶ sobre o papel da auto-imunidade, não só no desencadear da resposta inflamatória como das lesões celulares. Não está, ainda, bem esclarecido quando a reação imunitária se inicia, se é o principal fator responsável pelas graves miocardites vistas em alguns chagásicos e se, além da imunidade celular, a humoral também desempenha papel na gênese das lesões inflamatórias do chagásico.

Trabalhos mais recentes sugerem que a negação ou mesmo a minimização do papel do *T. cruzi* na gênese da inflamação do chagásico, necessitam, no mínimo, ser reavaliadas. Em estudos de cortes seriados do miocárdio, Almeida e col¹⁷ identificaram, em muitos dos focos de miocardite, formas amastigotas do *T. cruzi*. No pensamento desses autores, o achado colocaria o parasita como o mais provável responsável pelo desencadeamento da miocardite focal observada nos chagásicos crônicos. Segundo Teixeira e col¹⁸, o freqüente parasitismo da veia central das adrenais pelo *T. cruzi* guardaria relação direta com o número e extensão dos focos inflamatórios da miocardite chagásica crônica. Higuchi e col¹⁹, analisando freqüência, intensidade e localização do *T. cruzi* em fragmentos miocárdicos de cardiopatas chagásicos crônicos, através de anticorpos policlonais anti-*T. cruzi*, demonstraram associação entre infiltrado inflamatório e presença de antígenos do *T. cruzi* em 87% dos casos examinados, indicando que o parasita e/ou seus antígenos desempenham, diretamente, importante papel no desenvolvimento da miocardite chagásica crônica. Empregando a reação de polimerase em cadeia (PCR) em fragmentos miocárdicos obtidos à necrópsia em sete cardiopatas chagásicos crônicos, Jones e col²⁰ demonstraram que *T. cruzi* ou porção de seu genoma estavam presentes nos focos inflamatórios em todos os casos. Finalmente, pesquisando a parasitemia através de hemoculturas, Jorg e col²¹ encontraram positividade em 86,6% de chagásicos crônicos sintomáticos ou assintomáticos e Luz²² em 94%, o que confirmaria a presença de parasita na quase totalidade dos chagásicos crônicos.

Em suma, a resposta inflamatória, que constitui uma das lesões básicas observadas na DC, parece se dever a

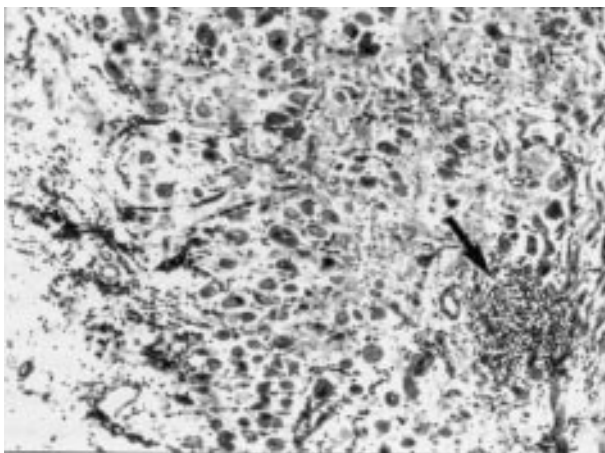


Fig. 4 - Miocardite chagásica crônica fibrosante. Observar a intensa neoformação conjuntiva cicatricial e focos de infiltrado mononucleares (seta). HE 200x

vários fatores, entre os quais o papel do parasita e da resposta imunitária celular. É possível que, em decorrência do predomínio de um ou de outro, a inflamação adquira as diferentes feições sob as quais se apresenta nas diversas fases e formas da doença.

Lesões celulares - Constituem outro dos processos patológicos básicos da DC. As lesões das miocélulas e dos neurônios têm especial importância, pelas repercussões que acarretam. Podem ser de natureza e intensidade variadas, desde degenerações discretas até à morte (necrose) (fig. 2 e 3), ocorrendo em células parasitadas ou não pelo *T. cruzi* e devidas a múltiplos mecanismos.

O *T. cruzi*, multiplicando-se e se desenvolvendo no interior de células, causa-lhes alterações agravadas com a ruptura dos ninhos parasitários. Lesões celulares na tripanossomíase podem constituir, também, um dos componentes do fenômeno degenerativo necrótico da reação inflamatória já analisada. Nas miocardites de chagásicos crônicos, o infiltrado contém células T CD8⁺, citotóxicas, menor número de células CD4⁺, mesclados com poucos macrófagos que expressam fator alfa de necrose tumoral²³. Há aumento também da expressão de moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade principal²⁴. Estes dados sugerem a existência de mecanismo envolvendo citotoxicidade mediada por células nas lesões das miofibras cardíacas.

