

CAPÍTULO 12

PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Zilton A. Andrade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Patologia Geral

2. PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

2.1 Anatomia Patológica

2.2. Forma Crônica Digestiva

2.3. Forma Crônica Nervosa

2.4. Doença de Chagas Congênita

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTRODUÇÃO

O protozoário *Trypanosoma cruzi* multiplica-se no interior de células do seu hospedeiro definitivo. Esse aspecto fundamental da sua biologia provoca as mais íntimas relações hospedeiro-parasito, as quais, ao longo de um tempo de infecção, que pode ser muito prolongado, geram reações complexas. Estas, a despeito de muitos estudos, até o momento ainda apresentam aspectos incompletamente conhecidos. Chagas¹ sugeriu que as formas intracelulares parasitárias seriam de multiplicação e de latência. Embora esta última possibilidade não tenha sido ainda provada, a existência de parasitos no citosol das células do hospedeiro dificulta ou impede a efetividade das defesas antiparasitárias, além de constituir-se numa limitação ao tratamento quimioterápico. O *T. cruzi* penetra nas células do hospedeiro para aí se transformar em amastigotas e, então, multiplicar-se por sucessivas divisões binárias. Tal multiplicação prossegue até a distensão e ruptura da célula parasitada, com liberação dos novos parasitos, muitos dos quais já diferenciados em tripomastigotas, prontos para penetrarem em novas células e reiniciarem o ciclo. A célula rota libera produtos que são ou ativam enzimas, polipeptídeos, prostaglandinas, citocinas, enfim, diversos mediadores potenciais da inflamação, que também podem funcionar como antígenos

ou gerar neo-antígenos, assim provocando variadas e complexas respostas do sistema imune do hospedeiro. O indivíduo, uma vez infectado, permanece como tal por toda a vida, muito embora dados clínicos, sorológicos e parasitológicos sugestivos de autocura, em indivíduos humanos, já tenham sido apresentados.²

No presente capítulo será tentada uma análise das reações fundamentais produzidas pelo *T. cruzi*, para se abordar, em seguida, as alterações morfológicas que a doença de Chagas produz em vários órgãos e nas suas variadas apresentações clínico-patológicas no homem.

1.1. Patologia Geral

1.1.1. Reações Inflamatórias Básicas

A inflamação é o processo patológico básico da doença de Chagas. Ocorrem dois tipos de reação inflamatória associada com o *T. cruzi*: uma **reação focal**, parasito-dependente, que surge onde quer que o parasita se multiplique e cause ruptura da célula parasitada; e uma **reação difusa**, que ocorre apenas no miocárdio, durante as fases aguda e crônica (cardíaca) da infecção.

A depender da intensidade do parasitismo (virulência), a reação que se forma em torno da célula parasitada rota pode se intensificar e confluir, atingindo áreas mais ou menos extensas, mas o seu caráter focal e a sua relação com a presença de parasitos persistem (Figura 1.1). A depender também do tropismo da cepa parasitária e da fase da infecção, a reação focal pode envolver preferencialmente tecidos ricos em macrófagos, fibras musculares esqueléticas, miocardiócitos etc. O parasitismo proeminente de células satélites e células de Schwann, por exemplo, pode ser importante fator na destruição de estruturas do sistema nervoso autônomo por atrair para suas vizinhanças a inflamação e o possível comprometimento vascular, resultando daí papel proeminente na patogenia da doença de Chagas, especialmente nas suas formas digestivas.³ Sabe-se que a reação focal pode ser destrutiva não só para as células parasitadas, mas também para células vizinhas não-parasitadas (Figura 1.2). Ela se faz inicialmente à custa de células mononucleares, mas, logo depois de uns poucos dias, amplia-se com a presença de polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, bem como pela

acentuação de congestão e edema. Essa mudança do caráter do infiltrado é coincidente com o aparecimento de anticorpos séricos, depósito de imunoglobulinas *in situ* e com hipocomplementemia.⁴ É a mais simples e mais inicial indicação da participação do sistema imune do hospedeiro na resposta inflamatória ao *T. cruzi*. A confluência das lesões focais pode ocorrer, dando por vezes a impressão de um processo difuso, mas a presença de parasitos intra- e extracelulares sempre é bem evidente. Esse aspecto é quase sempre visto nas infecções maciças, em material experimental, geralmente nos músculos esqueléticos. A intensa necrose que aí ocorre, tanto em fibras parasitadas como em não-parasitadas, deve concorrer fortemente para intensificar o processo inflamatório. Passada a fase aguda, os parasitos tornam-se raros, mas, nos seus sítios de multiplicação em vários órgãos, a reação focal continua (Figura 1.3). Embora, nesses casos, nem sempre a presença dos parasitos possa ser demonstrada nas seções histológicas, presume-se que a inflamação focal derive também da rotura da célula parasitada. Essa inflamação se torna cada vez mais discreta, fazendo-se às custas de células mononucleares, como linfócitos, macrófagos e, por vezes, plasmócitos. Os fatores que interferem nessa modulação ainda não estão bem determinados, mas envolvem variáveis ligadas à imunidade e à imunossupressão, que serão discutidos mais adiante. As lesões focais têm sido mais investigadas ao nível do miocárdio durante a fase indeterminada da doença. Aí as relações com a presença de parasitos podem não ser evidentes durante um exame de rotina, mas podem ser demonstradas em cortes seriados, com técnicas de imunoistoquímica⁵ ou de biologia molecular.⁶ Com o passar do tempo, há atenuação progressiva da resposta inflamatória, de tal forma que a rotura de células parasitadas durante a fase crônica da infecção passa a atrair apenas alguns leucócitos mononucleares ou mesmo a não provocar qualquer reação.

Interessante é que tal modulação tem caráter permanente, as reações ampliadas da fase aguda não mais vindo a acontecer, a não ser que ocorra um processo de imunodepressão, quando uma fase de reagudização pode surgir.

Todavia, o nível do coração, o processo é mais complexo. Mesmo na fase aguda da infecção, aparece no miocárdio, ao lado das lesões focais, um componente inflamatório difuso e denso. Não se trata simplesmente de confluência de lesões focais. Isso fica bem claro na miocardite aguda do cão e do homem, onde a intensidade do processo inflamatório, mesmo na fase aguda da infecção, não guarda relação com o número de parasitos no interior das miocélulas. Esse processo sofre também modulação imunológica com o passar do tempo, como nos demais órgãos, as lesões tornando-se raras e assumindo um caráter focal, coincidente com a consolidação da imunidade do hospedeiro. Essa modulação da lesão inflamatória difusa do miocárdio não é, todavia, permanente. Depois de um período de acalmia mais ou menos longo, cerca de 30% dos infectados (no caso do homem, raramente nos cães) podem vir a desenvolver um processo de inflamação miocárdica difusa e progressiva (Figura 1.4).

Essa mudança de reatividade é peculiar ao coração e caracteriza a chamada forma crônica cardíaca da doença. Nas chamadas formas digestivas crônicas, o exame histológico não revela inflamação significativa, progressiva, nas paredes dos órgãos envolvidos depois da modulação da fase aguda. Nesses locais, as lesões vêm a ter, na fase crônica, um aspecto cicatricial ou residual. Por isso tem sido sugerido que a perda de neurônios no sistema nervoso autônomo ocorreria, pelo menos predominantemente, durante a fase aguda da infecção,⁷

as perdas subseqüentes devendo-se a outros fatores, talvez mesmo fisiológicos.

Numa pesquisa feita em 20 casos de autópsias realizadas em portadores de miocardite crônica chagásica, todos comprovados histologicamente com a demonstração de parasitos nas fibras cardíacas, procurou-se sistematicamente verificar que outros órgãos poderiam estar parasitados.⁸ Comprovou-se que não havia preferência do *T. cruzi* pelo coração. Foram observados amastigotas em células musculares lisas na veia central da adrenal, esôfago, intestinos, útero, bexiga, bem como no músculo estriado esquelético, na muscular de vasos do ovário, tireóide etc. Mas, enquanto no coração havia inflamação intensa, difusa e fibrosante em todos os casos, nos outros locais, fora do coração, as lesões em torno às células parasitadas eram discretas ou ausentes. Assim, o mesmo parasito, no mesmo hospedeiro, no mesmo momento, provocava respostas completamente diferentes no coração em comparação com outros órgãos. É evidente que qualquer teoria que tente explicar a patogenia da doença de Chagas terá que considerar esse fato. Na realidade, a maneira como as reações ao *T. cruzi* se processam no miocárdio determina toda a importância e complexidade do processo patológico na doença de Chagas. Embora, na fase intermediária ou de latência, o miocárdio exiba, como qualquer outro órgão, apenas a reação focal, nas fases aguda e crônica da infecção o processo inflamatório adquire um caráter difuso, deixa de se correlacionar diretamente com a presença dos parasitos, mostra-se destrutivo de células e estruturas não-parasitadas e, na fase crônica progressiva, exhibe uma nítida tendência fibrosante.

1.1.2. O Comprometimento do Tecido Excitocôndutor do Coração

Esse comprometimento é tão freqüente e importante, que pode mesmo ser considerado como uma lesão fundamental da miocardiopatia chagásica. As arritmias resultantes são tão freqüentes e variadas, aparecendo isoladas ou o mais das vezes combinadas, que fazem da miocardiopatia chagásica a condição ideal para estudos de correlação morfológico-eletrocardiográfica. Apenas tal correlação tem sido pouco executada devido aos problemas técnicos e à complexidade da anátomo-fisiologia do sistema. O tecido específico do coração é peculiar, pois conserva certas propriedades do músculo cardíaco fetal. Difere do miocárdio ordinário, contrátil, histologicamente,⁹⁻¹¹ na sua organização ultra-estrutural,¹²⁻¹⁵ na sua composição bioquímica¹⁶⁻¹⁸ e histoquímica,¹⁹⁻²¹ no peculiar da sua vasculatura,^{22,23} na sua inervação^{24,25} e, até mesmo, imunologicamente.²⁶ O sistema de condução é uma estrutura contínua, que inclui o nódulo sinoatrial, os feixes internodais, o nódulo atrioventricular, o feixe de His e seus ramos direitos e esquerdo, e as fibras de Purkinje. Para ser estudado histologicamente de modo adequado, requer o uso de cortes seriados contínuos. Mas, mesmo quando uma técnica correta é empregada, há ainda muitas limitações para a correta interpretação dos achados e para a correlação eletrocardiográfica. As alterações podem depender não de lesões anatômicas, mas de alterações metabólicas, bioquímicas, do efeito de drogas ou de distúrbios eletrolíticos. Não é de admirar, pois, que as alterações agudas raramente mostrem boa correlação com os achados histológicos. Pelo contrário, os bloqueios crônicos, permanentes, oferecem geralmente boas correlações. Uma lesão que interrompe apenas parcialmente o sistema de condução também é difícil de ser avaliada nas suas implicações funcionais. Os nódulos SA e AV contêm células de aspectos altamente variáveis

— poligonais, ramificadas, alongadas ou delgadas — quando observadas com o auxílio da microscopia eletrônica.²⁷ Uma lesão que atinja predominantemente um ou outro tipo celular pode ter o mesmo aspecto histológico na microscopia convencional e um significado funcional totalmente diferente. Há também um tipo especial de conexão nervosa entre as células das porções posterior e lateral da cauda do nódulo AV, mas não entre as cé-

lulas de outras porções do nódulo.²⁸ Daí se tem sugerido que as áreas medial e anterior são condutoras, enquanto as áreas posterior e lateral são reguladoras. Portanto, uma lesão fibrótica focal, por exemplo, numa porção de nódulo AV, poderia ter repercussões funcionais variáveis conforme os tipos de células ou estruturas especiais que fossem predominantemente lesadas. Trata-se, entretanto, de uma avaliação muito difícil de fazer com

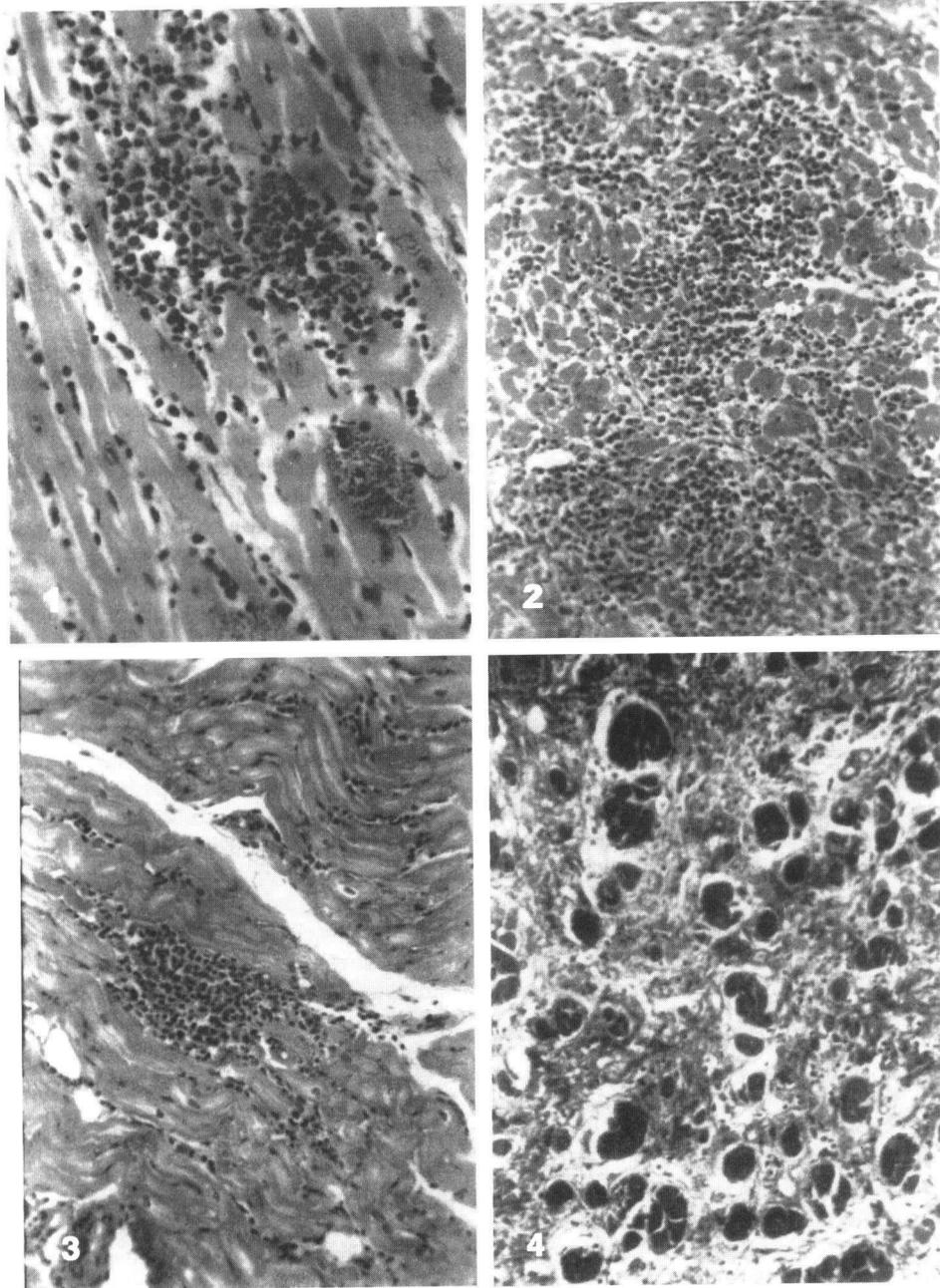


Figura 1 Aspectos microscópicos característicos das várias fases da miocardite chagásica.

1. Processo bem inicial, onde aparece uma reação inflamatória focal em torno de uma fibra parasitada rota, enquanto ao lado se nota um ninho parasitário intracelular íntegro, sem reação ao redor.
2. Reação inflamatória difusa da miocardite aguda chagásica, a qual se acompanha de lesões degenerativas das miocélulas.
3. Aspecto da miocardite crônica focal encontrada na forma indeterminada da doença de Chagas; há um acúmulo de células inflamatórias mononucleares numa pequena área, enquanto o restante do miocárdio tem aparência normal.
4. Miocardite crônica difusa, acompanhada de fibrose intersticial, característica da forma crônica cardíaca da doença. Todas as microfotografias foram tomadas com aumento de 200 X e coradas pela hematoxilina & eosina, exceto a 4.^a, que foi corada pelo método tricrômico de Masson.

o auxílio apenas da microscopia óptica. Também as lesões poderiam estar em porções mais distais dos ramos do feixe de His, as quais não são geralmente atingidas pelas técnicas usuais do exame. As lesões poderão estar também no miocárdio contrátil, e não propriamente no sistema de condução. Finalmente, as lesões que envolvem a rede de fibras de Purkinje são muito difíceis de avaliar, uma vez que as anastomoses entre tais fibras são profundas e é muito extensa a área ocupada por elas. A despeito de todas essas limitações, muitas informações úteis são obtidas com o exame histopatológico sistemático do sistema específico de formação e condução do impulso cardíaco na doença de Chagas.

Contrastando com o grande número de trabalhos clínico-eletrocardiográficos que acentuam a importância das perturbações do ritmo cardíaco na miocardiopatia chagásica, são poucos os trabalhos que incluem a investigação histopatológica do sistema excitocondutor do coração. Os primeiros trabalhos foram feitos com cortes múltiplos tomados em diferentes porções do sistema.²⁹⁻³¹ Revelaram que as mesmas alterações encontradas no miocárdio ordinário, tais como inflamação, fibrose, atrofia muscular, podiam também afetar as estruturas do nódulo SA e do sistema AV, mas não incluíam a correlação eletrocardiográfica. Na realidade, a única justificativa para o estudo histológico completo do sistema de condução é com a finalidade de fazer correlação eletrocardiográfica.

Outros pesquisadores empregaram cortes seriados e descreveram lesões inespecíficas, semelhantes àquelas observadas no miocárdio, numa variável combinação de fibrose, inflamação e degeneração das fibras, com boa correlação eletrocardiográfica.³²⁻³⁴ Durante a fase aguda da infecção, as lesões encontradas no sistema de condução são representadas por difusa infiltração de células mononucleares, edema intersticial e congestão. As formas amastigotas do *T. cruzi* podem ser detectadas em qualquer porção do sistema. As fibras específicas exibem lesões degenerativas discretas, mas podem progredir para a necrose hialina de fibras isoladas, ainda na ausência de alterações eletrocardiográficas. No homem³⁵ e no cão³⁶ com miocardite aguda grave, podem surgir áreas focais de necroses, mais ou menos extensas, atingindo o miocárdio específico, podendo então aparecer bloqueios, inclusive bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo. Esses achados estão de acordo com a noção clínica de que os bloqueios cardíacos na fase aguda da doença de Chagas denotam grave prognóstico.³⁷ Uma relação foi também encontrada entre a propagação do estímulo ao nível do sistema AV e as lesões inflamatórias intensas presentes no nódulo AV e no feixe de His em cães infectados por *T. cruzi*.³⁸

Já na fase crônica da miocardiopatia chagásica, as lesões são representadas por fibrose, inflamação crônica inespecífica, atrofia e fragmentação de fibras específicas, dilatação e tortuosidade de vênulas, capilares e linfáticos, infiltração por tecido adiposo e fibrose da média das arteríolas, com espessamentos irregulares da íntima. Essas lesões se combinam em proporções variáveis de caso para caso (Figuras 6.1 e 2). Tanto o sistema AV quanto o nódulo SA acham-se envolvidos. Neste último ocorre espessamento fibroso do estroma, ao lado de atrofia acentuada e fragmentação das fibras específicas, enquanto a artéria nodal exibe variável grau de hipertrofia da muscular e espessamento fibroso da íntima. No sistema AV, as lesões se distribuem, na maioria dos casos, segundo um padrão muito característico: há envolvimento da porção inferior e direita do nódulo AV, 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. Esses casos exibem no traçado eletrocardiográfico o bloqueio completo de ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, numa excelente correlação com a morfofisiologia (Figuras 7.1 a 4). A patogenia das lesões do sistema de condução depende dos mesmos fatores que condicionam a miocardite chagásica em geral, com a provável influência de fatores locais, vasculares, nervosos ou outros. Algumas lesões fibróticas da fase crônica são certamente cicatrizes deixadas por uma miocardite aguda particularmente intensa, como pode ser comprovado no modelo canino.³⁹

A topografia das lesões no sistema de condução, por vezes caprichosa, não tem uma explicação satisfatória. Mas pode-se correlacionar o bloqueio do ramo direito, tão freqüente no chagásico, com lesões destrutivas do sistema, às vezes situadas em partes altas deste, como na metade direita do feixe principal de His.^{40,41} As fibras condutoras correm paralelas, no interior do feixe principal de His, como fios condutores isolados e não se anastomosam, estando predeterminadas as que seguem, respectivamente, para os lados direito e esquerdo.⁴² Assim, uma lesão que secciona a metade do feixe pode resultar em bloqueio completo de ramo, estando íntegro o ramo direito propriamente dito. As lesões de atrofia muscular, especialmente aquelas limitadas à metade direita do feixe de His, dão lugar à especulação de que um fator neurogênico poderia estar envolvido na sua patogenia. Seria difícil admitir, no meio de uma profusa rede de filamentos nervosos, uma inervação seletiva para a porção de uma estrutura tão diminuta como o feixe de His. Todavia, têm sido demonstradas as íntimas conexões anatômicas e funcionais entre o sistema excitocondutor do coração e o sistema nervoso. As fibras nervosas aparecem no nódulo SA do homem e de outros animais, e os gânglios nervosos aparecem, freqüentemente, nas vizinhanças desse nódulo. No sistema de condução, há uma rica inervação autonômica, muito maior que a do resto do miocárdio, a qual pode ser revelada por técnicas histoquímicas para acetilcolinesterase (nervos parassimpáticos) e para catecolaminas (nervos simpáticos).^{43,44} Não seria de estranhar que as lesões do sistema nervoso autônomo apresentassem repercussões no sistema excitocondutor cardíaco. Este é um assunto para ser investigado. Sabemos que alterações eletrocardiográficas podem estar presentes em chagásicos que não demonstram evidências funcionais de desnervação anatômica,⁴⁵ e que, na Venezuela, onde a lesão neuronal em chagásicos parece insignificante,⁴⁶⁻⁴⁸ as alterações eletrocardiográficas são proeminentes^{49,50} e inteiramente comparáveis àquelas registradas nos casos brasileiros. Isso, todavia, não diminui o interesse para o estudo das inter-relações que podem existir entre as lesões neuronais e as do tecido excitocondutor do coração na miocardiopatia chagásica, especialmente nos casos brasileiros, onde o comprometimento neuronal é proeminente.

1.1.3. O Comprometimento do Sistema Nervoso Autônomo

O interesse pelo comprometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas foi despertado quando dados obtidos com variadas técnicas indicaram ser o megaesôfago endêmico no Brasil uma manifestação da doença. O substrato morfológico do megaesôfago é uma lesão degenerativa dos plexos nervosos mioentéricos, especialmente do plexo de Auerbach. Oria e Ramos⁵¹ verificaram que as alterações do sistema nervoso autônomo também estavam presentes no coração de portadores do megaesôfago. Descreveram atrofia e fibrose dos

gânglios nervosos cardíacos, com acentuada destruição de neurônios e de fibras nervosas, e relacionaram esses achados com as anormalidades eletrocardiográficas encontradas. O assunto ganhou maior interesse quando Köberle e Nador⁵² encontraram parasitos no esôfago em um caso de megaesôfago e forneceram o necessário apoio anátomo-patológico aos estudos que sustentavam ser o megaesôfago uma manifestação da doença de Chagas.

