

ALTERAÇÕES DO PERICÁRDIO NA FASE CRÔNICA DA TRIPANOSSOMÍASE CRUZI HUMANA E NAS FASES AGUDA E CRÔNICA DA MOLÉSTIA EXPERIMENTAL *

P. Raso e W. L. Tafuri

Os Autores estudam as alterações do pericárdio, especialmente do pericárdio visceral na cardiopatia chagásica, confrontando-se com as alterações observadas em outras cardiopatias (reumáticas e hipertensivas). Analisam as alterações pericárdicas no camundongo experimentalmente infectado e discutem especialmente a natureza e a gênese das lesões, a evolução e a correlação dos vários aspectos morfológicos entre si.

INTRODUÇÃO

As alterações do pericárdio, mormente do pericárdio visceral, são praticamente constantes e de grande valor subsidiário para o diagnóstico macro e microscópico da cardite chagásica, especialmente quando consideradas no conjunto das alterações do coração, que caracterizam essa doença. Apesar de não serem patognômicas, veremos que sua constância, intensidade e distribuição são diferentes das encontradas em outras cardiopatias.

Embora muitas dessas lesões pericárdicas já tenham sido descritas, não foram ainda estudadas, com minúcias, faltando delas uma análise morfológica sistemática. Por outro lado, permanecem obscuras sua natureza e gênese formal, a razão de sua distribuição peculiar na superfície cardíaca, o porquê do pleomorfismo morfológico, a correlação dos vários aspectos morfológicos entre si, a evolução

das lesões e seu valor para o diagnóstico da doença de Chagas.

Muitos desses pontos permanecerão ainda obscuros ou no terreno das hipóteses, por faltarem observações das fases iniciais ou evolutivas, pois o que conhecemos no homem são as lesões já constituídas ou suas seqüelas, e somente o estudo da fase crônica não será suficiente para esclarecer todos os fatos obscuros. Por essa razão, na esperança de estabelecer o elo evolutivo das lesões, estudamos corações de camundongos infectos experimentalmente e sacrificados entre o 2.º dia e dois anos de infecção.

Estudamos o pericárdio também em outras doenças (doença reumática e cardiopatia hipertensiva) para averiguar as possíveis diferenças existentes, desde que, como já frisamos, as alterações epicárdicas não são patognômicas da moléstia de Chagas.

* Trabalho do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG. (Prof. L. Bogliolo).

** Professores adjuntos do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

A literatura sôbre as alterações do pericárdio e do líquido pericárdico na moléstia de Chagas é relativamente escassa. Essas alterações são muito mais discretas na fase aguda, a julgar pelos relatos de Vianna (15), Chagas (3, 4), Azevedo (2) e de Mazza *et al* (6, 7, 8, 9). Encontram-se descritas, nesta fase, a presença de líquido amarelo-citrino, no saco pericárdico, às vèzes em grande quantidade e com características do exsudato, e as modificações do pericárdio. Vianna (15) fala em “fenômenos de pericardite com pontos de hemorragia muito pronunciados em um de seus casos”; Azevedo (2) refere-se a “placas esparsas de pericardite serosa aguda”. Em 1939, Mazza *et al* assinalam, no primeiro caso agudo de Mendoza, que o pericárdio é de “aspecto marmóreo, com manchas circinadas e policíclicas amarelo marfim, rodeadas de halos cianóticos, alternadas com partes de alterações ou simplesmente congestionadas”. Trata-se, segundo êsses AA. de “epicardite simples”. No segundo caso mortal de forma aguda comprovado em Mendoza, Mazza *et al* observam uma “epicardite de predomínio proliferativo, não esclerótico”, caracterizada por “espessamento conjuntivo”, sem tratar-se de esclerose, pois o tecido formado não apresenta características de colágeno puro”. Neste conjuntivo existem numerosos vasos e pequenos focos de condensação celular com caracteres de linfagite. Os AA. descrevem que “é difícil concluir sôbre a natureza do processo, pois não há certeza da condição inflamatória de tais modificações. A infiltração encontrada é manifestação de reabsorção e tanto pode corresponder à inflamação como a alterações catabólicas”. Para Mazza *et al*, a proliferação não apresenta caracteres de esclerose pós-inflamatória e, na ausência de manifestações degenerativas, suspeitam existir uma “afecção mesenquimotrópica, na qual as fases exsudativas e catabólica transcorrem rapidamente e com escassa intensidade”.

Sucessivamente, ainda em 1938, Mazza *et al* (8) assinalam em outros casos de fase aguda a existência de “moderados infiltrados perivascularares; epicardite com abundantes plasmódios multinucleados; epicardite congestivo-infiltrativa: intensa

epicardite congestivo-infiltrativa, neofor-mação vascular e moderada proliferação histiocítica-fibroblástica; e antiga epicardite fibrinosa com broto atual de infiltração aguda”.

Na fase crônica as alterações são mais proeminentes. Além do encontro de maior quantidade de líquido na cavidade com alta percentagem de *Machado-Guerreiro* reagente (Menezes e Köberle, 10), Chapa-deiro *et al* (5), assinalam-se a presença de espessamento do pericárdio visceral, de grau variável nos átrios e aurículas (Mignone, 11); “manchas lácteas” na superfície ventricular, notadamente no ventrículo direito e espessamentos nodulares, em forma de rosário ou em faixas ao longo das coronárias (1, 9, 11).

Andrade e Andrade (1) assim se expressam ao analisar o aspecto microscópico dos grânulos: “são constituídos por conjuntivo fibroso, de aspecto laminado, sem que houvesse qualquer indicio de alterações inflamatórias na sua vizinhança imediata. Não compreendemos bem o significado dêstes grânulos, nem podemos afirmar que são característicos da doença de Chagas. Não os vimos ainda em outras cardiopatias, pelo menos tão nitidamente desenvolvidos”. Quanto ao espessamento fibroso focal do epicárdio ao nível da ponta do ventrículo esquerdo, admitem ser o reflexo das intensas lesões isquêmicas do miocárdio subjacente.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo baseia-se na observação macro e microscópica de 35 corações chagásicos crônicos, 10 de cardiopatia reumática, 18 de cardiopatia hipertensiva e 30 corações sem alterações morfológicas.

O estudo experimental foi realizado em corações de camundongos albinos machos, pesando 18 a 20 g, inoculados intraperitonealmente com as cepas Y, ABC e PNM. 54 animais inoculados com a cepa Y e 20 com a cepa ABC foram sacrificados na fase aguda, com 2 e 18 dias de infecção. 49 camundongos inoculados com a cepa PNM foram sacrificados com 90 a 510 dias de infecção (fase crônica).

RESULTADOS

TRIPANOSSOMÍASE CRUZI HUMANA
CRÔNICA

1 — LÍQUIDO PERICÁRDICO

Na grande maioria dos casos observou-se aumento não muito pronunciado do conteúdo pericárdico, que raramente atingiu ou ultrapassava 100-150 ml. De um modo geral o líquido era amarelo-palha ou amarelo-citrino, límpido, com as características de transudato, não diferindo do líquido pericárdico normal ou de hidropericárdio provocado por outras causas. Raramente tinha aspecto de exsudato turvo, sero-fibrinoso ou mesmo sero-fibrino-hemorrágico, coincidindo, na maioria desses casos, com a existência de trombozes extensas, especialmente nos átrios e aurículas. Mesmo quando adquiria o aspecto de exsudato, diferia, na maioria das vezes, do líquido de outras pericardites (reumática, tuberculosa e urêmica). Na doença reumática o aspecto fibroso, ou sero-fibrinoso, em geral, é muito mais pronunciado do que na doença de Chagas.

