

PONTO DE VISTA PATOGENESE DA MIOCARDITE CHAGÁSICA CRÔNICA: O PAPEL DE FATORES AUTOIMUNES E MICROVASCULARES(1)

Marcos A. ROSSI(2) & José O. MENGEL(3)

RESUMO

A patogênese da miocardite chagásica crônica permanece incompletamente compreendida. Diferentes hipóteses têm sido propostas: (1) lesão direta do tecido pelo *Trypanosoma cruzi*; (2) teoria neurogênica; (3) reações imunológicas anti-miocárdio; e (4) doença microvascular. Apresentamos, no presente trabalho, uma hipótese alternativa. Acreditamos que o desenvolvimento da miocardite está relacionado à necrose celular focal progressiva e acumulativa, associada à fibrose intersticial reparativa e reativa e hipertrofia miocitária circunjacente. Esses processos seriam iniciados e perpetuados por fatores autoimunes e alterações na microcirculação do miocárdio. Esse mecanismo fisiopatogênico teria possíveis implicações em futuras estratégias terapêuticas no tratamento do paciente chagásico crônico visando otimizar o tratamento médico e auspiciosamente melhorar o prognóstico.

UNITERMOS: Miocardite chagásica crônica; Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Cardiopatia chagásica; Miocardite.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada pela transmissão do *Trypanosoma cruzi*, constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública em muitos países da América Latina e em áreas desde o sul dos Estados Unidos da América até a Argentina⁵⁴. A doença é caracterizada por três fases: aguda, latente e crônica^{2,44}. O mais importante envolvimento visceral é o do coração. Na fase aguda, o grau de envolvimento miocárdico varia desde formas leves, assintomáticas ou oligossintomáticas, até formas graves, eventualmente fatais; estas formas graves são infrequentes e constituem apenas 3-10% dos casos. Na fase crônica, nos estágios iniciais, o paciente pode ser assintomático ou apresentar sintomas relacionados a distúrbios de ritmo; nos estágios intermediários, as manifestações clínicas persistem ou se intensificam, e um aumento do coração, de grau leve a moderado, pode ser detectado; nos estágios finais, há acentuado aumento do coração com grave insuficiência cardíaca

congestiva, fenômenos tromboembólicos e arritmias graves. A morte súbita representa um risco constante em qualquer estágio da doença. A fase latente é o período intermediário que separa as fases aguda e crônica, usualmente de longa duração (10-20 anos), pouco se conhecendo sobre suas manifestações clínico-patológicas.

A patologia reflete a importância do envolvimento cardíaco na doença de Chagas¹⁹. Na fase aguda, o coração é globoso e flácido; microscopicamente observam-se focos de necrose miocitolítica e degeneração miocelular com intenso infiltrado inflamatório linfomononuclear associados a fenômenos exsudativos e parasitismo de miofibras. Na fase crônica, a cardiopatia é polimorfa, com graus variáveis de hipertrofia e dilatação, apresentando, ou não, aneurisma apical; microscopicamente observa-se um infiltrado inflamatório linfomononuclear focal ou difuso, focos

(1) Financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

(2) Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Pesquisador 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Proc. 301109/79-6).

(3) Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Marcos A. Rossi, Professor Titular de Patologia, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 14049 - Ribeirão Preto, S.P., Brasil.

de necrose miocitolítica e degeneração de células miocárdicas, fibrose intersticial de grau variável e raras fibras com parasitas intracelulares.

A patogênese da miocardite chagásica crônica, todavia, permanece incompletamente compreendida. Diferentes mecanismos têm sido propostos.

LESÃO DIRETA DO TECIDO PELO Trypanosoma cruzi

As lesões poderiam ser decorrentes da invasão continuada do miocárdio, liberação local de toxinas, ou ambas. Os níveis insignificantes de parasitemia e o achado ocasional de pseudocistos parasitários são argumentos contra a hipótese de que as lesões miocárdicas são diretamente correlacionadas com a presença de parasitas.