Fibrose - Instala-se lenta e progressivamente. No coração, em condições experimentais²⁵, inicia-se já nos primeiros dias da infecção. É considerada por alguns como o principal fator responsável pela progressiva perda da atividade contrátil do miocárdio nos chagásicos crônicos²⁶. Não há nenhuma outra miocardite humana em que a fibrose se desenvolva tão intensamente e com características tão peculiares como a do cardiopata chagásico crônico. Morfologicamente (fig. 4, 5 e 6), origina áreas de neoformação colágena irregulares pela forma, distribuição

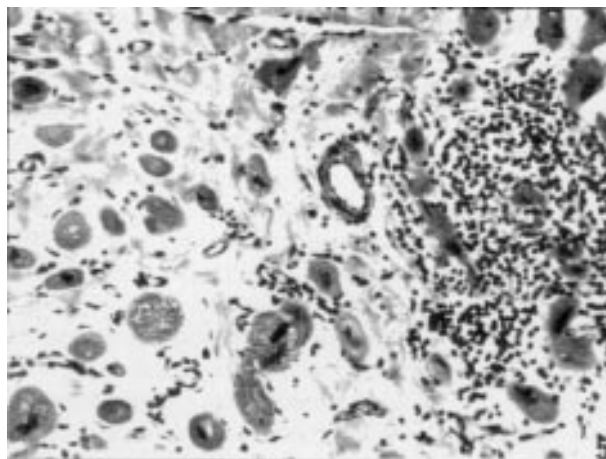


Fig. 5 - Detalhe da figura 4. HE 400x

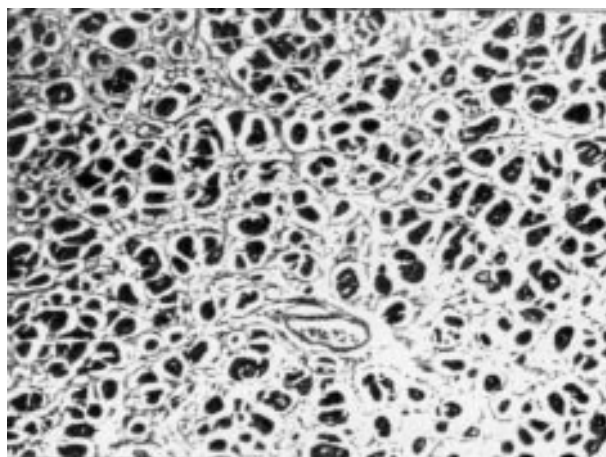


Fig. 6 - Miocardite chagásica crônica fibrosante. Intensa fibrose miocárdica com o conjuntivo neoformado, circundando e afastando as fibrocélulas, a maioria hipotróficas. HE 400x

e extensão, modestamente capilarizadas, só excepcionalmente tomando as características de um tecido de granulação. Na maior parte, apresenta-se como uma fibrose de substituição de miocélulas desaparecidas. O conjunto das fibras focais, que ocorrem ao longo dos anos, forma o quadro final, extenso e grave, observado especialmente nos chagásicos falecidos em/ou após manifestações de insuficiência cardíaca.

Em sua patogênese, ao que tudo indica, atuam inter-relacionados ou isoladamente, a inflamação, os fenômenos imunitários, as alterações vasculares e, provavelmente, outros fatores.

Em muitas inflamações crônicas, a tendência para a cura por fibrose manifesta-se antes da extinção da flogose ou quando esta, apagada em parte do órgão, continua ativa em outras²⁷. Isto ocorre na miocardite chagásica crônica.

Associando-se conhecimento de que a miocardite chagásica crônica é, pelo menos em parte, uma imunoinflamação, aos dados que mostram que a síntese do colágeno é acentuadamente intensificada nas reações imunocelulares, não é difícil entender como fenômenos

imunitários atuam na gênese da fibrose que acompanha a DC²⁸.

Atribuiu-se a lesões de pequenos vasos intramiocárdicos e epicárdicos, papel na gênese das lesões miocárdicas e, portanto, da fibrose²⁹. Entretanto, estas lesões, quando presentes, parecem secundárias e pouco importantes. Por outro lado, Jorg³⁰ descreveu perdas de extensas áreas da rede capilar (descapilarização) que levariam a miocitólise, infiltração linfomonocitária, mobilização histiocitária e fibrose. Mais recentemente, evidências de ordem clínica e experimental sugerem que alterações da microvasculatura cardíaca podem ter importância na gênese do processo fibrosante^{31,32}. Estudos são necessários para comprovar esta suposição, podendo correlacionar a cardiopatia chagásica a outras doenças cardíacas, nas quais a disfunção da microvasculatura, por mecanismos variáveis, compromete estrutura e função miocárdicas. A possibilidade da regressão da fibrose em vários órgãos e condições, mostra que a aquisição destes conhecimentos é de grande importância, dentre outras razões, por suas repercussões profiláticas e terapêuticas.

Pode-se concluir que as respostas inflamatória e imunitária, induzidas direta ou indiretamente pelo *T. cruzi*, parecem ser as maiores responsáveis pelas lesões básicas da DC. Estes dois componentes constituem a base das teorias inflamatória e imunitária da tripanossomíase cruzi. Outras teorias, como a tóxica, por exemplo, carecem de comprovação.

Lesões e manifestações cardíacas

Nos tecidos cardíacos, tanto na fase aguda como na crônica, desenvolvem-se as lesões básicas, originando epicardite, miocardite e endocardite parietal. Constitui-se, portanto, uma verdadeira pancardite, à qual se associam lesões do sistema nervoso autônomo intracardíaco (SNAIC).

Fase aguda - As manifestações cardíacas na DC aguda^{3,33-35} são aquelas de uma miocardite aguda, muitas vezes acompanhada de derrame pericárdico. Com frequência há taquicardia, em geral independente de febre, e nos casos graves, falência cardíaca bilateral, ritmo de galope, queda da pressão sistólica e pulso radial fino. As bulhas são, em geral, normais, mas podem ser hipofonéticas, podendo ocorrer sopro sistólico. Poucos casos evoluem para a insuficiência cardíaca. O estudo eletrocardiográfico revela predominância dos distúrbios de formação sobre os de condução do estímulo, ao lado de distúrbios da repolarização. Os bloqueios são raros.

