DESNERVAÇÃO PERIFÉRICA NAS DIFERENTES FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS

CARLOS ROBERTO DeFARIA * — JOFRE MARCONDES DE REZENDE **
ANIS RASSI ***

RESUMO — Técnicas de neurofisiologia clínica aplicadas em 41 pacientes com as várias formas clínicas da doença de Chagas demonstraram haver correlação entre as formas clínicas da doença e a intensidade da desnervação muscular periférica. Os pacientes com a forma cardíaco-digestiva mostraram intensa desnervação; aqueles das formas cardíaca e digestiva (puras), moderada desnervação; os da forma indeterminada, discreta desnervação. Neuropatia periférica tipo axonal foi observada acompanhando a mesma distribuição da desnervação de músculos esqueléticos (motora). Já a intensidade da desnervação não mostrou relação direta com a gravidade das manifestações clínicas.

Peripheral denervation among the different clinical forms of Chagas' disease.

SUMMARY — EMG examination was performed in 41 patients with Chagas' disease, belonging to the several clinical forms of the disease. Constant and direct relationship between the amount of muscle skeletal denervation and the clinical forms has been shown. In addition light peripheral axonal neuropathy was seen. Both muscular and sensory denervation was intense in the group with cardio-digestive form, moderate in the groups with either cardiac or digestive form and light in the group with the indeterminate form. The severity of the clinical symptoms was not related with the amount of peripheral denervation.

O interesse pelo comprometimento do sistema nervoso na doença de Chagas acompanha sua história. Chagas, em seus primeiros trabalhos, referiu-se a várias manifestações neurológicas em seus pacientes, tendo inclusive suscitado de uma forma nervosa da doença. Em 1909, observou predomínio de envolvimento do sistema nervoso central na fase aguda da doença em pacientes jovens, notadamente em crianças abaixo de um ano, nas quais o óbito por manifestações meningoencefálicas era predominante⁷. Torres e Villela³¹, em 1919, demonstraram lesões focais e difusas no cérebro, cerebelo e medula espinhal de cães experimentalmente infectados pelo *T. cruzi*, com predomínio de lesões na substância branca. Estes achados foram confirmados por Villela e Torres³³, que observaram ainda ser a forma aguda da tripanosomíase causadora de forma nervosa grave, quase sempre fatal em cães jovens, confirmando experimentalmente as observações de Chagas⁷. Chagas e Villela⁸ já se referiam a "influências nervosas defeituosas" para explicar perturbações cardíacas e ainda relacionaram a bradicardia ao "mal do engasgo", numa clara referência do envolvimento do sistema nervoso no quadro clínico da doença; neste trabalho a fraqueza e as dores nas pernas foram registradas, apontando um problema que só agora, com os estudos neurofisiológicos^{3,14}, começa a ser explicado.

Trabalho realizado no Laboratório de Neurofisiologia Clínica da Clínica Mens Sana, Goiânia. * Neurofisiologista Clínico da Clínica Mens Sana; ** Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG); *** Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FMUFG.

A primeira evidência laboratorial de desnervação autônoma em casos de megaesôfago e megacolo foi dada por Amorim e Correia Neto² e por Etzel¹⁶, que demonstraram destruição do plexo de Auerbach em pacientes com megas. Entretanto, estes autores não perceberam o vínculo dos megas com a doença de Chagas. Coube a Koeberle e Nador²², em 1955, demonstrarem de forma inequívoca a relação de causa e efeito entre a doença de Chagas e o megaesôfago, quando a destruição do plexo mioentérico do esôfago foi evidenciada pelo estudo de cortes seriados em autópsias de pacientes chagásicos. Koeberle²⁰, com técnica de contagem de neurônios, sustentou que a destruição neuronal ocorre na fase aguda da doença e age como fator determinante de sua evolução. Este fato fora observado por Chagas⁶ e confirmado experimentalmente por Vianna³². Neste trabalho Koeberle afastou a possibilidade de ação direta do tripanosoma sobre o sistema nervoso e sugeriu a possibilidade de uma neurotoxina como causadora das lesões. Estes achados foram confirmados em trabalhos subsequentes por Penha & Koeberle²⁷ e por Koeberle e Alcântara²¹. Usando técnica de contagem de neurônios, Brandão⁴ demonstrou destruição neuronal na cadeia simpática. Desde então, vários trabalhos vêm confirmando destruição de neurônios em vários locais do sistema nervoso, como no plexo retal¹ e na inervação intracardiaca²⁵. Vichi³⁴ acrescentou valiosa contribuição ao estudo da moléstia, demonstrando desnervação em todos os sítios do sistema nervoso na fase aguda da doença de Chagas e destacando o alto parasitismo medular e dos músculos estriados, bem como baixo parasitismo dos gânglios simpáticos e sensitivos. Outra colaboração a que vieram juntar-se os achados neurofisiológicos foi a de Vichi³⁵, quando encontrou destruição de neurônios do corno anterior da medula durante a fase aguda da doença, usando a técnica de contagem de neurônios. DeFaria¹² confirmou, em casos humanos in vivo, os achados da destruição de neurônios do corno anterior da medula, durante a fase aguda da doença, usando a técnica de contagem de unidades motoras.