Além das características acima apontadas é de grande valor a reação de Machado-Guerreiro que, freqüentemente, é reagente nos chagásicos.

2 — PERICÁRDIO VISCERAL

A alteração do pericárdio visceral, na fase crônica da moléstia, é constante e mostra aspectos morfológicos distintos, muitas vezes associados.

Apresenta-se sob várias formas e, pela sua freqüência e características, merecem menção as seguintes, às quais atribuímos as denominações: espessamentos nodulares em rosário, placas lactescentes, espessamentos lineares, espessamentos nodulares confluentes, epicardite fibrinosa e espessamentos vilosos circunscritos.

1 — *Espessamentos nodulares do epicárdio*

São quase constantes e bastante característicos. Apresentam-se como pequenos nódulos em número variável, de 0.5 a 1.0 mm, peroláceos, bem delimitados dos tecidos vizinhos, na maioria das vezes iso-

lados e separados entre si por espaços de 0.5 a 2 mm, dispostos em fileiras como as contas de um rosário, em geral sobre as ramificações da artéria coronária e das ramificações venosas satélites. São vistos mais freqüentemente ao longo do ramo descendente da coronária esquerda e dos seus ramos colaterais que se distribuem na face anterior dos ventrículos; na artéria anterior da aurícula e seus ramos; na coronária direita e seus ramos que se distribuem na face anterior do ventrículo direito e nas artérias anteriores do átrio direito. São encontrados, também, porém menos freqüentemente e em geral em menor número, ao longo dos vasos arteriais que nutrem a face posterior dos ventrículos e dos átrios (artérias circunflexa, interventricular posterior, ramos das bordas direita e esquerda), de seus ramos venosos correspondentes e no trajeto do tronco venoso do sulco interventricular anterior e posterior.

Mais raramente estes pequenos nódulos se localizam nos átrios e ventrículos, dispostos ao azar, não acompanhando as ramificações dos vasos coronários.

O número de nódulos é bastante variável de vaso para vaso e de caso para caso. A contagem dos mesmos, realizada em alguns casos, mostra uma variação entre 4 a 67 nódulos, alguns minúsculos e quase imperceptíveis, e outros mais volumosos e bem evidentes. As vezes se confluem, formando agrupamentos de três a quatro nódulos. Da confluência dos mesmos parece resultar um outro tipo de lesão peculiar que será descrita a seguir — o espessamento linear, como uma faixa — que guarda a distribuição descrita acima.

2 — *Espessamento linear ou em faixa*

É muito característico e quase tão freqüente como a lesão anterior. É representado por um espessamento linear, de tamanho e largura variáveis, às vezes bastante longo, chegando a medir cerca de 6 cm de comprimento por 0.2 a 0.3 cm de largura, brancacento ou branco-acinzentado, ligeiramente elevado em relação ao epicárdio adjacente, de superfície lisa ou levemente irregular, que acompanha, via de regra, como os espessamentos nodulares, as ramificações da artéria coronária

e as ramificações venosas satélites. Seu trajeto é linear ou ligeiramente arqueado, como que obedecendo o trajeto dos vasos coronarianos (figs. 1 a, b, 2, 3, 5); como êstes, às vêzes se bifurca como galhos de árvore (fig. 10) sem sofrer soluções de continuidade. Outras vêzes, entretanto, há soluções de continuidade, dando-lhe o aspecto de linhas espessas e interrompidas (fig. 16). Os espessamentos lineares são encontrados nas faces anterior e posterior do coração, tanto nos átrios como nos ventrículos. Prevaecem na face anterior dos ventrículos.

Dois fatos devem ser ressaltados: primeiro, as relações entre esta lesão e o espessamento rosariforme e, segundo, a sua relação com a placa lactescente. Existe uma íntima relação entre os espessamentos nodulares, rosariformes, e o espessamento linear. Segundo pudemos observar, êste último parece resultar, pelo menos em parte, da confluência dos pequenos nódulos rosariformes, sendo em última análise, um grau mais avançado da mesma alteração epicárdica. De fato, surpreende-se muito próximo dos espessamentos lineares e nos pontos de solução de continuidade dêstes, quando adquire o aspecto de linhas interrompidas, a presença de espessamentos nodulares e a tendência dêstes a se confluirem (figs. 1 a, b e 3). Além disso, como veremos depois, o quadro histológico das duas lesões é, fundamentalmente, o mesmo.

Por outro lado, há também uma íntima relação entre os espessamentos nodulares e os lineares e as placas lactescentes.

As figuras 2, 4 e 6 demonstram claramente que os espessamentos nodulares dispostos ao azar, especialmente na face anterior do ventrículo direito, tendem a confluir e a formar pequenas placas irregulares de dimensões variáveis, separadas uma das outras por zonas de epicárdio normal. Demonstram, também, que os espessamentos lineares podem se fundir uns aos outros ou se espalharem como um leque, resultando, assim, na formação de placa lactescente, continua (fig. 5) ou em pequenas áreas deprimidas correspondente ao epicárdio normal (figs. 1 a, b, 5). Êstes fatos são, a nosso ver, importantes para a interpretação da gênese formal dessas lesões na cardite chagásica. Em última análise, quer nos parecer que os três aspectos

morfológicos assinalados — placas lactescentes, espessamento nodular e espessamento linear — representam apenas aspectos morfológicos diversos de uma mesma lesão.

3 — *Espessamento em placa* (placa lactescente, mancha tendinosa, placa de trabalho).

É quase constante na moléstia de Chagas e, por vêzes, está intimamente relacionada com os espessamentos rosariformes e lineares. Apresenta-se como espessamentos branco-lactescentes, levemente elevados em relação ao epicárdio adjacente, de tamanho e espessuras variáveis, contínuos ou interrompidos, de superfície irregular, em mapa geográfico, localizado nos ventrículos, na porção intrapericárdica da pulmonar e nos átrios. A lesão é mais freqüente e geralmente mais extensa na face externa do terço superior do ventrículo direito (figs. 4, 5). Entretanto, não raramente se expande e atinge o ventrículo esquerdo ou a borda direita do coração (fig. 2). Às vêzes, as placas são múltiplas e ocorrem, simultaneamente, nas faces anterior e posterior dos ventrículos.

4 — *Espessamento do epicárdio no cone da pulmonar e na porção ascendente desse vaso.*

É também praticamente constante na fase crônica da moléstia de Chagas. Caracteriza-se por um espessamento irregular, sob a forma de uma placa, branco-acinzentada ou branco-amarelada, lisa ou irregular, que na maioria das vêzes abrange o cone e parte anterior e lateral da parede do vaso, e que se continua com a placa lactescente do ventrículo direito. Sua extensão é variável, mas sempre bem apreciável, podendo medir centímetros. Raramente se estende à aorta ou ao átrio direito. Por vêzes, concomitantemente com êste espessamento há, também, nódulos rosariformes que acompanham o ramúsculo vascular que se dirigem e parecem se exaurir na parede da artéria pulmonar. Como a placa lactescente dos ventrículos, às vêzes está intimamente relacionado com os espessamentos nodulares e lineares (fig. 1 a); outras vêzes está completamente

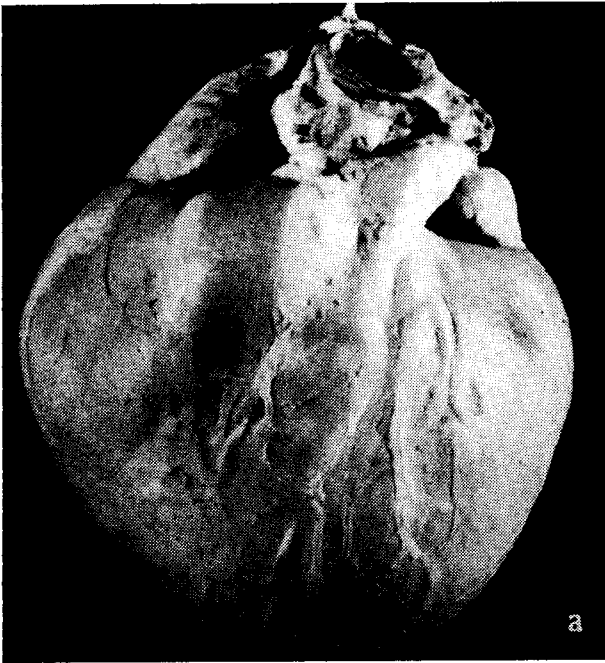


Fig. 1a (A 9975) — *Moléstia de Chagas*. Face externa do coração, mostrando vários tipos de lesões do epicárdio: espessamentos nodulares, linear em faixa, em placa e no cone da pulmonar.

