

Taneja J, Guerin PM (1997). Ammonia attracts the haematophagous bug *Triatoma infestans*: Behavioural and neurophysiological data on nymphs. *Journal of Comparative Physiology A-Sensory, Neural and Behavioural Physiology* 181 (1): 21-34.

Matriz Extracelular e Miocardiopatia Crônica Chagásica

Zilton A. Andrade. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, BA.

A matriz extracelular no coração tem basicamente os mesmos componentes (colágenos, proteoglicanos, elastina, microfibrilas, glico-proteínas estruturais, integrinas) como em qualquer outro órgão. As células do tecido conjuntivo aí residentes (fibroblastos, miofibroblastos, macrófagos, mastócitos, etc) possuem também as mesmas potencialidades para responder aos estímulos fibrogênicos, fibrolíticos ou aos dois combinadamente. No importante fenômeno do "remodelamento" ventricular, os ajustes do miocárdio para responder e se adaptar às agressões, contam com a importante contribuição da plasticidade dos elementos da matriz extracelular. Mas, embora os aspectos até aqui citados sejam comuns a todo o organismo, a disposição anatômica da matriz extracelular no miocárdio tem aspectos peculiares, com importantes implicações na fisiologia e patologia cardíacas. Como demonstrado por Caulfield & Borg (1), através da microscopia eletrônica de varredura, cada cardiomiócito se situa no interior de um invólucro colágeno, donde partem fibrilas que fazem conexões entre os cardiomiócitos vizinhos, bem como com os capilares sanguíneos, formando um complexo arcabouço, que permite não só a conexão entre os miócitos, mas também a manutenção do alinhamento dos elementos contráteis, a prevenção do superestiramento e da dissociação destes elementos.

A miocardiopatia crônica chagásica é um processo inflamatório essencialmente fibrosante, progressivo, que altera significativamente a morfologia e a função da matriz extracelular do miocárdio. Os vários tipos anatômicos de fibrose miocárdica reconhecidos, podem ser encontrados num mesmo portador de miocardiopatia crônica chagásica, com intensidade variável para cada tipo e elas aparecem representadas na Fig. 1. Os principais tipos morfológicos de fibrose e suas principais correlações clínicas são os seguintes: a) **fibrose intersticial**, que aparece como que dissociando e isolando as fibras cardíacas entre si. Ela é das mais freqüentes, e tem importante papel no desenvolvimento da rigidez miocárdica diastólica (complacência), o que se constitui num maior fator de risco para a insuficiência cardíaca, do que a inflamação ou a hipertrofia ventricular; b) **fibrose peri-vascular**, que aparece formando anéis colágenos concêntricos

Wisnivesky-Colli C., Paulone I., Perez A., Chuit R., Gualtieri J., Solarz N., Smith A., and Segura E. (1987) A new tool for continuous detection of the presence of triatomine bugs, vectors of Chagas' disease, in rural households. *Medicina* (Buenos Aires) 47, 45-50.

em torno das veias e artérias coronarianas e infiltrando em suas paredes. Tem sido considerada como comprometedor da resposta vasodilatadora e também está freqüentemente presente em portadores de miocardite crônica chagásica; c) a **fibrose focal** que, como diz o nome, é a fibrose que aparece em focos no miocárdio, o que tem sido correlacionado com a dispersão do estímulo elétrico, que pode gerar complexas arritmias. Na cardiomiopatia hipertrófica idiopática, tal tipo de fibrose tem sido correlacionado com a morte súbita. Finalmente, d) a fibrose pode aparecer difusa, com faixas e septos entrelaçados, de diferentes espessuras, formando uma estrutura em rede ou plexo (**fibrose plexiforme**), que é um estado avançado e terminal de miocardioesclerose, que se correlaciona com dilatação ventricular e a insuficiência cardíaca congestiva.