Na base do conhecimento adquirido em casos necropsiados de DC aguda humana e em dados experimentais, pode-se tentar explicar as manifestações clínicas antes citadas pelas alterações morfológicas.

Nos casos fatais de DC aguda humana, observa-se no coração miocardite em focos disseminados, que, por vezes, adquire aspecto difuso². É constituída por exsudato de mononucleares com macrófagos, linfócitos e seus derivados (blastos e plasmócitos) e quantidade variável de granulócitos neutrófilos e eosinófilos, além de mastócitos. Estes elementos penetram no endoméso, enfileiram-se ao longo dele ou formam acúmulos, mascarando as fibrocélulas, dissociando-as e separando-as dos capilares; estendem-se, ainda, ao perimísio e deste à adventícia dos vasos. Essa distribuição do exsudato e sua tendência em dissecar a musculatura cardíaca é peculiar desta miocardite. Há intenso parasitismo tecidual, não havendo, entretanto, correlação estreita entre sua intensidade e a resposta flogística. As fibrocélulas miocárdicas apresentam vários tipos de lesões degenerativas, hipotrofia e necrose, melhor caracterizadas ao microscópio eletrônico. Estas lesões ocorrem tanto no miocárdio contrátil, como no sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco. Neste último, as lesões mais importantes localizam-se nas paredes atriais, no nódulo sinusal e na porção intramiocárdica do ramo direito³⁶.

As manifestações clínicas da cardite aguda parecem resultar, basicamente, das lesões miocárdicas descritas. Estas, bem como a dilatação e a insuficiência dos óstios atrioventriculares que delas decorrem, são as principais responsáveis pela cardiomegalia, pelos distúrbios valvares e pela insuficiência cardíaca congestiva observada em alguns casos. As lesões do tecido excito-condutor mostram boa correlação com os dados eletrocardiográficos e seriam sugestivas de que as alterações da fase aguda são capazes de deixar seqüelas cicatriciais nos indivíduos que passam para a fase indeterminada da doença.

Do ponto de vista anatomopatológico, a epicardite aguda é ora focal, ora difusa e se estende, por vezes, aos ganglios e fibras do SNAIC, que, entretanto, podem também se inflamar primariamente. Em conseqüência, ocorrem ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite agudas, acompanhadas ou não de lesões degenerativas de seus componentes, podendo ocorrer, ainda, a destruição e redução numérica dos neurônios. Estas lesões do SNAIC são, entretanto, de frequência e intensidade muito variáveis. Em certos casos são marcantes, em outros bastante discretas, como demonstrou-se, recentemente, em caso humano³⁷.

Segundo alguns³⁸, a taquicardia independente da febre que surge na DC aguda, é a expressão de uma destruição parcial ou total dos neurônios parassimpáticos do coração. A epicardite é responsável, pelo menos em parte, pelo derrame pericárdico, para cuja formação também concorrem outros fatores, como, por exemplo, aqueles que levam à anasarca, por vezes vista em chagásicos agudos.

Também é componente do quadro da cardite chagásica aguda a endocardite parietal, focal ou difusa. Não há comprometimento do endocárdio valvar. Nesta fase, o

óbito, como já se frisou, é pouco freqüente e geralmente se deve à insuficiência cardíaca.

Fase crônica - Forma indeterminada (FI) - Ao referendar os parâmetros já expostos na página inicial, que permitem caracterizar a FI da DC, os participantes da I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, em 1984, enfatizaram que os chagásicos incluídos nesta forma da enfermidade, quando submetidos a exames mais sensíveis, podem revelar alterações, o que não invalida o conceito estabelecido³⁹. Pereira Barretto e col⁴⁰ submeteram 22 portadores da FI a cinco exames propedêuticos não invasivos e observaram que todos apresentaram, pelo menos um alterado e que 63,2% dos pacientes tinham mais de 3 alterações.

Do ponto de vista morfológico, as lesões cardíacas, na sua qualidade, são semelhantes às observadas na forma cardíaca da doença; entretanto, quantitativamente, são bem menos acentuadas^{41,42}. Há cardite focal, discreta em 80% dos casos e de grau moderado ou intenso em 20%. O comportamento morfológico do sistema de condução foi estudado em poucos casos, constatando-se ausência de alterações ou discretas lesões focais inflamatórias e/ou fibróticas. Não existem estudos anatomopatológicos abordando o comportamento do SNAIC na FI. Entretanto, o estudo de Lopes e col⁴¹ permite deduzir que em pelo menos alguns dos chagásicos da FI ocorrem lesões que são similares àquelas descritas nos tripanossomóticos cardiopatas.

Apesar de serem escassos os estudos anatomopatológicos em portadores da FI da DC, é possível deduzir que as alterações morfológicas descritas explicam o comportamento clínico. Por ser a cardite focal e, em geral, discreta, não produz maiores alterações funcionais, o que explica a ausência de sinais e sintomas e a normalidade do eletrocardiograma convencional. Não há, tampouco, aumento da área cardíaca, como se comprova à radiografia de tórax. Por outro lado, as lesões são suficientes para explicar os achados nos exames não invasivos de maior sensibilidade. Sobre o significado das lesões do SNAIC, será tratado na forma cardíaca.