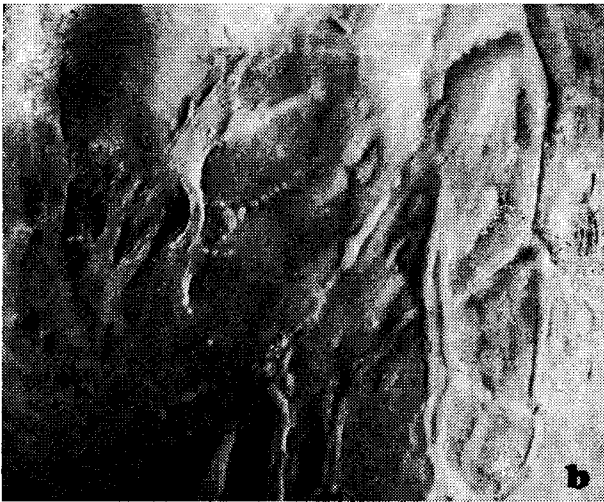


Fig. 1b (A 9975) — Detalhe da fig. 1.

isolado de outros espessamentos, merecendo, assim, uma descrição em separado.

5 — *Espessamento viloso*

Ao contrário das lesões precedentes, é relativamente raro e localiza-se, preferentemente, na face anterior da região da ponta do ventrículo esquerdo. Apresenta-se como um espessamento circunscrito, de base larga (cêrca de um a dois cm) e de superfície irregular, franjada, saliente,

não aderente ao pericárdio parietal (0,5 a 1 cm), e que lembra as vilosidades da artrite reumatóide.

6 — *Epicardite fibrinosa*

A diferença das outras, é uma lesão aguda, com sede especialmente nos átrios e aurículas. Apresenta-se como delgadas pontes de fibrina, eriçada, recobrendo às vezes tôda a aurícula, semelhante a uma camurça. Quase sempre está relacionada



Fig. 2 (A 9975) — *Moléstia de Chagas*. Borda direita do coração mostrando os espessamentos nodulares, linear em faixa e em placa no ventrículo. Aurícula e átrio com aspecto de pele de paqui-derme.



Fig. 3 (A 9975) -- Detalhe. Espessamentos nodulares e em faixa entre as veias pulmonares.

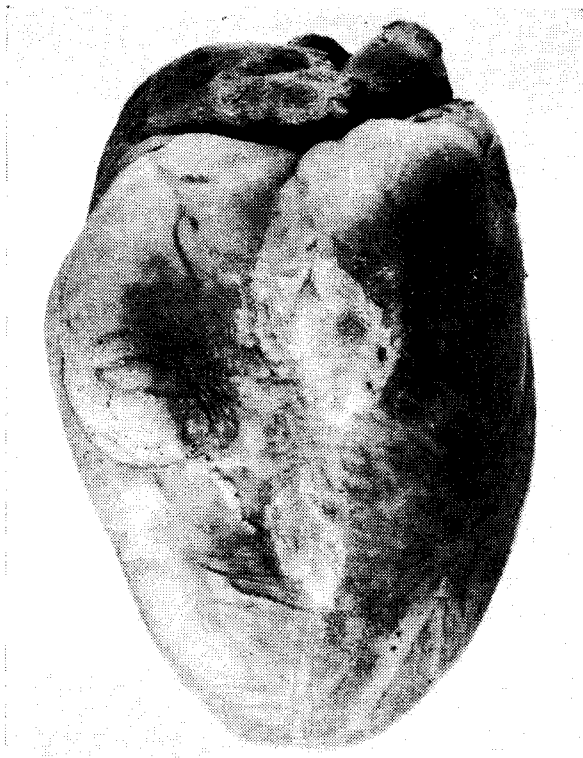


Fig. 4 (A 12393) -- *Moléstia de Chagas*. Espessamentos em placa, nodulares e em faixa nos ventrículos e no átrio e aurícula.

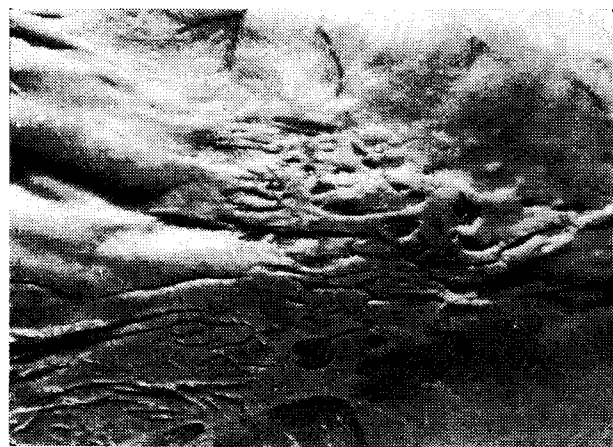


Fig. 5 (A 9925) — *Moléstia de Chagas*. Detalhe. Espessamentos lineares confluindo para formar o espessamento em placa.

topográficamente com a presença de trombos nesta região e parece corresponder a uma reação do pericárdio à trombose parietal. Nos ventrículos é mais rara. Muitas vezes este processo agudo se associa aos espessamentos nodulares, lineares ou em placas, antigos ou pré-existentes, dando ao átrio e aurícula, em conjunto, as-

pecto comparável à pele de paquiderme (fig. 2).

7 — *Epicardite crônica adesiva*

Não é freqüente. Ocorre especialmente no terço inferior dos ventrículos e é caracterizada pela presença de lacineas con-

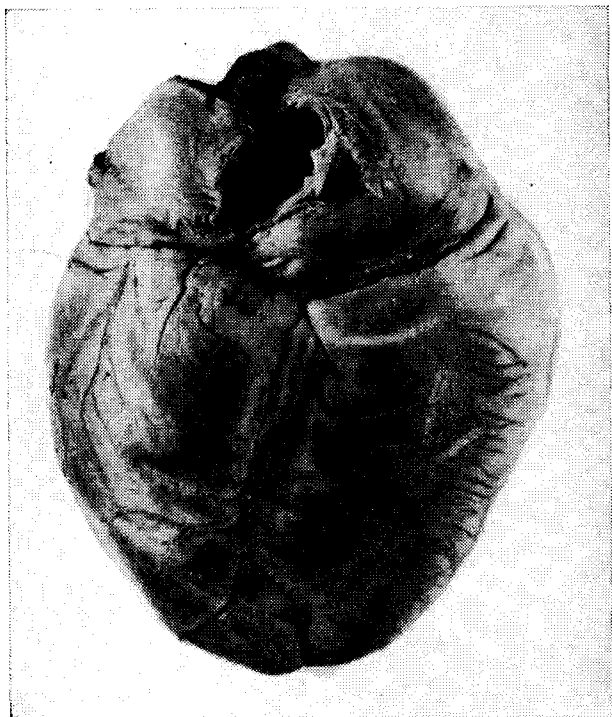


Fig. 6 (A 12398) — *Moléstia de Chagas*. Espessamento nodular ao longo dos ramos da coronária nos ventrículos e nodular e linear no átrio direito.

juntivas espessas, não vascularizadas, circunscritas a pequenas zonas do epicárdio raramente excedendo a 1 ou 2 cm de extensão, aderentes ao pericárdio parietal. Poderia ser expressão de uma pericardite crônica, inativada, e nem sempre está relacionada, topograficamente, com trombos antigos no endocárdio ventricular.

