

Doença de chagas

Silvio Santos Carvalho¹

RESUMO

O autor afirma que a Doença de Chagas aguda ou crônica é produzida pelo T. cruzi. Acrescenta, porém que na forma crônica oligo ou aparasitária ocorre, com frequência, uma desproporção entre a intensidade das lesões e o achado de parasitas. Acentua que, além das lesões produzidas pelo parasita presente, deve haver outros mecanismos para explicá-los quando o T. cruzi não está na proximidade destas lesões. O parasita é o responsável pelos danos à fibra miocárdica quando pode ser visto no seu interior ou próximo desta. Se está ausente do local de lesão, poderá ocorrer uma agressão de natureza imunológica (antígenos circulantes) e até autoimune, provavelmente linfocitária contra a miosina.

Unitermos: tripanossomose sul-americana, miocardiopatia chagásica.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é produzida por um protozoário o *Trypanosoma cruzi*, parasita de animais e do homem com reprodução intra celular, nas células do hospedeiro. Aí, perde o flagelo recebendo o nome de amastigota. Uma vez cumprida a fase intra-celular de reprodução, volta a forma flagelada, tripomastigota infectante, perpetuando o seu ciclo o qual, supõe-se no homem, não se extingue espontaneamente.

Admite-se deste modo que uma vez infectado fica o hospedeiro humano sempre infectado, embora em fase de evolução prolongada possam ocorrer poucos parasitas, aparentando mesmo que estejam ausentes numa alta porcentagem de pacientes de casos crônicos, afastados de zonas endêmicas (xenodiagnósticos repetidamente negativos em mais de 50% dos casos).

Também a pesquisa de amastigotas na veia central das adrenais é negativa em cerca de 50% de casos⁶.

A sorologia (imunofluorescência, reação de fixação do complemento) é altamente sensível e específica com mais de 95% de reações positivas nos pacientes crônicos, sintomáticos ou não. Pode admitir-se ou, pelo menos não se pode negar, que uma vez infectado o paciente, assim ele permanece para sempre ainda que não sofra reinfecções. A despeito disso, pode haver infecção sem manifestações clínicas aparentes (formas inaparentes) e estas em expressiva porcentagem entre os infectados (provavelmente mais de 50%).

Do ponto de vista da sorologia, praticamente todas são positivas, embora com títulos um pouco diferentes de caso para caso.

(1) Professor Titular do Departamento de Clínica Médica e de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

Algumas assertivas corretas em casos agudos e provavelmente nos crônicos

Nos casos sintomáticos agudos o parasitismo é a regra. Há casos de portadores do parasita no sangue (tripomastigotas) sem aparência da doença. Uns e outros são diagnosticados pela pesquisa do *T. cruzi* no sangue ou nas fezes do barbeiro, através do xenodiagnóstico.

Nos sintomáticos, meningo encefalite, linfonodite, miocardite e outras localizações eventuais, as lesões estão intimamente relacionadas à presença dos parasitas nas células^{1,4}. São abundantes os amastigotas nos órgãos doentes e a resposta celular inflamatória do organismo é inespecífica, rica em polimorfo nucleares neutrófilos (Figura 1), com freqüente destruição das células parasitadas, após a ruptura dos pseudocistos. Vendo a lesão não há porque duvidar que é uma agressão direta do parasita ou seus produtos endógenos (antígenos) às células onde eles se reproduzem e as da vizinhança (Figura 2). Esta lesão dá suporte à teoria patogênica parasitária das lesões. Antígenos parasitários e celulares se dispersam no local, após a ruptura dos pseudocistos e das células. Os primeiros podem ser mostrados por imunofluorescência e pelas reações da imuno peroxidase quando não, também, morfologicamente, por restos celulares do organismo humano e de amastigotas. Não se discute que esta é a lesão genuinamente produzida pela interação parasita hospedeiro. Parasita está presente ou próximo do local das lesões e a resposta inflamatória é o resultado desta interação.