A importância que o comprometimento neuronal possa ter na evolução da cardiopatia chagásica ainda não está bem determinada. Tem sido sugerido que as lesões ganglionares podem se relacionar com a hipertrofia do miocárdio, com necroses focais do miocárdio, com a formação do aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo, com as arritmias e, mesmo, com a morte súbita, mas as provas concretas para apoiar essas afirmativas ainda não apareceram. Uma série de testes clínicos e farmacológicos feitos em chagásicos crônicos (intervalos R-R mínimos e máximos durante a manobra de Valsalva, comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca com o indivíduo em pé e deitado, determinação dos níveis de noradrenalina plasmática etc.) dão resultados sugestivos de distúrbios nervosos autonômicos. Também procedimentos mais elaborados, como angiografia coronariana combinada com análise cintilográfica, mostram defeitos de perfusão compatíveis com alterações circulatórias dependentes do controle parassimpático. O sistema nervoso autônomo do coração consiste nos gânglios parassimpáticos presentes nas paredes posteriores de ambos os átrios e fibras nervosas pós-gangliônicas simpáticas e parassimpáticas, as quais se distribuem preferencialmente ao longo do sistema de condução. As duas porções do sistema autônomo funcionam como antagonistas na modulação da frequência cardíaca. Sabe-se que a ausência total do sistema é compatível com a vida. Todavia, é possível que um desequilíbrio entre os dois sistemas tenha repercussões mais importantes para o organismo que a ausência total deles. A correlação direta de distúrbios cardíacos com as lesões neuronais é difícil de estabelecer. Uma correlação com os distúrbios de condução poderia ser prevista, uma vez que há íntima relação anatômica entre o sistema de condução e a inervação autonômica. Entretanto, na miocardite aguda chagásica, os bloqueios são raros e as lesões dos plexos nervosos são proeminentes. Mesmo a arritmia sinusal, tão freqüente na fase aguda, continua a aparecer após bloqueio farmacológico vagossimpático total.⁵³ Na fase aguda da miocardite, os métodos histoquímicos para catecolaminas e acetilcolinesterase revelam considerável diminuição ou mesmo ausência da atividade enzimática, a qual reaparece quando o animal se recupera.⁴⁴ Esses achados têm sido interpretados como destruição de fibras nervosas seguida de regeneração. Todavia, não fica descartada a possibilidade de ter havido apenas interferência com a síntese e armazenamento das referidas enzimas, mas com preservação das estruturas dos nervos. Na forma crônica cardíaca, a abordagem morfológica é dificultada pela presença de importantes lesões destrutivas do próprio sistema de condução e pela precariedade dos métodos para avaliar morfológicamente o sistema nervoso autônomo. As técnicas de contagem de neurônios variam de um investigador para outro e estão sujeitas a uma série de variáveis difíceis de controlar. Uma boa avaliação crítica dessas técnicas foi apresentada por Oliveira.⁵⁴ De qualquer maneira, os dados quantitativos têm, consistentemente, revelado acentuado decréscimo no número de neurônios nos gânglios cardíacos em comparação com não-chagásicos, mas não se tem conseguido uma correlação linear com os dados clínicos. Chagásicos aparentemente saudáveis e que tiveram morte acidental

apresentavam extensa destruição neuronal, enquanto outros, com sintomatologia de insuficiência cardíaca congestiva há muito tempo, por vezes possuíam, comparativamente, número muito maior de neurônios.^{55,56} A diminuição também ocorre em outras cardiopatias, mas, na doença de Chagas, esta tem sido muito mais acentuada.^{56,57}

O mecanismo de destruição neuronal na doença de Chagas está associado com a inflamação provocada, direta ou indiretamente, pelo *T. cruzi*. A destruição do plexo de Auerbach deixa de ser observada quando a inflamação é suprimida pela administração de corticóides, mesmo na presença de numerosas formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi*.⁵⁸ Gânglios inflamados exibindo neurônios destruídos ou em destruição podem ser observados lado a lado com neurônios íntegros em gânglios não-inflamados (Figuras 6.3 e 4). Às vezes, esse tipo de observação pode ser feito até numa mesma secção histológica ou num mesmo gânglio com inflamação segmentar.³ Ainda não se sabe que fator ou fatores presentes na inflamação induzida pelo *T. cruzi* têm papel na destruição neuronal, pois a inflamação das esofagites e enterocolites mais habituais não se acompanha de tal destruição. Tem-se sugerido que os neurônios podem ser alvo do ataque imune por apresentar epítomos de reação cruzada em sua superfície.⁵⁹ Tal mimetismo molecular poderia resultar: a) de um mimetismo natural pela presença de epítomos de reação cruzada, como demonstrado com o auxílio de anticorpos monoclonais; b) mimetismo adquirido pela adsorção de antígenos oriundos dos parasitos; c) de ambos os mecanismos.

Para alguns, o distúrbio nervoso no megaesôfago atingiria mesmo neurônios centrais, situados no núcleo do nervo vago. Lopes et al.⁶⁰ encontraram, nos núcleos dorsal do vago e do hipoglossos, uma redução de 35% de neurônios em chagásicos sem megaesôfago e concluíram que não se pode excluir a participação de lesão do núcleo dorsal do vago na interpretação da fisiopatologia do megaesôfago. Todavia, tal redução em neurônios centrais pode ser causada por hipóxia e, portanto, ser inespecífica.⁶¹

As maiores evidências morfológicas de comprometimento neuronal observam-se na fase aguda da infecção. Ficou bem conhecido o dito de Köberle de que “o destino do chagásico se decide na fase aguda”.⁶² Essa fase pode ser decisiva para o aparecimento dos megas digestivos. Mas, ocorria ainda destruição de neurônios depois da fase aguda? Existem dados indicativos de que sim, pois ocorre uma diminuição progressiva dos neurônios parassimpáticos no esôfago com o avançar da idade. Também nada exclui a possibilidade do aparecimento de um foco inflamatório e lesão neuronal durante a fase indeterminada da doença. Na forma crônica cardíaca, a inflamação se propaga aos gânglios atriais e podem ser observados aspectos degenerativos nos neurônios subepicárdicos.

Ainda não se sabe o porquê da peculiar distribuição geográfica das formas digestivas da doença de Chagas. O Brasil Central parece ser a única área do mundo onde o megaesôfago e, em menor escala, o megacólon aparecem com o caráter endêmico. Há, provavelmente, uma maior prevalência dessas condições em outras áreas do Brasil, bem como na Argentina, Uruguai e Chile, do que nos países onde a doença de Chagas não existe; mas, seguramente, não há maior prevalência de megas nas áreas endêmicas da Venezuela e dos países da América Central e México.^{63,64} Todavia, a cardiopatia chagásica ocorre também nessas últimas áreas e mostra características clínico-epidemiológicas,⁵⁰ eletrocardiográficas⁴⁹ e anátomo-patológicas⁶⁵ idênticas ou muito semelhantes à que ocorre no Brasil.

o auxílio apenas da microscopia óptica. Também as lesões poderiam estar em porções mais distais dos ramos do feixe de His, as quais não são geralmente atingidas pelas técnicas usuais do exame. As lesões poderão estar também no miocárdio contrátil, e não propriamente no sistema de condução. Finalmente, as lesões que envolvem a rede de fibras de Purkinje são muito difíceis de avaliar, uma vez que as anastomoses entre tais fibras são profundas e é muito extensa a área ocupada por elas. A despeito de todas essas limitações, muitas informações úteis são obtidas com o exame histopatológico sistemático do sistema específico de formação e condução do impulso cardíaco na doença de Chagas.

Contrastando com o grande número de trabalhos clínico-eletrocardiográficos que acentuam a importância das perturbações do ritmo cardíaco na miocardiopatia chagásica, são poucos os trabalhos que incluem a investigação histopatológica do sistema excitocondutor do coração. Os primeiros trabalhos foram feitos com cortes múltiplos tomados em diferentes porções do sistema.²⁹⁻³¹ Revelaram que as mesmas alterações encontradas no miocárdio ordinário, tais como inflamação, fibrose, atrofia muscular, podiam também afetar as estruturas do nódulo SA e do sistema AV, mas não incluíam a correlação eletrocardiográfica. Na realidade, a única justificativa para o estudo histológico completo do sistema de condução é com a finalidade de fazer correlação eletrocardiográfica.

Outros pesquisadores empregaram cortes seriados e descreveram lesões inespecíficas, semelhantes àquelas observadas no miocárdio, numa variável combinação de fibrose, inflamação e degeneração das fibras, com boa correlação eletrocardiográfica.³²⁻

³⁴ Durante a fase aguda da infecção, as lesões encontradas no sistema de condução são representadas por difusa infiltração de células mononucleares, edema intersticial e congestão. As formas amastigotas do *T. cruzi* podem ser detectadas em qualquer porção do sistema. As fibras específicas exibem lesões degenerativas discretas, mas podem progredir para a necrose hialina de fibras isoladas, ainda na ausência de alterações eletrocardiográficas. No homem³⁵ e no cão³⁶ com miocardite aguda grave, podem surgir áreas focais de necroses, mais ou menos extensas, atingindo o miocárdio específico, podendo então aparecer bloqueios, inclusive bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo. Esses achados estão de acordo com a noção clínica de que os bloqueios cardíacos na fase aguda da doença de Chagas denotam grave prognóstico.³⁷ Uma relação foi também encontrada entre a propagação do estímulo ao nível do sistema AV e as lesões inflamatórias intensas presentes no nódulo AV e no feixe de His em cães infectados pelo *T. cruzi*.³⁸

Já na fase crônica da miocardiopatia chagásica, as lesões são representadas por fibrose, inflamação crônica inespecífica, atrofia e fragmentação de fibras específicas, dilatação e tortuosidade de vênulas, capilares e linfáticos, infiltração por tecido adiposo e fibrose da média das arteríolas, com espessamentos irregulares da íntima. Essas lesões se combinam em proporções variáveis de caso para caso (Figuras 6.1 e 2). Tanto o sistema AV quanto o nódulo SA acham-se envolvidos. Neste último ocorre espessamento fibroso do estroma, ao lado de atrofia acentuada e fragmentação das fibras específicas, enquanto a artéria nodal exibe variável grau de hipertrofia da muscular e espessamento fibroso da íntima. No sistema AV, as lesões se distribuem, na maioria dos casos, segundo um padrão muito característico: há envolvimento da porção inferior e direita do nódulo AV, 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. Esses casos exibem no traçado eletrocardiográfico o bloqueio completo de ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, numa excelente correlação com a morfofisiologia (Figuras 7.1 a 4). A patogenia das lesões do sistema de condução depende dos mesmos fatores que condicionam a miocardite chagásica em geral, com a provável influência de fatores locais, vasculares, nervosos ou outros. Algumas lesões fibróticas da fase crônica são certamente cicatrizes deixadas por uma miocardite aguda particularmente intensa, como pode ser comprovado no modelo canino.³⁹

A topografia das lesões no sistema de condução, por vezes caprichosa, não tem uma explicação satisfatória. Mas pode-se correlacionar o bloqueio do ramo direito, tão freqüente no chagásico, com lesões destrutivas do sistema, às vezes situadas em partes altas deste, como na metade direita do feixe principal de His.^{40,41} As fibras condutoras correm paralelas, no interior do feixe principal de His, como fios condutores isolados e não se anastomosam, estando predeterminadas as que seguem, respectivamente, para os lados direito e esquerdo.⁴² Assim, uma lesão que seccione a metade do feixe pode resultar em bloqueio completo de ramo, estando íntegro o ramo direito propriamente dito. As lesões de atrofia muscular, especialmente aquelas limitadas à metade direita do feixe de His, dão lugar à especulação de que um fator neurogênico poderia estar envolvido na sua patogenia. Seria difícil admitir, no meio de uma profusa rede de filamentos nervosos, uma inervação seletiva para a porção de uma estrutura tão diminuta como o feixe de His. Todavia, têm sido demonstradas as íntimas conexões anatômicas e funcionais entre o sistema excitocondutor do coração e o sistema nervoso. As fibras nervosas aparecem no nódulo SA do homem e de outros animais, e os gânglios nervosos aparecem, freqüentemente, nas vizinhanças desse nódulo. No sistema de condução, há uma rica inervação autonômica, muito maior que a do resto do miocárdio, a qual pode ser revelada por técnicas histoquímicas para acetilcolinesterase (nervos parassimpáticos) e para catecolaminas (nervos simpáticos).^{43,44} Não seria de estranhar que as lesões do sistema nervoso autônomo apresentassem repercussões no sistema excitocondutor cardíaco. Este é um assunto para ser investigado. Sabemos que alterações eletrocardiográficas podem estar presentes em chagásicos que não demonstram evidências funcionais de desnervação anatômica,⁴⁵ e que, na Venezuela, onde a lesão neuronal em chagásicos parece insignificante,⁴⁶⁻⁴⁸ as alterações eletrocardiográficas são proeminentes^{49,50} e inteiramente comparáveis àquelas registradas nos casos brasileiros. Isso, todavia, não diminui o interesse para o estudo das inter-relações que podem existir entre as lesões neuronais e as do tecido excitocondutor do coração na miocardiopatia chagásica, especialmente nos casos brasileiros, onde o comprometimento neuronal é proeminente.

1.1.3. O Comprometimento do Sistema Nervoso Autônomo

O interesse pelo comprometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas foi despertado quando dados obtidos com variadas técnicas indicaram ser o megaesôfago endêmico no Brasil uma manifestação da doença. O substrato morfológico do megaesôfago é uma lesão degenerativa dos plexos nervosos mioentéricos, especialmente do plexo de Auerbach. Oria e Ramos⁵¹ verificaram que as alterações do sistema nervoso autônomo também estavam presentes no coração de portadores do megaesôfago. Descreveram atrofia e fibrose dos

gânglios nervosos cardíacos, com acentuada destruição de neurônios e de fibras nervosas, e relacionaram esses achados com as anormalidades eletrocardiográficas encontradas. O assunto ganhou maior interesse quando Köberle e Nador⁵² encontraram parasitos no esôfago em um caso de megaesôfago e forneceram o necessário apoio anátomo-patológico aos estudos que sustentavam ser o megaesôfago uma manifestação da doença de Chagas.

A importância que o comprometimento neuronal possa ter na evolução da cardiopatia chagásica ainda não está bem determinada. Tem sido sugerido que as lesões ganglionares podem se relacionar com a hipertrofia do miocárdio, com necroses focais do miocárdio, com a formação do aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo, com as arritmias e, mesmo, com a morte súbita, mas as provas concretas para apoiar essas afirmativas ainda não apareceram. Uma série de testes clínicos e farmacológicos feitos em chagásicos crônicos (intervalos R-R mínimos e máximos durante a manobra de Valsalva, comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca com o indivíduo em pé e deitado, determinação dos níveis de noradrenalina plasmática etc.) dão resultados sugestivos de distúrbios nervosos autonômicos. Também procedimentos mais elaborados, como angiografia coronariana combinada com análise cintilográfica, mostram defeitos de perfusão compatíveis com alterações circulatórias dependentes do controle parassimpático. O sistema nervoso autônomo do coração consiste nos gânglios parassimpáticos presentes nas paredes posteriores de ambos os átrios e fibras nervosas pós-gangliônicas simpáticas e parassimpáticas, as quais se distribuem preferencialmente ao longo do sistema de condução. As duas porções do sistema autônomo funcionam como antagonistas na modulação da frequência cardíaca. Sabe-se que a ausência total do sistema é compatível com a vida. Todavia, é possível que um desequilíbrio entre os dois sistemas tenha repercussões mais importantes para o organismo que a ausência total deles. A correlação direta de distúrbios cardíacos com as lesões neuronais é difícil de estabelecer. Uma correlação com os distúrbios de condução poderia ser prevista, uma vez que há íntima relação anatômica entre o sistema de condução e a inervação autonômica. Entretanto, na miocardite aguda chagásica, os bloqueios são raros e as lesões dos plexos nervosos são proeminentes. Mesmo a arritmia sinusal, tão freqüente na fase aguda, continua a aparecer após bloqueio farmacológico vagossimpático total.⁵³ Na fase aguda da miocardite, os métodos histoquímicos para catecolaminas e acetilcolinesterase revelam considerável diminuição ou mesmo ausência da atividade enzimática, a qual reaparece quando o animal se recupera.⁴⁴ Esses achados têm sido interpretados como destruição de fibras nervosas seguida de regeneração. Todavia, não fica descartada a possibilidade de ter havido apenas interferência com a síntese e armazenamento das referidas enzimas, mas com preservação das estruturas dos nervos. Na forma crônica cardíaca, a abordagem morfológica é dificultada pela presença de importantes lesões destrutivas do próprio sistema de condução e pela precariedade dos métodos para avaliar morfológicamente o sistema nervoso autônomo. As técnicas de contagem de neurônios variam de um investigador para outro e estão sujeitas a uma série de variáveis difíceis de controlar. Uma boa avaliação crítica dessas técnicas foi apresentada por Oliveira.⁵⁴ De qualquer maneira, os dados quantitativos têm, consistentemente, revelado acentuado decréscimo no número de neurônios nos gânglios cardíacos em comparação com não-chagásicos, mas não se tem conseguido uma correlação linear com os dados clínicos. Chagásicos aparentemente saudáveis e que tiveram morte acidental

apresentavam extensa destruição neuronal, enquanto outros, com sintomatologia de insuficiência cardíaca congestiva há muito tempo, por vezes possuíam, comparativamente, número muito maior de neurônios.^{55,56} A diminuição também ocorre em outras cardiopatias, mas, na doença de Chagas, esta tem sido muito mais acentuada.^{56,57}

O mecanismo de destruição neuronal na doença de Chagas está associado com a inflamação provocada, direta ou indiretamente, pelo *T. cruzi*. A destruição do plexo de Auerbach deixa de ser observada quando a inflamação é suprimida pela administração de corticóides, mesmo na presença de numerosas formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi*.⁵⁸ Gânglios inflamados exibindo neurônios destruídos ou em destruição podem ser observados lado a lado com neurônios íntegros em gânglios não-inflamados (Figuras 6.3 e 4). Às vezes, esse tipo de observação pode ser feito até numa mesma secção histológica ou num mesmo gânglio com inflamação segmentar.³ Ainda não se sabe que fator ou fatores presentes na inflamação induzida pelo *T. cruzi* têm papel na destruição neuronal, pois a inflamação das esofagites e enterocolites mais habituais não se acompanha de tal destruição. Tem-se sugerido que os neurônios podem ser alvo do ataque imune por apresentar epítomos de reação cruzada em sua superfície.⁵⁹ Tal mimetismo molecular poderia resultar: a) de um mimetismo natural pela presença de epítomos de reação cruzada, como demonstrado com o auxílio de anticorpos monoclonais; b) mimetismo adquirido pela adsorção de antígenos oriundos dos parasitos; c) de ambos os mecanismos.

Para alguns, o distúrbio nervoso no megaesôfago atingiria mesmo neurônios centrais, situados no núcleo do nervo vago. Lopes et al.⁶⁰ encontraram, nos núcleos dorsal do vago e do hipoglossos, uma redução de 35% de neurônios em chagásicos sem megaesôfago e concluíram que não se pode excluir a participação de lesão do núcleo dorsal do vago na interpretação da fisiopatologia do megaesôfago. Todavia, tal redução em neurônios centrais pode ser causada por hipóxia e, portanto, ser inespecífica.⁶¹

As maiores evidências morfológicas de comprometimento neuronal observam-se na fase aguda da infecção. Ficou bem conhecido o dito de Köberle de que "o destino do chagásico se decide na fase aguda".⁶² Essa fase pode ser decisiva para o aparecimento dos megas digestivos. Mas, ocorria ainda destruição de neurônios depois da fase aguda? Existem dados indicativos de que sim, pois ocorre uma diminuição progressiva dos neurônios parassimpáticos no esôfago com o avançar da idade. Também nada exclui a possibilidade do aparecimento de um foco inflamatório e lesão neuronal durante a fase indeterminada da doença. Na forma crônica cardíaca, a inflamação se propaga aos gânglios atriais e podem ser observados aspectos degenerativos nos neurônios subepicárdicos.

Ainda não se sabe o porquê da peculiar distribuição geográfica das formas digestivas da doença de Chagas. O Brasil Central parece ser a única área do mundo onde o megaesôfago e, em menor escala, o megacólon aparecem com o caráter endêmico. Há, provavelmente, uma maior prevalência dessas condições em outras áreas do Brasil, bem como na Argentina, Uruguai e Chile, do que nos países onde a doença de Chagas não existe; mas, seguramente, não há maior prevalência de megas nas áreas endêmicas da Venezuela e dos países da América Central e México.^{63,64} Todavia, a cardiopatia chagásica ocorre também nessas últimas áreas e mostra características clínico-epidemiológicas,⁵⁰ eletrocardiográficas⁴⁹ e anátomo-patológicas⁶⁵ idênticas ou muito semelhantes à que ocorre no Brasil.

1.1.4. Patogenia

Essa é a área onde se têm mais estudos e mais controvérsias. Os estudos resultam de um forte estímulo, provocado por uma doença parasitária que tem manifestações proteiformes, um envolvimento digestivo extremamente raro em outras áreas e freqüente em certas zonas endêmicas do Brasil, além de uma manifestação tardia e grave, representada por uma miocardite isolada, progressiva e fatal, que acomete indivíduos há vários anos convivendo com a infecção, aparentemente em bom equilíbrio. A utilização de material humano para esclarecer aspectos da patogenia tem permitido muitos avanços, mas o recurso experimental é essencial. As controvérsias são estimuladas pelo fato de não existir um modelo experimental adequado, não só para reproduzir os megas digestivos, como também para mostrar a transição crucial de uma forma latente para uma forma cardíaca progressiva.

A falta de relação entre o número de parasitas e a extensão e gravidade das lesões aponta para o sistema imune como tendo fundamental importância na patogenia da doença de Chagas, tanto no que diz respeito ao seu braço protetor (imunidade), como o agressor (hipersensibilidade) ou modulador (supressor). Esse assunto é tratado adequadamente em outras seções deste livro. A abordagem que se faz aqui é meramente complementar e enfatiza os aspectos patológicos.

Em todos os modelos animais susceptíveis ao *T. cruzi*, obtém-se facilmente a fase aguda da infecção, bem como a passagem dessa fase para a fase indeterminada e, raramente, para a autocura. Todavia, a passagem para a forma crônica cardíaca, com miocardite fibrosante difusa, cardiomegalia, congestão visceral generalizada, arritmias e derrames cavitários, só foi descrita até agora no modelo canino. O problema é que tal transição raramente ocorre espontaneamente no cão, assim mesmo em períodos de tempo muito variáveis, para não dizer irregulares. Porém, quando cães cronicamente infectados, aparentemente sadios, sem alterações eletrocardiográficas, foram tratados com baixas doses de ciclofosfamida, passaram a apresentar alterações eletrocardiográficas, e exibiram uma miocardite difusa, grave e progressiva, sem exacerbação do parasitismo tissular ou sanguíneo.⁶⁶ Nenhuma lesão inflamatória semelhante foi vista nos outros órgãos, inclusive em músculo esquelético, esôfago, cérebro etc. A ciclofosfamida tem forte atividade imunossupressora, se administrada em altas doses, mas presume-se que as baixas doses destruam seletivamente células supressoras ou interfiram com algum ponto crucial da rede imunossupressora, exacerbando as reações de hipersensibilidade. Assim, os dados obtidos em cães são fortemente sugestivos de que a ciclofosfamida provocou uma desrepressão de um processo imunológico agressivo antimio-cárdio, sem modificar o estado de imunidade ao *T. cruzi*. Essa dissociação entre imunidade e modulação imunológica é o que parece ocorrer no homem. Diferenças de reatividade entre indivíduos na forma indeterminada e aqueles com a forma crônica cardíaca da doença já foram registradas. A reatividade celular, tanto para anticorpos antiidiotípicos⁶⁷ como para epítomos cardíacos de reação cruzada com o *T. cruzi*,⁶⁸⁻⁷⁰ difere nos dois grupos de indivíduos, o que aponta não só para a existência de um processo de auto-agressão, mas também para um estado de modulação ou repressão/desrepressão deste.

O estado de imunossupressão específica para o *T. cruzi* tem sido bem demonstrado no camundongo⁷¹⁻⁷³ e no homem.^{74,75} Os resultados têm apontado para uma inibição na produção de interleucina-2 (IL-2), uma citocina de primordial importância para a estimulação das células efectoras do sistema imune, mas provavelmente o mecanismo é muito mais complexo. Os dados

existentes são difíceis de uma avaliação de conjunto, pois alguns se referem a achados *in vitro*, outros a dados obtidos em animais de experimentação que não apresentam uma fase cardíaca progressiva da doença, enquanto, freqüentemente, a ênfase é dada ao sistema imune como protetor mais do que como agressor.

A idéia de que o *T. cruzi* catalisa a destruição progressiva do coração através de um processo de auto-agressão tem sido sugerida repetidamente, mas ainda não foi provada.⁷⁶ Essa teoria se apóia na necessidade de explicar a falta de correlação entre a intensidade das lesões e a escassez de parasitos. O quadro histológico de miocardite crônica progressiva, a presença de auto-anticorpos séricos, o longo intervalo de tempo entre o término da doença aguda e o início das manifestações crônicas estão aparentemente de acordo com os conceitos de doença auto-imune. Por outro lado, a grande variação de idade no momento da manifestação dos sintomas, a falta de remissões e exacerbações, a falta de auto-anticorpos típicos em níveis elevados e constantes, o não-envolvimento de outros órgãos além do coração não estão de acordo com o que se espera de uma doença auto-imune.

Alguns trabalhos têm mostrado uma identidade de antígenos presentes nas fibras miocárdicas e no parasito.⁶⁸⁻⁷⁰ Esses epítomos de reação cruzada poderiam atrair a reação destrutiva do sistema imune. Da mesma maneira poderia ocorrer a reação se os antígenos do parasito viessem a ser expressos na membrana dos miócitos ou ficar aí adsorvidos.⁷⁷ Há sugestões para outros mecanismos mais elaborados, através da rede idiotipo/antiidiotipo. Ao produzir anticorpos contra as imunoglobulinas anti-*T. cruzi*, o organismo parasitado estaria também produzindo anticorpos que teriam a configuração de epítomos do parasito, os quais poderiam inclusive reagir diretamente ou ativar células imunes contra os receptores presentes nas membranas das fibras miocárdicas. Um anticorpo antiidiotípico contra um antígeno de reação cruzada presente no homem e no *T. cruzi* (antiantiacetilcolinesterase) aparece com mais freqüência no soro de pacientes com a forma cardíaca que naqueles com a forma indeterminada.⁷⁸ A indução de doença através da manipulação desses fatores ainda não foi conseguida.