★ ★ ★

O quadro histológico das quatro primeiras formas de alterações do epicárdio (1 a 4) é, fundamentalmente, o mesmo. As lesões mais recentes, aparentemente, estão relacionadas com o processo inflamatório do tecido gorduroso subepicárdico, de grau e extensão variáveis, sem todavia provocar fenômenos exsudativos da superfície epicárdica. Nas lesões antigas todavia, não mais se percebem os sinais de inflamação ou, quando existem, são extremamente discretos. Nos casos estudados, podemos observar que as alterações nodulares, sob a forma de rosário, apresentavam aspectos histológicos diversos, dependentes, provavelmente, da fase evolutiva da lesão. Corroborando os achados ma-

croscópicos, na maioria das vezes eram constituídas por pequenas elevações circunscritas, relacionadas com os ramos da coronária. Nestas áreas, o quadro histológico era relativamente pobre. As lesões mais antigas caracterizam-se quase exclusivamente por neoformação colágena, sendo raros, escassos e pequenos os focos de exsudação linfo-plasmocitária. As fibras colágenas se dispunham em feixes mais ou menos densos e paralelos entre si (figs. 9 a 16) e adquiriam muitas vezes, reação basófila.

Nas lesões aparentemente mais recentes, os focos de exsudato inflamatório eram mais pronunciados, porém de pouca intensidade, e a neoformação colágena era menos proeminente.

No tecido gorduroso subepicárdico e no miocárdio adjacente, em certos casos havia infiltrado inflamatório mais ou menos intenso, com exsudato plasmolinfocitário (fig. 11) e, por vezes, um verdadeiro tecido de granulação (figs. 10 e 14). Todavia, nem sempre era perceptível uma relação entre a intensidade da inflamação do miocárdio e da gordura subepicárdica e a lesão nodular. Não foi raro, nas zonas



Fig. 7 — Moléstia de Chagas experimental. Epicardite nodular, eminentemente exsudativa.

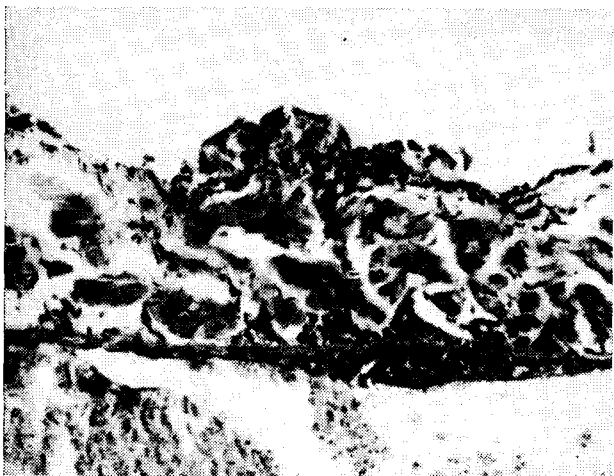


Fig. 8 — Mesma explicação da figura anterior. Notar a relação de proximidade com um ramo da coronária.

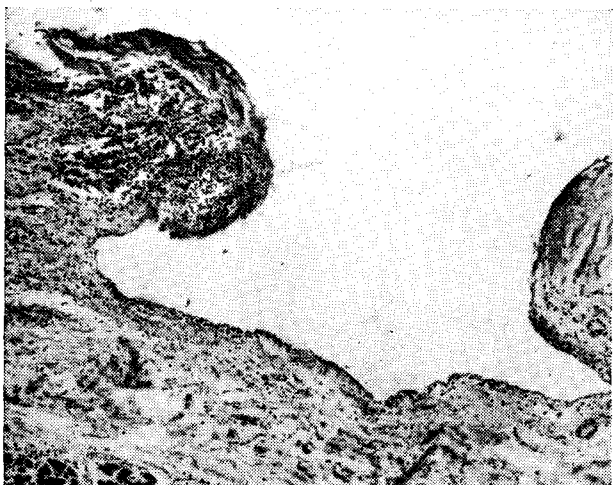


Fig. 9 — Moléstia de Chagas, humana; observar dois espessamentos nodulares, separados por epicárdio, não espessado. No nódulo da esquerda é intenso o fenômeno exsudativo da inflamação. No da direita observa-se a menor intensidade do exsudato e a sua substituição por conjuntivo fibroso.

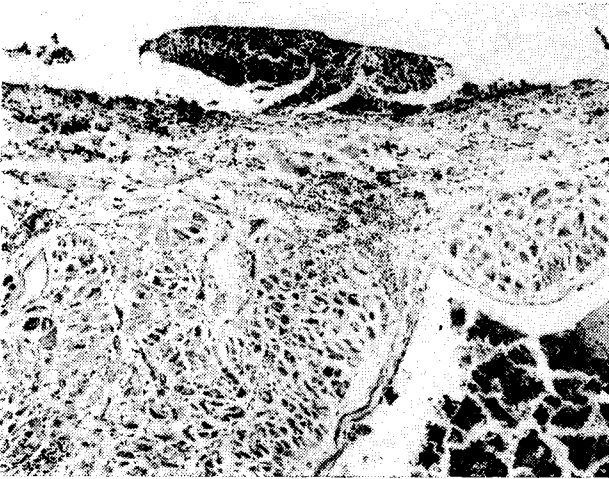


Fig. 10 — Espessamento nodular em uma fase mais precoce, observando-se a intensa exsudação leucocitária. Observar, ainda, o infiltrado inflamatório mais difuso no epicárdio adjacente e a relação entre o nódulo e a parede da coronária.



Fig. 11 — Intenso exsudato inflamatório, difuso, no tecido gorduroso subepicárdico, próximo da parede de um ramo coronário.

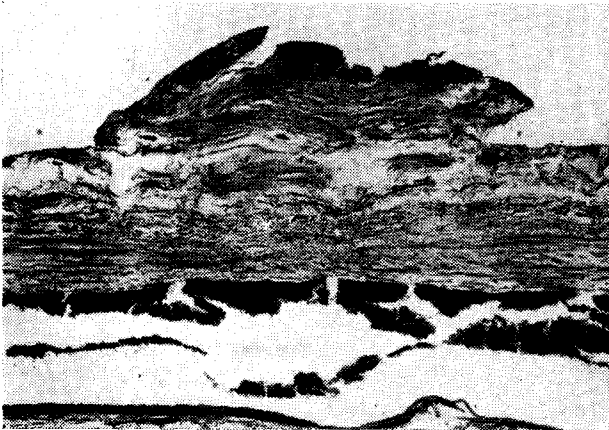


Fig. 12 — Espessamento nodular quase completamente fibroso, próximo da parede de um ramo da coronária. Observar que o epicárdio abaixo do nódulo e dos lados é espessado e não apresenta sinais de inflamação em atividade.