TEORIA NEUROGÊNICA

A miocardiopatia crônica da doença de Chagas poderia ser uma cardioneuropatia devido a destruição das células ganglionares parassimpáticas do coração^{19,29}. Estudos histológicos mostram uma redução do número de neurônios cardíacos parassimpáticos proporcional às alterações patológicas do coração^{19,29}. Essas observações têm sido contestadas por investigadores que observaram a inexistência de lesão neuronal no estágio inicial da doença e a não correlação entre contagem neuronal e progressão da doença²¹. Estudos funcionais no homem têm demonstrado que pacientes podem ter alterações no controle autonômico do coração sem manifestações cardiovasculares¹. Do mesmo modo, estudos recentes demonstram que lesão miocárdica e dilatação ventricular discreta precedem anormalidades funcionais parassimpáticas do coração em pacientes chagásicos⁸.

REAÇÕES IMUNOLÓGICAS ANTI-MIOCÁRDIO

A participação de mecanismos autoimunes tem sido postulada como a principal causa da miocardite chagásica crônica^{2,17,31,44}.

O estabelecimento de um modelo experimental que pudesse prover evidência à favor dessa hipótese e que permitisse manipulações imunológicas fidedignas seria de grande importância. Demonstramos em estudo recente que camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* foram capazes de rejeitar corações singeneicos de animais re-

cém-nascidos transplantados na orelha³². A rejeição dos corações singeneicos transplantados ocorria mais rapidamente em comparação com a situação alogeneica. Essas observações estavam em absoluto contraste com órgãos transplantados em recipientes singeneicos normais ou hiperimunizados pelo *T. cruzi*, que persistem durante meses. O estudo histológico do tecido cardíaco transplantado em camundongos chagásicos revelou um intenso e persistente infiltrado inflamatório mononuclear, similar ao padrão obtido em condições alogeneicas, indicando, desse modo, a implicação de mecanismos celulares.

Uma série de experimentos foi feita para determinar o fenótipo das células envolvidas no fenômeno de rejeição de corações singeneicos. A depleção *in vivo* de células T CD4+, mas não de CD8+, aboliu a rejeição, ou seja os transplantes cardíacos sobreviveram em camundongos cronicamente infectados tratados com anticorpo monoclonal anti-CD4³². Além disso, embora dois meses após a interrupção das injeções a população de células CD4+ retornasse aos níveis normais, conforme avaliação pela imunofluorescência indireta, os transplantes não eram rejeitados, persistindo durante 5-6 meses, indicativo do desenvolvimento de tolerância pelos recipientes. Para diferenciar entre tolerância autêntica e adaptação do implante devido à perda da reação inflamatória aguda imediatamente após o transplante, camundongos foram tratados durante 2 semanas com anticorpo monoclonal anti-CD4 e, 2 meses após o término do tratamento, com o compartimento CD4+ reconstituído, foram realizados implantes de corações. Estes não foram rejeitados e mantiveram-se durante 5-6 meses, demonstrando, inequivocamente, o reestabelecimento de um estado de tolerância. Em contraposição, transplantes alogeneicos foram rejeitados em no máximo 22 dias pós-transplante. Anticorpos monoclonais anti-CD4 têm sido usados com sucesso em experimentos semelhantes objetivando a indução de tolerância em alotransplante de ilhotas de Langerhans em camundongos ou transplantes alogeneicos de corações em ratos^{45,46}.

Estudos *in vivo* com linfócitos T CD4+ de camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* demonstraram que, injetadas *in situ*, mediavam a destruição de transplantes singeneicos de corações de camundongos normais³². Por outro lado, células T CD8+ ou células não-T eram inefetivas. Esses resultados, analisados em conjunto, demonstram que a autoreatividade está restrita ao compartimen-

