

III-9

ESTUDO DA HIPERSENSIBILIDADE TARDIA NA FASE CRÔNICA DA INFECÇÃO EXPERIMENTAL PELO *TRYPANOSOMA CRUZI*: EFEITO DA CICLOFOSFAMIDA EM BAIXAS DOSES NA EXACERBAÇÃO DAS LESÕES

Torriceli S. Thé, Sonia Gumes Andrade

O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, determina no homem e em outros vertebrados uma infecção aguda que cursa com miocardite, evoluindo para o óbito em baixa percentagem de casos ou para uma fase crônica. Nesta, o indivíduo pode permanecer em uma forma assintomática, sem alterações eletrocardiográficas e ou radiológicas do coração ou do trato digestivo a qual representa a forma indeterminada da doença. As lesões cardíacas nestes casos são representadas por focos isolados de infiltração por células inflamatórias e são auto-limitadas. Alguns podem evoluir para uma forma crônica cardíaca progressiva, com ou sem envolvimento do tubo digestivo. Os fatores responsáveis pela transição de uma forma indeterminada para uma forma cardíaca da doença, ainda não estão bem esclarecidos. Células regulatórias, CD4⁺CD25⁺, podem participar na modulação do sistema imune do hospedeiro, impedindo a progressão do processo inflamatório, por um mecanismo de supressão da hipersensibilidade tardia. Estudos em cães na forma indeterminada demonstraram que o uso de ciclofosfamida em baixas doses interfere na rede supressora imunológica, causando exacerbação das lesões cardíacas. Com o objetivo de estudar o mecanismo envolvido na transição entre a forma indeterminada e a forma crônica cardíaca e o papel da ciclofosfamida na modulação da resposta imunológica, dois grupos de camundongos BALB/C foram infectados com a cepa Colombiana do *T. cruzi* e acompanhados até a fase crônica (180 dias). Um grupo foi submetido ao tratamento com ciclofosfamida na dose 20mg/kg, ministrado em 3 dose semanais/mês. Um grupo de animais infectados não tratados foi deixado como controle. Todos foram submetidos ao teste cutâneo, pela injeção intradérmica na pata, de antígeno de *T. cruzi* (3mg/mL). Para estudo evolutivo da hipersensibilidade tardia (24h, 48h, e 72h). Foi feita a medida das patas que receberam antígeno e as que receberam solução salina como controle, comparando os grupos tratados aos não tratados. Coração e músculo esquelético foram submetidos a estudo histopatológico. Também foi feito estudo imunohistoquímico, objetivando caracterizar as populações de células CD4⁺, CD8⁺, do infiltrado inflamatório e CD25⁺ do baço. Nos animais tratados com ciclofosfamida em baixas doses as lesões de miocárdio foram intensificadas, com presença no miocárdio de lesões focais necróticas inflamatórias, as quais eram raras ou ausentes, no grupo somente infectado. A reação da pata destes animais também mostrou maior intensidade na resposta ao teste cutâneo com antígeno parasitário, evidenciada pela medida da espessura da pata e pela análise histopatológica com lesões intradérmicas focais, infiltrativas, perivasculares e intersticiais. A imunomarcagem das subpopulações de células analisadas mostrou o predomínio de linfócitos T CD8 tanto no grupo tratado como no grupo somente infectado. Foi visto que o tratamento com ciclofosfamida em baixas doses aumentou significativamente a quantidade de células T CD8 positivas no coração dos animais. Em relação às células T CD4 não houve aumento significativo destas nos animais submetidos ao tratamento. A imunomarcagem das células T regulatórias (Treg) no baço mostrou um aumento significante no número de células em ativação inicial, que expressam marcadores de superfície CD25 as quais também estão envolvidas na regulação do sistema imune do hospedeiro. Conclui-se com este trabalho que a ciclofosfamida em baixas doses interfere na rede supressora imunológica favorecendo o aumento das lesões inflamatórias e também aumento de reações de hipersensibilidade tardia e que isto se correlacionou com modificações em subpopulações celulares importantes na patogenia de lesões na fase crônica da doença de Chagas. **Palavras-chaves:** *Trypanosoma cruzi*. Doença de Chagas. Forma indeterminada. Ciclofosfamida.