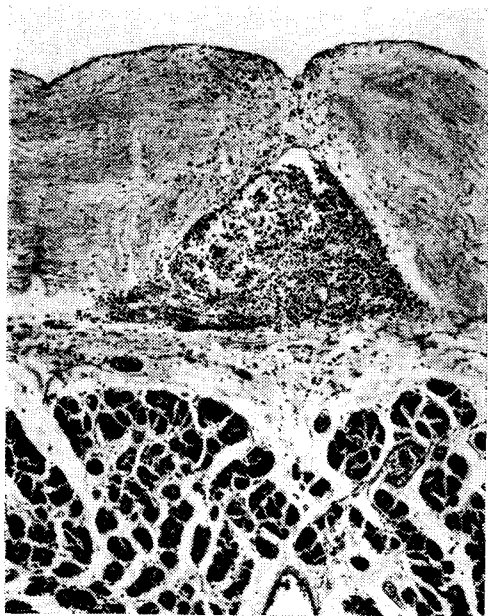


Fig. 13 -- Infiltrado inflamatório circunscrito e espessamento em faixa do epicárdio.

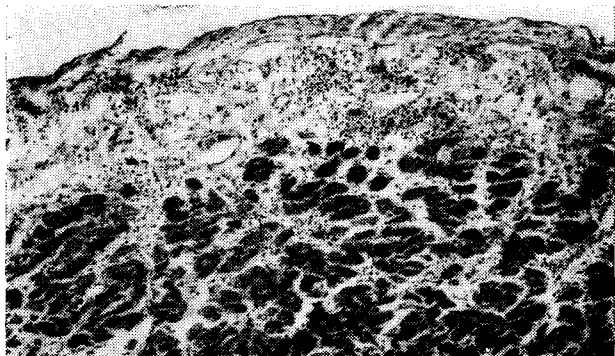


Fig. 14 — Infiltrado inflamatório do tecido gorduroso subepicárdico e espessamento fibroso, linear, inicial do epicárdio.

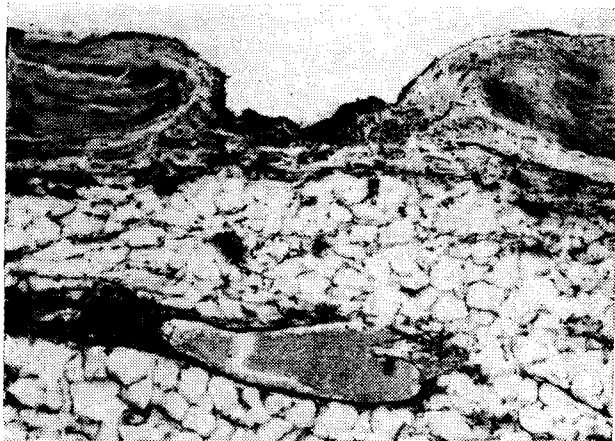


Fig. 15 — Espessamento fibroso, em linha ou em faixa interrompida. Notar que o epicárdio é mais delgado entre os dois espessamentos e que o exsudato inflamatório é discreto.

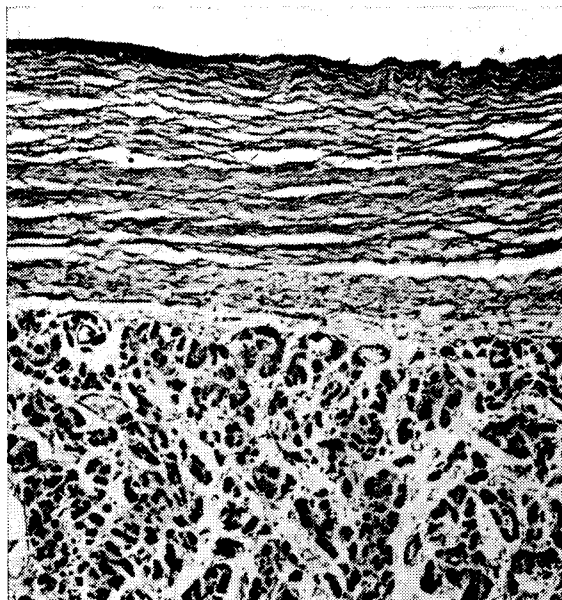


Fig. 16 — Espessamento em placa, constituído por conjuntivo fibroso com disposição lamelar. Não há sinais de inflamação em atividade.

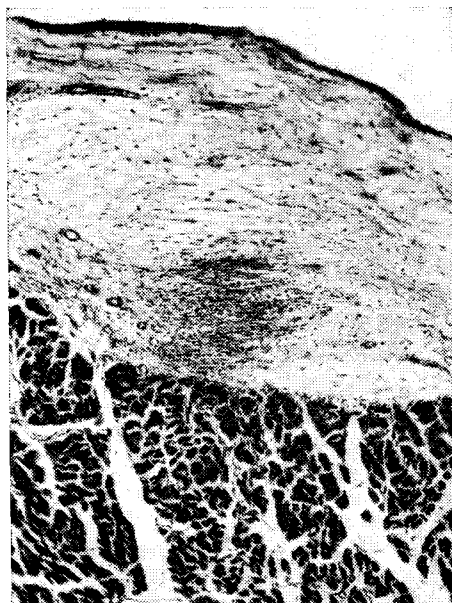


Fig. 17 — Doença reumática. Espessamento nodular e as alterações do colágeno próprias da doença e nódulo de Aschoff.

próximas da lesão, o encontro de neurite e perineurite, com fenômenos regressivos das fibras do plexo cardíaco superficial.

Na lesão sob a forma de *espessamento linear ou em faixa*, as alterações histológicas se assemelham muito às anteriormente descritas. Caracterizam-se, especialmente, por espessamento longo do epicárdio, contínuo ou interrompido, em in-

tima relação com a adventícia dos ramos das coronárias ou diretamente relacionado com a gordura subepicárdica, constituídos por fibras colágenas densas, espessos, pouco celular, com raros fibroblastos e fibrocitos, sinuosas e ligeiramente basófilas, indicando tratar-se de proliferação antiga. Entre as fibras colágenas, ocasionalmente, encontram-se raros linfócitos e

plasmócitos dispersos e, muito raramente, reunidos em pequenos focos. A faixa nem sempre é contínua e nos pontos de interrupção dos espessamentos interpõe-se um epicárdio normal ou com discreto infiltrado inflamatório crônico. Observa-se, entretanto, que as margens em relação com o epicárdio normal são, às vezes, mais espessas e, nestas áreas, o infiltrado linfoplasmocitário é mais pronunciado (figs. 13, 14, 15).

Nas lesões sob a forma linear, como nas de aspecto nodular, as alterações vasculares eram praticamente inexistentes. Raramente observam-se pequenos espessamentos intimaes (endarterite), placas arterioescleróticas ou infiltrado inflamatório da adventícia.

Na lesão sob a forma de placa, a característica fundamental é o espessamento do epicárdio, também na dependência de uma neoformação colágena densa, com raros plasmócitos e linfócitos esparsos entre as fibras.

Todavia, o espessamento linear, ou em faixa, parece diferir das alterações precedentes pelos seguintes aspectos:

- 1.º — o espessamento não guarda relação com os ramos das coronárias;
- 2.º — na maioria dos casos a neoformação conjuntiva era menos pronunciada do que nas lesões nodulares e lineares e,
- 3.º — se assentava quase diretamente sobre o miocárdio, sem haver entre este e a lesão, tecido gorduroso abundante. Este, na maioria dos casos, era escasso e o infiltrado leucocitário era pouco evidente.

Portanto, também neste tipo de lesão não se pode estabelecer uma relação entre a intensidade da inflamação do miocárdio, a do tecido gorduroso e a neoformação colágena. Somente em um caso havia um infiltrado inflamatório mais intenso, como uma faixa, logo abaixo da proliferação conjuntiva.

O espessamento do epicárdio no cone da pulmonar e na porção ascendente desse vaso apresenta aspecto histológico semelhante ao do espessamento em placa (fig. 16).