Deve-se, finalmente, reafirmar que estes conhecimentos não invalidam o conceito referendado na Reunião de Araxá, nem o bom prognóstico que apresentam os chagásicos com a FI.

Forma cardíaca - A cardiopatia chagásica crônica, cujo substrato morfológico fundamental é uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio, pode ser assintomática ou manifestar-se como uma síndrome congestiva e/ou com alterações do ritmo cardíaco e da condução do estímulo elétrico. Outras vezes, sua primeira manifestação é a morte súbita, como demonstram estudos em área endêmica, onde é bastante freqüente^{42,43}.

No grupo de cardiopatia chagásica crônica assintomática, estão os tripanossomóticos com queixas incapazes

de caracterizar insuficiência cardíaca e/ou arritmias. Estes chagásicos estão incluídos na forma cardíaca da DC crônica devido às alterações eletrocardiográficas, principalmente distúrbios da condução e da repolarização ventricular e as extra-sístoles. No exame radiológico a área cardíaca, com freqüência, mostra-se normal. É surpreendente, em certos casos, a escassez de sintomas em contraste com a gravidade dos sinais encontrados⁴⁴ e das lesões anatomopatológicas que apresentam. Estes pacientes estão sujeitos a morrer subitamente¹, constituindo, praticamente, a totalidade dos casos de morte súbita inesperada na DC.

Nos cardiopatas chagásicos sintomáticos, pode haver predomínio das arritmias ou da insuficiência cardíaca, o que explica os sintomas e sinais observados nestes pacientes.

Do ponto de vista morfológico, os corações dos chagásicos incluídos nesta forma da doença mostram epicardite, miocardite e endocardite parietal². A miocardite crônica fibrosante, bem como a epicardite, têm intensidade variável. No miocárdio, o processo se mantém em atividade pela eclosão de repetidos focos inflamatórios (fig. 4 e 5), que tendem a confluir com o decorrer do tempo, conferindo à lesão, nas suas fases mais avançadas, o aspecto zonal ou difuso. Estes focos são prevalentemente intrafasciculares ou endomisiais e se estendem, geralmente, ao conjuntivo interfascicular ou à adventícia dos vasos de pequeno e médio calibre; por outro lado, focos vizinhos tendem à confluência.

O infiltrado inflamatório enfileira-se ao longo do endomísio, dissociando os feixes de fibras, afastando-as entre si e dos capilares sanguíneos. Desde as fases iniciais do processo distinguem-se alterações degenerativo-necróticas das fibrocélulas (fig. 3).

Com a diminuição ou desaparecimento do infiltrado inflamatório, o conjuntivo fibroso substitui as fibras cardíacas destruídas e afasta e circunda as demais fibrocélulas (fig. 4, 5 e 6), que se atrofiam e podem desaparecer. Desse modo, o conjuntivo esclerosado e resistente interrompe, parcial ou totalmente, células musculares e fascículos musculares inteiros. A maioria das fibras, não atingidas pelos processos degenerativo-necróticos, hipertrofiam-se e a intensidade dessa hipertrofia parece ligada diretamente à fibrose⁴⁵. Esta pode atingir e envolver o perimísio e unir-se à fibra de outros fascículos adjacentes, que se tornam, não só interrompidos, mas também fixados uns aos outros pelo conjuntivo esclerótico neoformado.

Em geral, encontram-se, no miocárdio de um mesmo paciente, todas as etapas evolutivas do processo, desde os pequenos focos inflamatórios até à fibrose final.

O sistema excito-condutor é atingido basicamente pelas mesmas lesões que ocorrem na musculatura funcional. Além destas, foram descritas dilatação e tortuosidade das veias, capilares e vasos linfáticos, infiltração pelo tecido adiposo e fibrose da íntima e da média das

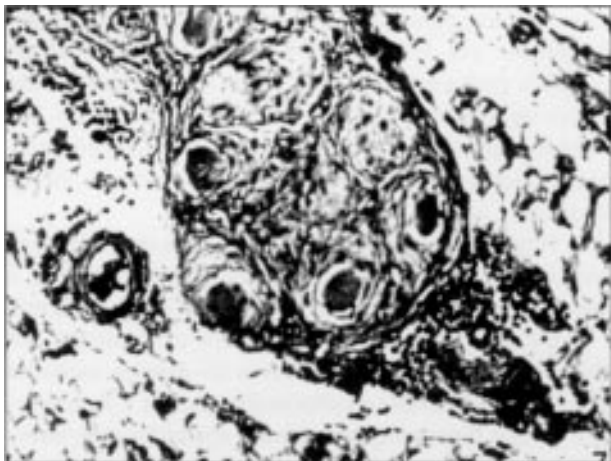


Fig. 7 - Corte de átrio direito de caso de cardite chagásica crônica mostrando lesões do sistema nervoso autônomo intracardíaco. Notar a ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite e as alterações neuronais. HE 200x