to de células T CD4+, em contraste com a rejeição do transplante alogeneico de pele, atribuída aos linfócitos T CD4+ e CD8+^{7,18}. A observação de que a maioria das células T infiltrando o miocárdio nas fases agudas e crônicas da infecção experimental pelo *T. cruzi* corresponde a linfócitos T CD4+ favorece essa hipótese⁴. Está também de acordo com outros modelos experimentais de doenças autoimunes específicas, nos quais as células T CD4+ desempenham um papel importante na indução de lesões teciduais⁴⁰⁻⁴². Tem sido relatado que os linfócitos T CD4+ modulam a produção de anticorpos, a ativação de macrófagos e a indução de lesão na tripanosomíase cruzi experimental^{15,23,37,38}. Poder-se-ia argumentar que as observações pós-injeção *in situ* de células dependessem de linfócitos T CD4+ ativados previamente *in vivo*, independente da suposta especificidade contra antígenos do miocárdio. A observação de que células T CD4+ extraídas de camundongos 15 dias após a inoculação de *T. cruzi*, ativadas *in vivo*²⁴, não induzem lesão pós-injeção no transplante cardíaco poderia, aparentemente, abalar essa idéia. Todavia, demonstramos com essa metodologia que a presença de linfócitos T CD4+ anti-miocárdio ocorre 25-30 dias após a injeção inicial, mas não antes. Do mesmo modo, o tratamento *in vivo* com anticorpo monoclonal anti-interferon, uma das mais importantes linfocinas liberadas por células T CD4+ ativadas²⁷, não bloqueou a destruição do implante.

Sabe-se que a expressão de CD4 correlaciona-se com a capacidade da célula em reconhecer antígenos ligados a moléculas de classe II^{13,48}. Como não existe demonstração formal que miócitos podem expressar moléculas de classe II na membrana, parece improvável que as células T CD4+ seriam as responsáveis pela atividade efetora citotóxica final. Relatamos, recentemente, que o rutênio vermelho marca intensamente os componentes citoplasmáticos de miócitos nos pontos de contato ou de íntima aproximação de macrófagos, indicando áreas de alteração de membrana plasmática com aumento de permeabilidade³⁷. Essas observações sugerem que a célula mononuclear com aparência de macrófago ativado seria a célula efetora que lesaria os miócitos. Nesse caso, linfócitos T CD4+ reconheceriam os antígenos miocárdicos junto com os antígenos de classe II expressos em macrófagos residentes ou células dendríticas, ativando as células T CD4+, com consequente produção de interleucinas⁴⁷. Teria, pois, início um processo inflamatório que induziria a destruição do tecido miocárdico.

Uma interessante questão suscitada a partir desses dados refere-se a ativação dos linfócitos T CD4+ autoreativos. O mimetismo molecular entre antígenos de miocárdio e de *T. cruzi* poderia ser eventualmente responsável⁵¹. No entanto, camundongos hiperimunizados pelo *T. cruzi* não rejeitam transplantes singeneicos de corações. Além disso, as células CD4+ desses camundongos injetadas *in situ* não destroem os implantes e não proliferam *in vitro* na presença de antígenos do coração³². A infecção aguda com lesões maciças do órgão alvo seria necessária para provocar a ruptura da tolerância específica do tecido. Por exemplo, durante a fase aguda da doença, antígenos de *T. cruzi* decorariam as células miocárdicas e aumentariam a lesão tissular induzida pela resposta imune contra o parasita³⁰. A ativação policlonal de células T e B seria um componente importante durante a fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*, desempenhando, provavelmente, importante papel no desenvolvimento de doença autoimune a *posteriori*²⁴. Até agora, apoiamos a hipótese de que extensa lesão tissular a disfunção autoimune durante a fase aguda, mais do que de reatividade cruzada entre antígenos próprios e de *T. cruzi*, seriam absolutamente necessárias para o aparecimento, na fase crônica, da autoimunidade organo-específica. Camundongos isogênicos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* apresentam linfócitos T CD4+ responsivos à miosina³³. A miosina liberada em decorrência da lesão celular seria processada e apresentada por macrófagos residentes ou células dendríticas às células T CD4+, que modulariam a produção de anticorpos, induzindo ativação de macrófagos e consequente lesão tissular. Além disso, evidências sugerem que as células T desempenhariam um papel na patogênese da fibrose atuando diretamente nos fibroblastos através da elaboração de citocinas ou indiretamente pela amplificação da ativação de macrófagos²⁰.

