

SONIA MINERVINO DE PAIVA

DESNERVAÇÃO DO ESÓFAGO NA FASE AGUDA
DA MOLESTIA DE CHAGAS

Tese apresentada ao Instituto de
Biologia da Universidade Estadual
de Campinas - UNICAMP - como um
dos requisitos para a obtenção do
Título de Mestre em Biologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Gomes de Alcântara

Departamento de Morfologia

Setor - Histologia

Campinas-S.P.

1980

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais

José Elias de Paiva Netto

Maria Eunice Minervino de Paiva

Aos meus avós

José Minervino

Esther Santos Minervino

AGRADECIMENTOS

Aos Professores

Fritz Köberle
Francisco Gomes de Alcântara
Walter August Haddler
Luiz Augusto Magalhães
Zeferino Vaz
Regina Bicudo Pisani
Marlene Tideko Ueta

pelo apoio e orientação.

A Professora Maria Lucia Furlan Wada, pelas sugestões apresentadas.

Ao Professor

Ronaldo Seichi Wada, pela confecção dos gráficos.

A Sra Anna Gagliardi, pela revisão bibliográfica.

As Sras Alaíde Pedro F. Correa e Tereza Togniatti, pela colaboração prestada na realização das preparações histopatológicas.

Aos Professores do Dpto de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela colaboração na aquisição dos casos.

A Srta Evanise Furlan, responsável pela datilografia do presente trabalho.

Aos colegas e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração desta tese.

ÍNDICE

	Página
1 - INTRODUÇÃO	1
2 - MATERIAL E MÉTODO	6
2.1 - Material	6
2.2 - Método	7
3 - RESULTADOS	10
4 - DISCUSSÃO	26
5 - RESUMO E CONCLUSÕES	32
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

I - INTRODUÇÃO

Em 1916, CARLOS CHAGAS além de vários sintomas observados na fase aguda da moléstia de Chagas referiu uma "acentuada disfagia para os alimentos solidos e tambem para os liquidos. A injeção de substancias solidas exige, para se completar, o auxilio de agua, referindo os doentes que o alimento fica retido no esofago trazendo sensações penosissimas. Mesmo a injeção de substancias liquidas, e, da propria agua, pode apresentar dificuldade, não raro invenciveis, necessitando o artificio de deglutições cuidadosas e de pequenas parcelas do liquido. Este sinal, de patojenia ainda mal esclarecida, relaciona-se, talvez com a condição de disfagia conhecida pelo nome de mal de engasgo, endemia extensa em regiões do interior do Brazil e, segundo nossas observações, verificada principalmente naquelas zonas, onde é encontrada a tripanosomiase. Será o mal de engasgo um elemento mais da tripanosomiase brasileira e essa disfagia das formas agudas traduzirá a fase inicial da sindrome? Observamos, no correr de nossos estudos em Lassance, numero bem elevado de doentes com mal de engasgo, havendo, em todos eles, outros sinais simultaneos da tripanosomiase. Apesar

disso, tornam-se precisas novas pesquisas que autorizem, de modo irrecusavel, incluir o mal de engasgo na sintomatologia multiforme de infecção pelo Trypanosoma Cruzi".

CARLOS CHAGAS (1922) referiu-se no seu trabalho com VILLELA, às lesões do sistema nervoso autônomo do coração, achando que elas deveriam ter certa importância na patogenia da cardiopatia chagásica crônica.

Nas três décadas que se seguiram, foram mencionados, lesões do sistema nervoso central e/ou periférico, não sendo entretanto, tais lesões avaliadas ou atribuídas à infecção pelo Trypanosoma cruzi (AMORIM & CORREIA NETO, 1932; VASCONCELOS & BOTELHO, 1937; MAZZA & JÖRG, 1941; RAIA, 1943; CUTAIT et alii, 1948).

A partir de 1955, KÖBERLE e seus colaboradores deram ênfase especial às lesões das células nervosas causadas pelo T. cruzi, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, atribuindo a estas lesões, a causa das manifestações patológicas presentes nos indivíduos portadores da moléstia de Chagas crônica (KÖBERLE, 1956, 1957, 1958, 1960, 1962, 1963, 1968; KÖBERLE & NADOR, 1955; KÖBERLE & ALCÂNTARA, 1960).

Estudos quantitativos realizados no plexo de Auerbach, no esôfago de indivíduos portadores da fase crônica da moléstia, apresentando ou não manifestações clínicas e anatomopatológicas, mostraram redução numérica acentuada das células nervosas do plexo, quando estes resultados eram comparados com os valores obtidos a partir de indivíduos não chagásicos (KÖBERLE, 1962, 1963 e 1968). Como consequência desta redução neuronal, estes indivíduos podiam apresentar perda da coordenação do movimento peristáltico e hipersensibilidade da muscula-

tura do esôfago, o que foi denominado por BRASIL (1959) de "A-peristalse". Esta manifestação chagásica apresenta como consequência morfológica a formação dos megas. Os estudos quantitativos de KÖBERLE, (1962, 1963 e 1968) realizados em indivíduos "normais" e em indivíduos chagásicos crônicos, sem e com manifestações megálicas, mostraram que existe estreita relação entre a percentagem de neurônios remanescentes e as alterações apresentadas pelos indivíduos. Desta maneira, KÖBERLE (1962, 1963 e 1968) pode observar que o megaesôfago se manifestava quando o grau de desnervação era superior a 95% e que indivíduos portadores da moléstia de Chagas mas com redução numérica dos neurônios do plexo mioentérico do esôfago menos acentuada, não apresentavam esta anomalia.

A literatura a respeito de estudos quantitativos em casos crônicos é vastíssima, o que não ocorre em relação à fase aguda. Nestes casos, na maioria das vezes, os dados se referem a estudos realizados em animais domésticos e de laboratório.

ALCÂNTARA (1959), verificou, em 20 ratos inoculados experimentalmente pelo T. cruzi e que morreram na fase aguda da moléstia, lesões irreversíveis em 81% das células nervosas contadas em todo o coração. VICHI (1964), em estudo comparativo do número de neurônios encontrados no corno anterior da medula espinhal, nos níveis cervical, torácico e lombar, em grupos de ratos "normais" e na fase aguda da moléstia de Chagas experimental, obteve diminuição do número de neurônios, estatisticamente significativa, no lote de animais infectados. Redução numérica das células nervosas ganglionares do plexo de Auerbach do intestino grosso foi constatada por ANDRADE & ANDRADE (1966) e OKOMURA (1967) em camundongos inoculados pelo

T. cruzi e sacrificados na fase aguda da infecção.

A anatomia patológica da moléstia de Chagas experimental acha-se bem estabelecida através de grande número de trabalhos, contudo, relato e estudos anatomopatológicos de casos humanos necropsiados na fase aguda, são escassos na literatura. Estes ressaltam, em sua maioria, somente os aspectos histopatológicos encontrados no coração. Segundo BECKER (1975) a razão de pouco interêsse em se realizar uma necropsia completa reside nos seguintes fatos: 1) ser a cardiopatia, antes dos estudos de KÖBERLE e da sua escola, considerada a única manifestação aceita como realmente de etiologia chagásica, pela maioria dos clínicos e patologistas e 2) na insuficiente divulgação do quadro da fase aguda da moléstia ou falta de sua suspeita, exatamente, em áreas endêmicas.

A sintomatologia do período inicial da moléstia de Chagas é semelhante ao quadro clínico de outras moléstias de caráter infeccioso agudo como a febre tifóide, brucelose, leishmaniose visceral, impaludismo, mononucleose infecciosa, esquistossomose mansônica, glomerulonefrite aguda, e, mesmo, ao estado gripal (RASSI et alii, 1968). Desta maneira, fica esclarecida a dificuldade de se obter material humano na fase aguda da moléstia.

O primeiro estudo sistematizado de um caso de moléstia de Chagas aguda foi descrito por BECKER (1975) em uma mulher de 40 anos, infectada acidentalmente por transfusão sanguínea. Vários aspectos macroscópicos e microscópicos foram relatados pelo autor. No que tange às contagens neuronais, os valores conseguidos no esôfago e no intestino delgado, representam cerca de 10% e 50% do normal, respectivamente. Acentua

da redução neuronal foi constatada também, nos plexos parassimpáticos cardíacos. Além de BECKER (1975) os autores que fazem referência a estudos quantitativos dos neurônios de indivíduos falecidos na fase aguda da moléstia de Chagas, são LOPES (1970) e LOPES et alii (1977) que descrevem redução neuronal acentuada nos plexos cardíacos em indivíduos portadores de miocardite chagásica aguda.

Os casos de fase aguda da moléstia de Chagas em seres humanos não foram satisfatoriamente descritos do ponto de vista de estudos quantitativos dos neurônios do sistema nervoso.