Figura 1. Caso de miocardite aguda com parasitismo evidente (a), necrose de miocárdio (b) e infiltração inflamatória com polimorfonucleares neutrófilos (c). (400x)



Figura 2. Coração - infiltrado inflamatório rico em mononucleares e polimorfonucleares neutrófilos. Restos de sarcoplasma da fibra muscular destruída. (400x)

Fase aguda óligo parasitária ou aparasitária

Não são apenas células parasitadas que são destruídas. É o caso dos neurônios que nunca têm amastigotas no seu interior. Preparados com imunofluorescência direta revelam a dispersão de antígenos parasitários oriundos de parasitas próximos (pseudocistos) destruídos, com liberação de antígenos que podem alcançá-los e produzir a sua necrose.

Não há muita discussão para compreender a patogenia das lesões nesta fase aguda em que os amastigotas são facilmente demonstráveis nos locais de lesões de células musculares e neurônios principalmente.

Fase crônica óligo ou aparasitária

Em geral, um intervalo variável, mas freqüentemente de muitos anos decorre entre a fase aguda e as manifestações crônicas da doença. A maioria dos pacientes que sofreu a contaminação pelo *T. cruzi* tem a fase inicial da doença subclínica ou inaparente (forma indeterminada). Alguns, após este longo período, exteriorizam pobremente a doença, por exemplo, através de distúrbios da condução intraventricular (bloqueios tronculares do ramo D ou fasciculares esquerdos ou ainda por ocasionais extrasístoles).

Não sabemos estimar com segurança, mas é certamente um número expressivo, que tem manifestações cardíacas e ou neurovegetativas com dispeptose do trato digestivo, principalmente

esôfago e intestino grosso. Há regiões em que a neuropatia dos órgãos cavo musculares (esôfago, intestino grosso e eventualmente outros) predomina e *nem sempre eles têm a cardiopatia com destaque!*

Quanto à cardiopatia, temos visto fisionomias anátomo-clínicas que permitem distinguir dois grandes e diferentes grupos: a forma crônica miopática prevalente com predominante comprometimento da musculatura cardíaca, mas também do sistema excito-condutor do coração e uma forma na qual a musculatura está pouco comprometida e predominam as manifestações oriundas das lesões do sistema excito-condutor (nó sinusal, nó AV, feixe de Hiss, ramos de condução intra ventricular e células de Purkinje).

Os miopáticos têm insuficiência cardíaca e arritmias e os segundos têm principalmente arritmias e bloqueios. São muito menos frequentes as formas neurovegetativas puras sem lesão miocelular e sem comprometimento do sistema excito-condutor. Embora raros, *eles existem e contrariam muito a teoria patogênica da cardiopatia parasimpaticopriva!*

Patogênese das lesões na forma crônica da cardiopatia chagásica

A patogenia das lesões da fase crônica da doença de chagas tem polarizado todas as discussões sobre esta interessante doença.

O grande e primeiro impacto foi a constatação de intensas lesões destrutivas das fibras miocárdicas sem que fosse possível demonstrar um só parasita no local destas lesões ou na sua proximidade.

É evidente que quando são encontrados pseudocistos no locais das lesões a compreensão e a aceitação da teoria parasitária deve prevalecer e os mecanismos podem ser semelhantes àqueles já mencionados nas fases iniciais da doença, com mais as peculiaridades da resposta imunológica própria do organismo já sensibilizado pelos antígenos parasitários. O que se discute é a lesão crônica, fibrosante com resposta necrótica da miocélula, exsudato mononuclear linfocítico, macrófágico e histocítico sem a visualização local, próxima e até distante de um parasita sequer. E, *é preciso considerar que isto é assim em cerca de 50% dos casos crônicos*, considerando todos os meios de demonstração dos triplo e dos amastigotas!

Então, com amastigotas presentes não é preciso discutir. Discutir sim com os parasitas ausentes. *Que não amastigotas ausentes?* Pode-se admitir que não estão no local das lesões mas que estão à distância (veia central das adrenais)⁶ ou alhures no organismo,

mas com o seu ciclo de reprodução perpetuado. Como e que mecanismos acarretariam lesões à distância, por mecanismo imunológico como se admite, por exemplo para a endocardite reumática na infecção estreptocócica pelo beta estreptococo hemolítico? Kaplan a descreveu como uma reação cruzada pela analogia estrutural entre componentes antigênicos do estreptococo e do endocárdio. Mas, o que se sabe é que a situação dos protozoários é distinta relativamente à agressão e resposta imune. O *T. cruzi* não secreta uma exotoxina e isto obriga a que ele seja destruído na proximidade da célula alvo e aí sim, os seus antígenos (endoantígenos) poderão interagir com ela e até destruí-la. É por isso também que nos doentes crônicos que não têm lesão cardíaca (formas indeterminadas) e que têm parasitas alhures no hospedeiro, não há cardiopatia nem clínica nem à necropsia.