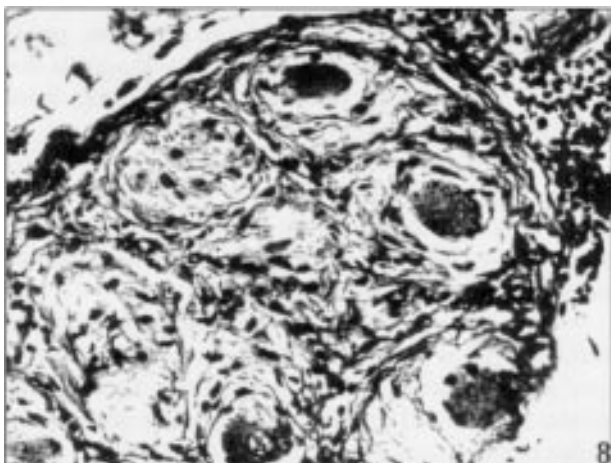


Fig. 8 - Detalhe da figura 7. Observar as lesões neuronais. HE 400x

arteríolas, com espessamentos irregulares da íntima. As alterações morfológicas combinam-se em proporções variáveis de caso para caso e, por vezes, apresentam, por motivos desconhecidos, caprichosa topografia^{46,47}.

A epicardite crônica é constante nestes chagásicos sendo ora focal ora difusa, às vezes predominando o fenômeno exsudativo, e, em outras ocasiões, o produtivo. É ela que explica as lesões macroscópicas do epicárdio, observadas nos chagásicos crônicos (placas, espessamentos moniliformes, etc).

Como conseqüência das lesões inflamatórias epicárdicas e, em parte, independentes destas, instalam-se, com freqüência, lesões no SNAIC. Originam-se ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite crônicas (fig. 7 e 8). As lesões iniciam-se na fase aguda e contribuem para a destruição neuronal que continua na fase crônica da infecção. A qualidade e intensidade das lesões neuronais, bem como a redução numérica das células ganglionares, variam de caso para caso.

A endocardite observada é, em geral, discreta e exclusivamente parietal, podendo estar associada à fibroelastose⁴⁸ e à trombose.

As lesões miocárdicas são as principais responsá-



Fig. 9 - Cardite chagásica crônica Óbito decorrente de insuficiência cardíaca congestiva. Notar a cardiomegalia e as lesões epicárdicas

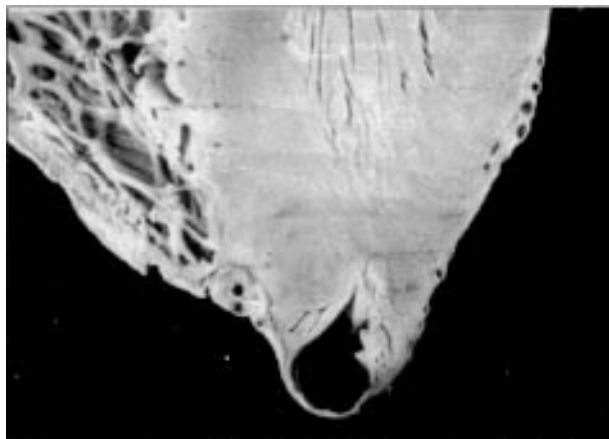


Fig. 10- Cardite chagásica crônica. Lesão do vórtex esquerdo

veis por alguns dos achados macroscópicos da cardiopatia chagásica crônica. Os aumentos de peso e volume do coração (fig. 9), observados em graus variáveis, na quase totalidade dos portadores da forma cardíaca sintomática da DC, devem-se especialmente à hipertrofia do miocárdio, a qual parece relacionar-se diretamente à fibrose miocárdica, embora outros fatores possam concorrer para sua instalação. A dilatação das cavidades, em geral mais marcante à direita, também concorre para a cardiomegalia, especialmente nos casos em que esta é mais acentuada. Ao dilatar-se o coração, dilatam-se os óstios atrioventriculares, aparecendo, então, insuficiência funcional da mitral e/ou da tricúspide.

Em nossa experiência, cerca de 55% a 60% dos chagásicos na forma cardíaca apresentam lesão vorticilar (lesão de ponta, aneurisma da ponta, lesão atrófica do vórtice etc), a qual consiste em peculiar adelgaçamento do

vórtice cardíaco (fig. 10). Sobre sua patogênese, as opiniões dividem-se em 4 hipóteses principais: 1) hipóxia, 2) comprometimento do sistema de condução, 3) inflamação e 4) fator mecânico.

Outra manifestação, bastante freqüente na cardiopatia chagásico crônica são os fenômenos tromboembólicos. Frequentemente, desenvolvem-se nos chagásicos, especialmente naqueles com insuficiência cardíaca, trombos que têm como sede preferencial o átrio direito e o ventrículo esquerdo, a partir dos quais podem desprender-se êmbolos, principalmente para os pulmões, encéfalo, rins e baço, com suas conseqüências. É este o substrato da síndrome do tromboembolismo do cardiopata chagásico crônico.

No entender de alguns^{49,50}, a diminuição da massa muscular miocárdica, em conseqüência da inflamação e das lesões das fibrocélulas cardíacas, processos estes contínuos e progressivos, associada à interrupção de fibras e de fascículos miocárdicos, são os principais fatos anatómicos responsáveis pela insuficiência cardíaca congestiva observada nos cardiopatas chagásicos. A interrupção de fibras e de fascículos se deve ao exsudato inflamatório da miocardite e à fibrose, a qual leva à fixação das fibras e fascículos entre si e aos septos conjuntivos interfasciculares. Esta lesão produz desarranjo do sincício eletrofisiológico, impedem os movimentos de determinado número de fibras durante os batimentos cardíacos, reduzem o tamanho das fibras, diminuindo sua eficiência, retirando os pontos de apoio e formando, desordenadamente, outros. Além disto, obrigam a fibra a tracionar, durante a contração, massa de conjuntivo adicional inelástico. Finalmente, a interposição do edema e da fibrose entre as fibras e os capilares do exsudato, dificulta as trocas de nutrientes e catabólicos entre a célula e o sangue. Dentro deste pensamento, são as lesões miocárdicas as maiores responsáveis pela insuficiência cardíaca do chagásico crônico.