Os objetivos do presente trabalho, são os seguintes:

1 - Realizar estudo quantitativo dos neurônios ganglionares do plexo mioentérico do esôfago, na fase aguda da moléstia de Chagas.

2 - Comparar os valores da contagem neuronal com aqueles descritos por WADA (1979), em indivíduos brasileiro não chagásicos.

3 - Comparar os valores da contagem neuronal com aqueles descritos por KÜBERLE (1962, 1963 e 1968), em indivíduos europeus "normais".

2 - MATERIAL E MÉTODO

2.1 - Material

O material humano utilizado neste trabalho foi obtido de necropsia de cinco pacientes de nacionalidade brasileira, sendo quatro provenientes da região de Ribeirão Preto e um da cidade de Goiania.

Por meio de histórias clínicas, (resumos em anexo) soubemos que todos os pacientes faleceram entre a quarta e sétima semana da infecção, estando, portanto, dentro do período considerado como fase aguda da moléstia de Chagas, uma vez que esta fase varia entre quatro e oito semanas (FERREIRA, 1968)

Dos cinco casos, dois adoeceram em decorrência da infecção chagásica contraída naturalmente, e os três restantes adquiriram a moléstia por meio de transfusão sanguínea que se fazia necessária, como meio terapêutico, tendo em vista que estes últimos eram portadores de outras doenças graves.

Dos pacientes citados na tabela 2.1, obtivemos material do terço superior, do terço médio e do terço inferior

do esôfago, sendo que, no caso B só conseguimos obter material do terço inferior.

Tabela 2.1 — Relação dos pacientes falecidos na fase aguda da moléstia de Chagas, cujo esôfago foi utilizado no presente trabalho.

Caso	Nome	Idade	Sexo
A	R.A.B.	2m	Fem.
B	M.R.	4a	Fem.
C	M.A.S.	64a	Fem.
D	R.C.P.	2a	Fem.
E	J.S.	40a	Fem.

2.2 - Método

O esôfago dos cinco indivíduos foi retirado em sua totalidade, ou somente em parte, fixado em solução de formalina a 10%, num mínimo de 24 horas. Após a fixação, foram retirados anéis de 5 mm de altura, sendo, quando possível, um do terço superior (segmento I), um do terço médio (segmento II) e um do terço inferior (segmento III). O material de cada anel foi incluído em parafina, seccionado em série de 140 cortes transversais, com 7 μ m de espessura, montando-se o último corte

de cada série de sete e desprezando-se os seis restantes. Então, foram utilizados um em cada sete cortes.

Para o exame ao microscópio óptico os cortes foram corados com Hemalume-Eosina e em cada corte transversal a contagem das células nervosas ganglionares do plexo mioentérico foi realizada com aumento de 80 X. Este aumento é suficiente para que se possa identificar os neurônios do plexo de Auerbach, em toda a extensão do anel. A contagem foi estabelecida partindo-se de um ponto de referência (vaso de grande calibre, ou sinal feito na lâmina) e percorrendo-se todo o corte transversal, até atingir o ponto inicial de contagem. Desta forma, obtivemos o número de neurônios por corte. O total obtido nos 20 cortes contados, forneceu o número de neurônios por anel com 1 mm de espessura.

Para efeito da contagem, foram considerados todos os neurônios reconhecíveis, mesmo aqueles que apresentavam sinais regressivos e de degeneração, tais como: picnose nuclear, cariólise, cariorrexe, vacuolização citoplasmática e outras alterações.

Nos cinco casos estudados os neurônios foram contados em 20 cortes com 7 μ m de espessura, que correspondem a um anel de aproximadamente 1 mm (980 μ m) de espessura, retirado do terço inferior do esôfago. Em quatro destes casos a contagem neuronal foi realizada, também, em anéis de 1 mm aproximadamente, em vários níveis do esôfago.

Uma vez que o maior diâmetro de um neurônio do plexo mioentérico do esôfago raramente ultrapassa 50 μ m, (KÖBERLE, G. et alii, 1961) e considerando-se que a espessura dos cortes utilizados foi de 7 μ m, tendo-se analisado apenas

um corte de cada série de sete, dificilmente o mesmo neurônio seria contado duas vezes (Fig. 2.1).

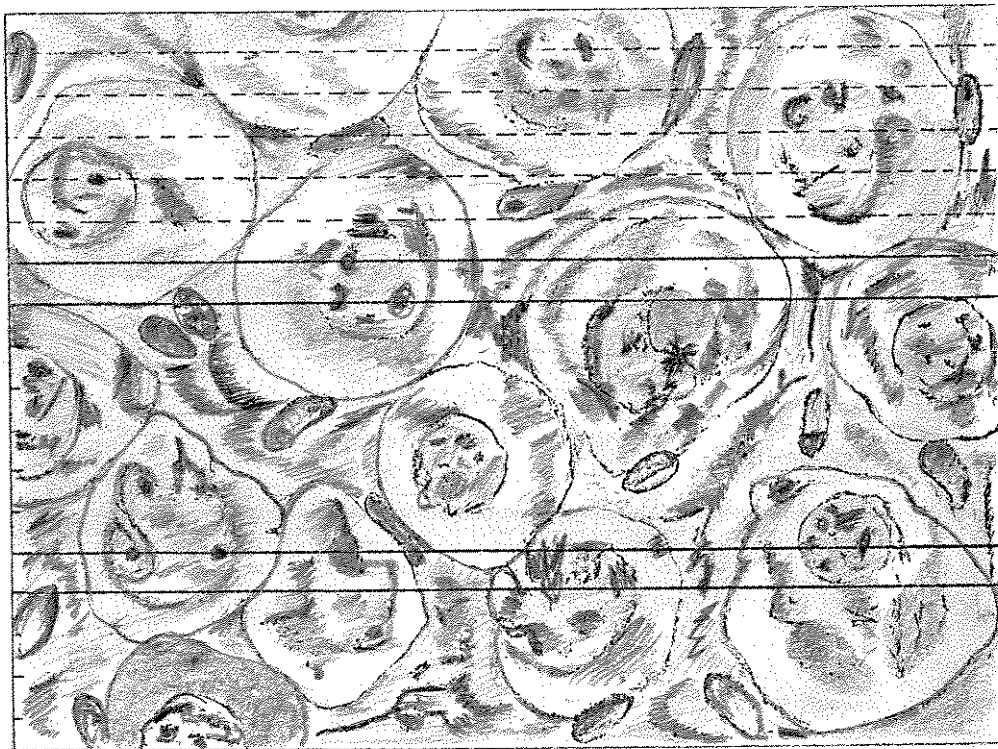


Figura 2.1 - Representação esquemática do volume dos neurônios do plexo mioentérico do esôfago em relação com a espessura dos cortes utilizados para a contagem neuronal. Os espaços entre as duas linhas tracejadas representam os cortes não utilizados para a contagem e os espaços entre as duas linhas cheias representam os cortes analisados. Conforme se verifica, um mesmo neurônio foi contado apenas uma vez.

3 - RESULTADOS

Os resultados da contagem de neurônios, encontrados no terço inferior do esôfago, nos cinco casos de moléstia de Chagas aguda, estão expostos na tabela 3.1. Como termo de comparação foram tomados os valores estimados, para o esôfago de indivíduos "normais", por WADA (1979). A estimação foi efetuada a partir da regressão entre o número de neurônios do esôfago e a idade do indivíduo, de acordo com o modelo:

$\hat{y} = 1146,06 - 6,76 X_1$, onde $\hat{y}$ é a estimativa do número de neurônios e X_1 a idade do indivíduo. Com a finalidade de facilitar a comparação foi estabelecida a percentagem de desnervação nos cinco casos estudados, conforme tabela 3.1 .

A diminuição do número de neurônios ocorreu em todos os casos estudados, conforme pode ser também observado a través da percentagem de neurônios remanescentes que constam do gráfico 3.1 . Este gráfico foi estabelecido de acordo com os dados da tabela 3.1 .

Tabela 3.1 — Número de neurônios em um anel, de aproximadamente 1 mm de espessura, do terço inferior do esôfago, nos cinco casos estudados da moléstia de Chagas aguda. Comparação com o número de neurônios estimados para indivíduos "normais" com idade correspondente. A percentagem de desnervação foi estabelecida através dessa comparação.