A miocardite difusa que ocorre na fase aguda da doença também depende de um componente de ampliação imunológica. No homem e no cão, fica bem evidente a falta de proporção entre os parasitas que estão no interior das fibras cardíacas e o intenso, extenso e difuso infiltrado inflamatório, o qual se acompanha de alterações degenerativas e, mesmo, necrose de miocardiócitos não-parasitados. Ao microscópio eletrônico, pode-se observar que a destruição celular se inicia em áreas de adesão de células imunes efectoras como linfócitos grandes e pequenos e macrófagos. Aparecem também aderências de tais células com o endotélio de capilares miocárdicos. Daí resulta uma microangiopatia, pois as células endoteliais exibem tumefação, vacuolização e descamação, coincidente com a agregação de plaquetas e formação de trombos fibrinosos.⁷⁹ Essas alterações, todavia, são focais, relativamente raras e podem ter um papel apenas secundário na destruição do miocárdio. Os microtrombos fibrinosos têm sido observados nos capilares miocárdicos de cães no choque séptico experimental, na ausência de necroses isquêmicas.⁸⁰ Também os infartos são raros em portadores de púrpura trombótica trombocitopênica, a despeito da presença de trombos plaquetários disseminados.⁸¹ Por outro lado, a infusão de adenosina difosfato diretamente nas coronárias de porcos induz agregação transitória de plaquetas e extensos infartos miocárdicos.⁸² Todavia, a existência de uma microangiopatia com as mesmas características da observada na miocardite aguda chagásica reforça a idéia de uma agressão imune no seu curso e

aponta para a possível participação de citocinas mediadoras da agressão endotelial, como IL-12, IL-2 e TNF.

Ao acentuar a importância do sistema imune, não se deve esquecer que as evidências também apontam para o parasita como tendo participação primordial na patogenia da doença de Chagas. A miocardite aguda chagásica pode induzir insuficiência cardíaca congestiva, muitas vezes associada com graves arritmias resultantes do comprometimento direto do sistema excitatório do coração. Nos casos mais intensos de miocardite, principalmente vistos no homem e no cão jovem, os parasitos podem ser relativamente escassos, sugerindo que os mecanismos agressivos indiretos podem assumir um papel proeminente no determinismo das lesões. Todavia, o tratamento específico tem provocado a regressão relativamente rápida de todo o quadro descrito anteriormente. Em cães com miocardite grave, com ritmo nodal no ECG, indicativo da abolição de toda a atividade elétrica atrial, o tratamento opera a reversão completa das alterações eletrocardiográficas dentro de poucos dias.⁸³ Alguns cães conseguem fazer tal reversão espontaneamente, com redução drástica do parasitismo, para exibir mais tarde inflamação discreta e focos cicatríciais em várias áreas do coração, inclusive nas estruturas do sistema de condução e nos gânglios do sistema nervoso autônomo.³⁹

A forma indeterminada representa uma fase da infecção em que tudo indica estar o sistema imune protegendo e não agredindo o hospedeiro. O papel do parasito no determinismo das lesões inflamatórias focais, discretas e disseminadas parece óbvio, como já foi discutido aqui. O tratamento curativo deverá não só abolir as lesões, mas também impedir a progressão da doença para uma outra fase, evolutiva e tardia. Os dados observados no homem são ainda escassos a esse respeito, mas já começam a aparecer de modo convincente.⁸⁴

1.1.5. Imunossupressão

Este assunto, muito explorado experimentalmente na tentativa de entender o processo de imunidade ao *T. cruzi*, adquiriu novo interesse com o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA). A imunodepressão provocada por essa doença permite uma reativação da infecção pelo *T. cruzi* em indivíduos que estavam na fase indeterminada. O quadro anatomo-patológico é semelhante ao da fase aguda, mas tem certas características próprias. Parece haver uma predileção do parasita pelo sistema nervoso central. Além de meningoencefalite, surgem também lesões nodulares, tumorais, formadas por acúmulo de células macrofágicas densamente parasitadas.⁸⁵ Dos 23 casos de necrópsias de chagásicos com AIDS/SIDA revistos por Rocha et al.,⁸⁶ 20 (87%) apresentaram grave envolvimento do sistema nervoso central. Por vezes foram vistas co-infecções com toxoplasma, citomegalovírus e herpesvírus.

Indivíduos com órgãos transplantados, inclusive transplantados cardíacos por miocardite chagásica, podem também exibir uma reativação da infecção até então latente, em consequência do tratamento imunossupressor. Aqui também o quadro lembra a fase aguda da infecção, inclusive com a presença de formas amastigotas dentro das miocélulas, o que é crucial para a difícil decisão do patologista quando confrontado com o diagnóstico diferencial entre rejeição do transplante e miocardite chagásica, ao examinar material de biópsias endomiocárdicas. Por vezes, há formação de nódulos subcutâneos, com numerosos parasitos no interior do tecido adiposo.⁸⁷ Essas lesões são semelhantes às que foram descritas por Mazza e Freire como

“lipochagomas metastáticos”, em crianças com grave doença de Chagas aguda.⁸⁸

Como mostrado já há bastante tempo, os imunodeprimidos não perdem a capacidade de responder às drogas anti-*T. cruzi*. Isso é uma circunstância de importância prática, porque alternativas baseadas no que se conhece sobre o processo de resistência ao parasito seriam muito complexas. Na verdade, os estudos experimentais têm demonstrado que todos os elementos do sistema imune atuam na proteção do hospedeiro face ao *T. cruzi*. A destruição seletiva seja do complemento, seja de anticorpos, células T, CD4, CD8, macrófagos etc., pode suscitar a reativação da infecção.⁸⁹⁻⁹¹ Mesmo as plaquetas podem ter algum papel na destruição do *T. cruzi*.⁹² Estudos recentes buscam analisar o papel que possam ter as citocinas na defesa contra o *T. cruzi*. Os estudos experimentais mostram que as citocinas associadas com uma resposta das células CD4, de tipo Th1, que pode ser estimulada pela administração de IL-12, com produção de interferon- γ , IL-2 e TNF- α , resulta na diminuição dos níveis de parasitemia e na proteção do animal.⁹³⁻⁹⁶ Um estudo feito em crianças seropositivas revelou que a fase aguda da infecção se acompanhou, de fato, de uma resposta de tipo Th1, mas que aparentemente passou para Th0, com expressão tanto de interferon- γ como IL-4, com a transição para a forma indeterminada.⁹⁷

2. PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

2.1. Anatomia Patológica

2.1.1. Forma Aguda

A forma aguda da doença de Chagas representa, na realidade, uma infecção generalizada pelo *T. cruzi*. As formas amastigotas podem ser encontradas nas secções histológicas de quase todos os órgãos e no interior de vários tipos celulares, usualmente acompanhadas por um infiltrado mononuclear, congestão aguda e edema. As células parasitadas incluem fibras musculares lisas, esqueléticas e cardíacas, fibroblastos, macrófagos, células gliais, células endoteliais, células de Schwann e neurônios (Figura 2.1). Os parasitos intracelulares por vezes são abundantes na chamada “gordura cinzenta”, e havia dúvida se as células parasitadas eram mesmo adipócitos (Figura 2.2). Estudos recentes, com auxílio da microscopia eletrônica, mostraram que sim.⁹⁸ Os órgãos parasitados vão desde aqueles onde o encontro de parasitos é registrado como raridade, como o ovário, testículo e tireóide, até os músculos liso, estriado esquelético e cardíaco, onde as lesões são comuns e muito mais proeminentes, e o sistema nervoso central. Devido à baixa mortalidade da forma aguda (menos de 5%) e à sua ocorrência predominantemente rural, são relativamente poucos os estudos publicados sobre a anatomia patológica dessa forma da doença de Chagas no homem. A maior parte das informações encontra-se em estudos antigos.⁹⁹⁻¹⁰¹ Alguns outros, mais recentes, tratam mais detalhadamente do envolvimento do sistema nervoso autônomo¹⁰² e do sistema de condução.³⁵ A Tabela 1 mostra dados gerais sobre 8 casos de necrópsias na forma aguda da doença de Chagas.

Depois do extenso programa de profilaxia que vem sendo feito nos últimos anos, não só no Brasil como nos países do Cone Sul, a forma aguda da doença de Chagas de origem vetorial tornou-se realmente uma raridade. O interesse pela sua patologia toda-

Tabela 1 Dados clínico-patológicos sobre oito casos da forma aguda da doença de Chagas observadas em Salvador, Bahia

Caso N.º	Idade	Sexo	Sinal de Romaña	Causa mortis	Peso do coração (g)	Miocardite	Encefalite
01	5 meses	F	–	Broncopneumonia	34	+++	+
02	10 anos	F	+	Miocardite aguda	150	+++	+
03	18 meses	M	+	Meningoencefalite	40	+++	+++
04	17 anos	M	+	Miocardite aguda	410	+++	+
05	17 anos	M	+	Miocardite aguda	–	+++	+
06	13 anos	M	+	Miocardite aguda	–	+++	–
07	5 anos	M	–	Miocardite aguda	–	++	+
08	4 meses	M	+	Encefalite	–	++	++

via persiste devido à possibilidade do aparecimento eventual de casos por transmissão congênita, acidentes de laboratório, por ingestão de alimentos contaminados e pós-transfusionais. As formas de reativação vistas em portadores de imunodeficiências aparecem hoje com frequência inquietadora e serão abordadas mais adiante.

Os portadores da forma aguda podem vir a falecer de insuficiência cardíaca (miocardite), de meningoencefalite ou de complicações, como a broncopneumonia.

A **miocardite** é a lesão mais constante e é muito intensa, mesmo naqueles pacientes que, em vida, mostram apenas sinais escassos de envolvimento cardíaco ou que, nas necrópsias, mostram corações sem alterações macroscópicas evidentes. Os que falecem em insuficiência cardíaca mostram um coração flácido, congesto, moderadamente aumentado de volume, mais por dilatação que por hipertrofia, e com petéquias ou sufusões hemorrágicas, subepicárdicas e subendocárdicas. As trombozes intracardíacas são excepcionais. Na emergência dos grandes vasos pode ser encontrado um linfonodo aumentado de volume, representando um processo de linfadenite inespecífica.¹⁰³ As formas amastigotas poderão ser encontradas no interior desse linfonodo. Ele representa um centro de drenagem dos linfáticos cardíacos. Estes formam dois troncos — um direito e outro esquerdo — que drenam a linfa miocárdica através de uma rede subepicárdica que acompanha os vasos coronarianos, anastomosando-se e convergindo para a base do coração. Assim, o aumento de volume do linfonodo, que passa do diâmetro de alguns milímetros para 0,5 a 2 cm, representa um reflexo das alterações inflamatórias em curso no miocárdio. Daí, embora não seja patognomônica, a sua presença tem valor para o diagnóstico da miocardite chagásica, inclusive na forma crônica cardíaca, onde ele também pode aparecer.²⁹

Ao exame microscópico do coração, vêem-se intenso infiltrado mononuclear e edema, dissociando as fibras cardíacas, as quais podem exibir graus diversos de alterações regressivas. Os parasitos são facilmente encontrados. Em um paciente tratado durante 5 dias e que veio a falecer, os parasitos foram muito escassos nas lesões, embora a reação inflamatória fosse de grande intensidade.³³ É possível que a destruição das formas intracelulares dos parasitos contribua para exacerbar a reação inflamatória. Esta pode ser suprimida com o uso de corticóides concomitantemente com o quimioterápico.

Tal demonstração foi feita a princípio experimentalmente, levando ao uso clínico de tal esquema terapêutico em dois pacientes com a forma aguda da doença, com total sucesso.¹⁰⁴ O infiltrado inflamatório envolve todas as estruturas do coração e estende-se ao endo- e pericárdio, onde podem ocorrer densos acúmulos focais. Envolve os nervos, o sistema excitocondutor e

os gânglios parassimpáticos da parede atrial (Figura 2.3). Estes podem mostrar sensível diminuição do número dos neurônios.^{103,105} Também a base das válvulas cardíacas pode ser infiltrada pelas células mononucleares, onde predominam os linfócitos.

Em material experimental, o estudo ultra-estrutural demonstra que as células inflamatórias são predominantemente pequenos linfócitos, grandes linfócitos granulares de núcleo chanfrado (células NK), macrófagos e plasmócitos. Os linfócitos e macrófagos podem aparecer aderidos, com fusão de membrana ao sarcolema dos miocardiócitos. Nesses pontos de contato, e por vezes em quase toda a miocélula, ocorrem tumefação e rotura de mitocôndrias, dilatação de retículo endoplasmático e dissolução de miofibrilas, com rotura e fragmentação dos discos intercalares (Figuras 9.1 a 4).

As **lesões da microvasculatura miocárdica** foram a princípio descritas como resultantes de agregação plaquetária na infecção do camundongo.¹⁰⁶ Sugeriu-se que o início do processo seria uma ação direta do *T. cruzi* ao se colonizar no interior de células endoteliais.¹⁰⁷ Essa possibilidade parece remota, uma vez que tal parasitismo é excepcional, mesmo em infecções com elevadas cargas parasitárias. As plaquetas funcionam *in vitro* como elementos efetores contra *T. cruzi* previamente sensibilizados por anticorpos específicos, causando a lise parasitária, uma ação dependente de receptores para C3b existentes nas plaquetas.⁹² Ao exame ultra-estrutural da miocardite chagásica aguda no modelo canino, os capilares miocárdicos mostram tumefação endotelial, agregação plaquetária e trombos fibrinosos.⁷⁹ Por vezes, essas lesões são coincidentes com a presença de linfócitos na luz do capilar, com forte aderência membranar à célula endotelial. Ocorre, portanto, uma microangiopatia na miocardite aguda chagásica, provavelmente iniciada com a agressão citotóxica ao endotélio por células imunologicamente competentes. As lesões endoteliais vistas na presença de íntimas aderências entre linfócitos e endotélio já foram encontradas na miocardite causada em ratos pelo vírus citomegálico¹⁰⁸ e lembram aquelas observadas em pacientes tratados com doses elevadas de IL-2 recombinante e que apresentaram a chamada “síndrome do vazamento”.¹⁰⁹ Elas foram reproduzidas no miocárdio e músculo esquelético em ratos tratados com IL-2, TNF e endotoxina.¹¹⁰ Esses achados sugerem que citocinas liberadas localmente podem ter participação importante na miocardite aguda chagásica, especialmente no mecanismo que resulta na microangiopatia.

Nos **músculos esqueléticos**, as alterações são semelhantes, embora de menor intensidade. Também as lesões são focais e podem aparecer num músculo e estar completamente ausentes em outro. Não fosse a possibilidade de diagnóstico por outros meios mais simples, a biópsia de músculo, bem como em certos

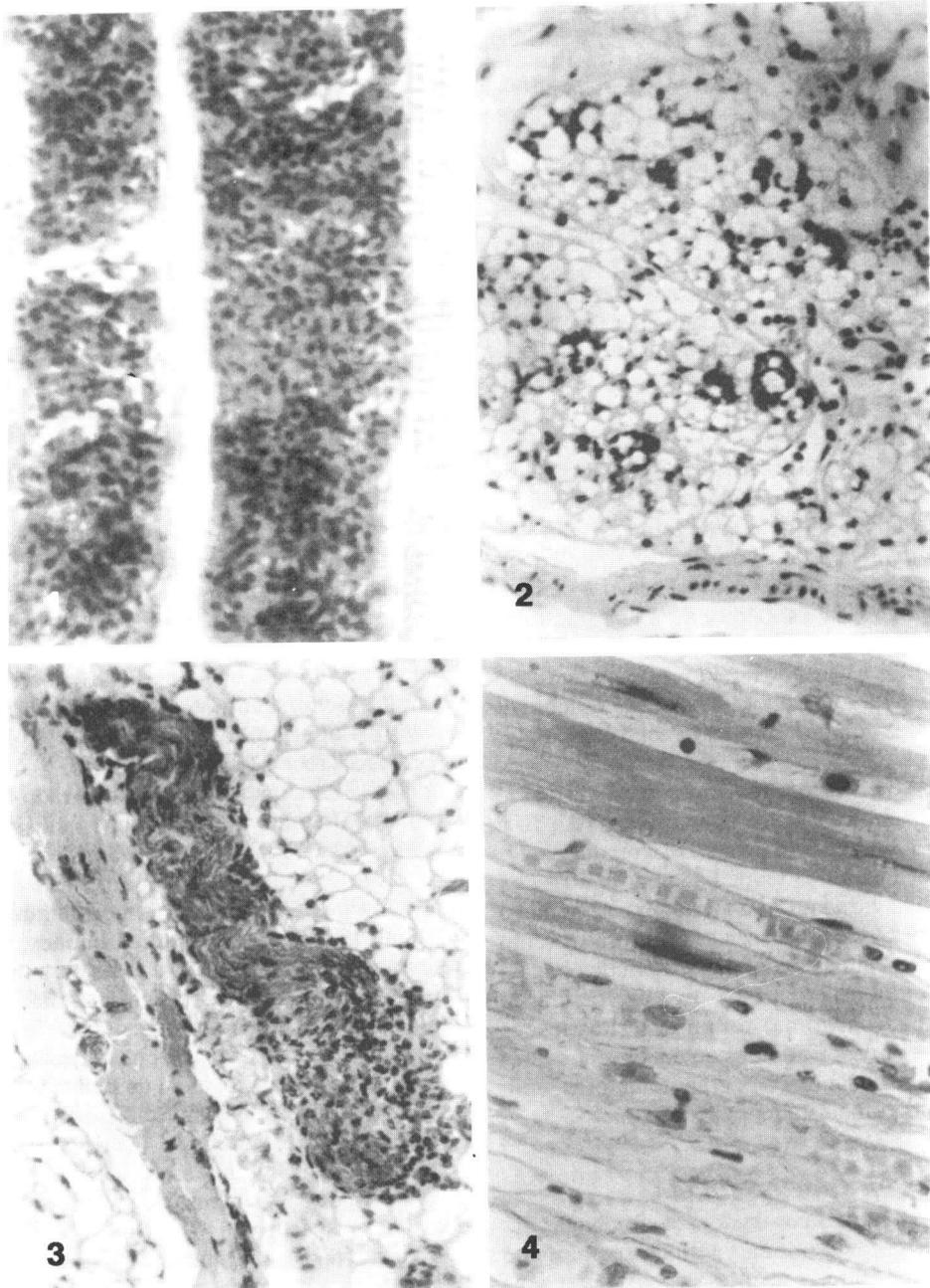


Figura 2 O *Trypanosoma cruzi* e suas lesões.

1. Ninho parasitário, com considerável número de amastigotas e alguns tripomastigotas já diferenciados, situado no interior de miocardiócitos, os quais ainda conservam suas estriações típicas, mostrando que, nessa fase, os parasitos apenas causam lesão por ocupação de espaço. H.E., 400 X.
2. Infecção aguda grave experimental do camundongo, revelando denso parasitismo do tecido adiposo (gordura cinzenta perirrenal). Método imunistoquímico com anticorpo anti-*T. cruzi* e reação de imunoperoxidase. 120 X.
3. Nervos intracardiacos comprometidos na sua continuidade pela reação inflamatória provocada pelo *T. cruzi* (miocardite aguda chagásica experimental). Método imunistoquímico para enolase, 150 X.
4. A foto ilustra uma área em vias de miocitólise e de mumificação de miocardiócitos, observada no curso da miocardite crônica chagásica do homem. H.E., 250 X.

casos a biópsia de linfonodo, poderia revelar lesões inflamatórias, com presença de parasitos. Em alguns poucos casos da forma aguda nos quais tivemos a oportunidade de examinar material de biópsia, vimos parasitos intracelulares em linfonodo e em músculo esquelético.

No **intestino e esôfago**, há parasitismo muscular e dos elementos do plexo de Auerbach, além de densos infiltrados linfocitários ao longo desse plexo,¹¹¹ com lesões degenerativas nos neurônios. Em alguns casos, essas lesões inflamatórias podem ser proeminentes, sobretudo no esôfago.

No **encéfalo** tem sido descrita infiltração leucocitária mononuclear das leptomeninges, congestão, hemorragia perivascular no interior da substância nervosa, neuronofagia e proliferação glial. Chagas¹¹² descreveu focos parasitários e outros de infiltração leucocitária, tanto no cérebro como no cerebelo, nos núcleos de base, na protuberância, nos pedúnculos, bem como no bulbo e na medula. As células que contêm os parasitos são geralmente macrófagos do revestimento meníngeo e células da glia. Excepcionalmente, os parasitos podem ser encontrados nos neurônios.¹¹³ Pequenos nódulos de proliferação glial, com ou sem parasitos, podem ser encontrados de maneira esparsa no sistema nervoso central de indivíduos com ou sem manifestações neurológicas evidentes. Esses nódulos foram caracterizados por técnicas de impregnação argênticas como constituídos por elementos da macróglia.^{113,114} O parasitismo do sistema nervoso central, na fase aguda da doença de Chagas, parece ser mais freqüente do que geralmente se pensa. De 11 pacientes, foi possível isolar o *T. cruzi* por meio de cultura a partir do líquido cefalorraquidiano em 8; apenas 4 apresentavam alterações liquóricas e nenhum mostrava ou veio a mostrar comprometimento neurológico evidente.^{114,115}

O **sinal de Romãña** e o **chagoma** têm o mesmo significado de uma lesão de porta de entrada. O seu aparecimento em 10 a 15 dias após a inoculação e a sua duração de 30 a 60 dias sugerem uma reação de hipersensibilidade mediada por células. As alterações histológicas encontradas em material experimental e humano limitam-se a descrever uma reação proliferativa com fibroblastos, macrófagos e células endoteliais, além de congestão e edema e a presença de parasitos no citoplasma de macrófagos.^{116,117} Na pele (chagoma) foram descritas lesões eritematosas (esquizotripânides) e nódulos cutâneos, que representam focos de paniculites e de reações granulomatosas, com ou sem parasitos (chagomas metastáticos).¹¹⁸⁻¹²⁰

2.1.2. Forma Latente ou Indeterminada

Um dos aspectos mais enigmáticos da doença de Chagas diz respeito ao que acontece durante o longo período (geralmente cerca de 5-10 anos ou mais) entre as manifestações da fase aguda e o aparecimento das manifestações da forma crônica cardíaca ou digestiva.

Em indivíduos infectados, mas aparentemente assintomáticos, que vieram a falecer subitamente, acidentalmente ou por outras causas que não a doença de Chagas, vários autores têm registrado a presença de uma miocardite focal discreta e, principalmente, redução do número de neurônios nos plexos nervosos parassimpáticos do coração e do tubo digestivo.¹²¹⁻¹²⁴

Muitos desses casos não podem ser enquadrados na definição de forma indeterminada dentro do critério da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,¹²⁵ por não terem tido estudo eletrocardiográfico prévio. Esse fato é importante, pois um estudo feito em chagásicos assintomáticos acometidos de morte

súbita, tidos como pertencentes à forma indeterminada, revelou, nas necrópsias, que todos já exibiam as características anatomo-patológicas da forma crônica cardíaca da doença de Chagas.¹²⁶ Alguns pesquisadores têm recorrido às biópsias endomiocárdicas para os seus estudos. Há aqui os problemas com os erros de amostragem, pois as lesões têm uma distribuição focal. Em um desses estudos, apenas 15% das biópsias mostraram discretas reações inflamatórias, enquanto 85% apareceram histologicamente normais.¹²⁷ Já em outro estudo, 61% das amostras mostraram discretos infiltrados inflamatórios, alterações degenerativas e inespecíficas das fibras miocárdicas, edema intersticial e fibrose.¹²⁸ A correlação tem sido feita entre o encontro das lesões mais acentuadas e a probabilidade de o indivíduo vir a desenvolver a forma cardíaca progressiva.¹²⁹ Este último dado levanta uma suspeita difícil de ser afastada, isto é, se a forma cardíaca já não estaria, em tais casos, nos seus primeiros estágios de desenvolvimento.

Embora essa forma da doença de Chagas tenha sido bem definida, a sua patogenia é pouco conhecida. O substrato anatómico é representado pelas lesões inflamatórias microscópicas focais, no seio das quais os parasitos são raramente demonstrados pelos métodos histológicos comuns.^{130,131} Todavia, técnicas imunoistoquímicas têm possibilitado a comprovação de material antigênico do *T. cruzi* nessas lesões na ausência de parasitos demonstrados histologicamente.⁵ Também, quando foram aplicadas técnicas de hibridização *in situ*, foi possível revelar traços do genoma do parasito nas lesões focais miocárdicas.⁶ Esses achados são fortemente sugestivos de que as lesões focais encontradas no coração em portadores da forma indeterminada são parasito-dependentes. Todavia, o significado das lesões miocárdicas focais tem sido discutido, pois para uns elas seriam cumulativas e, com o tempo, resultariam no comprometimento difuso (confluyente) do miocárdio, inclusive com fibrose disseminada,¹³² enquanto para outros elas representariam um estado de equilíbrio parasito-hospedeiro.¹³³ Há ainda outros que sugerem, com base em estudos experimentais, uma lesão microvascular, provocada por fatores imunes, com ação contínua e cumulativa.^{134,135} A resposta a essas perguntas parece muito difícil de ser dada em estudos com material humano. Em camundongos com infecção prolongada,^{136,137} e que se apresentavam aparentemente sadios, foram encontradas lesões evolutivas de arteriolite necrotizante, além de lesões inflamatórias focais, sobretudo no coração e nos músculos esqueléticos. Nesses animais não se pode dizer que tenha ocorrido um equilíbrio biológico hospedeiro-parasito, mas sim o estabelecimento de uma doença progressiva de baixa intensidade, com parasitos persistentemente presentes nas lesões.