A ausência de parasitas nas proximidades das lesões poderia ser porque nós não sabemos ver! Isto é quase um absurdo. Os amastigotas formando o pseudocisto são fáceis de se ver quando eles lá estão, em preparados simples, corados com hematoxilina eosina apenas. Pode ser mais difícil se forem escassos mas quem os conhece e tem paciência acaba demonstrando que eles estão lá. E, quando lá estão podemos entender as lesões. Foram publicados trabalhos dizendo que eles estão lá mas que não os vemos! Tanto é assim, dizem e mostram, que podemos demonstrá-los com a técnica da imunoperoxidase⁴. Resta conferir se, nos preparados com imunoperoxidase em que aparecem os antígenos parasitários podemos ou não ver também os parasitas com a hematoxilina eosina. Se não os pudermos ver é porque eles perderam a sua forma característica intracelular. Outra questão é saber com segurança se são antígenos parasitários dispersos ou ainda, especulativamente, auto antígenos como proteínas derivadas da miosina que, pela identidade estrutural com o antígeno B13 do *T. cruzi*, interagiriam com a imunoperoxidase. Se ambas substâncias, o B13 e a miosina, são antigenicamente idênticos² é provável que ambas sejam reveladas pela mesma reação.

Voltando à identificação morfológica das lesões encontradas no preparados com H.E. A Figura 3 mostra campo microscópico de miocárdio, em grande aumento, de caso de cardiopatia crônica chagásica no qual vê-se fibra com necrose hialina do citoplasma com o sarcolema ainda continente dos elementos da célula. Não havia parasitas nas proximidades da lesão isolada desta fibra entre duas outras ainda conservadas. Nem era expressiva a infiltração de mononucleares em torno da fibra lesada. Pela morfologia presume-se que a lesão não é consequência de uma ação parasitária

direta. É aceitável que ela poderia ser de causa isquêmica (lesão semelhante à catecolaminica) ou por ação imunológica antígeno anticorpo, formação de imunocomplexo. Preparados com imunofluorescência direta mostram uma interação entre a membrana sarcolemal e anticorpos circulantes. De alguma forma poderia então haver comprometimento da miocélula com degeneração e necrose hialina da fibra, o que caracterizaria uma lesão imunológica. Nesta etapa seguinte (Figura 4) vê-se a fibra com necrose hialina agora rota e na região da fratura um aglomerado de mononucleares. Esta sequência de imagens evidentemente faz supor que a necrose hialina (Figura 3) precedeu a ruptura e a resposta celular da Figura 4. Parece lógico pensar que a lesão foi determinada por mecanismo provavelmente imunológico humoral e que a exsudação mononuclear represente uma resposta imune celular decorrente da liberação de auto antígenos celulares o que significaria uma lesão imune inflamatória “auto” mas não necessariamente auto agressiva e por isso diferente da ação lesiva de linfócitos sensibilizados previamente contra miocárdio, conforme descrito por pesquisadores e partidários da teoria imunogênica para explicar a auto-imunidade na patogenia das lesões não diretamente parasitárias na doença de chagas crônica.

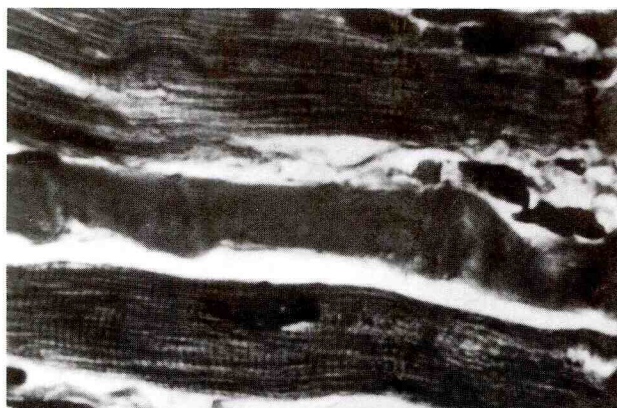


Figura 3. Miocárdio - fibras (a) e (b) relativamente bem conservadas com estriação longitudinal e transversal conservadas. Entre as duas, fibra muscular (c) inteiramente hialinizada. Não foram vistos amastigotas em vários cortes do miocárdio. (400x)