Casos	Nº de neurônios em indivíduos chagásicos	Estimativa do Nº de neurônios em indivíduos "normais"	% de desnervação
A - 2 meses	690	1144,9	39,7
B - 4 anos	504	1119,02	55,0
C - 64 anos	304	713,42	57,4
D - 2 anos	385	1132,54	66,0
E - 40 anos	106	875,66	87,8
Médias	398	997,1	61,2

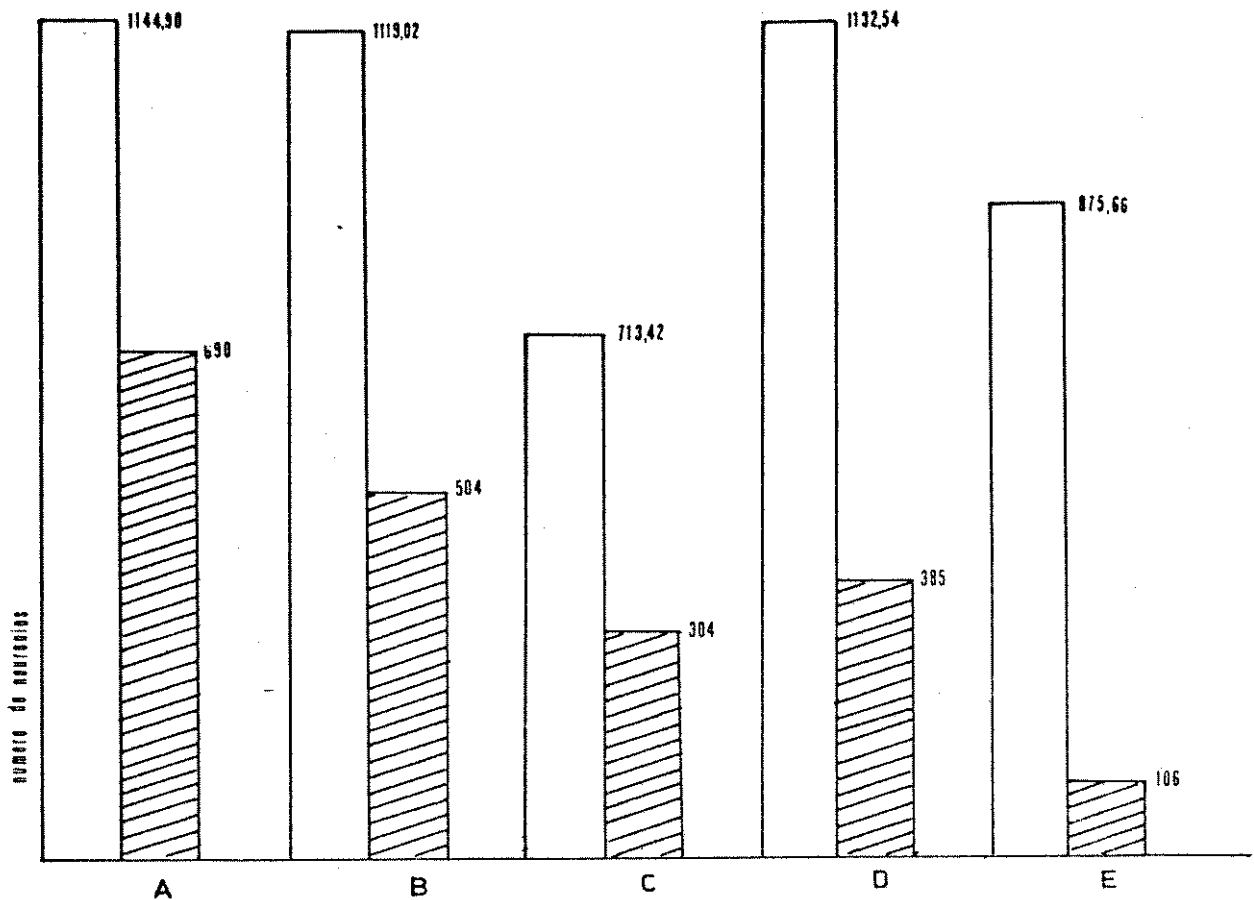


Gráfico 3.1 — As colunas vazias correspondem ao número de neurônios esofageanos em indivíduos "normais" de 2 meses, 4 anos, 64 anos, 2 anos e 40 anos e as colunas hachuradas aos cinco casos chagásicos agudos correspondentes (A, B, C, D e E).

O número de neurônios em cada corte transversal do esôfago foi em geral, muito semelhante, nos 20 cortes contados e apenas em um dos casos (caso E) encontramos uma variação grande do número de neurônios em cinco cortes escalonados. Os valores verificados foram os seguintes: 37; 40; 8; 3 e 8 neurônios, o que corresponde a uma variação de 1:13.

Tendo em vista esta variação observada, julgamos conveniente aumentar nossas contagens, analisando maior número de cortes, em mais de um nível do esôfago.

As tabelas 3.2 a 3.4 mostram as percentagens de desnervação calculadas a partir dos valores "normais" obtidos por KÖBERLE (1968) que contou os neurônios em 39 partes do esôfago, por ele denominadas de níveis, em um indivíduo de 20 anos e em um indivíduo de 64 anos. Os resultados da contagem, esquematizados da mesma maneira que os apresentados por KÖBERLE (1968), estão representados nos gráficos 3.2 a 3.6 .

Tabela 3.2 — Número de níveis observados, número de neurônios contados por anel, no segmento I (terço inferior) do esôfago de chagásicos agudos, número de neurônios obtidos por KÖBERLE (1968) em cada anel do segmento de esôfago de indivíduos normais, e as percentagens desses neurônios na faixa etária correspondente.

Casos estudados e respectivas idades	Níveis observados no esôfago na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos de pacientes normais segundo KÖBERLE (1968)	Percentagens de neurônios em relação ao Nº de neurônios no segmento I *
A - 2 meses	24	1054	1342	78,5
B - 4 anos				
C - 64 anos	15	228	976	23,3
	18	434	920	47,2
	21	360	909	39,6
	24	434	956	45,3
D - 2 anos	22	327	1089	30,0
E - 40 anos	16	400	987	40,5
	20	604	1074	56,2
	23	595	1162	51,2
	26	468	1254	37,3

* obtidos por KÖBERLE (1968)

Tabela 3.3 - Número de níveis observados, número de neurônios contados por anel, no segmento II (terço médio) do esôfago de chagásicos agudos, número de neurônios obtidos por KÖBERLE (1968) em cada anel do segmento de esôfago de indivíduos normais, e as percentagens desses neurônios na faixa etária correspondente.

Casos estudados e respectivas idades	Níveis observados no esôfago na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos de pacientes normais segundo KÖBERLE (1968)	Percentagens de neurônios em relação ao Nº de neurônios no segmento II *
A - 2 meses	12	660	876	75,3
B - 4 anos				
C - 64 anos	6 9 12	276 350 174	580 596 552	47,6 58,7 31,5
D - 2 anos	11	284	765	37,1
E - 40 anos	6 9 12	130 200 220	404 754 876	32,2 26,5 25,1

* obtidos por KÖBERLE (1968)

Tabela 3.4 - Número de níveis observados, número de neurônios contados por anel, no segmento III (terço inferior) do esôfago de chagásicos agudos, número de neurônios obtidos por KÖBERLE (1968) em cada anel do segmento do esôfago de indivíduos normais, e as percentagens desses neurônios na faixa etária correspondente.

Casos estudados e respectivas idades	Níveis observados no esôfago na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos na fase aguda da moléstia de Chagas	Nº de neurônios por anel de esôfagos de pacientes normais segundo KÖBERLE (1968)	Percentagens de neurônios em relação ao Nº de neurônios no segmento III *
A - 2 meses	36	690	1342	51,4
	27	534	1324	40,3
	31	504	989	51,0
B - 4 anos	34	513	1283	40,0
	36	539	1342	40,2
	38	590	1324	44,6
	27	308	716	43,0
C - 64 anos	29	504	696	72,4
	32	408	907	45,0
	36	304	920	33,0
D - 2 anos	36	385	1342	28,7
	29	624	1342	46,5
	32	106	1273	8,3
E - 40 anos	34	680	1283	53,0
	36	400	1342	29,8
	38	220	1324	16,0

* obtidos por KÖBERLE (1968)