Köberle³⁸, embora admitindo que a miocardite difusa e grave não fosse indiferente ao coração chagásico, afirmava não ser capaz de explicar a patogenia da cardiopatia chagásica crônica, portanto, também, da insuficiência cardíaca. Esta e as demais manifestações do chagásico crônico seriam decorrentes da destruição neuronal (teoria parassimpaticopriva). Afirmava Köberle: *é justamente esta lesão das células nervosas do coração que nos permite explicar toda a patogenia da cardiopatia chagásica crônica*. A miocardite cairia, em seu raciocínio, num plano secundário em face da destruição dos neurônios parassimpáticos.

Dados de ordem morfológica e funcional confirmam o envolvimento do sistema nervoso autônomo, parassimpático e simpático, não só do coração mas de várias vísceras ocas, na DC. Todavia, discutível é seu papel fisiológico no desencadeamento da cardiopatia⁵¹. Esta situação contrasta com a verificada no tubo digestivo, no qual se admite a obrigatoriedade da denervação na instalação dos

megas⁵²⁻⁵⁴.

Parece-nos que os dados conhecidos permitem estabelecer que a denervação cardíaca e a disautonomia neurovegetativa, na DC, atuariam retirando do coração um de seus principais mecanismos adaptativo-reguladores - o que pode explicar algumas das manifestações cardíacas do chagásico - mas não teria papel fundamental na instalação da insuficiência cardíaca e das arritmias do cardiopata tripanossomótico.

Quanto à gênese das arritmias, papel importante parece desempenhar a inflamação do miocárdio contrátil e do sistema de condução, por produzir focos geradores de mecanismos de reentrada e aumento da automaticidade ventricular. Praticamente, todos os componentes do sistema de condução podem ser lesados nos chagásicos crônicos enquadrados na forma cardíaca da doença. Na maioria dos casos, no sistema atrioventricular, as lesões se distribuem segundo padrão muito característico. Há envolvimento da porção inferior e direita do nódulo atrioventricular, da metade direita do feixe principal de His, da zona de bifurcação do ramo direito com os fascículos da porção anterior do ramo esquerdo e a porção proximal do ramo direito. Nestes casos, no traçado eletrocardiográfico, constata-se bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, numa correlação com os achados histopatológicos⁴⁶. Deve-se realçar, ainda, que é possível que lesões do SNAIC possam também repercutir no sistema excito-condutor e, portanto, nas arritmias.

Outra manifestação importante a se considerar no cardiopata chagásico crônico é a morte súbita (MS), que pode ser de dois tipos: esperada ou inesperada. Uma de suas características mais marcantes em qualquer dos tipos é a de que o óbito ocorre sempre de modo instantâneo, poucos minutos após o início dos sintomas.

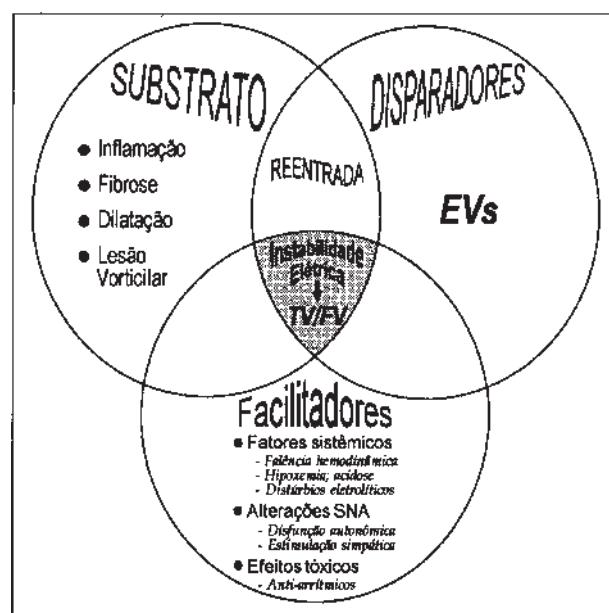


Fig. 11 - Interação entre o substrato arritmogênico, os elementos disparadores e os fatores facilitadores na gênese da morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. TV-taquicardia ventricular; FV- fibrilação ventricular; EVs- extra-sístoles ventriculares

Admite-se que, na quase totalidade dos casos, este óbito enquadra-se dentro das mortes súbitas cardíacas, visto ser excepcionalmente devido a causas não-cardíacas, como por exemplo, acidente vascular encefálico⁵⁵. Pelas observações conhecidas, sabe-se que, quase sempre, é precedida por fibrilação, que constitui a arritmia terminal.