Existem duas perguntas cruciais a serem feitas sobre a forma indeterminada. Uma seria sobre a repercussão funcional da miocardite focal, discreta e disseminada, que tem sido descrita como o substrato morfológico fundamental. As controvérsias sobre esse ponto surgem porque alguns indivíduos com essa forma da doença têm mostrado alterações funcionais cardíacas quando explorados com testes mais sensíveis do que o eletrocardiograma clássico. A outra pergunta seria sobre a ocorrência ou não de lesões cumulativas durante a forma indeterminada. Essas duas questões foram abordadas recentemente com o uso do modelo canino. No primeiro caso, cães comprovadamente com miocardite focal disseminada, discreta ou moderada, foram testados com métodos invasivos, tendo sido medidos, antes e depois de bloqueio autonômico farmacológico total, o limiar de excitabilidade nos átrios, o tempo de condução intra- e interatrial

e o tempo de recuperação do nó sinusal após excitação de variada intensidade. Foram usados cães comprovadamente saudáveis, não-infectados, como controles. Os resultados obtidos foram semelhantes nos dois grupos e considerados dentro da normalidade.¹³⁸ Assim sendo, a miocardite focal discreta ou moderada, que se constitui no substrato morfológico da forma indeterminada da doença de Chagas, não se mostrou suficiente para alterar só o eletrocardiograma clássico, mas também os mais sensíveis e sofisticados testes invasivos de exploração funcional do coração (Tabela 2).

Se levarmos em conta os dados experimentais até aqui obtidos no modelo canino, duas possibilidades teriam que ser consideradas para os casos humanos da forma indeterminada com testes funcionais alterados: a presença de lesões cicatriciais deixadas por uma fase aguda particularmente grave ou a presença de lesões incipientes, mas progressivas, da instalação de uma forma crônica cardíaca. A repetição periódica dos testes funcionais poderia determinar o potencial evolutivo das lesões e apontar para uma das duas possibilidades sugeridas.

A pergunta sobre a possibilidade de lesões cumulativas foi também explorada no modelo canino.¹³⁹ Um estudo morfológico ultra-estrutural indicou que as lesões de miocardite focal da infecção são autolimitadas, cíclicas, havendo um balanço entre a formação de novos focos e a reabsorção dos mais antigos, o que possibilitaria a longa sobrevivência do hospedeiro no caso de não sobreviver uma mudança da sua reatividade. A inflamação focal se faz com leucócitos mononucleares, com predominância de linfócitos e plasmócitos, alguns macrófagos e ocasionais mastócitos e polimorfonucleares. Trata-se, portanto, de um infiltrado policlonal. Entre os linfócitos aparecem os grandes linfócitos granulares de núcleo endentado, identificados tentativamente como células NK (Figuras 10.1 e 2). O interessante é que as células no infiltrado limitam-se ao tecido intersticial do miocárdio e, embora muitas vezes se aproximem bastante dos miocardiócitos, não fazem os contatos membrana/membrana, nem lesam as células endoteliais dos capilares miocárdicos, tal

como havia sido previamente observado durante a fase aguda.⁷⁹ Quando vários focos inflamatórios foram analisados na sua ultra-estrutura, ficou evidente que, em alguns deles, as células inflamatórias apresentavam no seu conjunto sinais de condensação e fragmentação da cromatina nuclear, de mumificação citoplasmática e de desagregação de partes do citoplasma alterado (Figuras 10.3 e 4). Esse quadro era indicativo de que as células de um determinado infiltrado focal estavam sofrendo, coletivamente, um processo regressivo que podia ser identificado como apoptose. Essa impressão foi confirmada em secções submetidas ao teste histoquímico para marcação do 3'-OH final do DNA pela desoxinucleotídeo transferase (*apoptag-test*). Em alguns focos, apenas uma ou outra célula aparecia positiva, o que carecia de maior significado, uma vez que a apoptose é a maneira comum de remoção de células inflamatórias. Todavia, em outros focos os sinais de apoptose afetavam quase todas as células, sugerindo a existência de uma onda ou surto de remoção de todo o infiltrado. Também se verificou que os infiltrados focais ocorriam acompanhados de uma ligeira expansão da matriz extracelular, em algumas áreas com predominância de material amorfo, mas, em outras, com quantidades variáveis de fibras colágenas. Em algumas áreas foram notados sinais de fragmentação, de variabilidade de diâmetro e de formação de grumos elétron-densos, sugestivos de que o excesso de matriz também sofria degradação progressiva.

Com base no que foi aqui descrito, os focos inflamatórios que aparecem no coração durante a forma indeterminada da doença de Chagas apresentam um ciclo evolutivo no qual o estímulo (parasitário?) atrai células inflamatórias que aparecem como que inibidas no seu potencial agressivo, mas que se acumulam no tecido intersticial acompanhadas por um certo grau de fibrose. Após um lapso de tempo, as células inflamatórias são removidas por apoptose, enquanto o excesso de matriz sofre degradação. Com base nesses dados ultra-estruturais, as lesões da miocardite focal da forma indeterminada foram interpretadas como sujeitas a um ciclo evolutivo, autolimitado, equilibrado

Tabela 2 Exploração funcional cardíaca em cães na fase indeterminada da doença de Chagas experimental

CONTROLES	CHAGAS	BaXBAT: Cont. X Chagas										
		Basal		BAT		Basal		BAT		C	Ch	Ba
Limiar ADA	1,58 ± 0,11	1,83 ± 0,12	2,25 ± 0,28	2,81 ± 0,30	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Limiar ADB	1,70 ± 0,15	2,13 ± 0,27	3,63 ± 0,45	3,75 ± 0,47	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Limiar AE	0,95 ± 0,12	1,17 ± 0,22	4,25 ± 0,53	2,83 ± 0,55	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PRE-400	148,00 ± 6,56	165,77 ± 8,79	132,73 ± 5,93	139,09 ± 3,92	NS	NS	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
PRF-400	151,67 ± 6,65	169,62 ± 7,13	128,18 ± 5,85	134,09 ± 3,92	NS	NS	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
PRE-200	139,33 ± 6,98	157,77 ± 11,05	122,27 ± 4,23	126,82 ± 3,32	NS	0,04	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03
PRF-200	142,31 ± 7,52	151,25 ± 5,44	117,27 ± 4,23	121,82 ± 3,32	NS	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
TRNS-150	826,00 ± 105,48	654,00 ± 48,33	523,67 ± 65,72	502,54 ± 22,54	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TRNS-200	1.104,00 ± 192,66	660,00 ± 56,30	498,31 ± 50,34	493,71 ± 21,77	NS	NS	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04
TCAaAb-150	20,20 ± 1,43	21,00 ± 1,00	19,91 ± 2,72	24,48 ± 7,13	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAb-200	20,00 ± 1,58	21,60 ± 1,03	19,92 ± 3,08	24,85 ± 4,35	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAb-300	20,40 ± 1,29	21,20 ± 0,97	22,43 ± 2,57	24,59 ± 4,88	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAb-400	21,40 ± 0,98	22,80 ± 2,80	25,19 ± 3,42	21,78 ± 5,04	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAb-500	23,00 ± 2,00	20,00 ± 0,00	21,83 ± 3,35	20,30 ± 4,29	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAe-150	34,50 ± 2,22	36,25 ± 2,39	33,15 ± 5,11	30,27 ± 11,66	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAe-200	31,00 ± 1,35	35,00 ± 2,04	29,98 ± 4,74	34,25 ± 6,70	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAe-300	34,00 ± 2,45	33,75 ± 2,39	31,65 ± 7,87	34,07 ± 6,16	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TCAaAe-400	33,50 ± 2,53	32,25 ± 1,31	34,28 ± 2,87	35,99 ± 0,71	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,05	NS
TCAaAe-500	33,75 ± 2,39	34,50 ± 0,50	35,93 ± 7,48	38,07 ± 5,07	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

BAT = bloqueio autonômico total; C = controles; Ch = doença de Chagas; Ba = basal. (Vide Ref. 138).

pelo aparecimento de umas lesões e desaparecimento de outras, o que permitiria longa sobrevivência do hospedeiro.¹³⁹

2.1.3. Forma Crônica Cardíaca

Essa forma é caracterizada pela presença de uma miocardiopatia inflamatória de tipo dilatada, fibrosante, de evolução protraída e fatal, que cursa com insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita, fenômenos tromboembólicos, arritmias variadas. Tem sido discutido se haveria duas formas de apresentação da doença: uma predominantemente arritmica, que levaria à morte súbita e que apresentaria um coração de tamanho ainda dentro dos limites da normalidade, com comprometimento particularmente grave do sistema de condução do coração; enquanto a outra seria do tipo congestivo, com cardiomegalia, trombozes intracardíacas e infartos em vários órgãos. Até diferenças mais sutis já foram notadas. Uma delas seria a presença de focos granulomatosos no seio da miocardite crônica difusa, mais frequentes nos indivíduos que faleceram subitamente.¹⁴⁰ A outra diz respeito à linfadenomegalia que aparece na emergência dos grandes vasos e que representa uma linfadenite satélite da miocardite chagásica. Lopes e cols.¹³¹ encontraram tal linfonodo em aproximadamente 75% dos chagásicos que tiveram morte súbita, e em 40% dos que apresentaram insuficiência cardíaca congestiva. Na realidade, a morte súbita pode acometer portadores da forma crônica cardíaca da doença em qualquer fase da sua evolução. Também os achados anátomo-patológicos não diferem essencialmente entre os indivíduos que morrem subitamente e aqueles com longa história de insuficiência cardíaca congestiva. Do ponto de vista histológico, não é possível separar os dois grupos, mesmo quando o sistema de condução é examinado.¹²⁶

2.1.3.1. Dados Gerais

A descrição que se segue refere-se aos achados cardíacos e, eventualmente, extracardíacos, observados nas necrópsias de indivíduos que vieram a falecer após progressiva insuficiência cardíaca congestiva.

2.1.3.2. Aspectos Macroscópicos

O coração fica aumentado de volume e assume uma forma arredondada, globóide, com a ponta formada pelos dois ventrículos e com os vasos venosos congestos fazendo um proeminente desenho vascular na superfície epicárdica, que é habitualmente lisa, transparente e brilhante (Figura 3.1). Podem ser notadas áreas focais esbranquiçadas e planas de espessamento epicárdico, relativamente frequentes na face ântero-superior do órgão ("manchas lácteas"). Ao longo das artérias coronárias, ficam escalonados grumos esbranquiçados, formando um pontilhado que tem sido comparado a um "rosário". Microscopicamente, esses grumos contêm uma deposição laminar acelular de fibras colágenas e, provavelmente, representam uma variação das "manchas lácteas". Alguns patologistas chegaram a considerar esse "rosário" coronariano como patognomônico da miocardite crônica chagásica, mas, embora a lesão seja mais frequente e nítida nessa condição, também aparece em cardiomegalias de outras etiologias, até mesmo nas não-inflamatórias.

O miocárdio fica amolecido, embora não esteja flácido, e mostra espessura irregular, com áreas de afinamento que se alternam com zonas hipertrofiadas, o que pode ser mais bem apreciado quando o órgão é transluminado, como ao se acender uma

lâmpada no interior da cavidade ventricular.¹⁴¹ Esse aspecto talvez tenha um grande significado, pois estudos de medicina nuclear têm revelado áreas miocárdicas de hipocontratibilidade e de baixa perfusão coronariana, provavelmente decorrentes de alterações da inervação autonômica ou de destruições focais de fibras do sistema de condução.^{142,143} Em ambos os casos, poder-se-iam formar áreas com distúrbios de despolarização que seriam comprimidas e distendidas em cada sístole ventricular, assim sofrendo gradativa atrofia. Ao ser seccionado, o miocárdio mostra uma fina e difusa fibrose, mais bem apreciada em seções longitudinais ao longo do septo interventricular (Figuras 3.3 e 4). Por vezes, esse septo mostra-se de espessura muito reduzida. As alterações já referidas podem contribuir para explicar a insuficiência cardíaca predominantemente direita dos chagásicos, pois a integridade do septo é fundamental para manter a força de ejeção da câmara ventricular direita.¹⁴⁴ Outras áreas mostram-se com nítida hipertrofia, por vezes alcançando 2 cm de espessura. As câmaras cardíacas mostram nítido grau de dilatação, sobretudo as direitas, todas contendo muito sangue e coágulos cruóricos e lardáceos. Na Tabela 3, o peso do coração em portadores da forma crônica cardíaca da doença de Chagas é dado comparativamente com o de duas outras miocardiopatias, a idiopática dilatada e a fibrose endomiocárdica.

2.1.4. Aspectos Microscópicos

O infiltrado inflamatório mononuclear e a fibrose dominam o quadro. O infiltrado é difuso, mas, caracteristicamente, apresenta áreas de adensamento. Nessas áreas, as fibras cardíacas aparecem bem dissociadas, fragmentadas ou mesmo hialinizadas. Esses focos foram comparados com o que tem sido descrito em outras miocardites como "lesões explosivas" e designados como "focos de reativação subaguda".²⁹ Esse nome já deixa uma impressão de que os adensamentos do infiltrado mostram características de atividade do processo inflamatório, os quais seriam representados pela própria concentração celular e sinais concomitantes de agressão às miocélulas. Nesses focos foi verificada a predominância de linfócitos CD8 sobre CD4, enquanto o inverso ocorria nas demais áreas de infiltração difusa do miocárdio (dados não publicados).

Embora alguns dados experimentais tenham revelado um papel preponderante para os linfócitos CD4, tanto na imunidade como na patogenia,¹⁴⁵ os estudos com material humano têm consistentemente atribuído uma maior relevância para os linfócitos CD8. Tais estudos não só têm demonstrado uma proporção maior dos CD8 sobre CD4, como também revelado que os primeiros aparecem mais próximos ou aderidos às miofibras¹⁴⁶ e expressam o fator citotóxico Grazima A.¹⁴⁷

Sendo assim, a miocardite crônica chagásica apresenta-se como um processo dinâmico, o qual se reativa periodicamente em focos que evoluem para a fibrose, podendo-se observar lesões em diferentes fases de evolução ao exame microscópico.

Tabela 3 Peso do coração em três miocardiopatias observadas em Salvador, Bahia

Miocardiopatia	N.º de casos	Peso do coração (g)		
		Máx.	Mín.	Méd.
Miocardiopatia chagásica	208	760	380	506
Miocardiopatia idiopática	21	950	380	586
Fibrose endomiocárdica	12	620	200	373

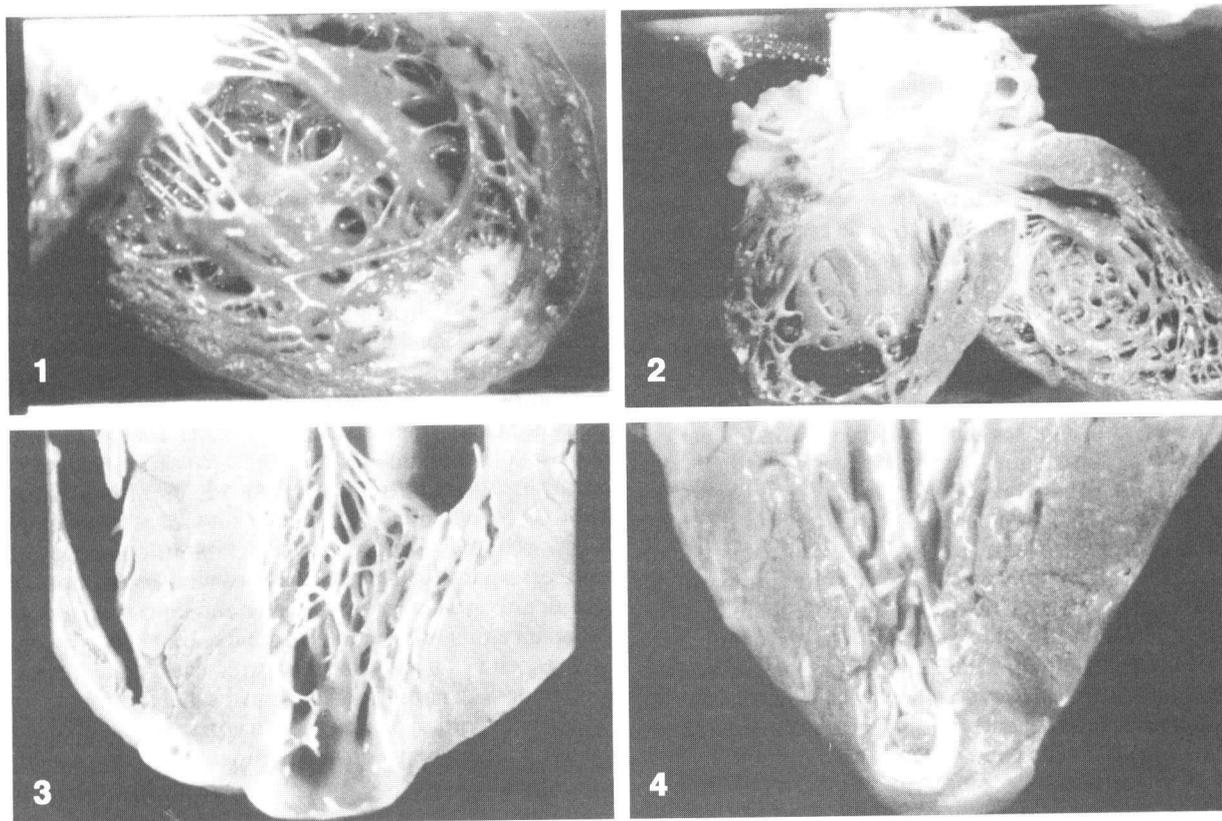


Figura 3 Aspectos macroscópicos da miocardite crônica chagásica do homem.

1. Vista externa do coração aumentado de volume, com aspecto globóide, a ponta formada pelos dois ventrículos e mostrando a superfície epicárdica lisa, brilhante, congesta e transparente, notando-se contudo algumas "manchas lácteas".
2. Cavidade dilatada do ventrículo esquerdo, notando-se trombo mural aderido na zona da ponta. O endocárdio é liso e transparente na sua maior parte.
3. Placa esbranquiçada, fibrosa, no endocárdio da ponta do ventrículo esquerdo, resultado da organização de um trombo mural.
4. Lesão aneurismática característica ocupando a zona apical do ventrículo esquerdo. Há uma "herniação" do endocárdio, que acaba se fusionando com o epicárdio, para formar o saco aneurismático, sem aparente fibrose miocárdica de vizinhança.

A fibrose é proeminente na miocardite crônica chagásica (Figuras 8.1 a 4). Todos os tipos de fibrose miocárdica descritos (focal, difuso, intersticial, perivascular, plexiforme) podem ser encontrados, até mesmo numa mesma secção histológica. A fibrose contribui para a rigidez miocárdica e é um fator decisivo no mecanismo de insuficiência cardíaca.¹⁴⁸ Tem sido pouco estudada na doença de Chagas. Dados experimentais em camundongos têm mostrado que há participação dos colágenos de tipos III e I, mas há uma quantidade bem aumentada do colágeno de tipo IV e da fibronectina.¹⁴⁹ Também foi mostrado que a fibrose miocárdica pode regredir após tratamento curativo.¹⁵⁰ A demonstração da maior presença de colágeno tipo IV, um colágeno não-fibrilar constituinte de membranas basais, assume um significado interessante quando se considera o achado ultra-estrutural de espessamento das membranas basais de capilares, fibras musculares lisas das paredes dos vasos e dos miocardiócitos, de até 20 vezes o normal, em portadores de miocardite crônica chagásica.¹⁵¹ Essa alteração, embora vista também no *diabetes mellitus* e no mixedema, foi considerada peculiar à doença de Chagas.¹⁵¹ Outros achados ultra-estruturais e histoquímicos foram descritos em material de biópsia endomiocárdica. Embora a técnica de tal biópsia envolva aspectos éticos (no geral, ela não beneficia o paciente) e limitações técnicas pela representatividade dos fragmentos, alguns dados de interesse têm

sido obtidos. O primeiro é a revelação, já de há muito suspeitada, de que pacientes assintomáticos podem revelar lesões bem avançadas de inflamação e fibrose. O segundo é que os portadores da forma indeterminada têm lesões tão discretas e focais, que podem não estar representadas nos fragmentos obtidos em até 40% dos casos.¹²⁸ Quanto à utilização do material para exame ao microscópio eletrônico, Storino e Milei¹⁵² afirmam que, além do espessamento das membranas basais já referido, todos os outros achados de microscopia eletrônica até aqui descritos na miocardite crônica chagásica têm sido inespecíficos. Guerra et al.¹⁵³ descreveram lise de miofibrilas, redução de organelas, tumefação mitocondrial, uma dilatação do retículo endoplasmático, que fica cheio com um material de aparência glicoprotéica. Este último aspecto foi considerado característico da miocardite chagásica. Quanto aos dados histoquímicos, tem sido visto um decréscimo na concentração de todas as enzimas pesquisadas, mas uma curiosa concentração elevada de fosfatase ácida (atividade lisossômica) e da monoamina-oxidase.^{127,153}

Além da presença de miocardite crônica e fibrose, há a acrescentar, apenas, que o processo inflamatório miocárdico pode ter um componente granulomatoso, o que, na nossa experiência, não tem sido freqüente. Os ninhos de formas amastigotas do *T. cruzi* nas fibras cardíacas podem ser muito raros. As percentagens de positividade dadas por diversos autores são muito difíceis de

comparar, pois foram obtidas dos mais variados modos. Também deve haver variação regional nesse particular. Numa pesquisa sistemática de 126 casos, com um estudo de uma média de 8 secções do miocárdio para cada caso, foram encontrados 38 positivos, ou seja, 30%.¹⁵⁴ É evidente que, se fossem empregadas técnicas de imunoistoquímica e de hibridização (com PCR) *in situ*, a positividade seria bem maior.

Um intenso parasitismo miocárdico pode ser encontrado em alguns casos especiais, que, por suas características histológicas e evolução clínica, podem ser designados como de **miocardite chagásica subaguda**.¹⁵⁵ Num estudo de seis desses casos, a idade dos pacientes variou de 20 a 60 anos (média de 27 anos) e o curso clínico da doença cardíaca foi extremamente rápido. O peso do coração variou de 360 a 555 g, com uma média de 445 g. Em quatro casos havia trombozes intracardíacas e infartos para os rins, pulmões e cérebro, o que também serve para distinguir esses casos da forma aguda, onde os fenômenos troboembólicos são raros. Nesses casos, ao lado de difuso e intenso infiltrado linfocitário, o miocárdio mostrou lesões de necrose hialina e focos de infiltração de polimorfonucleares em torno de fibras em desintegração, com difuso grau de edema e fibrose incipiente. Os parasitos no interior das miocélulas foram bem mais numerosos e freqüentes do que habitualmente se vê na forma aguda da doença. Não foram vistas lesões proeminentes, parasitárias ou não, nos demais órgãos. Infelizmente, não foi feita uma avaliação do estado imunológico de tais pacientes.

2.1.5. Sistema de Condução

O infiltrado inflamatório crônico e a fibrose presentes no miocárdio contrátil podem igualmente ser encontrados ao longo de todo o tecido excitocondutor do coração. Além disso aparecem ainda algumas alterações vasculares e degenerativas que são mais freqüentemente encontradas no tecido de condução que no restante do coração. Assim sendo, podem-se observar fleboesclerose, telangiectasias, espessamento fibroso intimal de vênulas e arteríolas e dilatação de linfáticos. Por outro lado, ocorrem infiltração estromal por tecido adiposo, vacuolização, fragmentação e atrofia de fibras condutoras, bem como escleroatrofia, um termo que designa a atrofia total das fibras específicas, ficando em seu lugar apenas um estroma fibrilar e frouxo.^{33,34} A distribuição desse conjunto de lesões obedece a padrões que se correlacionam bem com as alterações eletrocardiográficas mais salientes. No bloqueio de ramo direito acompanhado de hemibloqueio anterior esquerdo, existe geralmente comprometimento da metade inferior direita do nóduo atrioventricular, da metade direita do feixe de His, do ramo direito e dos fascículos do ramo esquerdo que saem da "bifurcação" do ramo principal (Figuras 5.2 a 4). No bloqueio A-V total, há destruição difusa (mas não necessariamente completa) de todo o sistema.¹⁵⁶ Nos poucos casos com bloqueio de ramo esquerdo até aqui examinados, pode-se comprovar destruição da metade esquerda do feixe de His e dos fascículos do ramo esquerdo em toda a sua altura. Em 11 casos em que o nó sinusal foi examinado, todos exibiam exagero da condensação fibrosa estromal, atrofia e fragmentação do tecido específico, espessamento fibroso da artéria nodal e focos de infiltração mononuclear (Figura 5.1).¹⁵⁷ A correlação desses achados com uma síndrome do nó sinusal doente deixou de ser feita nos casos já referidos. A doença do nó sinusal precisa ser especificamente investigada, senão as suas manifestações intermitentes podem passar sem que o diagnóstico correto seja feito. Os estudos funcionais adequados têm sistematicamente

demonstrado que a disfunção sinusal é um acontecimento importante e freqüente em chagásicos.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

2.1.6. Trombozes Intracardíacas

O endocárdio, embora apareça liso e transparente na sua maior parte, mostra também áreas focais de espessamento fibroso e freqüentes zonas de trombose mural (Figura 3.2). Na análise de 208 casos, as trombozes tiveram as seguintes localizações: átrio direito, 117 vezes (56,2%); ápice do ventrículo esquerdo, 98 vezes (47,1%); átrio esquerdo e ápice do ventrículo direito, 27 vezes cada (12,9%); endocárdio mural do ventrículo esquerdo, 22 vezes (10,6%); e do direito, 3 vezes (1,4%) (Figura 4.2).