Esses achados nos permitiram concluir que a autoimunidade é o principal mecanismo implicado na rejeição de tecido cardíaco singeneico transplantado na orelha de camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi*. A similaridade das lesões àquelas observadas no homem sugere que a autoimunidade está envolvida na patogênese da miocardite chagásica humana. Isto poderia implicar estratégias terapêuticas pelo reestabelecimento de tolerância específica crônica com tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD4, mediando energia ou supressão de células T CD4+ responsivas.

Neste contexto, um importante aspecto a ser considerado está relacionado aos fatores que contribuem para a progressão da fase aguda para a fase indeterminada da doença de Chagas e aos fatores implicados na progressão da fase indeterminada para a fase crônica da doença. Tem sido proposto que um dano na rede imunológica supressora poderia ter um papel na patogênese das lesões miocárdicas, tanto na fase aguda quanto na fase crônica^{3,43}.

DOENÇA MICROVASCULAR

Tem sido postulado, recentemente, que anormalidades microvasculares desempenhariam um papel significativo na patogênese da cardiopatia chagásica crônica^{12,26,34-36,50}. A natureza focal da necrose miocitolítica associada à fibrose intersticial e infiltrado inflamatório mononuclear na miocardite chagásica crônica sugere que a microcirculação poderia estar implicada, i.e., o local primário de doença poderia ser a um nível capaz de causar necrose focal de células em grupos discretos. O envolvimento de pequenos vasos foi previamente relatado por uns poucos autores, tanto na doença de Chagas humana quanto na experimental. Arterite necrotizante foi observada em biópsias do cardia em casos de megaesôfago chagásico humano⁶ e no trato digestivo de camundongos infectados experimentalmente pelo *T. cruzi*²⁸. Estudos comparativos no homem entre corações chagásicos e não-chagásicos demonstraram irregularidades e constricções de vasos arteriolas intramiocárdicas e miocitólise extensa no grupo de chagásicos^{52,53}. Propôs-se então que a miocitólise difusa observada na miocardopatia chagásica crônica resultaria de alterações metabólicas das miocélulas em decorrência de alterações circulatórias de baixa intensidade e curta duração⁵³. Estudo histotopográfico, comparando o sistema microcirculatório em corações chagásicos e controles, pós-injeção intravascular de meio opaco, demonstrou descapilarização chagásica focal, caracterizada como uma redução acentuada de capilares nutrientes, causa provável da necrose miocitolítica focal¹⁶.

Trombose plaquetária ao nível de pequenos vasos coronarianos epi e intramiocárdicos e evidência histoquímica da presença de focos de hipoxia miocárdica foram observados em camundongos cronicamente infectados com a cepa

Colombiana do *T. cruzi*^{34,35}. Essas constatações resultaram na proposição de que as conseqüências da infecção convergiriam sobre a microvasculatura cardíaca, resultando em áreas de hipoperfusão, focos de necrose miocitolítica, fibrose intersticial e hipertrofia das células musculares cardíacas circunjacentes. Além disso, aventou-se a hipótese de que o infiltrado inflamatório composto predominantemente de macrófagos e linfócitos contribuiria para o estado de hipoperfusão microvascular da secreção de tromboxana A2 e fator ativador de plaquetas, agentes indutores de agregação plaquetária e vasoespasmo.

Espasmo microvascular e formação de microaneurismas na circulação coronariana foram descritos na infecção aguda pelo *T. cruzi* em camundongos¹², de modo semelhante ao observado em outras miocardopatias congestivas⁹⁻¹¹. Essas alterações microvasculares foram detectadas precocemente na evolução da doença de Chagas experimental, antes do aparecimento de degeneração ou fibrose miocárdicas.

Em apoio adicional à hipótese microvascular, foi relatado que a administração crônica de verapamil, droga bloqueadora dos canais de cálcio, produzia redução significativa da inflamação e fibrose miocárdicas em camundongos infectados pelo *T. cruzi*, além de uma taxa de mortalidade dez vezes menor, durante o período de observação de 70 dias²⁵. Aparentemente, verapamil mantém a perfusão vascular pela vasodilatação decorrente de sua ação sobre as células musculares lisas e pelo efeito inibitório sobre a agregação plaquetária⁵. Estudos *in vitro* demonstraram disfunção das células endoteliais relacionada à infecção com conseqüente aumento da reatividade plaquetária⁴⁹. A interação entre plaquetas e endotélio lesado ou superfície subendotelial poderia estimular a ativação de plaquetas com subsequente geração de tromboxana A2 e fator de crescimento derivado das plaquetas. O achado de níveis elevados de tromboxana A2 no plasma de camundongos agudamente infectados contribuiria para a agregação plaquetária aumentada e espasmo microvascular focal.