Dentre os fatores que interagem para a ocorrência de fibrilação ventricular, destacamos o substrato anatômico, os elementos disparadores (*triggers*) e os fatores facilitadores (fig. 11). Focos de inflamação, áreas de fibrose, dilatação ventricular e a lesão vorticular favorecem o aparecimento da reentrada, a qual constitui o principal mecanismo eletrofisiológico envolvido no desencadeamento das taquiarritmias ventriculares na cardiopatia chagásica crônica. Entretanto, a presença do substrato anatômico, por si só, não é capaz de originar a taquiarritmia. A participação de elementos disparadores, no caso representado pelas extra-sístoles ventriculares (EVS), usualmente também é necessária. Assim, a propagação destes impulsos prematuros por zonas de bloqueio unidirecional e condução lenta, resultantes das alterações estruturais miocárdicas é capaz de iniciar o processo reentrante.

Completando o modelo da morte súbita arritmica, temos o papel dos fatores facilitadores, que ao interagirem com o substrato e os *triggers*, podem causar a instabilidade elétrica do sistema e desencadear arritmias fatais,

como a fibrilação ventricular. A deterioração hemodinâmica aguda, a hipoxemia, a acidose, os distúrbios eletrolíticos - como a hipopotassemia e a hipomagnesemia - as lesões do SNAIC e o uso de medicamentos com potencial pró-arrítmico (como drogas antiarrítmicas das classes I e III), constituem exemplos de fatores que podem desestabilizar o substrato arritmogênico.

Conclusão

A gênese das lesões básicas da DC, isto é, da resposta inflamatória, das lesões celulares e da fibrose, parece ser explicada especialmente pelas teorias inflamatória e imunitária. No que se refere ao mecanismo das manifestações cardíacas, estas parecem se dever especialmente, em qualquer fase e forma da DC, às lesões miocárdicas decorrentes, basicamente, da inflamação e/ou das alterações imunitárias. As lesões do sistema nervoso autônomo, base da teoria parassimpaticopriva, parecem não constituir elemento fundamental e muito menos único, no desencadear da insuficiência cardíaca e/ou das arritmias do chagásico. Podem, entretanto, contribuir para o desencadear da morte súbita e de algumas manifestações da doença, relacionadas com a perda de um dos principais sistemas reguladores/adaptativos do coração que a denervação cardíaca produz.

Referências

- Prata A - Classificação da infecção chagásica no homem. Rev Soc Bras Med Trop 1990; 23:109-13.
- Lopes ER, Chapadeiro E, Tafuri WL, Prata A - Patologia das principais doenças tropicais no Brasil. Doença de Chagas. In: Lopes ER, Chapadeiro E, Raso P, Tafuri WL. eds - *Bogliolo Patologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987: 1047-65.
- Dias ER, Caçado JR, Chiari CA - Doença de Chagas. In: Neves J. ed - *Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983: 694-724.
- Macedo V - Forma indeterminada da doença de Chagas. JBM 1980; 3: 34-40.
- Tafuri WL - Patogenia da doença de Chagas. Rev Inst Med Trop São Paulo 1987; 29: 194-9.
- Pitella JEH - Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. Rev Inst Med Trop São Paulo 1993; 35: 111-6.
- Torres CM - Estudo do miocárdio na moléstia de Chagas (forma aguda). Alterações na fibra muscular cardíaca. Mem Inst Oswaldo Cruz 1917; 9: 114-39.
- Torres CM - Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz 1941; 36: 391-404.
- Mazza S, Jorg ME - Reproducción experimental de nódulos de histiocitosis del granuloma chagásico mediante el fenómeno de Schwartzman. MEPR 1940; 3-18.
- Muniz J, Azevedo AP - Novo conceito da patogenia da "doença de Chagas" (Trypanosomiasis americana). Hospital (Rio de Janeiro) 1947; 32: 165-83.
- Brito T - Miocardite alérgica do cobaio e sua possível relação com a cardite chagásica experimental (Tese Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1962: 110p.
- Tostes Jr S - Miocardite chagásica crônica humana: estudo quantitativo dos linfócitos CD4 e dos CD8 positivos no exsudato inflamatório (Tese Mestrado). Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, 1993: 122p.
- Kierszembraun F - Auto-imunidade na doença de Chagas: fato ou fantasia? Causa ou consequência? Rev Soc Bras Med Trop 1985; 18: 129-32.

- Kierszembraun F - Is there autoimmunity in Chagas' disease? Parasitol Today 1985; 1: 4-6.
- Kierszembraun F - Autoimmunity Chagas' disease. J Parasitol 1986; 72: 201-11.
- Petry K, Eism H - Chagas' disease: a model for the study of autoimmune diseases. Parasitol Today 1989; 5: 111-6.
- Almeida HO, Teixeira VPA, Gobbi H, Rocha A, Brandão MC - Inflamação associada a células musculares cardíacas parasitadas pelo *Trypanosoma cruzi* em chagásicos crônicos. Arq Bras Cardiol 1984; 42: 183-6.
- Teixeira VPA, Araújo MBM, Reis MA et al - Possible role of an adrenal parasite reservoir in the pathogenesis of chronic trypanosoma cruzi myocarditis. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 552-4.
- Higuchi ML, Brito T, Reis MM et al - Correlation between trypanosoma cruzi parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: Light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol 1993; 2:101-6.
- Jones EM, Cooley DC, Tostes S, Lopes ER, Vnecak-Jones CL, McCurley TL - PCR detection of *T. cruzi* DNA in human hearts. Amplification of a trypanosoma cruzi DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 348-57.
- Jorg ME, Baéz VJ - Parasitemia en infectados cronicos por trypanosoma cruzi, indeterminados y sintomaticos, evidenciada por hemocultivo. CM Publ Med 1993; 6: 71-9.
- Luz ZMP, Coutinho MG, Caçado JR, Kretti A - Alta positividade de hemoculturas repetidas em pacientes chagásicos crônicos não tratados. In: Anais da IX Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1993; 26 (supl 1): 66.
- Reis DD, Jones EM, Tostes Jr S et al - Characterization of inflammatory infiltrate in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor cells and dominance of granzyme A, CD8⁺ lymphocytes. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 637-44.
- Reis DD, Jones EM, Tostes Jr S et al - Expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in heart of patients with chronic Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 192-200.
- Andrade SG, Grimaud JA, Stocker-Guerret S - Sequential changes in the connective matrix components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with trypanosoma cruzi. Am J