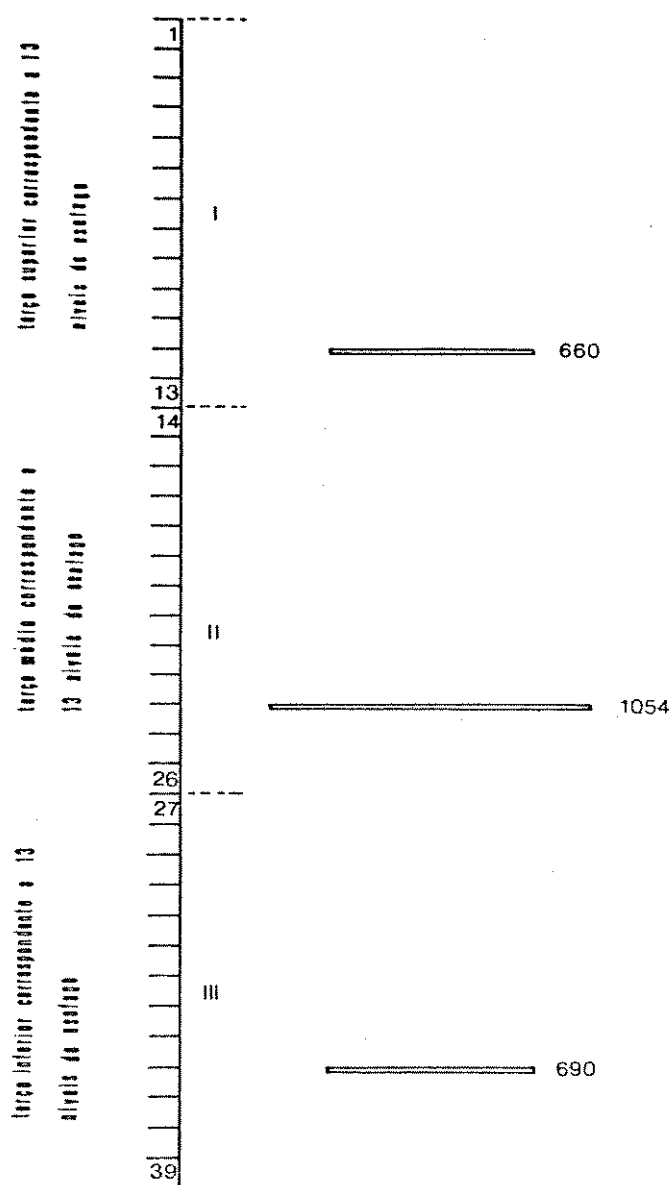


Gráfico 3.2 - Resultado da contagem neuronal em um nível de cada segmento do esôfago de uma criança de 2 meses (paciente A) com moléstia de Chagas aguda.

- I - Terço superior do esôfago (segmento I.)
- II - Terço médio do esôfago (segmento II)
- III - Terço inferior do esôfago (segmento III)

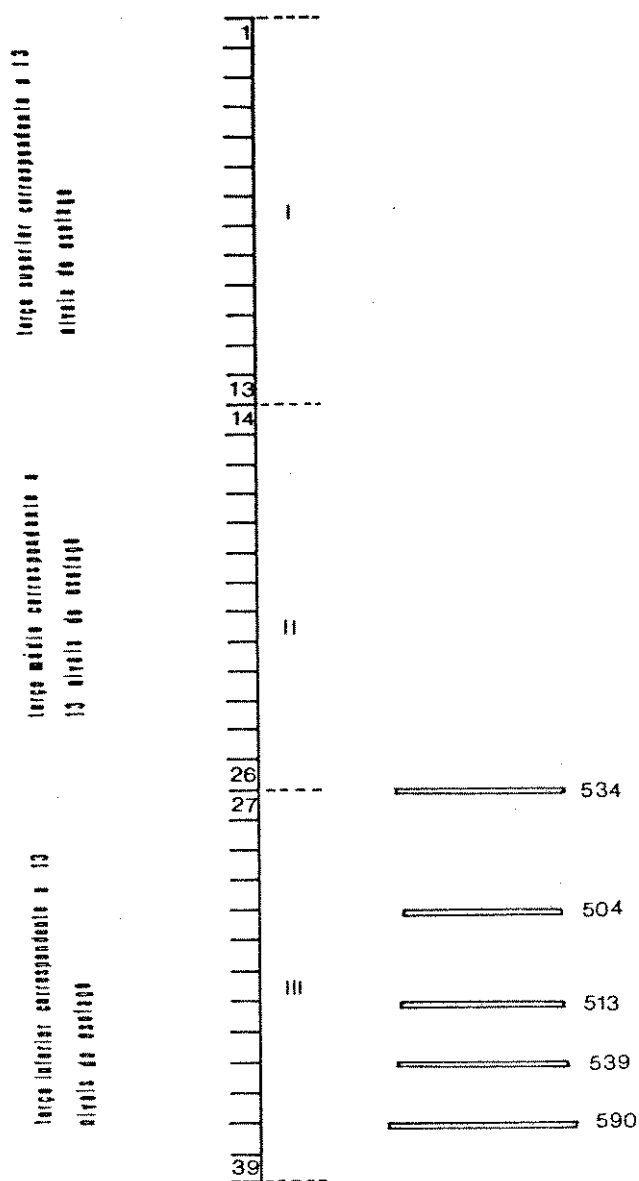


Gráfico 3.3 — Resultado da contagem neuronal em cinco níveis do segmento inferior do esôfago de uma criança de 4 anos (paciente B) com moléstia de Chagas aguda.

- I - Terço superior do esôfago (segmento I)
- II - Terço médio do esôfago (segmento II)
- III - Terço inferior do esôfago (segmento III)

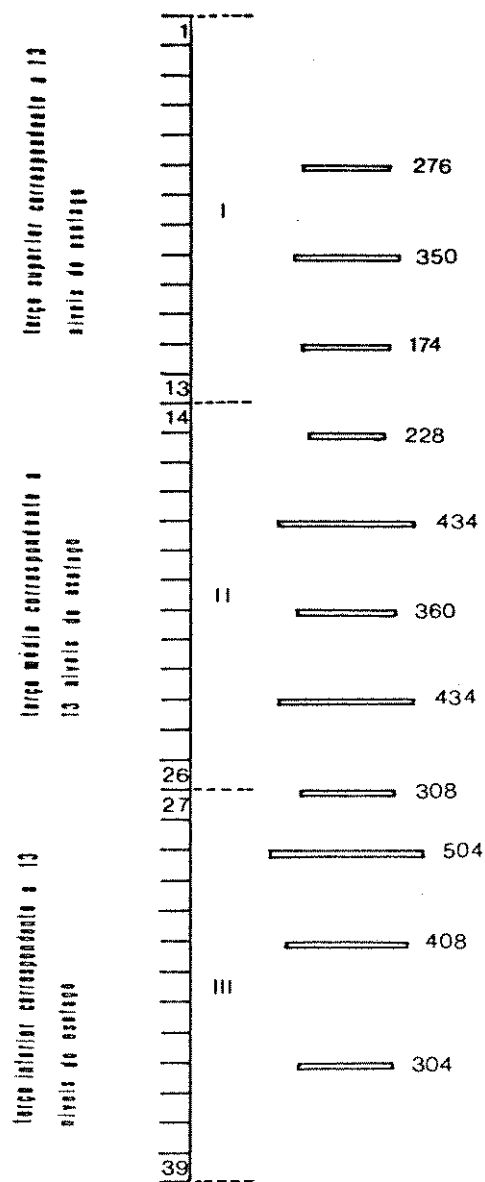


Gráfico 3.4 - Resultado da contagem neuronal em vários níveis de cada segmento do esôfago de uma mulher de 64 anos (paciente C) com moléstia de Chagas aguda

I - Terço superior do esôfago (segmento I)

II - Terço médio do esôfago (segmento II)

III - Terço inferior do esôfago (segmento III)

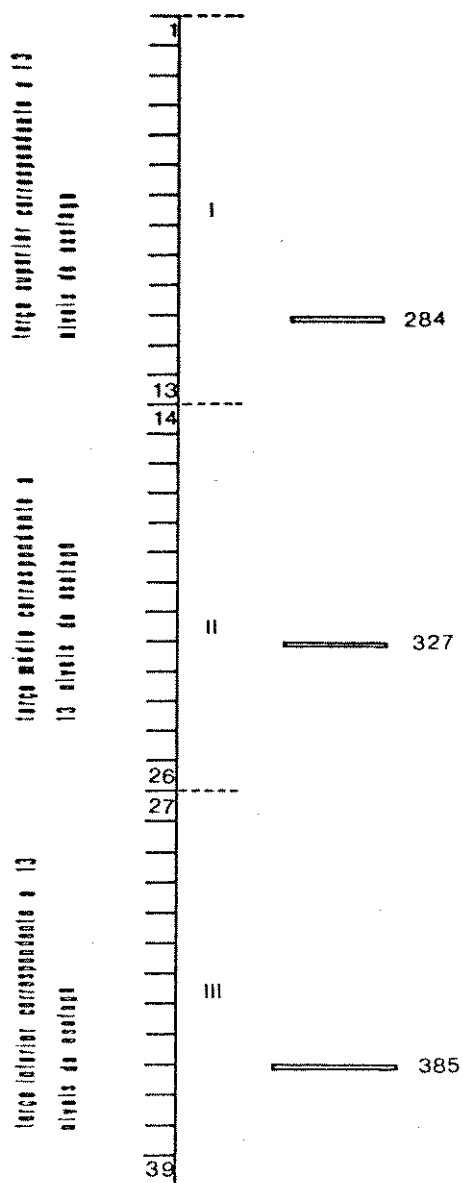


Gráfico 3.5 - Resultado da contagem neuronal em um nível de cada segmento do esôfago de uma criança de 2 anos (paciente D) com moléstia de Chagas aguda.