Recentes estudos cintilográficos com tálio-201 em pacientes chagásicos crônicos com cardiopatia dilatada demonstraram diminuição da perfusão miocárdica^{14,22}, provável conseqüência de isquemia microvascular¹⁴. Nesse contexto, diminuição da perfusão miocárdica foi descrita em camundongos

15 e 30 dias pós-infecção pelo *T. cruzi*, avaliada autoradiograficamente com o uso do ácido graxo 19-Iodo-3,3-dimetil-18 nonadecênico⁵⁰.

HIPÓTESE

Apresentamos, no presente trabalho, uma hipótese alternativa concernente à patogênese da miocardite chagásica crônica. Acreditamos que o desenvolvimento da miocardite está relacionada à necrose celular focal progressiva e acumulativa, associada à fibrose intersticial reparativa e reativa e hipertrofia miocitária circunjacente. Esses processos seriam iniciados e perpetuados por fatores autoimunes e alterações na microcirculação do miocárdio (Figura 1). Esse mecanismo fisiopatogênico teria possíveis implicações em futuras estratégias terapêuticas no tratamento do paciente chagásico crônico visando otimizar o tratamento médico e auspiciosamente melhorar o prognóstico.

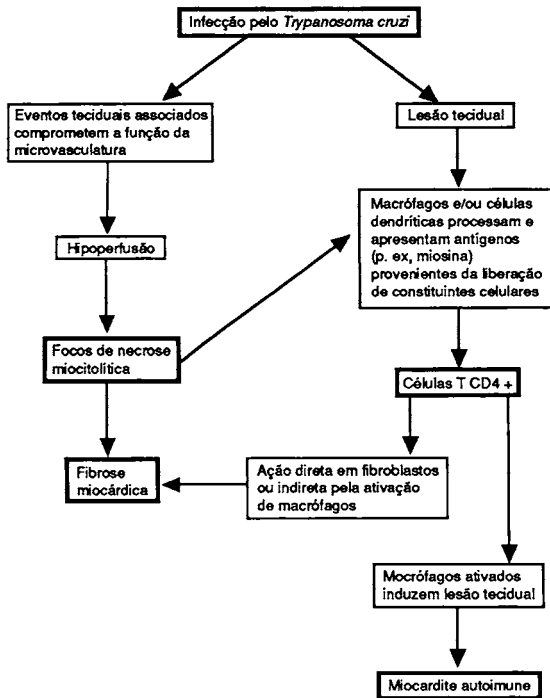


Figura 1. Representação esquemática hipotética da patogênese da miocardite chagásica crônica. O desenvolvimento da miocardite está relacionada à necrose celular focal progressiva e acumulativa, associada à fibrose intersticial reparativa e reativa e hipertrofia miocitária circunjacente. Esses processos seriam iniciados e perpetuados por fatores autoimunes e alterações na microcirculação do miocárdio.

SUMMARY

Chronic Chagasic Myocarditis Pathogenesis: Dependence on Autoimmune and Microvascular Factors