O espessamento viloso apresenta, como característica especial, um desenvolvimento mais acentuado do conjuntivo, sob a forma de franjas, fazendo saliência na superfície externa. O eixo das vilosidades é constituído por conjuntivo de aspecto variável, ora denso, ora mais frouxo, revestido externamente pelas células mesoteliais. Existe, em algumas dessas formações, um tecido de granulação; é constante o encontro de infiltrado inflamatório em focos, mais ou menos pronunciado. O tecido gorduroso subepicárdico, em geral, é menos desenvolvido e mostra, quase sempre, pequenos focos de infiltrado inflamatório.

A *epicardite fibrinosa* apresenta os aspectos histológicos comuns das inflamações fibrinosas em atividade. O infiltrado leucocitário é sempre abundante e parece derivar da propagação da inflamação determinada pelo trombo.

Na *epicardite crônica adesiva* a neoformação colágena é também pronunciada, ao contrário dos fenômenos vasculares e exsudativos, que, praticamente, são inexistentes.

LESÕES DO PERICÁRDIO NA FASE AGUDA E CRÔNICA DA TRIPANOSOMIASE EXPERIMENTAL

Conforme salientamos na introdução deste trabalho, não sendo possível estabelecer a seqüência evolutiva das lesões na cardite chagásica humana, tornou-se indispensável tentar verificá-la no animal de experimentação. Não queremos, com isso, extrapolar completamente para o homem o que se passa em animal de laboratório. Todavia, este estudo é bastante útil para a interpretação de alguns aspectos observados na moléstia humana.

Na fase aguda experimental, o líquido é mais abundante, mais turvo e bastante celular. Comporta-se como um exsudato, provavelmente decorrente das alterações agudas e extensas do pericárdio visceral e do miocárdio. Neste particular, é semelhante ao aspecto descrito na fase aguda da doença humana por Vianna (15), Chagas (3 e 4), Azevedo (2) e Mazza *et al* (6, 7).

Macroscopicamente, não foram observadas no camundongo, tanto na fase aguda

como na crônica, alterações evidentes, além da maior umidade, suculência e aspecto brilhante do pericárdio visceral e parietal.

O estudo histológico, na fase aguda da doença, revelou que as lesões são mais evidentes no pericárdio visceral dos átrios. Nos ventrículos são quase sempre mais discretas, provavelmente em decorrência da menor quantidade de tecido gorduroso. Desde os primeiros dias da infecção (a partir, no nosso material, do 7.º dia) observa-se o processo inflamatório do pericárdio em focos esparsos, circunscritos, às vezes confluentes, caracterizados por exsudato predominantemente histio-monocitário, com escassos granulócitos de permeio. Como no homem, estes focos nem sempre parecem se relacionar com a presença de leishmânias ou com a miosite e guardam estreita relação com a distribuição do tecido gorduroso e com os vasos sanguíneos, apenas nos átrios e ao longo dos grossos ramos da coronária. Sua intensidade é bastante variável; todavia, preponderam onde maior é a quantidade do tecido gorduroso. Não há, nesta fase, nenhum aspecto que possa ser comparado com as lesões humanas crônicas. Não conseguimos surpreender nódulos rosariformes, faixas ou manchas lácteas.

Na fase crônica da doença experimental, os aspectos histológicos são semelhantes. Permanecem os focos de inflamação esparsos ou confluentes, relacionados ou não com a intensidade da miosite, mas guardando estreita relação com a distribuição do tecido gorduroso e com os vasos sanguíneos, como na fase aguda. As células do exsudato são as mesmas, reduzindo-se o número de granulócitos e aumentando o dos linfócitos. Em poucos casos os focos inflamatórios faziam saliência na superfície externa, como os nódulos rosariformes descritos na moléstia humana. Porém, eram sempre em menor número e eminentemente celulares (figs. 7 e 8). Não surpreendemos, nos animais examinados, a presença de nódulos conjuntivizados e foi raro o encontro de uma inflamação exsudativa, em faixa, abrangendo grande área do pericárdio visceral.

Não identificamos, nos camundongos, as outras alterações descritas no coração humano.

GRUPO CONTRÔLE

Como contrôlo, utilizamo-nos de corações normais, pertencentes a indivíduos falecidos em consequência de acidentes violentos; corações de pacientes hipertensos (hipertensão essencial; glomerulonefrite crônica difusa; pielonefrite bilateral) e corações de portadores de febre reumática.

Nos indivíduos não portadores de cardiopatia, a única lesão que por vezes está presente é a "mancha latescente", também denominada "mancha de soldados". Essas placas de espessamentos do epicárdio, brancas ou branco-acinzentadas, lisas, opacas, circunscritas, de 1 a 3 cm, verificadas mais freqüentemente na parede ventricular direita, são representadas, ao exame histológico apenas por proliferação moderada ou discreta do conjuntivo epicárdico. Sua etiologia é desconhecida e segundo Saphir (12) representam o resultado de uma pericardite crônica curada. O termo "mancha de soldado" teve origem na idéia de que se tratava de irritação crônica do pericárdio, provocada pela pressão exercida pelas correias das mochilas contra o peito (12). Estas alterações são semelhantes às encontradas na moléstia de Chagas e em outras cardiopatias. Todavia, no Chagas elas são, em geral, mais desenvolvidas e mais extensas e nem sempre se limitam à parede anterior do ventrículo direito. Quer nos parecer que esta é a única das lesões descritas que aparece em indivíduos normais. Faltam nestes últimos, os aspectos nodulosos, rosariformes, lineares, etc.

Na doença reumática (fig. 17) não raro ocorre, além da mancha latescente, o espessamento rosariforme e o espessamento viloso. Todavia, os dois primeiros nunca atingem as proporções verificadas nos chagásicos crônicos. A mancha latescente em geral é menor e os nódulos rosariformes são menos freqüentes e em geral em menor número, esparsos pelo epicárdio. Coexistiam, freqüentemente, os aspectos histológicos da peri, endo ou miocardite reumática em atividade. Todavia, nem sempre estes fatos ocorriam nas lesões nodulares ou no espessamento viloso. Tivemos oportunidade de observar a necrose fibrinóide e o infiltrado inflamatório crô-

nico em um dos casos de lesão vilosa. Todavia, os casos de lesão rosariforme eram antigos, predominando a fibrose. Neste particular, se assemelhavam aos descritos na moléstia de Chagas. Dêste modo, três das lesões citadas não mostram especificidade, pois ocorrem em cardiopatias diversas. Todavia, são muito mais discretos quanto à intensidade e mais raras quanto à freqüência nos portadores da doença reumática.

Na cardiopatia hipertensiva, as alterações do epicárdico descritas na doença de Chagas nunca aparecem em todo o seu conjunto. As vezes ocorrem lesões isoladas, como o espessamento viloso e a placa lactescente (que geralmente é menos pronunciada do que na doença de Chagas). Não observamos, nos nossos casos, a presença de espessamento nodular e em faixa, ao longo das coronárias.

COMENTÁRIOS

Do que nos foi dado observar, na cardiopatia chagásica crônica humana as alterações do pericárdio são praticamente constantes e apresentam características que, embora não sendo patognomônicas, são de grande importância para o diagnóstico macro e microscópico da doença. Nenhuma outra cardiopatia apresenta, com tanta freqüência, intensidade e regularidade, a associação dêste conjunto pleomórfico de alterações: espessamento nodular e linear ao longo do trajeto dos ramos das coronárias e das veias satélites, espessamento em placa lactescente, espessamento no cone e na porção ascendente e intrapericárdica da pulmonar e epicardite fibrinosa dos átrios que ocorreram isoladas ou associadas em certo número dos casos. Já o espessamento viloso e a epicardite crônica adesiva, que também não são patognomônicas, são muito mais raros e de menor valor para o diagnóstico provável da doença.