Em 50 casos (24,0%) não foram encontradas trombozes intracardíacas. Nas Tabelas 4, 5 e 6, as trombozes intracardíacas e os fenômenos embólicos delas decorrentes são apresentados comparativamente com duas outras miocardiopatias: a miocardiopatia dilatada idiopática e a fibrose endomiocárdica. Com isso chama-se a atenção para duas condições de grande interesse para o diagnóstico diferencial com a miocardiopatia crônica chagásica em várias áreas endêmicas. A miocardiopatia idiopática dilatada é muito parecida com a chagásica e, no que diz respeito às trombozes intracardíacas e embolismos, as duas condições são praticamente idênticas. Diferem anátomo-patologicamente porque a primeira não apresenta envolvimento inflamatório proeminente do miocárdio, o sistema de condução muitas vezes não é lesado e as alterações eletrocardiográficas não vão muito além do bloqueio de ramo esquerdo.¹⁶¹ Já a fibrose endomiocárdica, com freqüentes trombozes intracardíacas, apresenta poucos fenômenos embólicos.

A formação de trombose intracardíaca na miocardiopatia chagásica ocorre preferencialmente nas zonas de relativa estase, átrio direito e ponta do ventrículo esquerdo, que se formam com a progressiva dilatação das câmaras cardíacas. Há que levar em conta ainda outros fatores, como fibrilação atrial, endocardite por inflamação propagada do miocárdio e a formação do aneurisma apical. Esses fatores podem levar à formação de trombozes intracardíacas, mesmo na ausência de cardiomegalia evidente. Assim, os fenômenos embólicos, tanto para a circulação pulmonar quanto para a sistêmica, tão freqüentes na cardiopatia descompensada, podem também ocorrer na ausência de insuficiência cardíaca congestiva.¹⁶² Portanto, a possibilidade de

Tabela 4 Trombozes intracardíacas em três miocardiopatias observadas em Salvador, Bahia

Miocardiopatias	N.º de casos	Com trombozes	%
Miocardiopatia chagásica	208	158	76,0
Miocardiopatia idiopática	21	17	80,9
Fibrose endomiocárdica	12	7	58,3

Tabela 5 Manifestações embólicas em três miocardiopatias observadas em Salvador, Bahia

Miocardiopatias	N.º de casos	Com embolismo	%
Miocardiopatia chagásica	208	153	73,6
Miocardiopatia idiopática	21	16	76,2
Fibrose endomiocárdica	12	2	16,6

Tabela 6 Localização de infartos (ou embolias) em três miocardiopatias observadas em Salvador, Bahia

Órgão	Miocardiopatia chagásica (12 casos)		Miocardiopatia idiopática (208 casos)		Fibrose endomiocárdica (21 casos)	
	N.º de vezes	%	N.º de vezes	%	N.º de vezes	%
Pulmão	92	44,2	15	71,4	1	8,3
Rim	87	42,0	10	47,6	0	0,0
Baço	40	19,2	2	9,5	1	8,3
Encéfalo	31	15,0	2	9,5	0	0,0
Mesentério	2	0,96	2	9,5	0	0,0
A. femoral	1	0,48	0	0,0	0	0,0
Sem embolismo	55	26,4	5	23,8	10	83,3

tromboembolismo em chagásicos deve ser lembrada em casos de dor lombar súbita com hematuria, ou de acidentes vasculares cerebrais, sobretudo em indivíduos jovens. Nesse particular, a ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca não exclui a possibilidade de cardiopatia crônica chagásica.

2.1.7. A Lesão Apical

A ponta do ventrículo esquerdo é sede de várias alterações na miocardiopatia crônica chagásica (Tabela 7). A lesão apical foi inicialmente descrita como “representada por trombose mural ao nível da zona apical do ventrículo esquerdo, acompanhada de alterações fibrótico-degenerativas do endocárdio e do miocárdio subjacente”, sendo constituída por três zonas distintas: uma formada pelo trombo parietal, uma zona de fibrose e uma zona mais externa, representada por uma faixa de miocárdio de aparência normal.¹⁶³ Essa é uma alteração freqüente e pode ou não vir acompanhada da dilatação aneurismática da ponta. Não tem especificidade, pois trata-se de uma lesão igualmente freqüente na miocardiopatia idiopática da África¹⁶⁴ e do Brasil.^{165,166}

A trombose apical pode vir a ser completamente organizada, dando lugar ao aparecimento de uma placa fibrosa (Figura 4.I). A lesão aneurismática apical é representada por uma dilatação sacular, onde o endocárdio faz aposição ao epicárdio, através de progressiva atrofia do miocárdio. A lesão inicial é representada por uma pequena invaginação do endocárdio. Não há fibrose ostensiva no miocárdio circunvizinho, e isso contribui para diferenciar essa lesão do aneurisma cardíaco apical pós-infarto. Embora tenha sido descrita uma lesão semelhante em casos de miocardiopatia hipertrófica idiopática,¹⁶⁷ a lesão apical aneurismática é altamente característica da cardiopatia chagásica. Trata-se de lesão freqüente, mas os dados existentes na literatura são difíceis de avaliar, pois alguns incluem também simples

adelgaçamento ou lesão trombótica sob as designações da lesão apical, adelgaçamento apical, necrose de ponta, pseudo-aneurisma da ponta, infarto da ponta, lesão atrofica do vórtex etc. Raso¹⁶⁸ se refere a uma incidência de 65%, e, em dois casos, a lesão aparecia concomitantemente nos dois ventrículos. Nunca vimos lesão aneurismática apical no ventrículo direito. A incidência de aneurisma apical “puro” em nosso material é pequena (15,4%), mas alguns casos designados como trombose podem ter lesão aneurismática associada. O grande interesse sobre a lesão aneurismática, já que se trata de uma alteração peculiar da miocardiopatia chagásica, reside no estudo da sua patogenia e na sua possível expressão eletrocardiográfica. Parece haver um afastamento dos dois feixes musculares (sino- e bulboespirais superficiais) que constituem os dois cornos do vórtex esquerdo. No espaço formado em consequência do afastamento dos dois cornos, insinua-se o endocárdio, como uma hérnia.¹⁶⁸ Por vezes, há apenas adelgaçamento, sem afastamento desses músculos. Ainda não se sabe ao certo o que causa tal lesão. Foi sugerida uma falta de sincronismo na despolarização da região da ponta do ventrículo esquerdo, devido ao comprometimento do sistema de condução.³³ Essas áreas podem aparecer em vários setores do miocárdio e dão origem às alterações eletrocardiográficas de zona inativa, devendo ser responsáveis pelo aspecto de hipertrofia irregular observado no miocárdio de chagásicos crônicos.

Há evidências de que o ramo esquerdo é de fato trifascicular, e não bifascicular. Além das ramificações anterior e posterior, haveria uma terceira ramificação, centro-septal ou médio-septal, originando-se ao nível da “bifurcação” dos ramos direito e esquerdo e espraiando-se numa rede, exatamente ao nível da ponta do ventrículo esquerdo. A zona da “bifurcação” é encontrada freqüentemente lesada na miocardiopatia crônica chagásica.

A lesão apical aneurismática não parece ter uma correlação eletrocardiográfica adequada. Poderão aparecer alterações sugestivas de zona inativada, que, todavia, poderão estar sendo originadas na lesão apical ou em áreas próximas. Assim é que Veloso e cols.¹⁶⁹ puderam encontrar, na sua revisão, 13 casos de lesão da ponta sem a repercussão eletrocardiográfica esperada, e também 17 casos em que havia os referidos sinais, mas na ausência da lesão.

Tabela 7 Aspectos macroscópicos da ponta do ventrículo esquerdo do coração em 208 necrópsias em portadores de miocardia crônica chagásica, forma congestiva

Macroscopia	N.º de casos	%
Trombose*	99	47,6
Aneurisma	32	15,4
Placa fibrosa	8	3,8
Sem alterações	69	33,2

*Alguns destes casos mostravam graus variáveis de afinamento e dilatação do ápice ventricular esquerdo.

2.1.8. Lesões Vasculares

Ao lado do processo inflamatório, o miocárdio exibe vários graus de alterações regressivas. São freqüentes as áreas de mumificação das fibras cardíacas e de focos de vacuolização de miocardiócitos, com o progressivo desaparecimento destes (miocitolise) e, até, por vezes, o aparecimento de necrose

(microinfartos). Essas lesões devem contribuir para a progressiva destruição do miocárdio e foram descritas como “lesões isquêmicas”.¹⁷⁰ Todavia, as lesões vasculares obstrutivas na miocardiopatia crônica chagásica não parecem proeminentes. Os grandes vasos, a não ser por ateromatoses concomitantes nos indivíduos mais idosos, estão livres de lesões obstrutivas. As coronariografias *post-mortem* mostram coronárias patentes, e o padrão geral, a não ser por retificação de vasos nos indivíduos idosos, tem sido comparável ao dos controles normais.^{29,47} A capacidade do leito arterial coronariano foi até considerada aumentada em um outro estudo, através de injeções vasculares *post-mortem* e avaliação radiológica.¹⁷¹ Alguns autores descreveram alterações dos pequenos vasos, arteriolite e arteriolesclerose (coronarite chagásica) e que seriam responsáveis pelas lesões isquêmicas focais do miocárdio.¹⁷² Ocorreria ainda a possibilidade de lesões funcionais, como os espasmos vasculares, para condicionar as lesões miocárdicas focais. Já foi feita a demonstração de que o *T. cruzi* pode induzir as células endoteliais a liberarem endotelina, um potente estimulador de vasoespasmo *in vitro*.¹⁷³ Embora esse achado talvez não tenha significado na miocardite crônica do homem, as possibilidades de lesões vasculares funcionais e anatômicas são múltiplas e incluem fenômenos de natureza imune¹⁷⁴ e a participação de citocinas.¹⁷⁵ As lesões vasculares foram particularmente pesquisadas em 10 casos de doença de Chagas, comprovados pelo encontro de parasitos nas secções histológicas. As lesões encontradas atingiam apenas os pequenos vasos. Eram focais, esparsas, inespecíficas e de grau discreto a moderado. Foram consideradas como secundárias às lesões de inflamação e fibrose do miocárdio, não eram obstrutivas e consistiam em tumefação e vacualização da média, discreto espessamento da íntima e estreitamento devido à compressão pelo tecido fibroso.¹⁷⁶ Essas lesões podem se tornar críticas pela concomitância de congestão crônica passiva e hipertrofia do miocárdio (todo coração com mais de 500 g tem uma insuficiência coronariana relativa) e contribuir para a patogênese das “lesões isquêmicas”. Na presença de trombose endocárdica, os vasos que vêm do miocárdio e aí desembocam — vasos tabesianos e arterioluminais — aparecem ocluídos, e os trombos podem mesmo se propagar por alguma distância para o seu interior. Quando tal acontece, é comum o aparecimento de necrose miocárdica subendocárdica.

Como a porção subendocárdica do miocárdio recebe sua nutrição principalmente do sangue que está no interior das cavidades, a trombose deve interferir com a difusão de oxigênio para essas miofibras. O processo necrótico pós-trombose, na parede auricular, por vezes é acompanhado de epicardite fibrinosa focal.²⁹ No sistema de condução e, em menor grau, na porção alta do septo interventricular, as lesões vasculares são mais salientes. São representadas por ectasia e tortuosidade, espessamento, fibrose e hialinização da média e da íntima, atingindo vênulas e arteríolas.^{33,34} O papel dessas alterações vasculares, na patogenia das lesões do sistema de condução, parece importante, mas não está ainda bem esclarecido.

2.1.9. Lesões em Outros Órgãos

Excetuando-se a presença eventual de megas do aparelho digestivo, as lesões que afetam outros órgãos na forma crônica cardíaca da doença de Chagas são causadas pela congestão crônica passiva, pelos fenômenos tromboembólicos ou por doenças associadas. As evidências de congestão são mais nítidas no fígado e no território venoso sistêmico em geral do que nos

pulmões. A congestão hepática pode ser muito intensa, com necrose centrolobular, e pode dar lugar ao aparecimento de icterícia, às vezes pronunciada, especialmente quando os infartos pulmonares concorrem para piorar a congestão hepática, com necrose congestiva e intensa colestase. A congestão renal pode induzir o aparecimento de proteinúria e hematúria. Em casos raros, quadros com anasarca, proteinúria maciça e intensa congestão e dilatação da veia renal podem configurar mesmo o quadro clínico da síndrome nefrótica.

Os derrames cavitários são frequentes, sobretudo o hidrotórax à direita e ascite. Por outro lado, o derrame pericárdico excepcionalmente ultrapassa os 200 ml. Os fenômenos embólicos são tão frequentes que a cardiopatia chagásica deve ser considerada uma cardiopatia essencialmente embolizante na sua fase de descompensação. As trombozes nas cavidades direitas do coração são importantes na determinação de infartos pulmonares, os quais podem levar o paciente à morte por *cor pulmonale* agudo.¹⁷⁷ Os acidentes vasculares cerebrais não são raros e podem ser de extrema gravidade, podendo ocorrer, como já foi mencionado, antes que os sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva se instalem.

2.2. Forma Crônica Digestiva

A patologia dos megas associados com a doença de Chagas nada tem de específico, embora, excepcionalmente, os parasitos possam ser detectados nas secções histológicas de rotina. Difere da doença de Hirschsprung por não apresentar segmento não-dilatado totalmente agangliônico, mas não pode ser distinguido anátomo-patologicamente de megas não-chagásicos. As alterações anátomo-patológicas dos megas — megaesôfago e megacólon — são bem conhecidas há tempo.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Os achados incluem a hipertrofia da camada muscular circular do esôfago, intensa fibrose dos plexos mioentéricos, com desaparecimento ou diminuição dos neurônios, e as reações inflamatórias focais, tanto nas vizinhanças dos plexos quanto em plena camada muscular do esôfago e cólon (Figuras 4.3 e 4). A hipertrofia da camada muscular, sobretudo da musculatura circular do esôfago, pode ser muito pronunciada,¹⁸¹ a ponto de alguns considerarem que há mesmo um componente de hiperplasia.¹⁸² O espessamento é mais evidente nas lesões iniciais, quando o esôfago exibe apenas uma ligeira dilatação fusiforme. Mais tarde, com a instalação da dilatação cada vez mais pronunciada, a hipertrofia da muscular torna-se menos aparente ou pode se instalar atrofia. Há espessamento também, por vezes considerável, da *muscularis mucosae*. O epitélio esofágico fica também espessado e mostra considerável grau de paraqueratose, ou mesmo de metaplasia epidermóide. Essas alterações hiperplásicas, ou mesmo displásicas, do epitélio esofágico assumem importância porque tem sido demonstrada uma frequência aumentada, de até 7 vezes, do carcinoma do esôfago em portadores de megaesôfago idiopático.¹⁸³ O carcinoma do esôfago também tem sido registrado em portadores de megaesôfago chagásico.¹⁸⁴

As lesões inflamatórias nas camadas musculares, tanto do esôfago quanto do cólon, são focais, com predominância de linfócitos, macrófagos e alguns plasmócitos, e se associam com a destruição das fibras. Lembram as lesões do miocárdio na forma indeterminada, mas não parecem evoluir para um componente difuso, nem ocorre fibrose intersticial bem evidente. Por vezes há formação de estruturas granulomatosas, sem necrose de caseificação e sem que parasitos sejam detectados. Fazem

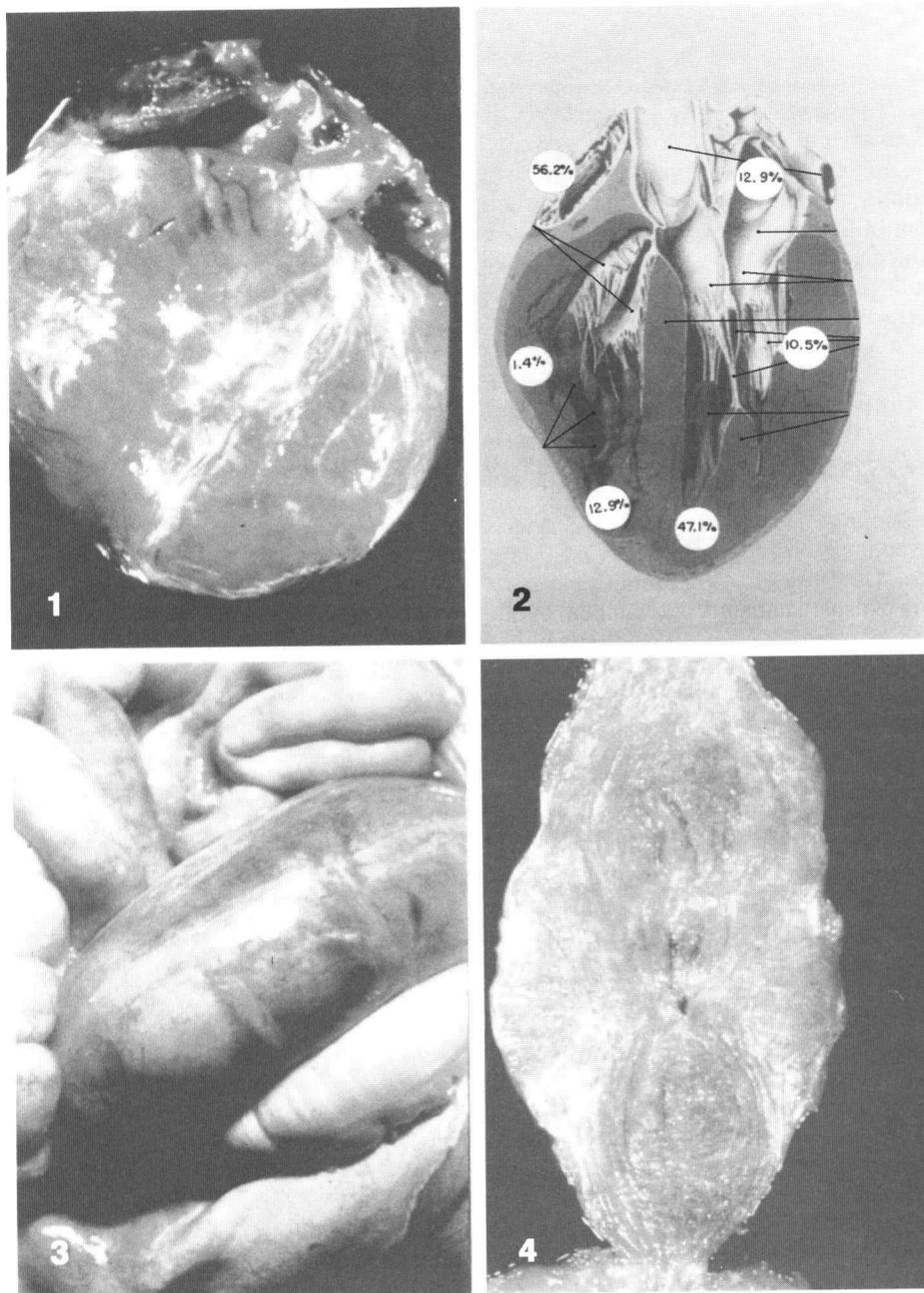


Figura 4 Dados macroscópicos da forma crônica, cardíaca e digestiva da doença de Chagas.

1. Lesão na zona apical do ventrículo esquerdo do coração, representando um misto de placa fibrosa e aneurisma, uma indicação de que a dilatação sacular e a formação e organização de trombo podem ocorrer ao mesmo tempo nessa zona.
2. Desenho esquemático representando as zonas do endocárdio mural onde mais frequentemente se sediam as tromboes intracardiacas.
3. Aspecto do esôfago aberto e visto pela sua face mucosa. Há uma dilatação fusiforme e um difuso espessamento da mucosa esofágica. Megaesôfago associado com miocardite crônica chagásica.
4. Dilatação sacular do cólon sigmóide (megacólon) num indivíduo portador de infecção pelo *T. cruzi*.

do uso da microscopia eletrônica, Kiss¹⁸⁵ verificou lesões nas células musculares em casos de megacólon e que consistiam em vacuolização citoplasmática, dilatação do retículo endoplasmático e desorganização de miofilamentos. O papel dessas alterações na patogenia dos megas é desconhecido. Estudos semelhantes, realizados por Tafuri et al.¹⁸⁶ no megaesôfago, registraram modificações dos diferentes pontos de contato entre as células musculares, devido ao alargamento dos espaços intercelulares; espessamento da membrana plasmática, das placas e dos corpúsculos eletronicamente densos; hipertrofia de certo número de células musculares ao lado de outras normais, ou mesmo hipotróficas; lise focal ou difusa dos miofilamentos; vacuolização das mitocôndrias; presença de massas amorfas e partículas esféricas osmiófilas, junto às áreas degeneradas, e picnose e encarquilhamento nuclear nas células hipotróficas. As lesões que atingem os plexos nervosos mioentéricos já foram mencionadas na parte geral. A intensa destruição neuronal tem sido tomada como a lesão inicial e fundamental que leva ao distúrbio do peristaltismo, cujo resultado final é o aparecimento do mega. Nos neurônios foram descritas vesículas granulares (grandes e pequenas) no pericárdio e vesículas densas nas terminações nervosas dos neurônios do plexo de Auerbach no megaesôfago.¹⁸⁷ Essas vesículas contêm noradrenalina, dopamina e 5-hidroxitriptamina, que têm importante função nas transmissões neuromusculares, ou seja, no mecanismo do reflexo peristáltico. Assim, talvez não só os neurônios que estão faltando contribuam para o disperistaltismo, mas também os que estão presentes e que estão alterados na sua morfologia e função. As lesões que afetam os gânglios nervosos são focais, irregulares, havendo áreas de grande destruição neuronal, ao lado de outras com aspecto normal ou quase, e, num mesmo gânglio, pode haver neurônios lesados ao lado de outros normais.¹⁸⁸ As vesículas secretoras mostram aumento volumétrico, indicativo de um mecanismo hipersecretor, possivelmente devido aos distúrbios na liberação ou na síntese de Aminoácidos biogênicos. Assim, nos neurônios mais preservados dos plexos nervosos, os estímulos podem ser anormais e destinar-se a áreas focais, sem a coordenação que normalmente deveria existir com outras áreas. Esses achados sobre neurônios hipersecretores nos megas estão de acordo com os resultados obtidos com a pesquisa da substância P. Essa substância é considerada um hormônio localmente produzido no intestino e responsável pelo peristaltismo. Sua quantidade varia em diferentes níveis do intestino e está relacionada com a função em cada nível; no megacólon congênito, está muito reduzida na zona estreita e normal na porção dilatada. A substância P parece ser produzida nos neurônios dos plexos mioentéricos, possivelmente nas vesículas microexcretoras. Hial et al.¹⁸⁹ pesquisaram a substância P no megaesôfago e acharam a sua concentração dentro dos níveis

normais, possivelmente pela produção aumentada, compensadora, nos neurônios ainda preservados, ou por estar sendo sintetizada por outras estruturas no megaesôfago. Tem-se admitido que a destruição neuronal é difusa no tubo digestivo, e que o aparecimento de megas, predominantemente no esôfago e cólon, estaria na dependência do conteúdo mais sólido nesses locais, cuja progressão depende mais de forças peristálticas. Tafuri et al.¹⁸⁸ entretanto, verificaram que as alterações do plexo mioentérico no megaesôfago e no megacólon e no jejuno são da mesma categoria, sendo porém de muito menor intensidade no jejuno. Sugerem que a destruição neuronal é agravada no esôfago e cólon pela estase do seu conteúdo, o que foi reafirmado em estudos morfométricos recentes.¹⁹⁰ Na realidade, o assunto ainda não está esclarecido, e estudos futuros se fazem necessários para indicar o porquê das lesões neuronais mais intensas no esôfago e cólon.