The pathogenesis of chronic chagasic myocarditis remains incompletely understood. Several hypotheses have been proposed: (1) direct tissue destruction by *Trypanosoma cruzi*; (2) neurogenic theory; (3) anti-heart immune reactions; and (4) microvascular disease. We present herein a dynamic alternative hypothesis. We believe that the development of myocarditis is related to progressive and additive focal cellular necrosis, and associated reactive and reparative myocardial fibrosis and surrounding myocytes hypertrophy. These processes may be initiated and perpetuated by autoimmune factors and alterations in the myocardial microcirculation. This could imply future therapeutic strategies in the management of chronic chagasic patients to optimize the medical treatment and hopefully improve the prognosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMORIM, D.S.; GODOY, R.A.; MANÇO, J.C.; TANAKA, A. & GALLO Jr, L. - Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation*, 38:289-294, 1968.
2. ANDRADE, Z.A. - Mechanisms of myocardial damage in *Trypanosoma cruzi* infection. In: CIBA FOUNDATION SYMPOSIUM 99. *Cytopathology of Parasitic Diseases*, Ciba Foundation Symposium 99. London, Pitman Books, 1983, p. 214-233.
3. ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G. & SADIGURSKY, M. - Enhancement of chronic *Trypanosoma cruzi* myocarditis in dogs treated with low doses of cyclophosphamide. *Amer. J. Path.*, 127:467-473, 1987.
4. BEN YOUNES-CHENNOUFI, A.B.; SAID, G.; EISEN, H.; DURAND, A. & HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. - Cellular immunity to *Trypanosoma cruzi* is mediated by helper T cells (CD4+). *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 82:84-89, 1989.
5. BONADONNA, G.; LECHI, C.; CORRADINI, P.; SINIGAGLIA, D.; TOGNI, P.D. & MIROSLAWA, G. - Verapamil inhibits platelet aggregation by a calcium independent mechanism. *Thromb. Haemost.*, 56:308-310, 1986.
6. BRITO, T. & VASCONCELOS, E. - Necrotizing arteritis in megaesophagus. Histopathology of ninety-one biopsies taken from the cardia. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 1:195-206, 1959.