- Trop Med Hyg 1989; 40: 252-60.
26. Tafuri WL - Patogênese. In: Cançado JR, Chuster M, eds - *Cardiopatía Chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985: 1-9.
 27. Bogliolo L, Lima Pereira F - Inflamações. In: Lopes ER, Chapadeiro E, Raso P, Tafuri WL, eds - *Bogliolo Patologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987:93.
 28. Rossi MA - The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas's heart disease. *Int J Cardiol* 1991; 30: 335-40.
 29. Torres CM - Arteriosclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitolise focal do miocárdio na cardiopatía chagásica crônica. *Hospital (Rio de Janeiro)*1958;54:597-610.
 30. Jorg ME - Tripanosomiasis cruzi: anarquia angio topografica por descapilarizacìon mesenquino reactiva. Cofator patogênico de la miocardiopatía cronica. *Pren Med Arg* 1974; 61: 94-103.
 31. Rossi MA - Microvascular changes as a cause chronic cardiomyopathy in Chagas disease. *Am Heart J* 1990; 120: 233-6.
 32. Morris SA, Bilezikian JP, Tanowitz H, Wittner M - Compromise of the micro-circulation in Chagas' disease. In: *Anais do Simposio Satellite Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas*. Cordoba: Congreso Nacional de Medicina, 1992: 117-23.
 33. Rassi A, Luquetti AO, Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi AG - Chagas disease - clinical features. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A - *Chagas Disease (American Trypanosomiasis): Its impact on Transfusion and Clinical Medicine*. São Paulo: ISBT Brazil' 92: 81-101.
 34. Prata A - American trypanosomiasis. In: Connin RB, ed. *Current Diagnosis*. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 288-90.
 35. Rassi A - Clínica. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, eds - *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979: 249-64.
 36. Andrade ZA, Miziara H - Alterações do sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco na fase aguda da doença de Chagas humana. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 233-7.
 37. Almeida-Ribeiro R, Lourenço Jr DM, Dias JCP, Shikanai-Yasuda MA, Chapadeiro E, Lopes ER - Sistema nervoso autônomo intracardíaco em caso humano fatal de doença de Chagas aguda. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; 26: 358.
 38. Köberle F - Cardiopatía chagásica. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1958; 53: 9-50.
 39. I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985; 18: 46.
 40. Pereira Barretto AC, Azul LGS, Mady C et al - Forma indeterminada da doença de Chagas. Uma doença polimórfica. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: 347-53.
 41. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida H, Rocha A - Anatomia patológica dos corações de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1981; 76:189-97.
 42. Lopes ER, Rocha A, Adad SJ, Fernandes EL, Chapadeiro E - Estudo necroscópico de um caso da forma crônica da doença de Chagas com eletrocardiograma e raio X de tórax normais. Referência especial ao sistema excito condutor do coração. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22: 4-8.
 43. Lopes ER, Chapadeiro E - Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1982; 16: 79-84.
 44. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A - Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956;14: 1035-60.
 45. Chapadeiro E - Hipertrofia do miocárdio na cardiopatía chagásica crônica. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1965; 7: 27-30.
 46. Andrade ZA - Patologia do sistema excito-condutor do coração na miocardiopatía chagásica *Rev Pat Trop* 1974; 3: 367-428.
 47. Rocha A - Alterações do sistema excito-condutor do coração em chagásicos falecidos subitamente (Tese Doutorado). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 1986: 232p.
 48. Almeida HO, Chapadeiro E - Alterações endocárdicas na região apical de corações chagásicos crônicos. In: *Anais do 14º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.
 - João Pessoa: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1978:43.
 49. Bogliolo L - As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatía Chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatías. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1976; 29: 419.
 50. Bogliolo L - As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatía Chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatías. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1976; 29: 479.
 51. Marin Neto JA - Alteraciones neurovegetativas cardiovasculares en la enfermedad de Chagas. *Rev Fed Arg Cardiol* 1988; 17: 173-89.
 52. Andrade ZA, Andrade SG - Patologia In: Brener Z, Andrade Z, eds - *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979: 199-248.
 53. Meneghelli UG - Chagas Disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Brazilian J Med Biol Res* 1985;18: 255-64.
 54. Adad SJ, Andrade DCS, Lopes ER, Chapadeiro E - Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1991; 33: 445-50.
 55. Lopes ER, Araújo RC, Tostes Jr S, Chapadeiro E - Mecanismos pouco comuns de morte súbita no chagásico crônico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22: 4-8.