- I - Terço superior do esôfago (segmento I)
- II - Terço médio do esôfago (segmento II)
- III - Terço inferior do esôfago (segmento III)

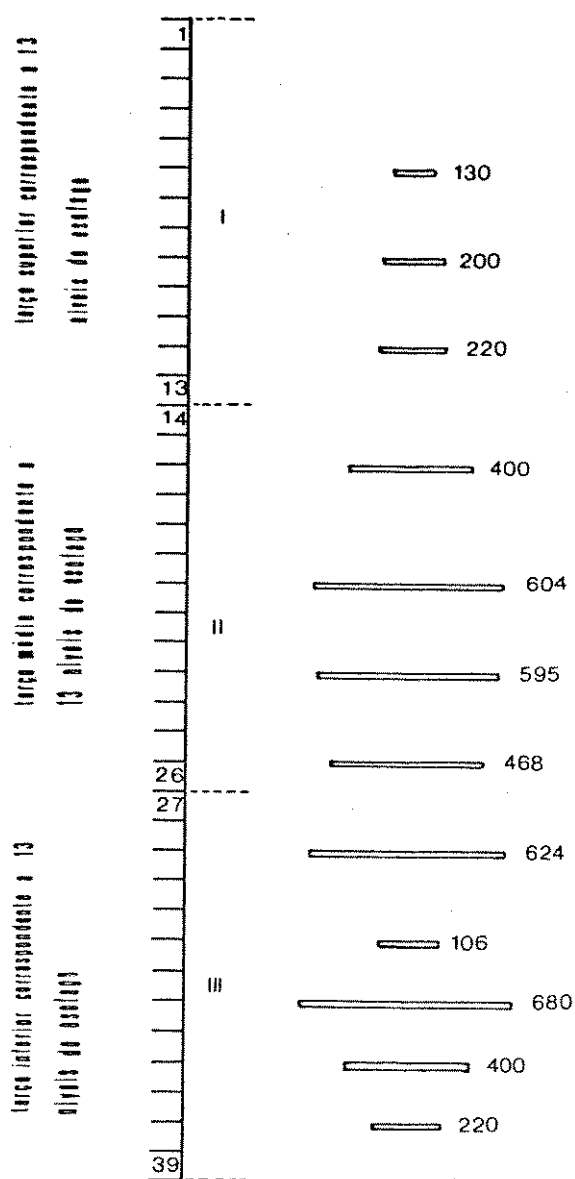


Gráfico 3.6 - Resultado da contagem neuronal em vários níveis de cada segmento do esôfago de uma mulher de 40 anos (paciente E) com moléstia de Chagas aguda

I - Terço superior do esôfago (segmento I)

II - Terço médio do esôfago (segmento II)

III - Terço inferior do esôfago (segmento III)

A fim de verificarmos os resultados da desnervação ocorrida no plexo de Auerbach, na fase aguda da moléstia de Chagas, reunimos as contagens obtidas nos três segmentos do esôfago dos cinco casos agudos, e calculamos a percentagem média dos neurônios remanescentes, obtendo os seguintes valores: 34,8; 45,1; e 54,9 para os segmentos superior, médio e inferior, respectivamente (gráfico 3.7). A partir destes resultados obtivemos os valores médios de desnervação, em percentagem, que foram de 65,2 para o terço superior, 54,9 para o terço médio e 63,2 para o terço inferior. A percentagem média de desnervação obtida em apenas um nível do terço inferior do esôfago (61,2%) e aquela obtida através de contagem dos neurônios do plexo mioentérico de vários níveis do mesmo segmento, (63,2%) não apresentam aparentemente diferença significativa.

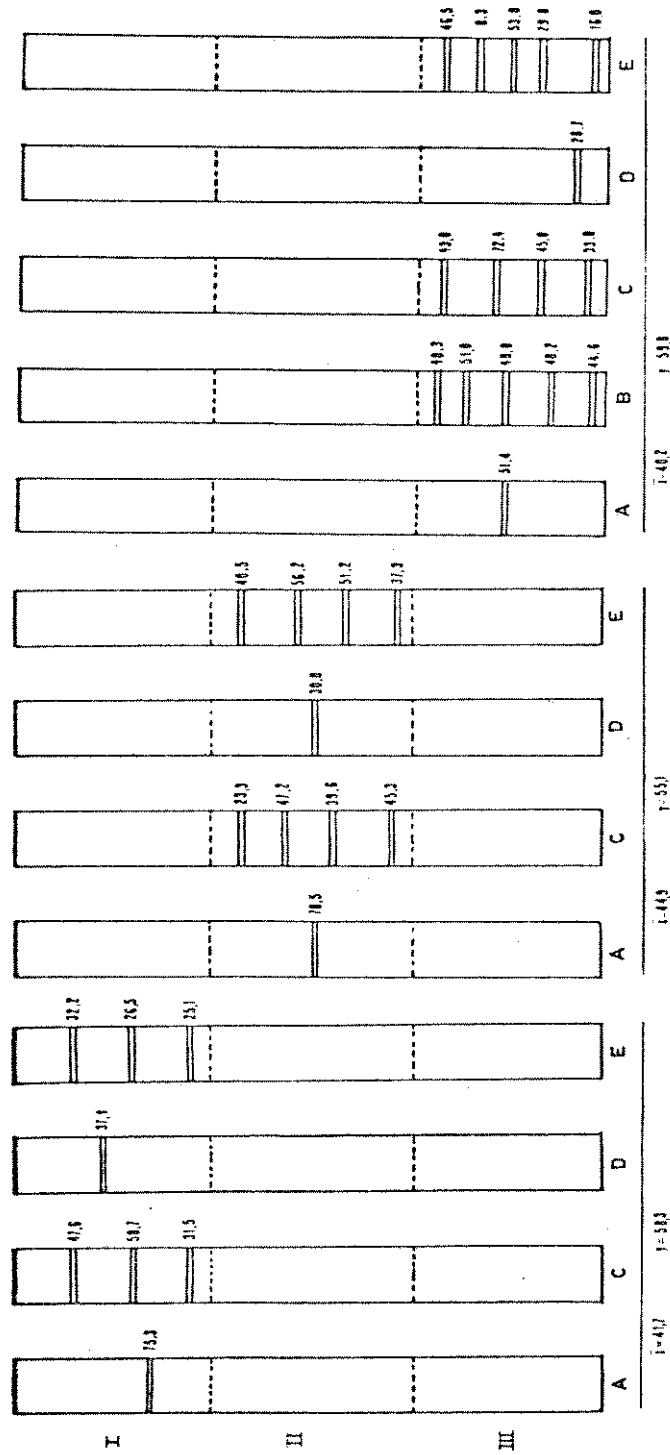


Gráfico 3.7 - Percentuais médios de neurônios remanescentes ($\bar{x}$) e o percentual médio de desnervação ($\bar{y}$) nos segmentos I, II e III do esôfago dos cinco casos chagásicos agudos.

Do material de que dispunhamos, os cinco casos na fase aguda, procuramos relacionar, a medida do possível, a percentagem média dos neurônios remanescentes, nos três segmentos de cada esôfago, com os seguintes fatores: idade (gráfico 3.8), e modo de infecção (gráfico 3.9) .

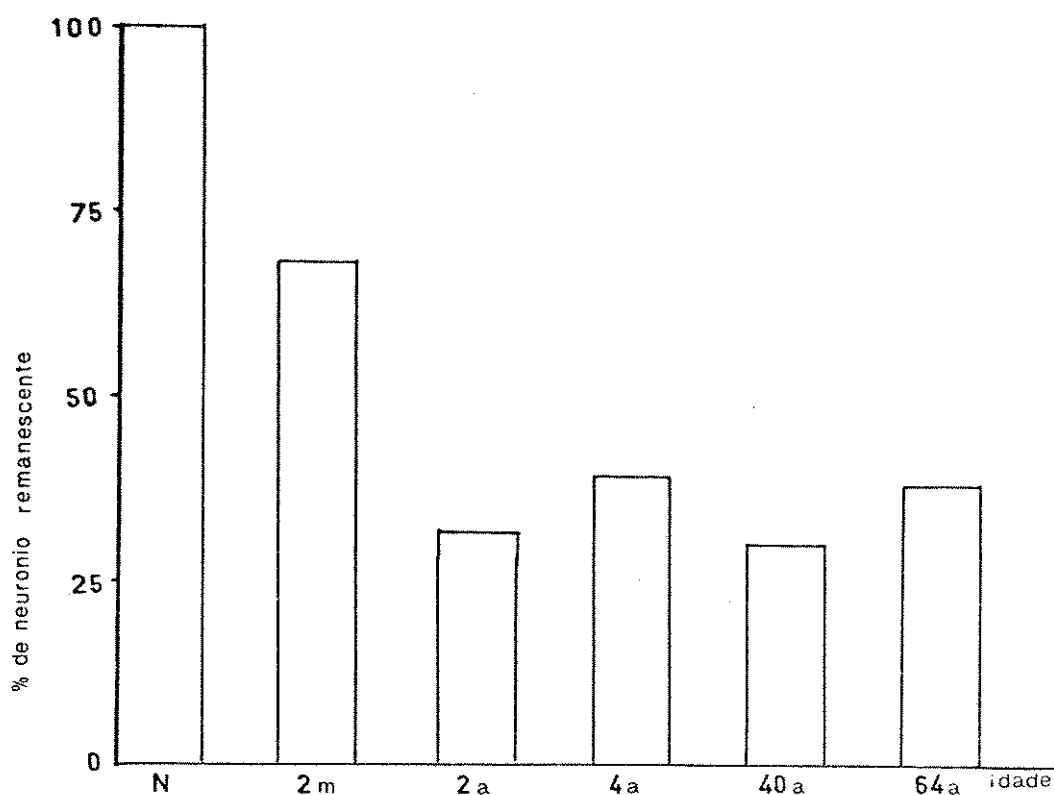


Gráfico 3.8 - Médias das percentagens de neurônios remanescentes, no esôfago, de cada um dos casos, em relação a idade