7. COBBOLD, S.P.; JAYASURIYA, A.; NASH, A.; PROSPERO, T.D. & WALDMANN, H. - Therapy with monoclonal antibodies by elimination of T-cell subsets *in vivo*. *Nature*, 312:548-551, 1984.
8. DAVILA, D.F.; ROSSELL, R.O. & DONIS, J.H. - Cardiac parasympathetic abnormalities: cause or consequence of Chagas' heart disease? *Parasit. today*, 5:327-329, 1989.
9. FACTOR, S.M.; OKUN, E.M. & MINASE, T. - Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *New Engl. J. Med.*, 302:384-388, 1980.
10. FACTOR, S.M. & SONNENBLICK, E.H. - Hypothesis: is congestive cardiomyopathy caused by a hyperreactive myocardial microcirculation (microvascular spasm)? *Amer. J. Cardiol.*, 50:1149-1152, 1982.
11. FACTOR, S.M.; MINASE, T.; CHO, S.; FEIN, F.; CAPASSO, J.M. & SONNENBLICK, E.H. - Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat: a primary cause of cardiomyopathy? *Amer. J. Path.*, 116:9-20, 1984.
12. FACTOR, S.M.; CHO, S.; WITTNER, M. & TANOWITZ, H. - Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 34:246-253, 1985.
13. GAY, D.; MADDON, P.; SEKALY, R.; TALLE, M.A.; GODFREY, M.; LONG, E.; GOLDSTEIN, G.; CHESSE, L.; AXEL, R.; KAPPLER, J. & MARRACK, P. - Functional interaction between human T cell protein CD4 and the major histocompatibility complex HLA-DR antigen. *Nature*, 328:626-629, 1987.
14. HAGAR, J.M.; TUBAU, J.F. & RAHIMTOOLA, S.H. - Chagas' heart disease in the USA: thallium abnormalities mimic coronary artery disease. *Circulation*, 84(suppl. II): 631, 1991.
15. HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M.; SAID, G.; MILLON, G.; MARCHALL, G. & EISEN, H. - L3T4+ T cells able to mediate parasite-specific delayed type hypersensitivity play a role in the pathology of experimental Chagas' disease. *Europ. J. Immunol.*, 17:1027-1033, 1987.
16. JORG, M.E. - Tripanosomiasis cruzi; anarquia angiopográfica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía crónica. *Pren. med. argent.*, 61:94-106, 1974.
17. KIERSZENBAUM, F. - Autoimmunity in Chagas' disease. *J. Parasit.*, 72:201-211, 1986.
18. KITAGAWA, S.; SATO, S.; HORI, S.; HAMAOKA, T. & FUJIWARA, H. - Induction of anti-allo-class II H-2 tolerance by inactivation of CD8+ helper T cells, and reversal of tolerance through introduction of third-party helper T cells. *J. exp. Med.*, 172:105-113, 1990.
19. KOBERLE, F. - Chagas' disease and Chagas syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Advanc. Parasit.*, 6:63-116, 1968.
20. KOVACS, E.J. - Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. today*, 12:17-23, 1991.
21. LOPES, E.R. & TAFURI, W.L. - Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 16:206-212, 1983.
22. MARIN-NETO, J.A.; MARZULLO, P.; MASCASSA, C.; GALLO Jr, L.; MACIEL, B.C.; BELLINA, C.R. & L'ABBATE, A. - Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 15:240A, 1990.
23. MINOPRIO, P.; EISEN, H.; JOSKOWICZ, M.; PEREIRA, P. & COUTINHO, A. - Suppression of polyclonal antibody production in *Trypanosoma cruzi*-infected mice by treatment with anti-L3T4 antibodies. *J. Immunol.*, 139:545-550, 1987.
24. MINOPRIO, P.; ITOHARA, S.; HEUSSER, C.; TONEGAWA, S. & COUTINHO, A. - Immunobiology of murine *T. cruzi* infection: the predominance of parasite-nonspecific responses and the activation of TCRI T cells. *Immun. Rev.*, 112:183-207, 1989.
25. MORRIS, S.A.; WEISS, L.M.; FACTOR, S.; BILEZIKIAN, J.P.; TANOWITZ, H.B. & WITTNER, M. - Verapamil ameliorates clinical, pathological and biochemical manifestations of experimental chagasic cardiomyopathy in mice. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 14: 782-789, 1989.
26. MORRIS, S.A.; TANOWITZ, H.B.; WITTNER, M. & BILEZIKIAN, J.P. - Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation*, 82:1900-1909, 1990.
27. MOSMANN, T.R.; CHERWINSKI, H.; BOND, M.W.; GIEDLIN, M.A. & COFFMAN, R.L. - Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 136:2348-2355, 1986.
28. OKUMURA, M.; BRITO, T.; PEREIRA da SILVA, L.H.; CARVALHO-da-SILVA, A. & CORREIA-NETO, A. - The pathology of experimental Chagas' disease in mice. I. Digestive tract changes with special reference to necrotizing arteritis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 2:17-18, 1960.
29. OLIVEIRA, J.S.M. - A natural model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Amer. Heart J.*, 110:1092-1098, 1985.
30. RIBEIRO dos SANTOS, R. & HUDSON, L. - *Trypanosoma cruzi*: immunological consequences of parasite modification of host cells. *Clin. exp. Immunol.*, 30:36-41, 1980.
31. RIBEIRO dos SANTOS, R. & ROSSI, M.A. - Imunopatologia. In: CANÇADO, J.R. & CHUSTER, M. ed. *Cardiopatía Chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985. p.10-22.