A associação de megas com a cardiopatia tem sido referida por vários autores em material de necrópsias. Chapadeiro et al.¹⁹¹ encontraram 17,3% de megas em portadores de cardiopatia. No nosso material, a incidência foi de 2,6%.¹⁹² Os dados gerais desse estudo aparecem na Tabela 8. Essa incidência é bem inferior àquela de Köberle,¹⁹³ que encontrou mais de 50% de megas em 250 chagásicos crônicos, e mesmo à de Barbosa et al.,¹⁹⁴ que encontraram uma incidência de 16,6% de megas entre 875 chagásicos cardiopatas necropsiados. Na nossa área, o envolvimento do tubo digestivo não é muito intenso, tendo os estudos clínicos e radiológicos de Macedo,¹⁹⁵ em São Felipe, uma área de alta endemicidade, revelado uma prevalência de apenas 6,6% de megas do aparelho digestivo.

Assim, apesar do pequeno número de casos, achamos conveniente apresentar as Tabelas 9, 10 e 11, que mostram o resultado de contagem de células ganglionares nervosas em esôfago de calibre normal, em portadores de cardiopatia chagásica e em indivíduos não-chagásicos (sorologicamente negativos). Destes últimos, foram separados os casos que mostram número diminuído de células daqueles com altos números. A técnica consistiu na contagem feita em secções escalonadas tomadas das porções inferior, média e superior do esôfago, sendo cinco secções de cada área. Esses dados comprovam que, na doença de Chagas, há usualmente redução do número de neurônios, mas há casos que também conservam número razoável dessas células. Mostram também dois casos onde os neurônios não foram encontrados, ambos com esôfago de calibre normal: um paciente portador da forma congênita da doença de Chagas (idade: 5 meses) e o outro um adulto de 40 anos de idade. A Tabela 9 mostra que os neurônios do plexo de Auerbach do esôfago podem estar diminuídos em outras doenças. É possível que esses dados sirvam para acentuar o fato de que há diferenças regionais no envolvimento dos plexos mioentéricos na doença de Chagas e que indivíduos com conside-

Tabela 8 Dados gerais sobre 38 casos de megas encontrados em 1.600 necrópsias consecutivas (2,6%)

Grupos	Sexo	Idade	Megas	Peso do coração
Com ICC 13 casos	M-7	56/25	ME-3	Máx. 720
	F-6		MC-3	Mín. 280
Sem ICC 25 casos	M-16	71/21	AMb-6	Méd. 460
			ME-11	Máx. 340
	F-9		MC-4	Mín. 120
			AMb-10	Méd. 240

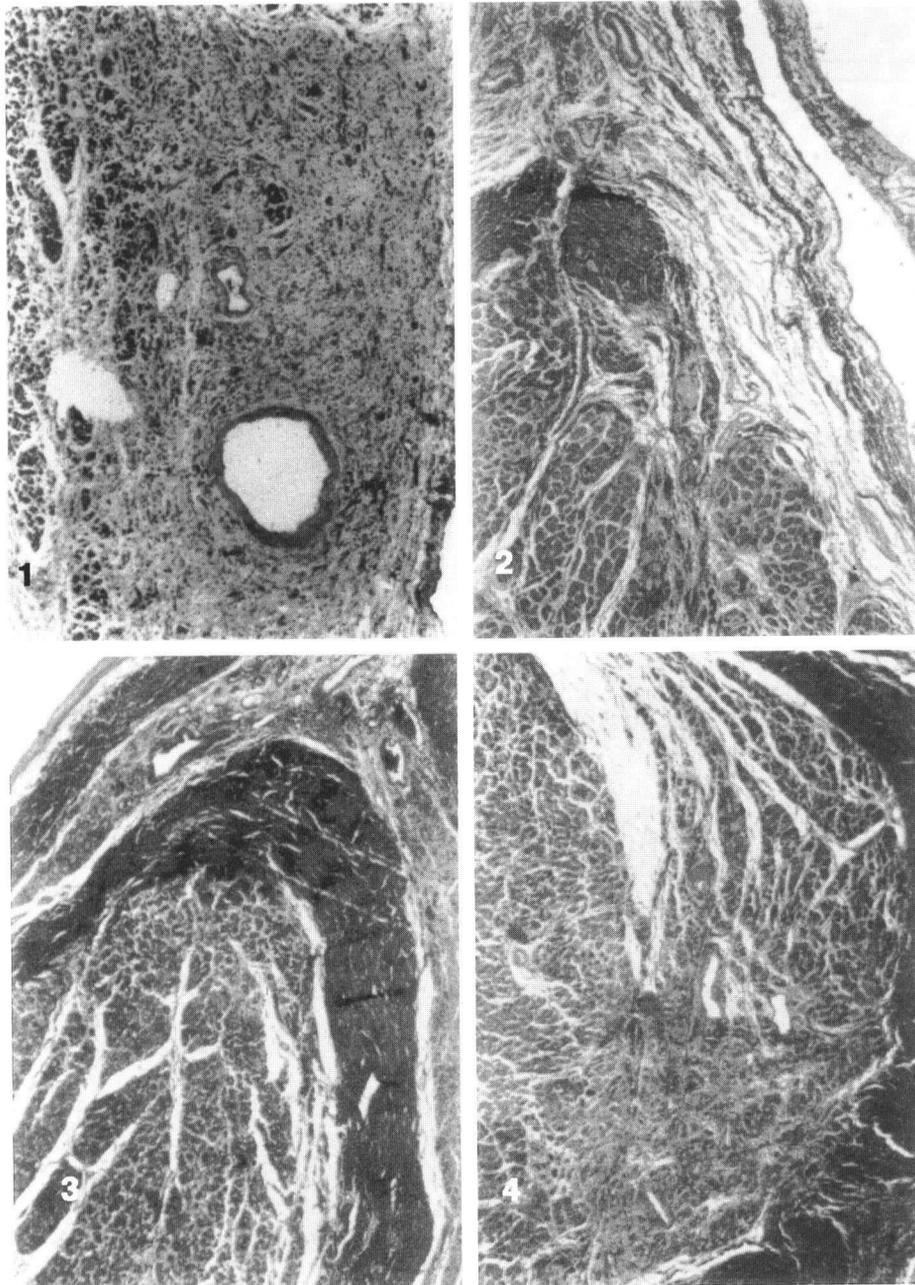


Figura 5 O sistema de condução do coração na forma crônica cardíaca da doença de Chagas.

1. Nódulo sinusal quase totalmente substituído por fibrose. A artéria nodal tem paredes finas e está dilatada, mas freqüentemente aparece espessada, tanto na camada média como na íntima. 150 X.
2. Lesão de escleroatrofia atingindo a porção subendocárdica do ramo direito do feixe de His. As fibras condutoras sofreram atrofia completa e apenas o estroma agora permanece. 200 X.
3. Zona da "bifurcação" do feixe principal de His, vendo-se o tecido condutor comprometido por fibrose, espessamento e ectasia vascular, e inflamação crônica. A área do ramo esquerdo que aparece pertence à porção anterior direita. 200 X.
4. A foto documenta curiosa atrofia e fibrose envolvendo seletivamente a metade direita do feixe principal de His, enquanto o lado esquerdo tem aspecto normal. Neste caso, o portador exibiu bloqueio completo de ramo direito, mas o ramo direito propriamente dito mostrava apenas lesões discretas. Todas as lâminas representadas nesta prancha foram coradas pelo método tricrômico de Masson.

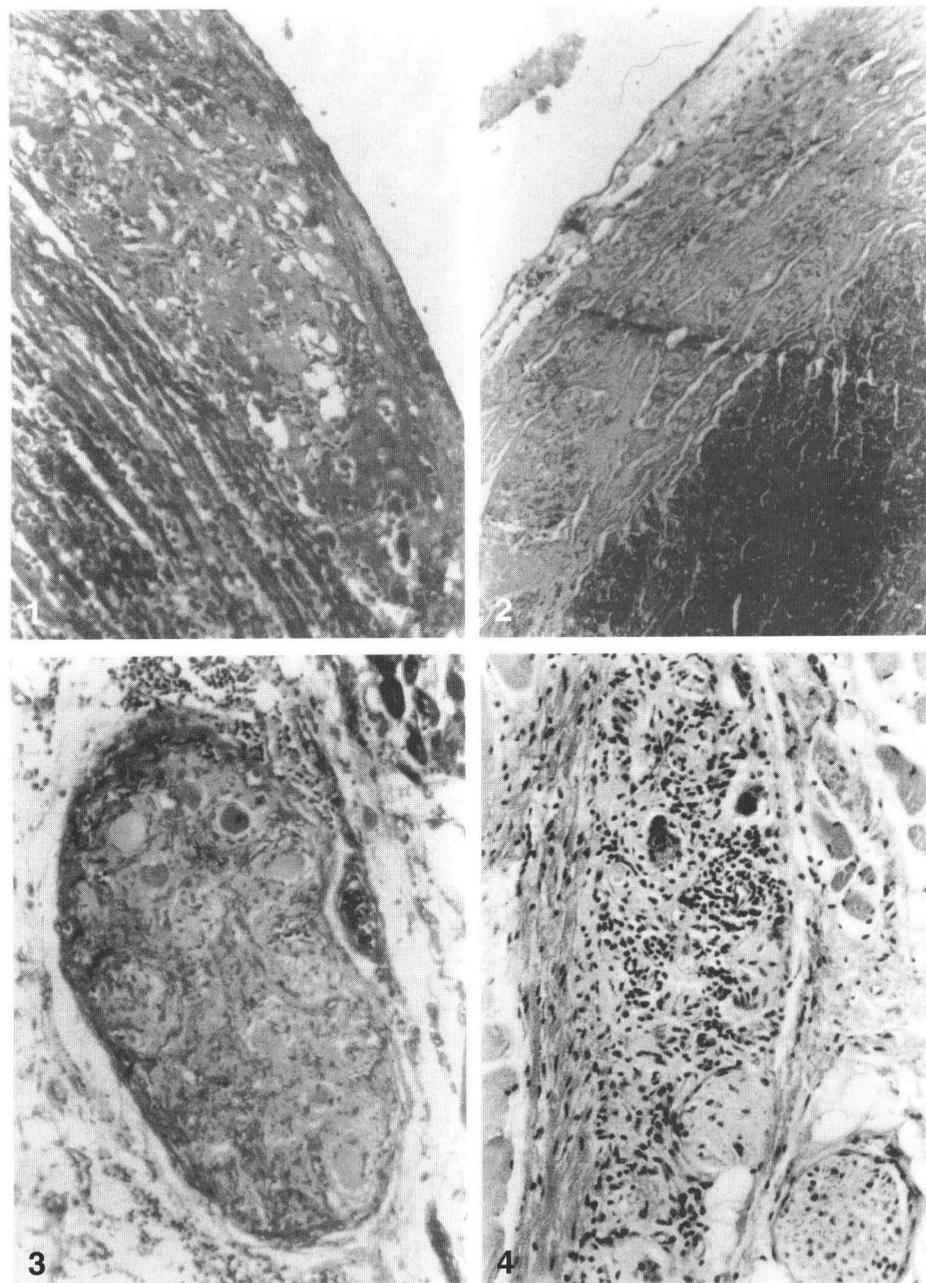


Figura 6 Possível participação das lesões da fase aguda da infecção no desenvolvimento de seqüelas no tecido de condução do coração e nas estruturas do sistema nervoso autônomo do coração e do intestino.

1. Porção subendocárdica do ramo direito do feixe de His na miocardite chagásica aguda grave do cão. As fibras condutoras mostram necrose, vacuolização e parasitismo, enquanto estão envolvidas por forte reação inflamatória. Tricrômico de Masson, 150 X.
2. Porção subendocárdica do ramo direito em cão que se recuperou de uma forma aguda grave da doença de Chagas experimental. O tecido condutor aparece com largas faixas de tecido fibroso e não há mais sinais de inflamação. O animal apresentava eletrocardiograma normal. Tricrômico de Masson, 150 X.
3. Gânglio nervoso subepicárdico num portador da forma crônica cardíaca da doença de Chagas. Embora esteja presente uma ligeira infiltração linfocitária, a fibrose e a destruição neuronal que afetam o gânglio têm um aspecto cicatricial. H.E., 250 X.
4. Plexo de Auerbach do esôfago num indivíduo que faleceu com a forma aguda da doença de Chagas. A zona do plexo está densamente infiltrada por células inflamatórias mononucleares e há alterações degenerativas evidentes nos neurônios presentes. H. E., 150 X.

Tabela 9 Contagem de neurônios do plexo de Auerbach do esôfago em necrópsias de indivíduos sem doença de Chagas (casos com grande número de neurônios)

N.º	Idade (anos)	Sexo	Diagnóstico	Segmento do esôfago			Total
				Proximal	Distal	Medial	
01	9	F	Leucemia	157	262	288	707
02	6 dias	M	Pneumonia	103	247	280	630
03	22	M	Esquistossomose	231	274	192	697
04	59	M	Hipertensão	110	220	256	686
05	6 meses	M	Pneumonia	185	254	253	692
06	4	F	Estrongiloidose	127	248	234	609
07	19	F	Anemia hemolítica	65	257	581	581

Tabela 10 Contagem de neurônios do plexo de Auerbach do esôfago em necrópsias de indivíduos sem doença de Chagas (casos com baixo número de neurônios)

N.º	Idade	Sexo	Diagnóstico	Segmento do esôfago			Total
				Proximal	Distal	Medial	
01	69	F	Câncer	25	67	105	197
02	57	M	Cirrose	34	52	100	186
03	35	F	Hepatite crônica	31	130	72	233
04	56	M	<i>Diabetes mellitus</i>	70	74	84	228
05	64	F	<i>Diabetes mellitus</i>	28	106	34	168
06	70	F	Câncer	86	3	133	222
07	40	F	Esquistossomose	33	72	80	185
08	43	M	<i>Diabetes mellitus</i>	89	47	86	222
09	72	F	Câncer	0	44	80	124
10	29	M	Leptospirose	70	100	26	196
11	32	F	Hipertensão	53	58	85	196
12	50	F	Glomerulonefrite crônica	0	107	120	227
13	28	F	Idem	104	75	41	220
14	51	F	Pericardite crônica	67	45	103	215

Tabela 11 Contagem de neurônios do plexo de Auerbach do esôfago em portadores de miocardiopatia crônica chagásica que faleceram em insuficiência cardíaca congestiva

N.º	Idade (anos)	Sexo	Segmento do esôfago			Total
			Proximal	Distal	Medial	
01	62	F	18	94	77	189
02	46	M	43	49	4	96
03	38	M	93	81	112	286
04	27	M	12	26	26	64
05	11	M	83	175	211	469
06	40	F	0	0	0	0
07	27	M	75	107	163	345
08	24	M	13	0	11	24
09	45	M	58	99	106	263
10	20	F	118	77	114	309
11	5 meses	F	0	0	0	0

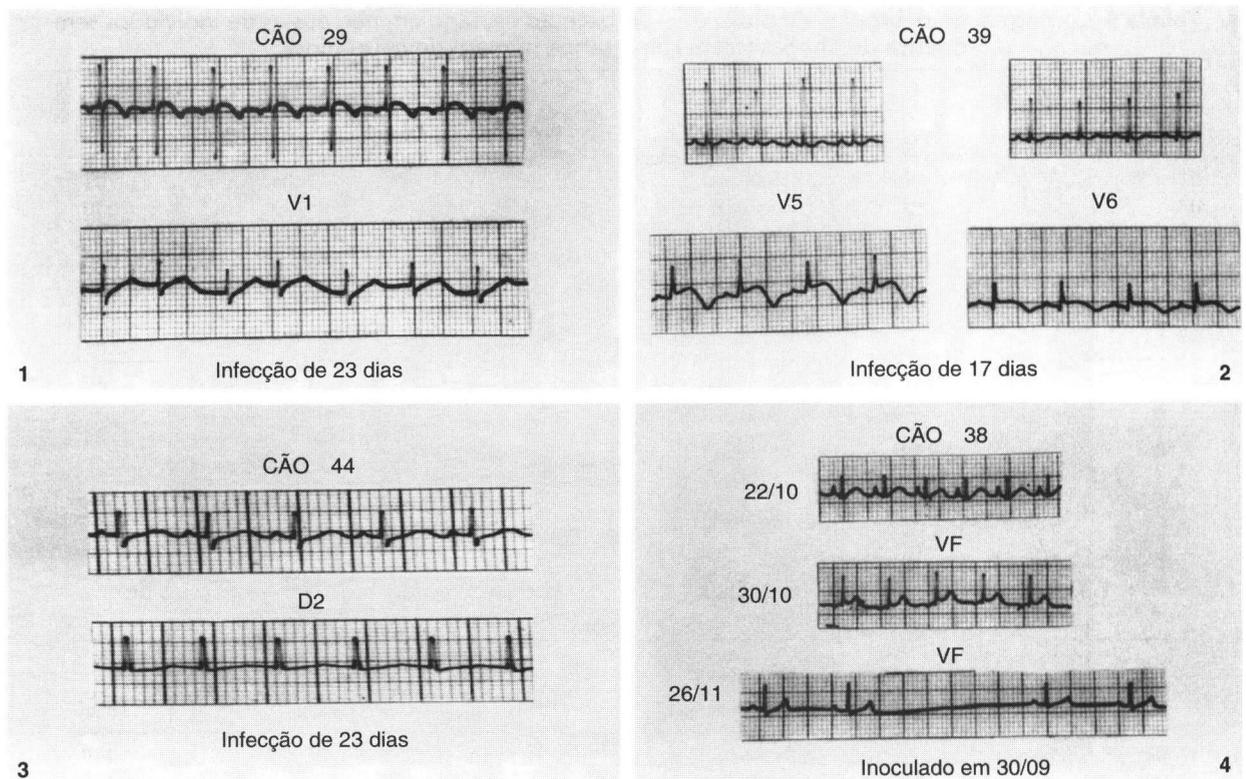


Figura 7 O acompanhamento da evolução da miocardite chagásica do cão através do eletrocardiograma.

1. Nas fases mais iniciais da infecção, as primeiras alterações eletrocardiográficas são representadas por distúrbios da repolarização, com freqüente inversão da onda T, mas logo surgem sinais de intensificação do processo ao nível dos átrios e, então, a manifestação mais comum passa a ser a fibrilação atrial, como reproduzida aqui.
2. Nos casos mais graves, os traçados simulam um infarto agudo do miocárdio, com intenso desnivelamento do segmento ST.
3. Chega um momento em que toda a atividade elétrica atrial cessa e, então, surge no traçado um ritmo nodal, com QRS fixos e sem onda P.
4. Este animal apresentou, na fase aguda, vários distúrbios atriais, surgindo até marcapasso migratório. Depois de recuperado, e já na fase indeterminada, passou a apresentar períodos de parada sinusal, com escapes. Ao exame histológico, apresentou fibrose de quase 70% do nó sinoatrial, sem evidência de inflamação.

rável redução neuronal no esôfago, avaliados pela técnica histológica corrente, podem apresentar esse órgão com calibre dentro dos limites normais. Em outras palavras, estamos ainda necessitando entender melhor o significado de uma redução no número de neurônios nos plexos mioentéricos.

2.3. Forma Crônica Nervosa

Essa forma é ainda de existência duvidosa. Foi descrita por Chagas¹ e referida várias vezes. Esses casos seriam representados por indivíduo com manifestações neurológicas várias e déficit mental, provavelmente em decorrência de seqüelas da meningoencefalite da fase aguda. As descrições morfológicas têm acentuado a presença de aderências meníngeas, espessamento e edema da pia-máter e focos de meningite e encefalite crônicas. Microscopicamente, há nódulos de proliferação microglial, com raros parasitos podendo ser encontrados. Tais achados podem aparecer em indivíduos com passado de meningoencefalite na infância e que, na vida adulta, vieram a apresentar síndromes neurológicas crônicas com paralisias espásticas, deficiência mental e sintomas cerebelares.^{196,197} Vieira¹⁹⁸ fez uma extensa revisão do assunto e apresentou três casos clínicos, nos quais

outras etiologias foram aparentemente afastadas, para explicar o comprometimento do sistema nervoso central pela doença de Chagas. Todos os seus pacientes apresentavam deficiência mental, com sintomas neurológicos datando da infância. Um, com síndrome pseudotabética e megacólon; outro, com hemiparesia, megaesôfago e megacólon; e o último, com sintomatologia polimorfa (sinais vestibulares, piramidais e cerebelares) e cardiopatia crônica chagásica.

Um caso raro de envolvimento cerebral isolado pelo *T. cruzi* foi relatado por Queiroz¹⁹⁹ em necrópsia de um indivíduo de 62 anos de idade e sem sintomatologia neurológica. Tratava-se de uma massa hemorrágica, de aspecto tumoral, medindo cerca de 6×5×4 cm e ocupando a maior parte do lobo occipital esquerdo, estendendo-se à porção caudal do lobo parietal esquerdo. No interior da massa havia numerosos amastigotas do *T. cruzi* no interior de células microgliais, com algumas formas tripomastigotas. Nenhuma outra lesão atribuível à doença de Chagas pôde ser encontrada em outros órgãos além do cérebro. Interessante que esse caso foi visto numa época anterior ao aparecimento da AIDS/SIDA. O portador estava provavelmente imunodeprimido, pois tal lesão cerebral tumoral aparece hoje como uma das mais importantes e freqüentes em imunodeprimidos de várias causas.

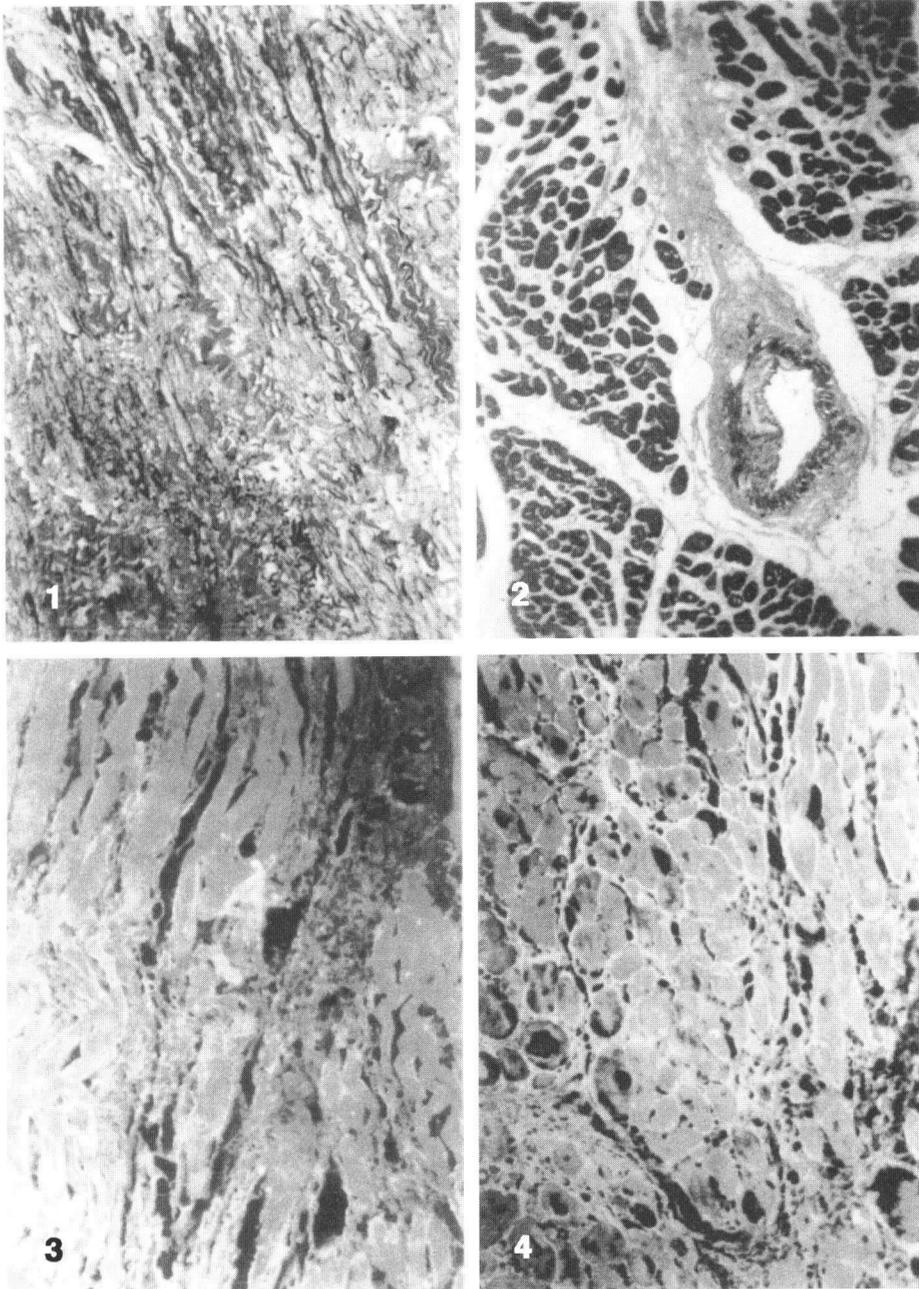


Figura 8 A fibrose do miocárdio é uma alteração proeminente da miocardite crônica chagásica humana.