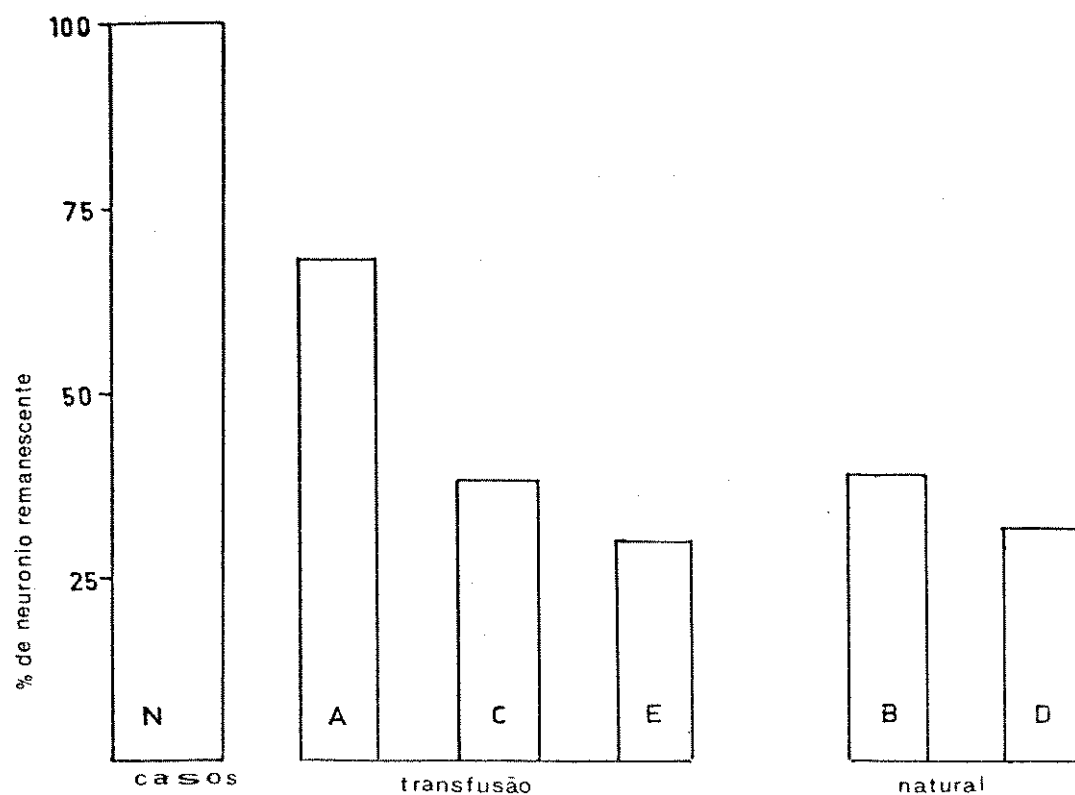


Gráfico 3.9 - Comparação entre as percentagens de neurônios re_umanescentes, no esôfago, de pacientes infectados naturalmente e aqueles infectados por transfusão sanguínea.

4 - DISCUSSÃO

Nossa pesquisa aponta desnervação, em diferentes níveis do esôfago, na fase aguda da moléstia de Chagas. Essa destruição neuronal, no sistema nervoso central, ou no sistema neurovegetativo, e que ocorre principalmente, na fase aguda da moléstia de Chagas, constitui o evento mais importante para a interpretação de uma série de alterações que se verifica na anatomia patológica da moléstia de Chagas, tanto em sua fase aguda quanto na crônica.

Quando examinamos um único anel esofageano de cada um dos cinco pacientes chagásicos estudados, encontramos um total de 1989 neurônios que, quando comparado com os valores obtidos em indivíduos "normais" (WADA, 1979) nos forneceram em média, uma desnervação de 61,2%. Observamos, também, que todos os casos apresentaram desnervação variando entre 39,7 e 87,8% (tabela 3.1).

Levando-se em consideração todos os anéis esofageanos tomados para exame, contamos 14.507 neurônios nos cinco casos chagásicos agudos. Os resultados por nós obtidos foram comparados com os apresentados por KÖBERLE (1968) uma vez que

este autor relata contagens em vários níveis, dos três segmentos do esôfago, enquanto que WADA (1979) se refere apenas ao terço inferior do órgão. Uma vez que nos dados apresentados por WADA (1979)*, o número de neurônios contados em indivíduos com idade variando entre 2 meses e 12 anos se assemelha a aquele descrito por KÖBERLE (1968), em um indivíduo de 20 anos de idade, o número de neurônios contados nos casos A, B e D com 2 meses, 4 anos e 2 anos de idade, respectivamente, foi comparado com os valores fornecidos por KÖBERLE (1968), neste indivíduo.

Comparando-se a média da percentagem de desnervação obtida em um anel do terço inferior do esôfago com aquela obtida a partir da contagem de dezesseis níveis, podemos observar que os valores de desnervação estão muito próximos, ou seja, 63,2% e 61,2%, respectivamente. Estes resultados sugerem, apesar do número pequeno de casos, que a contagem a partir de um anel apenas poderia ser usada, em trabalhos quantitativos, como capaz de expressar o grau de desnervação desse segmento do esôfago.

Como é do conhecimento geral, a obtenção de casos agudos na moléstia de Chagas, é extremamente difícil, devido a falta de um quadro clínico bem definido nesta fase, sendo, por isso, muito semelhante ao quadro clínico apresentado por outras doenças de caráter agudo, o que torna, também, difícil o diagnóstico e, além disso, a morte pode, embora raramente ocorrer. Como se vê, todos esses aspectos contribuem no sentido de dificultar a obtenção de material para estudo mais amplo na fase aguda dessa importante enfermidade.

Dos cinco casos estudados, três apresentavam i-

* comunicação pessoal

idade menos que cinco anos (casos A, B e D) sendo dois deles infectados naturalmente (casos B e D) e o terceiro por transfusão sanguínea. O número de neurônios remanescentes foi aparentemente menor entre as crianças com infecção natural.

Nossos dados estão de acordo com os referidos na literatura, pois as maiores casuísticas sobre a fase aguda da moléstia de Chagas, mostram predomínio absoluto dos casos na primeira década da vida, especialmente do primeiro ao quinto ano, sendo a infecção mais grave e o índice de mortalidade maior nesta fase (RASSI, 1979). Dentre 1232 casos agudos MAZZA (1949) assinalou 33 óbitos, 22 dos quais correspondiam a crianças até 2 anos de idade. DIAS (1955) apresentou 30 casos fatais dentre 300, 17 dos quais com idade variando até 2 anos e RASSI (1979) em 52 casos, apresenta 24 com idade variando entre 0 e 10 anos, tendo constatado o óbito em apenas uma criança com 4 anos de idade. Esta ocorrência, já assinalada por CHAGAS (1916), seria devido ao fato de as crianças estarem sujeitas a infecção pelo parasito desde o nascimento. Além disso, outros fatores como sono mais profundo e mais longo e pele mais delgada das mesmas, favoreciam a inoculação do parasito pelos triatomíneos.

Em relação ao mecanismo de transmissão da infecção temos dois casos que adquiriram a doença naturalmente e três por transfusão sanguínea, sendo que a percentagem de desnervação foi aparentemente maior nos dois primeiros casos. Poderíamos supor que nas infecções naturais, a própria doença parasitária foi responsável pela morte do paciente, enquanto que nos casos de transfusão sanguínea, a infecção levou a morte por ter agravado o estado mórbido, decorrente de outras doenças, de que eram portadores esses pacientes.