Em estudos com técnica de imunofluorescência, pode-se ver que os três principais tipos genéticos de colágeno estão presentes no miocárdio, embora em proporções diferentes. Esta proporção é conservada na miocardite chagásica experimental. No modelo murino, o colágeno mais proeminente nos testes com imunofluorescência é o de tipo IV que, juntamente com as suas glico-proteínas associadas, laminina e fibronectina, formam a membrana basal do miócito e participam do arcabouço peri-miocitário (2). Vêm em seguida o tipo III e, um pouco menos abundante, o tipo I. Provavelmente um espessamento acentuado do colágeno tipo IV deve ser o responsável pela peculiar alteração da membrana basal dos cardiomiócitos observada em chagásicos (3). Tal espessamento deve resultar em dificuldades no trânsito de eletrólitos e oxigênio e prejuízo funcional decisivo para a contratilidade miocárdica.

Além do importante papel desempenhado pela matriz extracelular na fisiopatologia do miocárdio contrátil, ela apresenta também singularidades ao nível do sistema de condução na miocardiopatia chagásica crônica. Sabe-se que a intensa inflamação da fase aguda da infecção não vem acompanhada dos bloqueios da condução do estímulo, os quais são característicos da fase crônica. Este fato sugere que a fibrose, muito mais que as alterações inflamatórias, tem maior participação na patogenia dos bloqueios cardíacos. Todavia, além da fibrose propriamente dita, que se distribui ao longo de todo o sistema excito-condutor do coração, há outras alterações da matriz (4). Uma delas é a chamada "esclero-atrofia", vista em casos de bloqueio A-V total em chagásicos e também afetando por vezes todo o ramo direito. Trata-se de uma alteração em que o colágeno sofre degradação e reabsorção, deixando em seu lugar um tecido acelular, fibrilar e edemaciado. Mas, ao longo

