

15. FREQUÊNCIA E SIGNIFICADO DA APOPTOSE NA MIOCARDITE CHAGÁSICA. Z.A. Andrade. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ. Salvador, BA, Brasil.

Apoptose significa morte celular programada. É desencadeada por genes que estão presentes dentro do próprio núcleo da célula, expressando e ativando a DNase, provocando a desintegração nuclear, numa espécie de suicídio celular. A célula morta desta maneira se mumifica, se desintegra ou é fagocitada *silenciosamente*, sem gerar mediadores da inflamação, o que acontece, por exemplo, quando há necrose. O fenômeno da apoptose aparece em várias ocasiões, tanto fisiológicas como patológicas, como durante a substituição de células velhas, na modulação das reações imunológicas, na destruição de células neoplásicas, etc. Tanto a ocorrência exagerada do fenômeno, como a sua falha, podem acarretar conseqüências graves para o organismo.

Tivemos oportunidade de observar que, durante a fase indeterminada da infecção do cão pelo *Trypanosoma cruzi*, os infiltrados inflamatorios focais no miocárdio desapareciam sem deixar vestígios porque as células inflamatórias, após um certo tempo, exibiam o fenômeno da apoptose. A pequena expansão da matriz extracelular (fibrose) que ocorre nos focos inflamatorios sofre também um processo simultâneo de reabsorção.

Estes fenômenos permitiam uma longa sobrevivência do hospedeiro, na ausência de manifestações de dano miocárdico grave, aparentemente porque as novas lesões que surgiam eram contrabalançadas pela progressiva reabsorção das mais antigas.

Embora tudo indique que a rotura do equilíbrio existente durante a fase indeterminada, para dar lugar à fase crônica progressiva, seja complexo e multifatorial, o fenômeno da apoptose tem também um papel na patogenia, papel este cuja importância apenas começa a ser avaliada.

Em colaboração com o grupo do Dr. Victor Ferrans do NIH, Bethesda, USA, estamos realizando uma investigação geral, para verificar a frequência e o significado da apoptose na miocardite chagásica aguda e crônica no modelo canino e no homem. Com o emprego de técnicas histoquímicas e imunocitoquímicas e visualização através de microscopia convencional, fluorescente, confocal e eletrônica foi possível se pôr em evidência a existência de produtos oriundos da fragmentação do DNA, característicos de apoptose, e a marcação de genes que estimulam (*Fas* e *Bax*) ou inibem (*Bcl-2*) o fenômeno. Assim foi visto que, durante a fase aguda da miocardite chagásica, tanto no cão, como no homem, a apoptose foi encontrada afetando miócitos e células endoteliais dos capilares e vênulas do miocárdio. Também exibiam o fenômeno da apoptose com frequência as células imunes efectoras, incluindo macrófagos, células dendríticas intersticiais (apresentadoras de antígenos) e linfócitos grandes e pequenos, granulares e agranulares. A ocorrência de apoptose também foi documentada em amastigotas do *T. cruzi* encontrados intra ou extracelularmente.

A apoptose em miócitos e em células endoteliais está associada com uma reatividade aumentada para *Fas* e *Bax* e uma reatividade diminuída para *Bcl-2*.

Afeta células não infectadas pelo *T. cruzi* que foram atingidas por mecanismos indiretos, provavelmente intermediados por agressão citotóxica ou pela liberação de mediadores da inflamação. A apoptose nas células imunes efectoras pode estar relacionada com a diminuição da inflamação ou com a modulação ou mesmo falha da resposta imune. O achado de apoptose no *T. cruzi* confirma resultados sobre a ocorrência do fenômeno durante a diferenciação de tripomastigotas obtidos *in vitro* em outros estudos.

Os dados do presente estudo mostram que a apoptose representa um elo na corrente multifatorial da patogenia da miocardite chagásica.