1. Fibrose reativa do tipo plexiforme aparece nesta foto, em que o colágeno está especificamente corado pelo método do sírius vermelho. 150 X.
2. Tipo de fibrose perivascular, também frequentemente encontrado. Método do sírius vermelho. 150 X.
- 3 e 4. Pela técnica da imunofluorescência, vêem-se colágeno de tipo IV e fibronectina, respectivamente, espessando o tecido intersticial do miocárdio na miocardite crônica chagásica. 150 X.

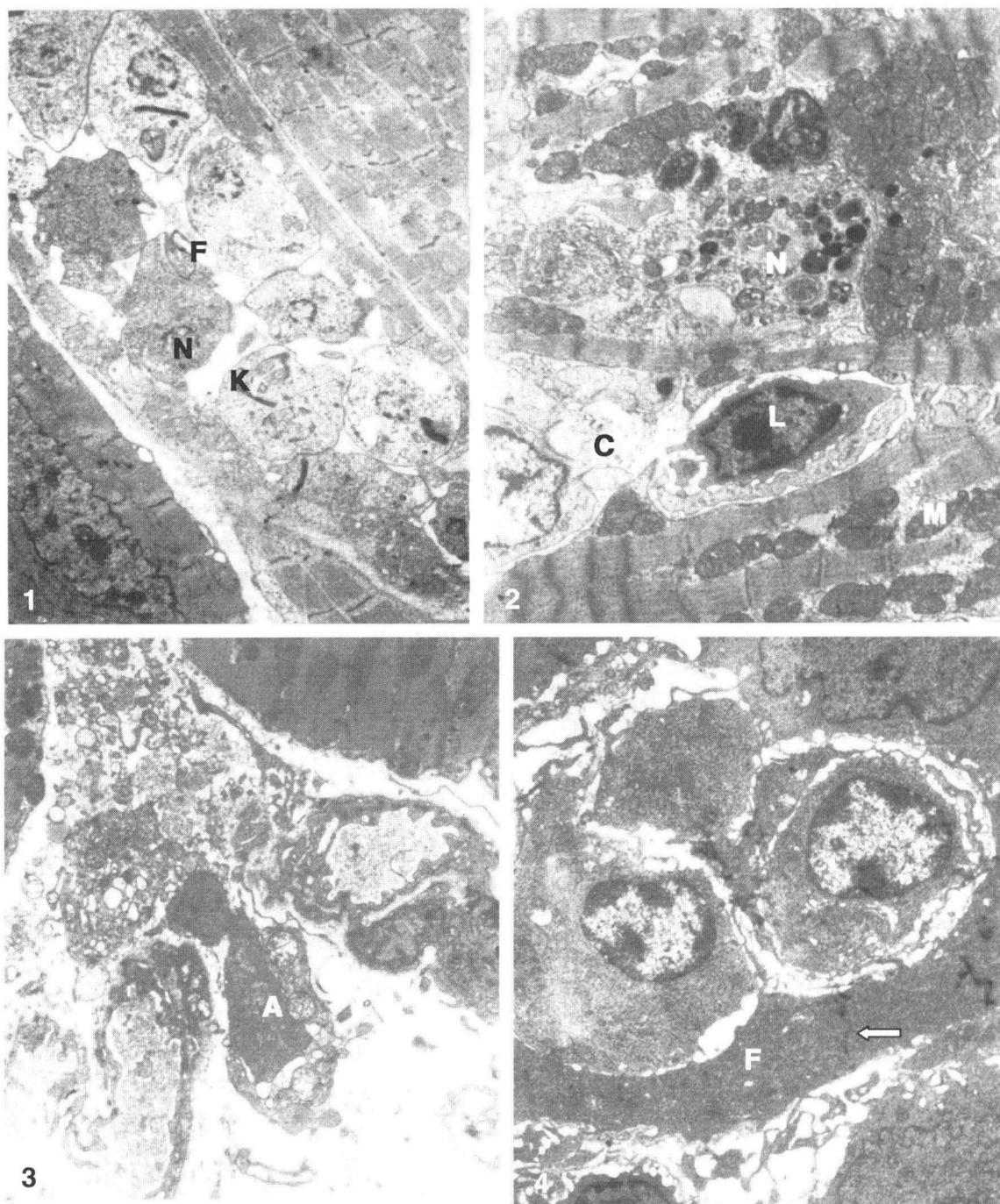


Figura 9 Aspectos ultra-estruturais da miocardite aguda chagásica.

1. Um ninho de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* no interior de um miocardiócito, vendo-se bem o núcleo (N), o kinetoplasto (K) e o flagelo (F) das formas de multiplicação do parasito. Enquanto permanecem íntegros, apenas causam lesão por ocupar espaço, mas as miofibrilas e os discos intercalares da célula parasitada ainda podem ser vistos sem alterações de cada lado do ninho parasitário. Os miocardiócitos não são afetados e apresentam-se com estrutura normal. 4.000 X.
2. Presença de células inflamatórias (L = linfócitos) nas proximidades de miocardiócitos em destruição, vendo-se alterações mitocondriais (M) e balonização citoplasmática (C), com foco de necrose contendo muitos lisossomas (N). 6.000 X.
3. Restos de células em desintegração, parcialmente coaguladas (A), e presença de capilares com pinocitose e vacuolização das células endoteliais mostrando o processo destrutivo associado com a miocardite aguda chagásica. 5.000 X.
4. Fibra cardíaca com miofibrilas coaguladas (F) e discos intercalares fragmentados (setas), circundados por macrófagos ativados, com longos prolongamentos fazendo contatos membrana/membrana com o miocardiócito. 5.000 X.

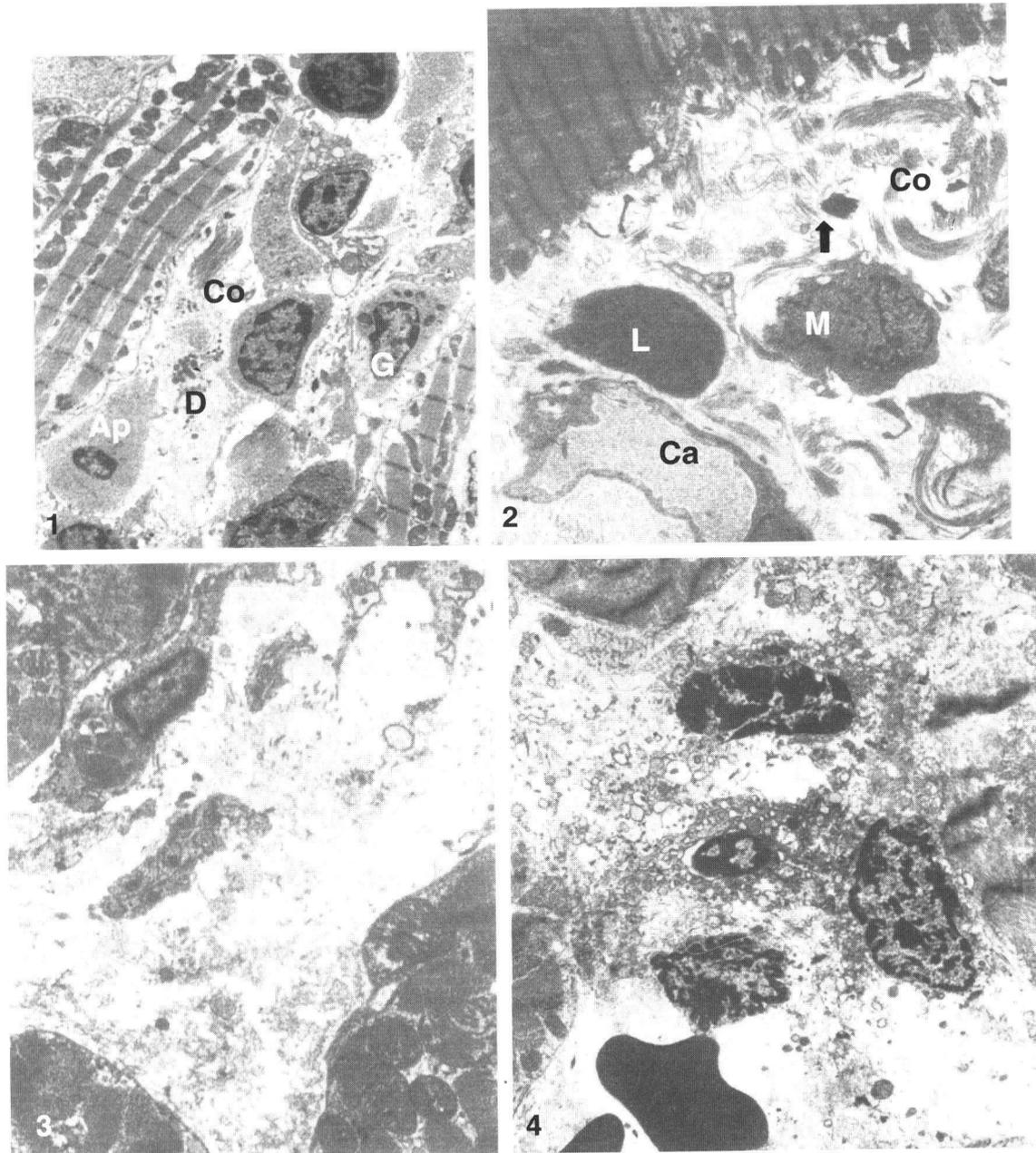


Figura 10 Aspectos ultra-estruturais do miocárdio na forma indeterminada da doença de Chagas.

As ilustrações que se seguem, feitas em material experimental, de cães na fase indeterminada da doença de Chagas, mostram diversas fases do ciclo evolutivo da miocardite focal, um processo intersticial, com fases de infiltração de células mononucleares, expansão da matriz, aparecimento de discreto grau de fibrose, degradação das células inflamatórias através de apoptose e reabsorção do excesso da matriz extracelular.

1. O infiltrado celular na miocardite focal da forma indeterminada tem localização intersticial e não afeta as fibras miocárdicas, que aqui aparecem normais. As células inflamatórias são linfócitos grandes e pequenos, um deles granular (G) e com núcleo chanfrado (célula NK?). Notam-se uma célula em apoptose (Ap), fibras colágenas (Co) e detritos de células desintegradas (D). 4.000 X.
2. Interstício do miocárdio aparece ampliado pela presença de células inflamatórias, macrófago (M) e linfócitos (L), bem como de feixes de fibras colágenas (Co) e raras fibras elásticas (setas). Aparece também um capilar, com estrutura normal (Ca). 4.000 X.
3. Neste espaço intersticial, as células inflamatórias presentes exibem variáveis graus de apoptose, com condensação irregular da cromatina e fragmentação de porções do citoplasma, ao lado de vários detritos celulares. 8.000 X.
4. Neste espaço intersticial, as células inflamatórias presentes exibem variáveis graus de apoptose, com condensação irregular da cromatina e fragmentação de porções do citoplasma, ao lado de vários detritos celulares. 8.000 X.

Não resta dúvida de que a forma crônica nervosa da doença de Chagas deve ser reestudada. Hoff et al.¹¹⁵ mostraram que a presença de *T. cruzi* pode ser detectada no líquido cefalorraquidiano na maioria dos pacientes com a forma aguda da doença de Chagas, mesmo na ausência de sinais clínicos de meningoencefalite. A invasão do sistema nervoso pelo *T. cruzi* pode ser, portanto, muito freqüente e silenciosa. Resta saber mais e melhor sobre as suas seqüelas, se de fato existem.

2.4. Doença de Chagas Congênita

Os resultados dos últimos 10 anos de campanha para a erradicação do *Triatoma infestans* das moradias nas áreas endêmicas têm mostrado que os exames sorológicos em crianças se negataram em sua quase totalidade.²⁰⁰ Indiretamente, esse dado indica que a transmissão congênita do *T. cruzi* deve ser de fato muito rara. Até 1973, havia 89 casos publicados, sendo 31 no Brasil, 38 no Chile, 14 na Argentina e 6 na Venezuela.²⁰¹

A doença de Chagas congênita tem as mesmas características da forma aguda adquirida, embora cursando com maior gravidade. Chamam a atenção a intensidade do comprometimento digestivo, a presença de pneumonite e a presença de amastigotas acumulados no interior de células gigantes, de núcleo único e hipercromático.²⁰² Na revisão de Bittencourt,²⁰¹ vê-se que, dos 66 pacientes que tiveram seguimento adequado, 5 faleceram ainda no primeiro dia de vida, 23 antes de completarem 4 meses de idade e 9 vieram a falecer entre 4 e 24 meses. De 27 que sobreviveram, 20 permaneceram infectados e assintomáticos. A mãe, usualmente, apresenta-se na fase latente ou assintomática da infecção chagásica, mas, como a condição fundamental para a transmissão congênita é a existência de parasitemia, aquelas que estão na fase aguda terão maiores chances de contaminar os fetos. O aborto, a prematuridade e recém-nascidos com pesos aquém do normal são as principais seqüências obstétricas. A placenta mostra alterações já ao exame macroscópico. Apresenta-se volumosa, pálida, edemaciada e pode ser confundida, por isso, com casos de sífilis ou eritroblastose fetal. A palidez não se deve às lesões vasculares e isquemia, mas sim ao edema, que, obviamente, ainda pode se acentuar em casos de fetos mortos. As alterações microscópicas geralmente são disseminadas, com a presença freqüente dos parasitos, mas podem ser escassas e necessitar de estudo de múltiplas secções para que a verdadeira natureza do processo seja reconhecida. Os parasitos vindos do organismo materno provavelmente encontram no epitélio trofoblástico uma primeira barreira. Ocorrem freqüentemente vilite e perivilite, e a inflamação da placa coriônica pode estar presente em metade dos casos.²⁰² Os parasitos são encontrados no interior de macrófagos (células de Hofbauer). Quando o interior da vilosidade é atingido, a transmissão pode ser admitida com segurança,²⁰³ mas pode não ocorrer mesmo na presença de intenso parasitismo placentário.²⁰⁴

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagas C. Processo patogênicos da tripanosomiase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 8:5-37, 1916.
2. Zeledón R, Dias JCP, Brilla-Salazar A, Rezendo JM, Vargas LG, Urbina A. Does a spontaneous cure for Chagas' disease exist? *Rev Soc Bras Med Trop*, 21:15-20, 1988.
3. Souza MM, Andrade SG, Barbosa Jr AA, Santos RTM, Alves VA, Andrade ZA. *Trypanosoma cruzi* and autonomic nervous system pathology in experimental Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 91:217-224, 1996.
4. Silva JC, Pirmez C, Morgado MG, Galvão-Castro B. Immunopathological aspects of experimental *Trypanosoma cruzi* infection: correlation of immune complexes and other serological features with muscle lesions during the infection. *Parasite Immunol*, 7:457-66, 1985.
5. Higuchi ML, Gutierrez PS, Aiello VD, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, Bellotti G, Pilleggi F. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. *Virchows Arch A*, 423:157-160, 1993.
6. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes R, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*, 48:348-357, 1993.
7. Köberle F. Patogenia da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med*, 3:155-180, 1957.
8. Barbosa Jr AA, Andrade ZA. Identificação do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extracardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica. *Rev Soc Bras Med Trop*, 17:123-126, 1984.
9. Blair DM, Davies F. Observations on the conducting system of the heart. *J Anat*, 69:303-323, 1935.
10. Davies MJ. *Pathology of conducting tissue of the heart*. Butterworths, London, 1971.
11. Hudson REB. Cardiovascular Pathology. Chapter 2: The conducting system. *E Arnold Publ Ltd Londres*, 1:53-145, 1965.
12. Bojsen-Møller F, Tranumjensen J. Rabbit heart nodal tissue, sinoatrial ring bundle and atrioventricular connections identified as a neuromuscular system. *J Anat*, 112:367-382, 1972.
13. James TN, Sherf L. Ultrastructure of the human atrioventricular node. *Circulation*, 37:1049-1070, 1968.
14. Kawamura K, James TN. Comparative ultrastructure of cellular junction in working myocardium and the conduction system under normal and pathological conditions. *J Mol Cell Cardiol*, 3:31-60, 1971.
15. Legato MJ. Ultrastructure of the atrial, ventricular and Purkinje cell, with special reference to the genesis of arrhythmias. *Circulation*, 47:178-189, 1973.
16. Emmart EW, Helander E. Distribution of muscle protein to the fibers of the conduction system of the beef heart. *Arch Path*, 70:730-739, 1960.
17. Helander E. Studies of the chemical components of the conducting system of the heart. 11. The water soluble protein. *Cardiologia*, 47:146-157, 1965.
18. Gelander E. Studies on the chemical components of the conducting system of the heart IV. Contractility of the atrioventricular conducting system. *Cardiologia*, 49:362-367, 1966.
19. Anderson RH. The disposition, morphology and innervation of cardiac specialized tissue in the guinea-pig. *J Anat*, 111:453-468, 1972.
20. Carbonel LM. El sistema de conducción cardíaco desde el punto de vista histológico y histoquímico. *Rev Latino Amer Anat Pat*, 2:109-116, 1958.
21. James TN, Spence CA. Distribution of cholinesterase within the sinus node and A-V node of the human heart. *Anat Rec*, 155:151-162, 1966.
22. Titus JT. Anatomy of the conduction system. *Circulation*, 47:170-177, 1973.
23. Truex RC, Schwartz MJ. Venous system of the myocardium with special reference to the conduction system. *Circulation*, 4:881-889, 1951.
24. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick E, Scheinman MM, Rosenqvist M. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol*, 24:225-32, 1994.
25. Seah S. Delayed hypersensitivity in *Trypanosoma cruzi* infection. *Nature*, 225:1256-1257, 1970.

26. Szabo S, Lapohos E, Lukács E, Kapusi A, Reichel C. Immunological properties of the heart conduction system. *Z Immunitätsforsch*, 130:252-262, 1966.
27. McGuire MA, Robotin M, Yip AS, Bourke JP, Johnson DC, Dewsnap BI, Grant P, Uther JB, Ross DL. Electrophysiologic and histologic effects of dissection of the connections between the atrium and posterior part of the atrioventricular node. *J Am Coll Cardiol*, 23:693-701, 1994.
28. Thamer JC. Fine structure of the atrioventricular node as viewed in serial sections. *Amer J Anat*, 136:43-66, 1973.
29. Andrade ZA, Andrade SG. A patologia da doença de Chagas (Forma crônica cardíaca). *Bol Fund Gonçalo Moniz*, 6:1-53, 1955.
30. Jorg ME. Anatomía patológica de pancarditis en la Tripanosomiasis cruzi. (Sinópsis del estudio histopatológico de doce casos mortales) *Rev Confed Med Panamer*, 3:465-472, 1956.
31. Torres CM, Duarte E. Lesões do feixe de His-Tawara na cardiopatia chagásica aguda e crônica. *Reun Panamer Enf Chagas*, 1:23-25, 1950.
32. Lev M, Unger, PN, Lesser ME, Pick A. Pathology of the conduction system in acquired heart disease. Complete right bundle branch block. *Am Heart J*, 61:593-614, 1961.
33. Andrade ZA. Patologia do sistema excitocondutor do coração na miocardiopatia chagásica. *Tese Professor Titular*. Fac Med UFBA, Salvador, BA, 1973.
34. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*, 93:316-324, 1978.
35. Andrade ZA, Mizziara HL. Alterações do sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco na fase aguda da doença de Chagas humana. *Arq Bras Cardiol*, 40:233-237, 1983.
36. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Lima JAC. Doença de Chagas experimental no cão. Relação morfológica e eletrocardiográfica na fase aguda da infecção. *Arq Bras Cardiol*, 35:485-490, 1980.
37. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14:1035-1060, 1956.
38. Anselmi A, Gurdziel O, Suarez JA, Anselmi G. Disturbances in the AV conduction system in Chagas' myocarditis in the dog. *Cir Res*, 20:56-64, 1967.
39. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M. Damage and healing in the conducting tissue of the heart: An experimental study in dogs infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Path* 143:93-101, 1984.
40. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*, 50:492-527, 1955.
41. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. *Los Hemibloqueos*. Paidós, Buenos Aires, 1968.
42. Sherf L, James TN. A new electrocardiographic concept: Synchronized sinoventricular conduction. *Dis Chest*, 55:127-140, 1969.
43. Chiba T. Electron microscopic and histochemical studies on the synaptic vesicles in mouse vas deferens and atrium after 5-hydroxydopamine administration. *Anat Rec*, 176:35-43, 1973.
44. Machado CRS, Machado ABM, Chiari CA. Recovery from heart norepinephrine depletion in experimental Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 27:20-24, 1978.
45. Amorim DS, Manço JC, Gallo JR. Estudo funcional da circulação na cardiopatia chagásica crônica, 3.ª parte. *Arq Bras Cardiol*, 24:53-75, 1971.
46. Suarez JA. Los gânglios neurovegetativos intracardíacos en la miocardiitis chagásica (Estudio histopatológico humano y experimental). *Tese*. Caracas, Venezuela, 1967.
47. Suarez JA. Coronariografia post mortem en miocardiopatia chagásica. *Gac Med Caracas*, 75:57-91, 1967.
48. Suarez JA, Puigbó JJ, Navarhode JR, Valerio JÁ, Gil Yopez C. Estudio anátomo-patológico de 210 casos de miocardiopatias en Venezuela. *Acta Med Venezol*, 15:320-330, 1968.
49. Anselmi A, Pieretti O. Contribución al estudio del electrocardiograma en las miocardiitis chagásicas. *Rev Policlín Caracas*, 23:193-211, 1955.
50. Pieretti OH, Morales GR, Torrealba JF. La parasistolia ventricular como causa de arritmia en la cardiopatia chagásica. Analisis del acoplamiento de los complexos ectopicos. *Arq Bras Cardiol*, 21:181-188, 1968.
51. Oria JS, Ramos J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaesôfago (cardiospasma). *Arq Bras Cardiol*, 2:311-326, 1949.
52. Köberle F, Nador E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. *Rev Paul Med*, 47:643-661, 1955.
53. Andrade ZA, Câmara EJN, Sadigursky M, Andrade SG. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 50:153-158, 1988.
54. Oliveira JSM. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 110:1092-1098, 1985.
55. Lopes ER. Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos. *Tese*. Fac Med Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 1965.
56. Lopes ER. Estudo comparativo dos gânglios subepicárdicos nas cardiopatias chagásica crônica, reumática e hipertensiva. *Tese*. Fac Med Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 1969.
57. Amorim DS, Olsen ECJ. Assesment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. *Brit Heart J* 47:11-18, 1982.
58. Andrade SG, Andrade ZA. Doença de Chagas e alterações neuronais do plexo de Auerbach (Estudo experimental em camundongos). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 8:219-224, 1966.
59. Van Voorhis WC, Schlekewy L, Trong H. Molecular mimicry by *Trypanosoma cruzi*: the F-160 epitope that mimics mammalian nerve can be mapped to a 12-amino acid peptide. *Proc Nat Acad Sci (USA)*, 88:5593-5597, 1991.
60. Lopes ER, Tafuri WL, Chapadeiro E. Estudo morfológico e quantitativo dos núcleos dorsal do vago e hipoglosso em chagásicos crônicos, com e sem megaesôfago. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 11:123-129, 1969.
61. Alencar A. Atrofia cortical na cardiopatia chagásica crônica. *O Hospital (Rio de Janeiro)*, 66:808-815, 1964.
62. Köberle F. Patogenia do megaesôfago brasileiro e europeu. *Rev Goiana Med*, 9:79-116, 1963.
63. Blandón R, Guevara JF, Johnson CM. Transito esofágico en pacientes com enfermedad de Chagas en Panamá. *Arq Gastroenterol*, 6:189-196, 1969.
64. Guevara JF, Blandón R, Johnson M, Sousa O, Leandro I. Aspectos clínicos, anátomo patológicos y terapeuticos de la enfermedad de Chagas en Panamá. *Arq Bras Cardiol*, 30 (supl 2):140, 1977.
65. Anselmi A, Pifano F, Suarez JA, Guerdziel O. Myocardiopathy in Chagas' disease. Comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas' myocarditis. *Am Heart J*, 72:469-481, 1966.
66. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M. Enhancement of chronic *Trypanosoma cruzi* myocarditis in dogs treated with low doses of cyclophosphamide. *Am J Path*, 127:467-473, 1987.
67. Gazzinell RT, Morato MJ, Nunes RM, Cañado JR, Brenner Z, Gazzinelli GJ. Idiotypic stimulation of T lymphocytes from *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *J Immunol*, 140:3167-3172, 1988.
68. Sadigursky M, Acosta AM, Santos Buch CA. Muscle sarcoplasmic reticulum antigen shared by a *Trypanosoma cruzi* clone. *Am J Trop Med Hyg*, 31:934-941, 1982.
69. Santos-Buch CA, Acosta AM. Pathology of Chagas' disease. Em: Tizard I (ed). *Immunology and Pathogenesis of Trypanosomiasis*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, pp 145-183, 1985.
70. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, Messias I, Stolf N, Bellotti G, Patarroyo ME, Pilleggi F, Kalil J. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 92:3541-3545, 1995.
71. Tarleton RL. Pathology of American Trypanosomiasis. Em: Warren KS. *Immunology and molecular biology of parasitic*