A natureza e a gênese formal dessas lesões são obscuras. O que conhecemos, no homem, são lesões já plenamente constituídas, quase tôdas expressão de um processo de longa duração, onde a relação causa e efeito não pode ser estabelecida com segurança, mas somente hipotetizada e, assim mesmo, com reservas e cautelas.

Nos casos estudados, conforme salientamos nos resultados, os espessamentos nodulares em rosário e o espessamento linear e, em determinados casos, porém não de modo constante, também o espessamento em placa lactescente, estão intimamente relacionados entre si e parecem responder a um mesmo mecanismo patogênico.

Sem querer extrapolar para o homem os resultados observados em animais de experimentação, valemo-nos dêles para interpretar o possível elo evolutivo das lesões do pericárdio por nos faltarem observações humanas nas fases agudas. Sabe-se que na fase aguda da doença humana, conforme os relatos de Vianna (15), Chagas (3, 4), Azevedo (2), Mazza *et al* (6, 7, 8 e 9) há alterações pericárdicas evidentes expressão de verdadeira pericardite. Ao analisá-las, Mazza *et al* (7) põem em dúvida a natureza inflamatória da epicardite de predomínio proliferativo não esclerótico "que pode corresponder a inflamação como a alterações catabólicas". A descrição de Mazza *et al* na fase aguda se assemelha, pelo menos em parte, ao observado em nós nos camundongos, isto é, pequenos focos de condensação celular no epicárdio. Andrade e Andrade (1) e Mignon (11) não interpretam a gênese das lesões encontradas na fase crônica.

Segundo nosso pensamento, o espessamento nodular, rosariforme, é de natureza inflamatória e tomando por base as alterações experimentais e humanas, a seqüência das lesões parece ser a seguinte:

1.º) Como já está amplamente demonstrado na literatura, as leishmânias mortas e as células destruídas determinam uma reação inflamatória em focos circunscritos, porém, sistematizados. Tendo as leishmânias um tropismo para as células musculares e para as células conjuntivas e sendo de observação corrente que nem tôdas as células são parasitadas, é lógico supor que a inflamação ocorre principalmente próximo dos locais onde a parasitose é mais intensa. No pericárdio, há tropismo para os histiócitos. A inflamação é mais intensa onde é mais desenvolvido o tecido gorduroso, ou seja, nos átrios e ao longo dos sulcos interventriculares e átrio-ventriculares e nas bordas, justamente nas áreas percorridas pelos ramos coro-

narianos de maior calibre. Esta disposição do tecido gorduroso, mais abundante em determinadas áreas (e entre estas ao longo dos vasos) do que em outras vem explicar, a nosso ver, a maior freqüência dos espessamentos rosariformes ao longo dos vasos. Como a inflamação do tecido gorduroso é focal, maior será a probabilidade de se formarem focos de inflamação em maior número onde é mais abundante este tecido. *Ipsa facto*, também mais numerosos são os espessamentos nodulares nestas regiões. Por outro lado, os focos de inflamação vão explicar não somente a razão desta peculiar distribuição em nódulos, mas também o aparecimento dos espessamentos lineares em consequência da confluência dos mesmos. Todavia, não deve ser esquecido que a distribuição das lesões na doença de Chagas é imprevisível, como salientamos em trabalho anterior (14) e pode ocorrer em qualquer parte do epicárdio, mesmo onde é menos intensa a distribuição do tecido gorduroso, justificando, assim, o aparecimento de lesões rosariformes esparsas no epicárdio. Entretanto, esta não é a regra. Quando ocorrem nestas sedes, geralmente os nódulos são menores e em menor número.

A inflamação desencadeada nos animais de experimentação é, desde o início, eminentemente exsudativa, com predominância de histiócitos e monócitos. Estes elementos se reúnem em pequenos focos logo abaixo das células mesoteliais, havendo, muitas vezes, um certo paralelismo entre sua intensidade e a intensidade da miocardite.

2.º) Provavelmente estes focos inflamatórios podem permanecer como tais por longo período de tempo, sem sofrer modificações apreciáveis; não se pode afastar também a hipótese de representarem um foco de reagudização da doença.

3.º) Quando a inflamação é mais intensa e extensa ou quando há confluência dos focos, resulta a lesão sob a forma de faixa que, provavelmente, tem a mesma seqüência evolutiva.

4.º) Com o evoluir do processo, o fenômeno exsudativo torna-se cada vez menos evidente (a ponto de, em certos casos, desaparecer completamente), sendo substituído pelo conjuntivo, a princípio frouxo

e com as características do tecido de granulação e depois denso, que tende a substituir a lesão inicial, transformando-a em uma cicatriz fibrosa, nodular, circunscrita ou em faixa.

5.º) Em um grupo de pacientes, pode ocorrer a confluência das lesões rosariformes e das faixas e a formação da placa. Todavia, em certos casos esta é independente das lesões anteriores.

Em última análise, segundo nosso pensamento, a natureza das lesões rosariformes, em faixa e parte das placas lactescentes, é inflamatória. Devido à longa evolução apresenta-se na maioria das vezes como cicatrizes fibrosas onde os fenômenos vasculares e exsudativos são escassos ou praticamente inexistentes.

O mesmo mecanismo é invocado para explicar as epicardites vilosas que geralmente ocorrem na face anterior do ventrículo esquerdo, próximo da ponta. Nestas formações, foram sempre mais nítidos os fenômenos vasculares e exsudativos da inflamação.

Quanto à epicardite fibrinosa que aparece quase sempre nos átrios, parece derivar, com toda probabilidade, dos trombos parietais que freqüentemente se formam nesta região.

A pericardite adesiva foi rara em nosso material, não nos permitindo uma análise segura da lesão.

Outro fato que merece consideração é o porquê deste pleomorfismo de alterações na doença de Chagas.

É extremamente difícil explicar todos os fatos. Porém, se for correto o nosso ponto de vista, torna-se mais fácil compreender a interrelação entre as lesões, conforme já salientamos na discussão patogenética.

A razão da distribuição peculiar das lesões na superfície do coração permanece ainda no terreno das hipóteses. Admitimos, conforme já foi dito, que, possivelmente, as lesões rosariformes e em faixa se formam preferentemente ao longo das ramificações dos vasos coronarianos em consequência da maior quantidade de tecido gorduroso nestas áreas. Desconhece-

mos, entretanto, o porquê da preferência da placa lactescente na face anterior do terço superior do ventrículo direito. Provavelmente, poder-se-ia admitir a mesma razão. Se fôr aceita e correta a interpretação de que mesmo em indivíduos normais esta placa resulta de um processo inflamatório, é provável que esta ocorre mais no terço superior do ventrículo direito (V.D.) em consequência de um maior desenvolvimento da gordura, também nesta sede. Não sabemos, entretanto, justamente por surgir em indivíduos normais, se poderia estar ligada à irritação do tecido gorduroso pelo atrito entre o epi e o pericárdio. Ribert e Hamperl (12) admitem que em parte as manchas lactescentes ou tendinosas aparecem por dois mecanismos distintos: pela organização de exsudatos fibrinosos e proliferação do tecido conjuntivo do pericárdio visceral, originado por irritações mecânicas repetidas, isto é, pelo roçamento constante do coração contra a parede anterior do tórax. Daí a razão da sua localização na face anterior do V. D. Assim sendo, é provável que a hipertrofia do miocárdio pudesse, em parte, contribuir para o aumento dessas manchas no chagásico crônico. Todavia, se esta hipótese fôsse correta deveríamos esperar que ela fôsse mais desenvolvida nos hipertensos, o que não acontece. O mesmo se pode dizer a respeito da placa no cone e na porção intrapericárdica da pulmonar e das formações vilosas que ocorrem próximo da ponta do ventrículo esquerdo.