Os resultados por nós discutidos, poderiam ter maior significado caso fosse possível a realização de análise estatística. Apesar de conseguirmos reunir, neste trabalho, cinco casos agudos de moléstia de Chagas, fato inédito na literatura, este número é bastante pequeno para ser avaliado estatisticamente. Além disso, as diferenças apresentadas em relação a idade do paciente e ao mecanismo de transmissão da infecção, por nós conhecido, juntamente com outros fatores que não podemos determinar com precisão, compõem nas infecções naturais. Esses fatores estão representados pela espécie de transmissor, seu grau de infecção pelo T. cruzi, condição nutricional e pela imunidade natural do hospedeiro. Nas infecções transfusionais, os fatores se exteriorizam na parasitemia do doador, na cepa de T. cruzi transfundida, na quantidade de sangue transfundido e na resistência ou suscetibilidade do receptor. Levando-se em conta, especialmente, a doença básica, o uso de medicamentos imunossupressores, o estado geral do paciente, etc (DIAS, 1979), torna-se impossível a homogeneização da amostra para efetivação de uma análise adequada.

A destruição neuronal, por nós constatada nos níveis esofageanos estudados de cinco indivíduos chagásicos agudos, está de acordo com os dados assinalados por LOPES (1970) e por LOPES et alii (1977) em pacientes apresentando miocardite chagásica aguda e os demonstrados por BECKER (1975) em um caso de infecção aguda por transfusão sanguínea.

A existência de destruição neuronal em diferentes regiões do sistema nervoso central e/ou periférico na moléstia de Chagas, foi exaustivamente demonstrado por KÖBERLE e sua escola a partir de 1955, (KÖBERLE, 1956, 1957, 1960, 1962,

1970; KÜBERLE & NADOR, 1955; KÜBERLE & ALCÂNTARA, 1960; ALCÂNTARA, 1959, 1961; PENHA & KÜBERLE, 1959), embora o mecanismo que leva a essa destruição ainda gerar controvérsias (KÜBERLE, 1956; BRITO & VASCONCELOS, 1959; LISBOA, 1960; ALCÂNTARA, 1961; ANDRADE & ANDRADE, 1966; LOPES, 1966; OKOMURA, 1967; TAFURI & BRENNER, 1966; ANDRADE & ANDRADE, 1967; ALENCAR et alii, 1968). Recentemente, RIBEIRO DOS SANTOS (1979) admite o envolvimento de mecanismos imunológicos na destruição neuronal, pois constatou anticorpos antineurônios em 97% de pacientes chagásicos crônicos. Para nosso estudo esse problema apresenta importância secundária, tendo em vista que, na presente pesquisa a nossa intenção é tão somente, demonstrar quantitativamente, a desnervação do esôfago em diferentes níveis de cinco casos agudos da moléstia de Chagas, desnervação essa já constatada na fase crônica por inúmeros autores.

KÜBERLE (1962, 1963 e 1968) estudando quantitativamente, o número de neurônios do plexo mioentérico do esôfago de indivíduos chagásicos crônicos, observou que o megaesôfago estava presente naqueles casos em que o grau de desnervação era superior a 90%. Com base nesta constatação poderíamos supor que, com maior probabilidade, nenhum dos casos aqui descritos estaria sujeito a formação do megaesôfago se houvesse sobrevivido a fase aguda, a não ser que a desnervação ocorrida nesta fase progredisse no decorrer da doença. Além disso, a redução numérica fisiológica das células nervosas do plexo esofageano, a qual ocorre no decorrer da vida do indivíduo (KÜBERLE, 1968 e WADA, 1979), é também fator importante para que o limite de tolerância à desnervação, capaz de induzir o aparecimento do megaesôfago, seja atingido.

Além da desnervação fisiológica dos elementos

nervosos submetidos a sobrecargas permanentes sofrem lesões patológicas que podem chegar até a necrose, por excesso de trabalho (HERZOG) * .

Podemos admitir que exista nesses esôfagos, bastante desnervados, sobrecargas dos neurônios remanescentes e esta sobrecarga tende a aumentar gradativamente, em consequência da desnervação fisiológica e da crescente desnervação por exaustão. É extremamente difícil avaliarmos a intensidade da desnervação causada por exaustão mas, não temos dúvidas de que com esta redução numérica acessória dos neurônios esofageanos, o ponto crítico para desenvolvimento do megaesôfago poderia ser alcançado mais precocemente, caso o indivíduo sobrevivesse a fase aguda da moléstia.

Apenas em casos com desnervação maior que 90% a disfagia aparece durante a fase aguda, desenvolvendo-se logo em seguida uma hipertrofia da musculatura e dilatação do órgão (KÖBERLE, 1979).

Compreende-se, então, porque a sintomatologia de um esôfago desnervado aparece freqüentemente anos após a fase aguda da infecção, o mesmo acontecendo com a formação das alterações megálicas .

* comunicação pessoal

5 - RESUMO E CONCLUSÕES

O autor estudou quantitativamente, em diferentes níveis, os neurônios do plexo mioentérico do esôfago de cinco pacientes chagásicos falecidos na fase aguda da moléstia de Chagas dos quais, três adquiriram a doença por meio de transfusão sanguínea e dois a adquiriram naturalmente.

A contagem neuronal foi realizada inicialmente, em apenas um anel do terço inferior do esôfago, e, posteriormente, foram contados os neurônios presentes em vários anéis e esofageanos do terço superior, médio e inferior. A percentagem média de desnervação do terço inferior do esôfago observada nos cinco casos estudados foi de 61,2% e 63,3%, obtida a partir da contagem dos neurônios em um nível e em vários níveis, respectivamente. Esses resultados sugerem que a contagem em a apenas um anel poderia ser utilizada, em trabalhos como este, para expressar o grau de desnervação desse segmento do esôfago, em particular.

Em todos os casos ocorreu redução do número de neurônios, redução essa que foi variável para cada caso.

Comparando o número de neurônios obtidos. nos cinco casos Chagásicos agudos com aqueles descritos por WADA (1979) em indivíduos "normais", obtivemos percentagens de desnervação que foi de 39,7% para indivíduo de 2 meses; 66% para o de 2 anos; 55% para o de 4 anos; 87% para o de 40 anos e de 57,4% para o indivíduo de 64 anos de idade.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCÂNTARA, F. G. Estudo quantitativo dos neurônios cardíacos no rato normal e infectados experimentalmente pelo T. cruzi. Ribeirão Preto, 1959. (Tese Doutorado, USP, Faculdade de Medicina.)
- _____. Sistema neurovegetativo do coração na moléstia de Chagas experimental. Revta goiana Med., 7(3/4):111-126, 1961.
- ALENCAR, A.; DE KASTNER, M. R. Q. & CERQUEIRA, M. C. Estudo do sistema nervoso autônomo do aparelho digestivo em camundongos albinos cronicamente infectados pelo sistema Shizotripanum Cruzi. Hospital, Rio de J., 73(1):165-176, 1968.
- AMORIM, M. & CORREIA NETO, A. Histopatologia e patogênese do megaesôfago e megarreto. Anais Fac. Med. Univ. S Paulo, 8:101-127, 1932.
- ANDRADE, S. G. & ANDRADE, Z. A. Doença de Chagas e alterações neuronais do plexo de Auerbach (estudo experimental em camundongos). Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 8(5):219-224, 1966.
- ANDRADE, Z. A. & ANDRADE, S. G. O coração nos "megas" do aparelho digestivo. Hospital, Rio de J., 71:719-726, 1967.

- BECKER, P. F. L. Moléstia de Chagas aguda accidental (por trans fusão de sangue de doador chagásico.)
Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 17(3):187-198, 1975.
- BRASIL, A. O plexo de Auerbach e a aperistalse do esôfago.
Revta Ass. méd. bras., 5:120-127, 1959.
- BRITO, T. & VASCONCELOS, E. Necrotizing arteritis in *Megaesophagus*; histopathology of ninety one biopsies taken from the cardia. Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 1:195-206, 1959.
- CHAGAS, C. Tripanosomíase Americana, forma aguda da moléstia.
Mems Inst. Oswaldo Cruz, 8(2):37-60, 1916.
- _____ & VILLELA, E. Cardiac form of American Trypanosomíase.
Mems Inst. Oswaldo Cruz, 14:5-61, 1922.
- CUTAIT, D. E.; SIMONSEN, O. & MANZIONE, A. Megacolon; estado atual da etiopatogenia e terapêutica reto-sigmoidectomia e a baixamento abdomino-perineal do reto e sigmoide.
Revta Cirurg. S Paulo, 13(6):357-359, 1948.
- DIAS, E. Informações acerca de 300 casos de doença de Chagas com período inicial conhecido, fichados no centro de estudos de Bambuí. Hospital, Rio de J., 47:647-653, 1955.
- DIAS, J. C. P. Mecanismos de transmissão. In: BRENER, Z. & ANDRADE, Z. A. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p.152-174.
- FERREIRA, H. O. Forma aguda da doença de Chagas. In: CANÇADO, J.R. Doença de Chagas. Belo Horizonte, Imprensa Oficial, 1968.
Cap. 17 p.359-400.
- KÖBERLE, F. Patogênese dos "Megs". Revta goiana Med., 2:101-110, 1956.