- diseases, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, pp 64-85, 1993.
72. Reed SG. In vivo administration of recombinant INF-gamma induces macrophage activation and prevents acute disease, immune suppression, and death in experimental *Trypanosoma cruzi* infections. *J Immunol* 145:1564-1570, 1990.
 73. Tarleton RL. *Trypanosoma cruzi*-induced suppression of Il-2 production. II Evidence for a role for suppressor cells. *J Immunol*, 140:2769-2773, 1988.
 74. Brener Z, Kretzli AU. Immunology of Chagas' disease. Em: DJ Wyler. *Modern Parasite Biology. Clinical, Immunological and Molecular Aspects*. New York: WH Freeman & Co, Cap. 13, pp 247-261, 1990.
 75. Morgan J, Dias JC, Gontijo ED, Oliveira LB, Oliveira RC, Colley DG, Powell MR. Anti-*Trypanosoma cruzi* antibody isotype profiles in patients with different clinical manifestations of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 55:355-359, 1996.
 76. Kierszenbaum F. Autoimmunity in Chagas' Disease. *J Parasitol*, 72:201-11, 1986.
 77. Santos RR, Hudson L. *Trypanosoma cruzi*: binding of parasite antigen to mammalian cells. *Parasite Immunol*, 2:1-10, 1980.
 78. Ouassiss A, Cornette J, Velge P, Capron A. Identification of anti-acetylcholinesterase and anti-idiotypic antibodies in human and experimental Chagas' disease: pathological implications. *Eur J Immunol*, 18:1889-1894, 1988.
 79. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *Am J Pathol*, 144:1403-1411, 1994.
 80. Solomon MA, Correa R, Hoffman WD, Cunnion RE, Cobb JP, Danner RL, Ferrans V, Nathanson C. Ultrastructural histologic changes associated with myocardial depression in a canine model of septic shock. *Clin Res*, 39:321A, 1991.
 81. Ridolfi RL, Hutchins GH, Bell WR. The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura: a clinicopathologic study of 17 autopsied patients. *Ann Intern Med*, 91:357-363, 1979.
 82. Jorgensen L, Rowsell HC, Hovig T, Glynn MF, Mustard JF. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and myocardial infarction in Swine. *Lab Invest*, 17:616-644, 1967.
 83. Andrade SA, Andrade ZA, Sadigursky M. Combined treatment with a nitrofurantoin and corticoid in experimental Chagas' disease in the dog. *Am J Trop Med Hyg*, 29:766-773, 1980.
 84. Andrade ALSS, Zicker F, Oliveira RM, Silva AS, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, Andrade SS, Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *The Lancet*, 348:1407-1413, 1996.
 85. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Bianco RPP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med*, 88:693-694, 1990.
 86. Rocha A, Meneses ACO, Silva AM, Ferreira MS, Nishioka AS, Burgarelli MKN, Almeida E, Turcato Jr G, Metze K, Lopes ER. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, 50:261-268, 1994.
 87. Bocchi EA, Bellotti G, Ulip D, Kalil J, Higuchi ML, Fiorelli A, Stolf N, Jatene A, Pileggi F. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc*, 25:1329-1330, 1993.
 88. Mazza S, Freire RS. Lipochagomas genianos por contigüidad i metastáticos — Lipochagomas genianos hematogénos. Su importancia diagnóstica en formas agudas de enfermedad de Chagas sin otras manifestaciones aparentes en lactantes. *Publ MEPR*, 46:39-57, 1940.
 89. DosReis GA. Cell-mediated immunity in experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitology Today*, 13:325-342, 1997.
 90. Kumar S, Tarleton RL. The relative contribution of antibody production and CD8+T cell function to immune control of *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunol*, 20:207-216, 1998.
 91. Tibbetts RS, McCormick TS, Rowland EC, Miller-SD, Engman DM. Cardiac antigen-specific autoantibody production is associated with cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi*-infected mice. *J Immunol*, 152:1493-9, 1994.
 92. Umekita LF, Mota I. In vitro lysis of sensitized *Trypanosoma cruzi* by platelet: role of C3b receptors. *Parasite Immunol*, 11:561-566, 1989.
 93. Silva JS, Vespa GNR, Cardoso MAG, Aliberti JCS, Cunha FO. Tumor necrosis factor alpha mediate resistance to *Trypanosoma cruzi* infection in mice by inducing nitric oxide production in infected gamma interferon-activated macrophages. *Infect Immunol*, 63:4862-4867, 1995.
 94. Abrahamssohn IA, Coffman RL. *Trypanosoma cruzi*: Il-10, TNF, INF- γ , and Il-12 regulate innate and acquired immunity to infection. *Exper Parasitol*, 84:231-244, 1996.
 95. Cardillo F, Voltarelli JC, Reed SG, Silva JS. Regulation of *Trypanosoma cruzi* infection in mice by gamma interferon and interleukin 10: role of NK cells. *Infect Immunol*, 64:128-134, 1996.
 96. Hunter CA, Slifer T, Araujo F. Interleukin-12 mediated resistance to *Trypanosoma cruzi* is dependent on tumor necrosis factor alpha and gamma interferon. *Infect Immunol*, 64:2381-2386, 1996.
 97. Smudio M, James SM, Cabral M, Martinez J, Arias AR, James MA. Cytokine responses in *Trypanosoma cruzi* — infected children in Paraguay. *Am J Trop Med Hyg*, 58:119-121, 1998.
 98. Andrade ZA, Silva HRR. Parasitism of adipocytes by *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 90:521-522, 1995.
 99. Chagas C. Tripanosomiase americana (forma aguda da moléstia). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 8:37-59, 1916.
 100. Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Moléstia de Chagas". *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 3:276-293, 1911.
 101. Crowell BC. The acute form of American trypanosomiasis. Notes on its pathology, with autopsy report and observations on tripanosomiasis cruzi in animals. *Am J Trop Med*, 3:425-452, 1923.
 102. Teixeira ARL, Roters FA, Mott KE. Acute Chagas' disease. *Gaz Méd Bahia*, 70:176-186, 1970.
 103. Lopes ER, Tafuri WL, Bogliolo L, Almeida HO, Chapadeiro E. Miocardite chagásica aguda humana (ganglionite subepicárdica; agressão a fibra cardíaca por linfócitos; relação entre amastigotas e a fibra muscular). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 19:301-309, 1977.
 104. Andrade SG, Macedo V. Tratamento combinado da doença de Chagas com Bayer 2502 e corticóide (estudo experimental e clínico). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 15:421-430, 1973.
 105. Becker PFL. Moléstia de Chagas aguda acidental (por transfusão de sangue de doador chagásico). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 17:187-198, 1975.
 106. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro dos Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* myocardial pathology in Balb/c mice: the potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol*, 114:209-216, 1984.
 107. Tanowitz HB, Kirckhoff LV, Simon D, Morris SA, Weiss LM, Wittner M. Chagas' Disease. *Clin Microbiol Rev*, 5:400-419, 1992.
 108. Deguchi H, Kitaura Y, Hayashi T, Kotata M, Kawamura K. Cell-mediated immune cardiocyte injury in viral myocarditis of mice and patients. *Japn Cir J*, 53:61-77, 1989.
 109. Cotran RS, Pober JS, Giambrone Jr MA, Springer TA, Wiebke EA, Gaspari AA, Rosenberg SA, Lotze MT. Endothelial activation during interleukin 2 immunotherapy. A possible mechanism for the vascular leaky syndrome. *J Immunol*, 139:1883-1888, 1987.
 110. Zhang J, Yu ZX, Hilbert ST, Yamaguchi M, Chadwick DP, Herman EH, Ferrans VJ. Carditoxicity of human recombinant interleukin-2 in rats: a morphological study. *Circulation*, 87:13-40, 1993.
 111. Queiroz AC. Estudo do plexo de Auerbach em um caso agudo da Doença de Chagas. *Gaz Méd Bahia*, 67:110-116, 1967.
 112. Chagas C. Tripanosomiase americana (Forma aguda da moléstia). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 8:37-59, 1916.
 113. Villela E. Elementos do sistema nervoso central parasitados pelo *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 26:77-79, 1932.

114. Cardoso RAA. Lesões do sistema nervoso central em 4 casos infantis agudos de doença de Chagas. *Bol Inst Puer Univ Brasil*, 17:101-110, 1960.
115. Hoff R, Teixeira RS, Carvalho JS, Mott KE. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during acute Chagas' disease. *New Engl J Med*, 298:604-606, 1978.
116. Amato Neto, V. Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas. *Tese*. São Paulo, 1958.
117. Romaña C. Contribuição ao conhecimento da patogenia da tripanosomíase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 39:253-264, 1943.
118. Mazza S. Esquizotripanídes. Manifestaciones eruptivas agudas en la enfermedad de Chagas. *Publ MEPR*, 51:3-74, 1941.
119. Mazza S, Jorg ME. Reproduccion experimental de nódulos de histiocitose del granuloma Chagásico mediante el fenómeno de Schwartzman. *Publ MEPR*, 47:3-22, 1940.
120. Mazza S, Miyara S. Esquizotripanídes (Illa Nota). Esquizotripanídes eritematosos poliformas. *Publ MEPR*, 53:3-22, 1941.
121. Köberle F. Cardiopatía chagásica. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 53:311-346, 1958.
122. Higuchi ML. Endomyocardial biopsy in Chagas' heart disease: pathogenetic contributions. *Rev Paulista Med*, 113:821-825, 1995.
123. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop*, 9:269-282, 1975.
124. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA. Anatomia patológica do coração em chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 76:189-197, 1981.
125. Relatório Oficial da 1.^a Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Araxá, MG, 13-15 de dezembro de 1984. *Rev Soc Bras Med Trop*, 18:46, 1985.
126. Andrade ZA, Lopes ER, Prata SP. Alterações do sistema de condução do coração em chagásicos acometidos de morte repentina. *Arq Bras Cardiol*, 48:5-9, 1987.
127. Palacios-Pru E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R. Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg*, 41:29-40, 1989.
128. Pereira Barreto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Belloti G, Pilegi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J*, 111:307-312, 1986.
129. Guerra HAC, Palacios-Pru E, Scorza CD, Molina C, Iglezsis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am Heart J*, 113:716-724, 1987.
130. Storino RA, Milei J. La biopsia endomiocárdica en la miocardiopatía chagásica. *Rev Federacion Arg Cardiol*, 22:43-53, 1993.
131. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop*, 9:269-282, 1975.
132. Tarleton RL. Pathology of American trypanosomiasis, Chapter 4. Em: Warren KS (ed). *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Diseases*, 3rd ed. Boston: Blackwell Sc Publ, 1993.
133. Andrade ZA. Pathogenesis of Chagas' disease. *Res in Immunol*, 142:126-129, 1991.
134. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J*, 124:1052-1057, 1992.
135. Tanowitz HB, Kirchhoff LV, Simon D, Morris AS, Weiss LM, Wittner M. Chagas' disease. *Clin Microbiol Rev*, 5:400-419, 1992.
136. Andrade SG, Andrade ZA. Patologia da doença de Chagas experimental de longa duração. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 10:180-187, 1968.
137. Andrade SG, Grimaud JA. Chronic murine myocarditis due to *Trypanosoma cruzi* — An ultrastructural study and immunochemical characterization of cardiac interstitial matrix. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 81:29-41, 1988.
138. Scalabrini A, Cardoso A, Andrade SG, Andrade ZA. Correlação clínico-patológica na forma indeterminada da doença de Chagas experimental do cão. *Arq Bras Cardiol*, 67:385-388, 1996.
139. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Wenthold Jr RJ, Hilbert SL, Ferrans VJ. The indeterminate phase of Chagas' disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. *Am J Trop Med Hyg*, 57:328-336, 1997.
140. Lopes ER, Chapadeiro E, Tafuri WL, Almeida AO, Abraão D. Peso do coração e tipo de morte no chagásico crônico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 12:293-297, 1970.
141. Oliveira JSM. Cardiopatía "chagásica" experimental. *Tese*. Fac Med Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP, 1968.
142. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Jr L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abbate A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*, 15:780-84, 1992.
143. Amorim DS, Marin-Neto JA. Alterações funcionais do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 4:106-117, 1994.
144. Marin-Neto JA, Andrade ZA. Por que é usualmente predominante a insuficiência cardíaca direita na doença de Chagas? *Arq Bras Cardiol*, 57:181-183, 1991.
145. Santos RR, Rossi M, Laus JL, Silva JS, Savino W, Mengel J. Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn heartys grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Exp Med*, 175:29-39, 1992.
146. Tostes Jr S, Lopes ER, Pereira FEL, Chapadeiro E. Miocardite chagásica crônica humana: estudo quantitativo dos linfócitos CD4+ e dos CD8+ no exsudato inflamatório. *Rev Soc Bras Med Trop*, 27:127-134, 1994.
147. Reis DA, Jones EM, Tostes JR S, Lopes ER, Gazzinelli G, Colley DG, McCurley TL. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor- α + cells and dominance of granzyme A+, CD8+ lymphocytes. *Am J Trop Med Hyg*, 48:637-644, 1993.
148. Ju-H, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol*, 12:1259-67, 1996.
149. Andrade SG, Grimaud JA, Guerret SS. Sequential changes of the connective tissue matrix components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg*, 40:252-260, 1989.
150. Andrade SG, Guerret SS, Pimentel A, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 86:187-200, 1991.
151. Ferrans VJ, Milei J, Tomita Y, Storino RA. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol*, 61:1137-1140, 1988.
152. Storino R, Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Doyma-Argentina SA, 1994.
153. Mady C, Barretto ACP, Stolf N, Lopes EAL, Dauar D, Waingarten M, Martinelli Filho M, Macruz R, Pileggi F. Biópsia endomiocárdica na forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 36:387-390, 1981.
154. Andrade ZA, Ramalho LMP. Miocardite chagásica. (Estudo morfológico de 38 casos comprovados pelo encontro de parasitos nas secções histológicas.) *Gaz Méd Bahia*, 66:55-67, 1966.
155. Andrade ZA, Andrade SG. Forma subaguda da miocardite chagásica. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 5:273-280, 1963.
156. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Câmara EJM. Pathology of complete atrioventricular block in chronic Chagas' myocarditis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 21:7-13, 1988.
157. Andrade ZA, Câmara EJM, Sadigursky M et al. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 50:153-158, 1988.
158. Pimenta J, Miranda M, Silva LA. Abnormal atrioventricular nodal response patterns in patients with long-term Chagas' disease. *Chest*, 78:310-315, 1980.

159. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 4:596-608, 1993.
160. Porto C. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 17:313-346, 1964.
161. Roters FA. Cardiomegalia idiopática. Estudo anátomo-patológico de 21 casos com referência especial ao sistema excito-condutor do coração. *Tese Mestrado em Patologia Humana*. Fac. Med. UFBA. Salvador, BA, 1975.
162. Andrade ZA, Sadigursky M. Tromboembolismo em chagásicos sem insuficiência cardíaca. *Gaz Med Bahia*, 71:59-64, 1971.
163. Andrade ZA. Lesão apical do coração na miocardite crônica chagásica. *O Hospital (Rio de Janeiro)*, 50:803-812, 1956.
164. Higginson J, Isaacson C, Simson I. The pathology of cryptogenic heart disease. *Arch Pathol*, 70:497-507, 1960.
165. Guimarães AC, Andrade ZA. Miocardiopatia de etiologia obscura. (Relato anátomo-clínico de 5 casos.) *O Hospital (Rio de Janeiro)*, 62:1023-1036, 1962.
166. Andrade ZA. Miocardiopatia idiopática congestiva. *Rev Bras Med*, 42:348-351, 1985.
167. Robert WC, Ferrans VJ. Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. Idiopathic dilated and hipertrophic types, infiltrative types and endomyocardial disease, with and without eosinophilia. *Hum Pathol*, 6:287-342, 1975.
168. Raso P. Contribuição ao estudo da lesão vorticilar (especialmente do vortex esquerdo) na cardite Chagásica. *Tese*. Fac Med UFMG, Belo Horizonte, MG, 1964.
169. Veloso C, Salgado JA, Elian AA. Estudo da lesão da ponta em relação ao padrão de zona eletricamente inativável na cardiopatia chagásica crônica. Correlação anátomo-eletrocardiográfica. *Arq Bras Cardiol*, 17:505-518, 1964.
170. Andrade ZA, Andrade SG. A patogenia da miocardite crônica chagásica. (A importância das lesões isquêmicas.) *Arq Bras Med*, 45:279-288, 1955.
171. Oliveira JSM, Santos JCM, Mucillo AL. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J*, 109:304-308, 1985.
172. Torres CM. Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 58:161-182, 1960.
173. Wittner M, Christ GJ, Huang H, Weiss LM, Hatcher VB, Morris SA, Orr GA, Berman JW, Zeballos GA, Douglas SA. *Trypanosoma cruzi* induces endothelin release from endothelial cells. *J Infect Dis*, 17:493-497, 1995.
174. Libby, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherosclerosis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest*, 64:5-15, 1991.
175. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev*, 70:427-451, 1990.
176. Andrade ZA, Galvão-Castro B. As lesões vasculares na miocardite crônica chagásica. *Gaz Méd Bahia*, 70:105-112, 1970.
177. Rocha H, Andrade ZA. Fenômenos tromboembólicos pulmonares em pacientes portadores de miocardite crônica chagásica. *Arq Bras Med*, 45:355-364, 1955.
178. Hurst AF, Rake GW. Achalasia of the cardia (so called cardiospasm). *Quart J Med*, 23:491-508, 1930.
179. Amorim M, Correia Netto A. Histopatologia e patogênese do megaesôfago e megarreto. *An Fac Med Univ São Paulo*, 8:101-127, 1932.
180. Correia Netto A, Etzel E. Le méga-oesophage et le mégacolon devant la théorie de l'achalasia. Étude clinique et anatomopatologique. *Rev Sud Amer Méd Chir*, 7:395-421, 1934.
181. Köberle F. Hiperplasia muscular no megaesôfago chagásico. *Rev Goiana Med*, 6:147-153, 1960.
182. Pereira PF, Gonçalves RP. Megaesôfago: hipertrofia ou hiperplasia? *Rev Goiana Med*, 4:17-28, 1958.
183. Wychulis AR, Woolam GL, Andersen HA. Achalasia and carcinoma of the esophagus. *JAMA*, 215:1638-1641, 1971.
184. Rezende JM, Rosa H, Vaz MJM. Endoscopia no megaesôfago: estudo prospectivo de 600 casos. *Arq Gastroenterol*, 22:53-62, 1985.
185. Kiss DR. Contribuição para o estudo da ultra-estrutura da célula muscular lisa no megacolon adquirido. *Tese*. Fac de Med da USP, São Paulo, p 75, 1970.
186. Tafuri WL, Almeida Maria T, Lopes ER. Alterações das células musculares e dos componentes do interstício no megaesôfago da tripanosomiasis cruzi humana. Estudo ao microscópio eletrônico. *Rev Assoc Med Minas Gerais*, 21:1-21, 1973.
187. Tafuri WL, Almeida Maria T. Sobre o comportamento do componente vesicular neurosecretor no megaesôfago da tripanosomiasis cruzi humana. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 12:298-309, 1970.
188. Tafuri WL, Almeida Maria T, Lopes ER. Lesões do plexo mioentérico do esôfago, do jejuno e do colo chagásico crônicos. Estudo ao microscópio eletrônico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 13:76-91, 1971.
189. Hial V, Diniz CR, Pitella JEH, Tafuri WL. Quantitative study of P. substance in the megaesophagus and megacolon of human *Trypanosoma cruzi* infections. *J Trop Med Hyg*, 76:175-179, 1973.
190. Adad SJ. Contribuição ao estudo da anatomia patológica e patogênese do megacolon chagásico. *Tese Doutorado em Patologia Humana*. Fac Med Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 1996.
191. Chapadeiro E, Lopes ER, Mesquita PM, Pereira FEL. Incidência de "megs" associados à cardiopatia chagásica. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 6:287-291, 1964.
192. Andrade ZA, Andrade SG. O coração nos megas do aparelho digestivo. *O Hospital (Rio de Janeiro)*, 71:719-726, 1967.
193. Köberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas disease. Bockus Alimni Internat. *Soc Gastroenterology (Proceedings)*, 2:92-110, 1962.
194. Barbosa AJA, Pitella JEH, Tafuri WL. Incidência de cardiopatia chagásica em 15.000 necrópsias consecutivas e sua associação com os "megs". *Rev Soc Bras Med Trop*, 4:219-223, 1970.
195. Macedo VO. Influência da exposição à reinfeção na evolução da doença de Chagas. *Tese*. Fac Med da UFRJ, Rio de Janeiro, 1973.
196. Jorg ME, Orlando AS. Encefalopatia en la tripanosomiasis cruzi crônica. Estudio de dos casos. Convalidacion del neurosíndrome mínimo. *Prensa Med Argentina*, 54:1665-1681, 1967.
197. Jorg ME, Bustamente AG, Peltier, YA, Freire RS, Figueredo RC, Oliva R, Orlando AS. Disfunción cerebral mínima como como sequela da meningoencefalitis aguda por *Trypanosoma cruzi*. *Prensa Med Arg*, 59:1658-1669, 1958.
198. Vieira CB. A forma nervosa crônica da doença de Chagas vista pelo clínico geral. *Rev Goiana Med*, 12:31-48, 1966.
199. Queiroz AC. Tumor-like lesions of the brain caused by *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg*, 22:473-476, 1973.
200. Dias JCP, Silveira AC. Situação atual da doença de Chagas no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 29, (supl II):19-21, 1996.
201. Bittencourt AL. Congenital Chagas' disease. *Am J Dis Child*, 130:97-103, 1976.
202. Bittencourt AL, Ashworth TG. *Trypanosomiasis*. Em: *Spezielle pathologische Anatomie*, vol 8, 2nd ed, "Tropical Pathology". Berlin: Springer Verlag, 1995.
203. Bittencourt AL. Placentite chagásica e transmissão congênita da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 5:62-67, 1963.
204. Rassi A, Borges C, Rezende JM, Carneiro O, Salum J, Ribeiro JB, Paula OH. Fase aguda da doença de Chagas. Aspectos clínicos observados em 18 casos. *Rev Goiana Med*, 4:161-189, 1958.

Lista de Autores

ACHILÉA LISBOA BITTENCOURT

Professora de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

ADEMIR ROCHA

Professor Titular, Faculdade de Medicina de Uberlândia, Uberlândia, MG.

ALEJANDRO O. LUQUETTI

Professor Adjunto, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

ÁLVARO VALENTIM LIMA SARABANDA

Médico da Seção de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP.

ANIS RASSI

Professor Emérito, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

ANIS RASSI JUNIOR

Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

ANTONIO CARLOS SILVEIRA

Coordenador de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, DF.

ANTONIO LUIZ PINHO RIBEIRO

Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

CLAUDIA IDA BRODSKYN

Professora Adjunta, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

EDÉCIO CUNHA-NETO

Pesquisador, Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração, USP, São Paulo, SP.

EDIMAR A. BOCCHI

Professor Livre-Docente, Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração, USP, São Paulo, SP.

EDISON REIS LOPES

Professor Titular, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

ELOI S. GARCIA

Pesquisador Titular, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.

GABRIEL A. SCHMUÑIS

Oficina Sanitária Panamericana, Organização Mundial de Saúde, Washington, DC – USA.

GEORGE A. DOS REIS

Professor Titular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

GUSTAVO GABRIEL RASSI

Chefe do Setor de Imunologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

HÉLIO MOREIRA

Professor Titular, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

ITALO A. SHERLOCK

Pesquisador Titular, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Salvador, BA.

J. ROMEU CANÇADO

Professor Emérito, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

JOÃO CARLOS PINTO DIAS

Professor Titular, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

JOFFRE MARCONDES DE REZENDE

Professor Emérito, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

JORGE KALIL

Professor Titular, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

JOSÉ ANTONIO MARIN-NETO

Professor Titular, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP.

JOSÉ FRANCO DA SILVEIRA

Professor Titular, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

MANOEL BARRAL-NETTO

Pesquisador Titular, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Salvador, BA.

MANOEL OTÁVIO DA COSTA ROCHA

Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

MARCELA F. LOPES

Professora Adjunta, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

MARCELO SIMÃO FERREIRA

Professor Titular, Faculdade de Medicina de Uberlândia, Uberlândia, MG.

MARCUS VINICIUS SIMÕES

Professor Assistente, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP.

PATRICIA DE AZAMBUJA

Pesquisadora Titular, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.

SÉRGIO DE ANDRADE NISHIOKA

Professor Assistente, Faculdade de Medicina de Uberlândia, Uberlândia, MG.

SONIA G. ANDRADE

Professora Adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

WANDERLEY DE SOUZA

Professor Titular, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

ZIGMAN BRENER

Pesquisador Titular, Centro de Pesquisas René Rachou (FIOCRUZ), Belo Horizonte, MG.

ZILTON A. ANDRADE

Professor Emérito, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.