Finalmente devemos salientar que as lesões descritas no epicárdio não são patognomônicas. Vimos as lesões rosariformes, os espessamentos lineares, a placa vilosa e a placa lactescente no trajeto das coronárias, em corações portadores de doença reumática. Todavia, nos pareceu que tôdas estas alterações nunca adquiriram a intensidade, a freqüência, e a mesma associação observada na doença de Chagas. As formações rosariformes estudadas ao microscópio apresentam aspectos distintivos, inclusive com a formação de nódulos de Aschoff na doença reumática.

Nos hipertensos não vimos o espessamento rosariforme e nem os espessamentos lineares, exceto em um caso de pielonefrite bilateral difusa. Entretanto, neste caso havia também uma miocardite intensa, de

natureza chagásica, com a reação de Guerreiro-Machado positiva.

Baseado nos nossos resultados, parece-nos que em nenhuma cardiopatia há tantas alterações morfológicas distintas e associadas, como na cardiopatia chagásica, adquirindo por isso, grande valor para o seu diagnóstico, quando analisadas em conjunto com outras características da doença.

CONCLUSÕES

1.º — Na cardite chagásica crônica humana encontram-se três grupos de lesões no pericárdio:

- a) — o espessamento nodular rosariforme, o espessamento linear ou em faixa e o espessamento na porção ascendente da artéria pulmonar, que nesta doença são mais comuns e desenvolvidas do que em outras, especialmente na cardite reumática;
- b) — a epicardite fibrinosa, mais freqüente nos átrios e a epicardite crônica adesiva, que ocorre especialmente no terço inferior dos ventrículos;
- c) — o espessamento em placa lactescente geralmente mais extenso na face externa do terço superior do ventrículo direito e não raramente múltiplos e o espessamento viloso, relativamente raro e localizado preferencialmente na face anterior da ponta do ventrículo esquerdo.

2.º — As lesões do grupo A parecem derivar diretamente das leishmânias no tecido gorduroso subepicárdico, sendo a seguinte a seqüência presumível dos acontecimentos:

- a) — parasitose em focos sistematizados preferentemente nas regiões onde é mais desenvolvido o tecido gorduroso;
- b) — indução da reação inflamatória, no início exsudativa;
- c) — evolução para a cronicidade, com o apagamento da exsudação e sua substituição por tecido conjuntivo no início frouxo e, depois, denso.

3.º — Das lesões do grupo B, a epicardite fibrinosa é uma lesão aguda, inespecífica e parece corresponder a uma reação do pericárdio à trombose parietal, enquanto que a pericardite adesiva parece ser expressão de uma inflamação crônica não em atividade, também inespecífica e nem sempre relacionada, topograficamente, com trombos nos ventrículos.

4.º — Das lesões do grupo C, o espessamento lactescente que também aparece em indivíduos não portadores de cardiopatias é de gênese obscura, sendo considerada por alguns AA. como Saphir (13) como provavelmente de etiologia inflamatória e, por outros, como Ribbert e Hamperl (12) secundária a atritos mecânicos. Em alguns casos, devido à sua derivação de confluência de lesões nodulares e lineares, na moléstia de Chagas, pode-se admitir como inflamatória. Isto viria justificar a sua maior extensão e às vezes multiplicidade de placas nesta doença.

Já no espessamento viloso, lesão rara e que ocorreu também na cardite reumática, eram nítidos e constantes os fenômenos flogísticos.

5.º — A distribuição peculiar das lesões do grupo A está relacionada com a maior quantidade de tecido gorduroso subepicárdico.

6.º — A distribuição das lesões do grupo B não se relaciona com a distribuição do tecido gorduroso.

7.º — As alterações do epicárdio, especialmente os espessamentos nodular, linear e da porção ascendente da pulmonar são de grande valor macro e microscópico para o diagnóstico da cardiopatia chagásica, quando consideradas com o conjunto de alterações do coração nesta doença.

8.º — Estas lesões não são patognômicas, tendo sido observadas em outras cardiopatias. Porém, nestas, não surgem com a intensidade, frequência e associação observadas na doença de Chagas.

9.º — O líquido pericárdico, via de regra, tem as características de transudato e frequentemente o Guerreiro-Machado é reagente.

10.º — No camundongo, na fase crônica da infecção, o espessamento rosari-forme é raro.

SUMMARY

The Authors have studied on this paper the pericardic alterations observed in the human Chagas' disease and have compared them with the pericardic alterations recorded in rheumatic and hypertensive heart diseases. They also analysed the pericardial alterations in the experimental Chagas' disease in mice. The pathogenesis and evolution of the lesions are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ANDRADE, Z. A. e ANDRADE, S. G. — A patologia da doença de Chagas (forma crônica cardíaca). Bol. Fund. Gonçalo Muniz, 6: 1-53, 1955. Inst. Oswaldo Cruz, 3 (2): 219-274, 1911.
- 2) AZEVEDO, A. P. — Histologia patológica da glandula thyroide na forma aguda da moléstia de Chagas (Trypanosomiase americana). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 27 (2): 93-122, 1933.
- 3) CHAGAS, C. — Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral dos estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 3 (2): 219-274, 1911.
- 4) CHAGAS, C. — Tripanossomiase americana. Forma aguda da moléstia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 8 (2): 5-36, 1916.
- 5) CHAPADEIRO, E., FURTADO, J. H. M.; LOPES, E. R.; HIAL, N.; PEREIRA, F. E. N.; NETO, A. C. and MIZIARA, L. J. — The complement fixation test of Guerreiro and Machado intrapericardic fluid in chronic Chagas' heart disease. J. of Trop. Med. and Hyg., 71: 81, 1968.

- 6) MAZZA, S., BASSO, G. y BASSO, R. — Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. Primer caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas, comprovado em Mendonza. MEPRA Protoc. 2: 33:: 1-47, 1937.
- 7) MAZZA, S.; BASSO, R. y CHAMBON-LEYRON, E. J. — Segundo caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas comprovado en Mendonza, MEPRA, publ. n.º 36: 1-25, 1938.
- 8) MAZZA, S., SABATE, E. e ARTIGAS, M. — Observaciones de formas agudas de enfermedad de Chagas originárias de Tucumán y Salta. Invest. Enferm. de Chagas, n.º 39: 50-68, 1938.
- 9) MAZZA, S., BASSO, E.; BASSO, R. y JORG, N. E. — Primer caso mortal de forma cardiaca de enfermedad de Chagas comprovado en Mendonza. MEPRA, publ. n.º 42: 2-73, 1939.
- 10) MENEZES, H. e KÖBERLE, F. — Do valor do exame macriscópico no diagnóstico da cardiopatia chagásica. O Hospital, 68: 139-144, 1965.
- 11) MIGNONE, C. — Alguns aspectos da anatomia patológica da cardite chagásica crônica. Tese. Prof. Cated. de Anat. Pat. Fac. Med. U. S. Paulo, Brasil, 1958.
- 12) RIBBERT, H. e HAMPERL, H. — Tratado de Patologia general y Anatomia Patológica. Edit. Labor S. A., Barcelona, 1962, 7.ª edição.
- 13) SAPHIR, O. — *In* Gould, S. E. Edit. Pathology of the heart. Ed. 2, Springfield, III, 1960. Charles C. Thomas, Publisher, Chap. 10.
- 14) TAFURI, W. L. e RASO, P. — Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanossomiase. O Hospital, 62: 1325-1342, 1962.
- 15) VIANNA, C. — Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Chagas (esquizotripanose humana na tireoidite parasitária). Mem. Inst. Oswaldo Cruz 3 (2): 276-293, 1911.