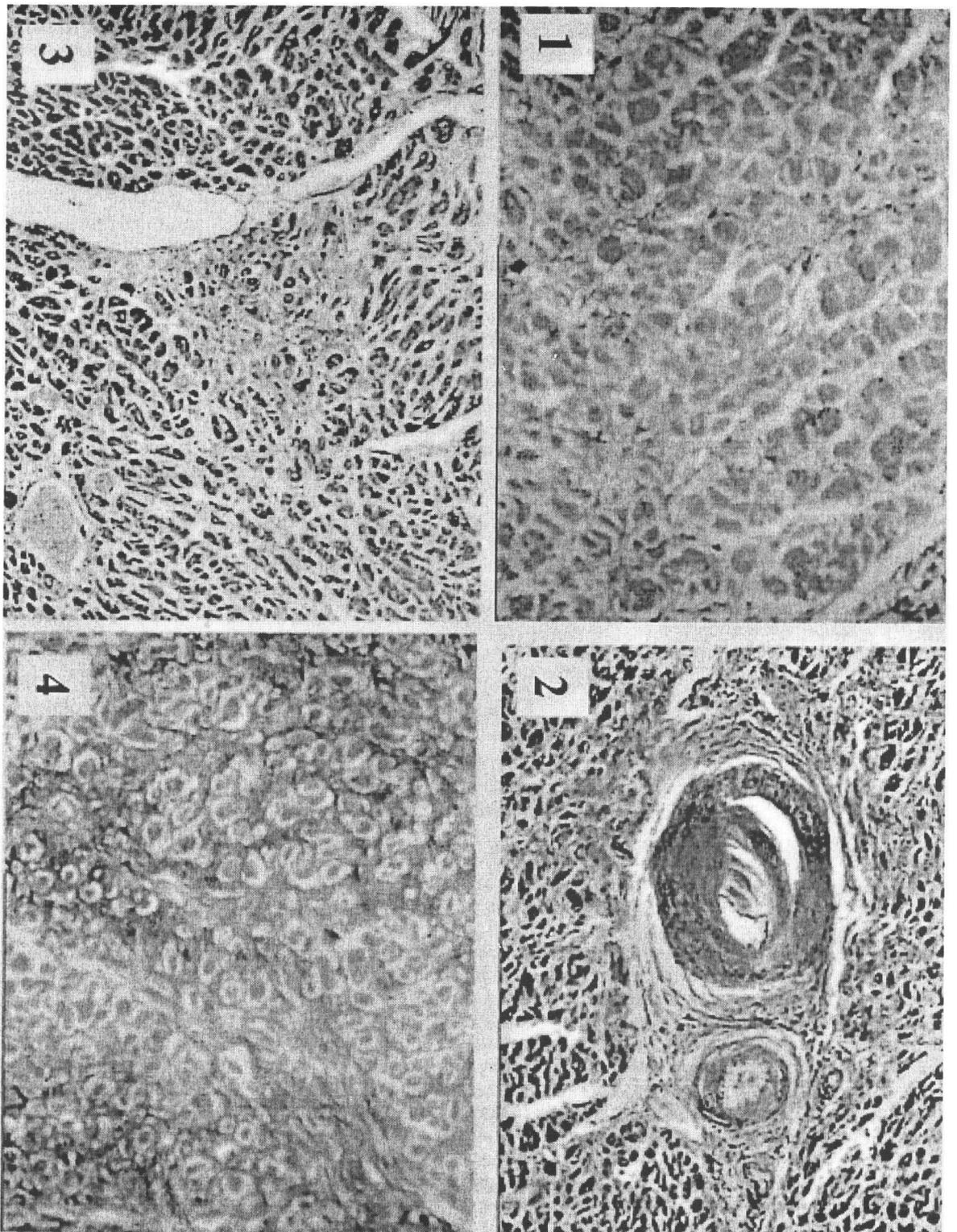


Figura 1 - Fibrose intersticial (1), picro-sírius, 150x, Fibrose perivascular (2), tricrômico de Masson, 200X, Fibrose plexiforme, picro-sírius, 200x, Fibrose focal, tricrômico de Masson, 150x e

do tecido condutor ocorre principalmente a fibrose clássica, por deposição de excesso de colágeno, em substituição às várias porções do tecido de condução, bem como dos nódulos átrio-ventricular (AV) e sino-atrial (AS). Neste último, o espessamento fibroso intersticial, acompanhado de atrofia das células do nódulo é tão freqüente e intenso nos portadores de miocardiopatia crônica chagásica descompensada, que causa surpresa o baixo registro de disfunção sinusal ("doença do nó sinusal") entre os cardiopatas chagásicos. É todavia possível que, boa parte desta "raridade" se deva ao fato de que tal detecção clínica depende de exames especiais, raramente realizados no comum dos casos. Por outro lado, muitas alterações de disfunção sinusal são atribuídas ao comprometimento do sistema nervoso autônomo do coração. Na miocardite chagásica da fase aguda no cão, os sinais de arritmias atriais persistiram na vigência do duplo bloqueio autonômico provocado pela administração simultânea de atropina e propranolol. (5).

Tal como ocorre em todo o organismo, a fibrose miocárdica pode também sofrer degradação e reabsorção, uma vez que a sua causa excitante seja

removida. A reversibilidade da fibrose miocárdica tem sido demonstrada experimentalmente. Não só a fibrose reativa provocada em experimentos com a manipulação do eixo aldosterona-angiotensina II, como a fibrose reparativa de outros modelos (6), mas na própria miocardite chagásica após tratamento específico. O tratamento da infecção crônica em camundongos (cepa Colombiana) com uma droga curativa (MK-436), resultou em considerável diminuição da inflamação no miocárdio, acompanhada da degradação e remoção de colágenos (tipos I, III e IV) e de suas glico-proteínas associadas (fibronectina, laminina), bem como de evidências ultraestruturais de fragmentação de fibras colágenas e presença de alterações degradativas eletrôn-densas e líticas (2). Tudo indica que a reversibilidade pode também ocorrer na patologia humana. Este aspecto encerra considerável importância prática e justifica os esforços que vêm sendo feitos, não só para a sua demonstração, mas, sobretudo, para a compreensão dos complexos mecanismos fisio-patológicos envolvidos com o metabolismo da matriz extracelular do coração.

REFERÊNCIAS

1. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Laboratory Investigation* 40: 364-372, 1979.
2. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 86: 187-200, 1991.
3. Ferrans VJ, Milei J, Tomita Y, Storino RA. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. *American Journal of Cardiology* 61: 1137-1140, 1999.
4. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *American Heart Journal* 93: 316-324, 1978.
5. Andrade ZA, Câmara EJN, Sadigursky M, Andrade SG. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 50: 153-158, 1988.
6. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovascular Research* 27: 341-348, 1993.