- _____ Patogenia da moléstia de Chagas. Revta goiana Med., 3(3):155-180, 1957.
- _____ Megaesophagus. Gastroenterology, 34:460-465, 1958.
- _____ Neurogene Bronchiectasien. Verh. dt. Ges. path., 44:139-142, 1960.
- _____ Quantitative Pathologie des vegetative nervensystemes. Wien klin. Wschr., 74:144-151, 1962.
- _____ Patogenia do megaesôfago brasileiro e europeu. Revta goiana Med., 9:79-116, 1963.
- _____ Chagas' disease and Chagas syndromes; the pathology of American Trypanosomiasis. Adv. Parasitol., 6:63-116, 1968.
- _____ The causation and importance of nervous lesions in American Trypanosomiasis. Bull. Wld. Hlth Org., 42:739-743, 1970.
- _____ Patogenia da forma digestiva. In: CONGRESSO Internacional sobre doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1979. Anais. Rio de Janeiro, 1979. p.K1
- _____ & NADOR, E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. Revta paul. Med., 47(6):643-661, 1955.
- _____ & ALCÂNTARA, F. G. Mecanismos da destruição neuronal do sistema nervoso periférico na moléstia de Chagas. Hospital, Rio de J., 57:1057-1064, 1960.
- KÖBERLE, G.; PENHA, P. D. & KÖBERLE, F. Aperistalse chagásica do esôfago. In: CONGRESSO Internacional de doença de Chagas, 2º, Rio de Janeiro, 1961. Anais. Rio de Janeiro, 1961. p.717-722.

- LISBOA, A. C. Sôbre a forma congenita da doença de Chagas.
Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 2:319-334, 1960.
- LOPES, E. R. Contribuição ao estudo dos ganglios cardiacos
(sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos.
Hospital, Rio de J., 70(5):1421-1433, 1966.
- _____ et alii. Comunicação pessoal. In: CONGRESSO da Sociedade Brasileira de Patologia, Fortaleza, 1970.
Apud _____ et alii. Miocardite chagásica aguda humana.
Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 19(5):301,309, 1977.
- _____ et alii. Miocardite chagásica aguda humana.
Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 19(5):301-309, 1977.
- MAZZA, S. La enfermedad de Chagas en la República Argentina.
Mems Inst. Oswaldo Cruz, 47:273-288, 1949.
- _____ & JÖRG, M. E. Anatomia patologica de casos mortales de enfermedad de Chagas. Prensa Med. argent., 28:2143-2147, 1941.
- OKOMURA, M. Contribuição para o estudo das lesões dos neurônios do plexo mioentérico do colon na moléstia de Chagas experimental no camundongo branco (*Mus musculus*).
Revta Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. S Paulo, 22:192-204, 1967.
- PENHA, P. D. & KÜBERLE, G. Megaesôfago chagásico; estudo quantitativo do plexo de Auerbach. Revta goiana Med., 5:185, 1959.
- RAIA, A. Acalasia do piloro. São Paulo, 1943. (Tese, USP, Faculdade de Medicina.)
- RASSI, A. Clínica; fase aguda. In: BRENER, Z. & ANDRADE, Z. A. Trypanosoma Cruzi e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p.249-264.

- _____ ; REZENDE, S. M. & DOLES, J. Caso de doença de Chagas observado desde o período inicial da infecção, com aparecimento precoce de Megaesôfago e Megacolo.
Revta Soc. bras. Med. Trop., 2(6):303-315, 1968.
- RIBEIRO DOS SANTOS, R. Immunopathology of tissue damage in the acute form of Chagas' disease. In: CONGRESSO Internacional sobre doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1979. Anais. Rio de Janeiro, 1979. p.K5.
- TAFURI, W. L. & BRENER, Z. Lesões do sistema nervoso autônomo, do camundongo albino na Tripanosomíase Cruzi experimental na fase aguda. Hospital, Rio de J., 69:371-383, 1966.
- VASCONCELOS, E. & BOTELHO, G. Cirurgia do Megaesôfago. São Paulo, Nacional, 1937. 434p.
- VICHI, F. L. Destruição de neurônios motores na medula espinal de ratos na fase aguda da moléstia de Chagas.
Revta Inst. Med. trop. S Paulo, 6(4):150-154, 1964.
- WADA, M. L. F. Estudo quantitativo dos neurônios ganglionares do esôfago humano em relação a idade. Campinas, 1979. (Tese de Mestrado, Inst. de Biol. UNICAMP).

ANEXO

RESUMO DAS HISTÓRIAS CLÍNICAS OBTIDAS DOS LAUDOS DE NECROPSIAS

DOS

CINCO CASOS ESTUDADOS NA FASE AGUDA DA MOLESTIA DE CHAGAS

CASO "A" : Criança de nome R.A.B., do sexo feminino, dois meses de idade, côr parda, passando bem até o 8º dia após o nascimento. Foi internada três vezes, recebendo, durante o período de hospitalização, transfusão sangüínea. Até o óbito, que se deu três meses e seis dias após o nascimento, apresentou diarréia em jato, desidratação, diarréia infecciosa, septicemia com coagulação intra vascular e parada cardio-respiratória. Realizada a necropsia foi verificada a presença de amastigotas em vários órgãos.

Os diagnósticos morfológico e sorológico foram: moléstia de Chagas aguda, estado tóxico infeccioso, reação sorológica de Guerreiro e Machado negativa e líquido pericárdico não reagente.

CASO "B" : Criança de nome M.R., do sexo feminino, quatro anos de idade, côr parda, foi internada em estado febril e quadro clínico suspeito de fase aguda de doença de Chagas. Apresentou sinal de Romana, hepatoesplenomegalia e comprometimento pulmonar. Realizado o exame hematológico do sangue periférico verificou-se a presença do Trypanosoma cruzi .

O quadro febril permaneceu e o estado geral da criança foi se agravando progressivamente, sobrevivendo petéquias na pele dos antebraços e do abdome, variação da frequência cardíaca, estado de coma e, finalmente, aos 13 dias após a internação ocorreu o óbito.

Os diagnósticos morfológicos e sorológicos foram: moléstia de Chagas aguda e reação de Guerreiro de Machado duvidosa ($\pm$ 1,5).

CASO "C" : Mulher de nome M.A.S., de sessenta e quatro anos de idade, côr parda, apresentando quadro diarréico, períodos de constipação, perda de peso, anemia, edema nas pernas, perda de consciência e comprometimento locomotor. Recebeu durante a hospitalização várias transfusões sangüíneas. O exame hematológico revelou a presença de Trypanosoma cruzi no sangue circulante. Três dias após o tratamento a que foi submetida com Lampit, veio a falecer.

O diagnóstico morfológico foi: moléstia de Chagas aguda, estado tóxico infeccioso, hepatonecrose, tolurose visceral. A reação de Guerreiro e Machado não foi realizada.

CASO "D" : Criança de nome R.C.P., do sexo feminino, dois anos de idade, côr parda, foi hospitalizada em estado de coma, vindo a seguir a falecer. Realizada a necropsia foi verificada a presença de amastigotas em vários órgãos. Os diagnósticos morfológico e sorológico foram: moléstia de Chagas, miocardite chagásica aguda, congestão visceral generalizada, edema e congestão cerebrais e reação sorológica de Guerreiro e Machado não reagente.

CASO "E" : Mulher de nome J.S., de quarenta anos de idade, côr branca, recebeu várias transfusões sangüíneas, apresentando crises agudas de anemia hemolítica. O exame hematológico mostrou no sangue periférico Trypanosoma cruzi . A paciente foi esplenectomizada e colecistomizada, apresentando melhoras do estado geral. Posteriormente seu estado geral se agravou, surgindo febre , diarréia, toxemia acompanhada de icterícia acentuada, dis

fagia progressiva, distúrbios neurológicos graves e, finalmente, choque irreversível seguido de morte. Os diagnósticos morfológicos e sorológicos foram: moléstia de Chagas, estado tóxico infeccioso e esvaziamento total do cortex da supra renal, miocardite chagásica aguda, congestão e edema do encéfalo, congestão pulmonar, hidropericárdio, hidrotórax, hemorragia da submucosa intestinal, ausência do baço e vesícula biliar, cicatriz operatória com aderência epiplônicas e reação de Guerreiro e Machado - soro anti complementar, líquido peritoneal > 2,2.