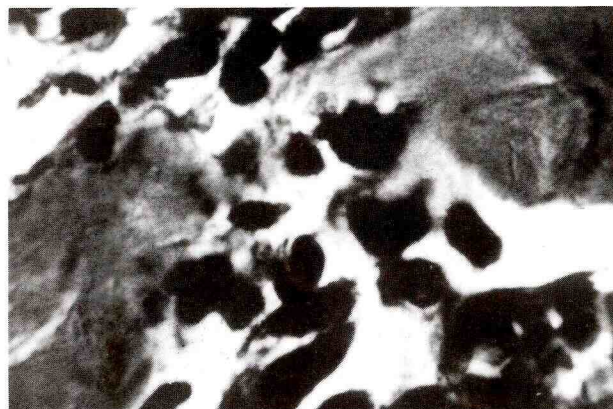


Figura 4. Miocárdio (800x) - cotos (a) e (b) de fibra miocárdica, com afluxo de mononucleares (linfócitos e macrófagos) à região da fratura da fibra que sofreu necrose hialina. Não foram vistos parasitas nem próximos nem à distância.

De qualquer modo a necrose hialina das fibras está ocorrendo e o processo inflamatório reacional, em parte, pode ser pós necrótico das miocélulas. Os trabalhos de TEIXEIRA et al.⁵, com sensibilização de linfócitos, podem representar outro componente na determinação das lesões crônicas.

Como vemos, a patogenia das lesões crônicas é complexa. Diante dos fatos o que parece mais sensato, no estado atual dos nossos conhecimentos, é reafirmar que o *T. cruzi* é o agente causal da Tripanossomíase Americana. Sem ele não há Doença de Chagas.

Mas, porque negar, após tantas evidências que este mesmo agente possa determinar, também, no organismo do hospedeiro, reações nocivas, que por seu turno (autoimunes) acarretam a renovação das lesões, ainda que o *T. cruzi*, o “*primum movens*”, esteja ausente do local onde estas lesões estão ocorrendo incessantemente até que os pacientes morram?

Porque não aceitar que nas formas crônicas com cardiopatia, os mecanismos aludidos não possam atuar simultaneamente na determinação das lesões? Porque precisa ser uma coisa ou outra se todas as citadas estão bem fundamentadas? A complexidade desta doença parece ser mesmo a sua mais forte característica.

SUMMARY

Chagas disease

The author believes that *Trypanosoma cruzi* is the only cause of Chagas disease. However, in chronic stage, many patients do not show parasites in the diseased myocardium. According to this, the author accepts the theory that an autoimmune mechanism is destroying the myocardium cells. Furthermore, also in chronic cases, with very scanty parasites and disproportionate amount of myocardium fibers destroyed, the author admits both, direct parasitic aggression and autoimmune mechanism, acting together in the same heart.

Keywords: south american trypanosomiasis, Chagas cardiomyopathy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. Anatomia patológica da doença de chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiania, v.4, p.103-199, 1958.
2. CUNHA NETO, E. *Imunopatogênese da cardiopatia chagásica crônica humana*. São Paulo: [s.n.], 1994. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas-USP.
3. HIGUCHI, M.L., BRITO, T., REIS, M.M. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical finding. *Cardiovascular Pathology*, v.2, p.101, 1993.
4. LARANJA, F.S., DIAS, E., NÓBREGA, G., MIRANDA, A. Chagas disease: a clinical epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, Dallas, v.14, p.1035-1060, 1956.
5. TEIXEIRA, A.R.L., TEIXEIRA, L.S., BUCH, C.A. The immunology of chagas disease: the production of lesions in rabbits similar to those of chronic chagas disease in man. *American Journal of Pathology*, Philadelphia, v.80, p.163-177, 1975.
6. TEIXEIRA, V.P.A. A suprarenal e a forma crônica da doença de chagas. Uberaba: [s.n.], 19—. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro.

Recebido para publicação em 5 de outubro e aceito para em 7 de novembro de 1995.