32. RIBEIRO dos SANTOS, R.; ROSSI, M.A.; LAUS, J.L.; SANTANA SILVA, J.; SAVINO, W. & MENGEL, J. - Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn hearts grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *J. exp. Med.*, 175:29-39, 1992.
33. RIZZO, L.V.; CUNHA-NETO, E. & TEIXEIRA, A.R.L. - Autoimmunity in Chagas' disease: specific inhibition of reactivity of CD4+ T cells against myosin in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Infect. Immun.*, 57:2640-2644, 1989.
34. ROSSI, M.A.; GONÇALVES, S. & RIBEIRO dos SANTOS, R. - Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Amer. J. Path.*, 114:209-216, 1984.
35. ROSSI, M.A. & CAROBREZ, S.G. - Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. *Brit. J. exp. Path.*, 66:155-160, 1985.
36. ROSSI, M.A. - Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Amer. Heart J.*, 120:233-236, 1990.
37. ROSSI, M.A. - Myocardial damage in *Trypanosoma cruzi* myocarditis: a role for macrophages. *Canad. J. Cardiol.*, 6:293-298, 1990.
38. RUSSO, M.; STAROBINAS, N.; MINOPRIO, P.; COUTINHO, A. & HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. - Parasitic load increases and myocardial inflammation decreases in *Trypanosoma cruzi* infected mice after inactivation of helper T cells. *Ann. Inst. Pasteur Immunol. (Paris)*, 135:225-236, 1988.
39. RUSSO, M.; STAROBINAS, N.; RIBEIRO dos SANTOS, R.; MINOPRIO, P.; EISEN, H. & HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. - Susceptible mice present higher macrophage activation than resistant mice during infection with myotropic strains of *Trypanosoma cruzi*. *Paras. Immunol.*, 11:385-395, 1989.
40. SAKAGUCHI, S. & SAKAGUCHI, N. - Thymus and autoimmunity. Transplantation of the thymus from cyclosporin A-treated mice causes organ-specific autoimmune disease in athymic nude mice. *J. exp. Med.*, 167:1479-1485, 1988.
41. SAKAGUCHI, S. & SAKAGUCHI, N. - Organ-specific autoimmune disease induced in mice by elimination of T cell subsets. V. Neonatal administration of cyclosporin A causes autoimmune disease. *J. Immunol.*, 142:471-480, 1989.
42. SAKAGUCHI, S. & SAKAGUCHI, N. - Thymus and autoimmunity: capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T cells and conditions required for their induction of autoimmune disease. *J. exp. Med.*, 172:537-545, 1990.
43. SANTANA SILVA, J. & ROSSI, M.A. - Intensification of acute *Trypanosoma cruzi* myocarditis in BALB/c mice pretreated with low doses of cyclophosphamide or gamma irradiation. *J. exp. Path.*, 71:33-39, 1990.
44. SANTOS BUCH, C.A. & ACOSTA, A.M. - Pathology of Chagas' disease. In: TIZARD, I. ed. *Immunology and Pathogenesis of Trypanosomiasis*. Boca Raton, CRC Press Inc, 1985. p. 145-184.
45. SHIZURU, J.A.; GREGORY, A.K.; CHAO, C.T.-B. & FATHMAN, C.G. - Islet allograft survival after a single course of treatment of recipient with antibody to L3T4. *Science*, 237:278-280, 1987.
46. SHIZURI, J.; SEYDEL, J.; FLAVIN, T.F.; WU, A.; KONG, C.; HOYT, E.; FUJIMOTO, N.; BILLINGHAM, M.; STARNES, V. & FATHMAN, C. - Induction of donor specific unresponsiveness to cardiac allografts in rats by pretransplant anti-CD4 monoclonal antibody therapy. *Transplantation*, 50:366-373, 1990.
47. SING, R.P.; PATARCA, R.; SCHWARTZ, J.; SINGH, P. & CANTOR, H. - Definition of a specific interaction between the early T lymphocyte activation 1 (Eta-1) protein and murine macrophage in vitro and its effect upon macrophage in vivo. *J. exp. Med.*, 171:1931-1942, 1990.
48. SWAIN, S.L. - T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immun. Rev.*, 74:129-138, 1983.
49. TANOWITZ, H.B.; BURNS, E.R.; SINHA, K.A.; KAHN, N.N.; MORRIS, S.A.; FACTOR, S.M.; HATCHER V.B.; BILEZEKIAN, J.P.; BAUM, S.G. & WITTNER, M. - Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 43:274-281, 1990.
50. TANOWITZ, H.B.; MORRIS, S.A.; FACTOR, S.M.; WEISS, L.M. & WITTNER, M. - Parasitic diseases of the heart. I: acute and chronic Chagas' disease. *Cardiovasc. Path.*, 1:7-15, 1992.
51. TEIXEIRA, A.R.L.; TEIXEIRA, L. & SANTOS-BUCH, C.A. - The immunology of experimental Chagas' disease. IV. The production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. *Amer. J. Path.*, 80:163-177, 1975.
52. TORRES, C.M. - Arteriosclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitólise focal do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *Hospital (Rio de J.)*, 54:597-610, 1958.
53. TORRES, C.M. - Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 58:161-182, 1960.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE. - Chagas' disease. *Wld. Hlth. techn. Rep. Ser.*, 697:50-55, 1984.

Recebido para publicação em 26/03/1992.

Aceito para publicação em 22/05/1992.