Dois achados importantes para esclarecer o envolvimento do sistema nervoso pelo *T. cruzi* foram descritos. Campos⁶ demonstrou comprometimento das células de Purkinje no cerebelo de ratos. A síntese proteica experimental repentina queda, durante a fase aguda da infecção experimental, sem relação com o parasitismo direto ou com o processo inflamatório. Santos e col.²⁸ demonstraram anticorpos antineurônio, tipo IgG, em 97% de chagásicos crônicos, representando provável reliquat da destruição neuronal durante a fase aguda; por outro lado, 7% dos chagásicos persistem com anticorpos antineurônio tipo IgG e IgM na fase crônica, permitindo a interpretação de persistência de destruição neuronal na fase crônica.

Os métodos neurofisiológicos aplicados ao estudo da doença de Chagas a partir do final da década de 70 abriram novas perspectivas para o estudo do comprometimento do sistema nervoso na doença, ao permitir o estudo no homem, por processo fisiológico e dinâmico, de várias funções e estruturas do sistema neuromuscular. Inquestionáveis evidências de desnervação motora nos membros superiores e inferiores em pacientes chagásicos crônicos foram dadas independente e simultaneamente, de 1977 a 1979, por DeFaria e col.⁹⁻¹¹, Pagano e col.²⁶ e por Taratuto e col.³⁰. Esses autores não encontraram evidências de miopatia ou de neuropatia periférica, mas desnervação motora que foi atribuída a destruição de células do corno anterior da medula. DeFaria e col.¹¹⁻¹³ demonstraram evidências de desnervação motora recente em pacientes chagásicos na fase aguda sem evidências de miopatia ou polineuropatia periférica, tendo atribuído essa desnervação a lesão do segundo neurônio motor, no corno anterior da medula. A observação de que os sinais de desnervação recente desaparecem no primeiro ano de evolução claramente endossa a suposição de Chagas e a descrição de Vianna³² que já responsabilizavam a fase aguda como principal fase de destruição neuronal. Esta tese foi reafirmada por Koeberle¹⁸ e sustentada por Vichi³⁵. Mais recentemente, os trabalhos de Barreira³ e DeFaria e col.^{13,14} evidenciaram comprometimento de nervos periféricos, com desnervação sensitiva do nervo sural em 40% dos pacientes chagásicos crônicos. Quando submetidos ao tratamento pelo benzonidazol, 14 de 29 pacientes (48,3%) apresentaram agravamento da desnervação motora, com nítido predomínio daqueles que já apresentavam desnervação pré-tratamento (41,4%), sugerindo o agravamento de neuropatia já existente.

Dois aspectos dos achados neurofisiológicos merecem ser destacados. 1. O achado de neuropatia periférica sensitiva não invalida as conclusões prévias que situavam no corno anterior da medula a sede da lesão primária do sistema nervoso. Pelo contrário, a neuropatia sensitiva encontrada é discreta e do tipo axonal ou por desmielinização segmentar de fibras finas, o que jamais explicaria por si, os achados de desnervação motora. Ainda, há nítido predomínio da neuropatia sensitiva nos

membros inferiores, enquanto a desnervação motora envolve os 4 membros, com discreto predomínio dos membros superiores. 2. Miopatia não foi encontrada nos exames eletromiográficos e o próprio Chagas⁷, já descartava uma "síndrome muscular", a despeito do intenso parasitismo. Este achado é absolutamente concordante com os demais achados de desnervação e de redução do número de unidades motoras, pois as miopatias ou não provocam redução do número de unidades motoras ou o fazem de maneira bastante discreta.

O propósito deste trabalho foi observar se existe correlação entre a desnervação periférica e as várias formas clínicas da doença de Chagas e, ainda, se há proporcionalidade entre a gravidade do quadro clínico e intensidade da desnervação periférica. Procurou-se também verificar se a desnervação periférica, em qualquer das formas clínicas, aumenta com a idade do paciente.

METODOLOGIA E CASUÍSTICA

Metodologia — A metodologia empregada consistiu na aplicação de técnicas neurofisiológicas em pacientes chagásicos, com o objetivo de investigar a existência de possível correlação entre alterações neuromusculares e as diferentes formas clínicas da doença. Explicações pormenorizadas fazem-se necessárias para melhor compreensão dos achados. Por técnicas adequadas procurou-se determinar: 1. amplitude de potenciais sensitivos; 2. velocidade de condução nervosa motora (VCNM); 3. velocidade de condução nervosa sensitiva (VCNS); 4. contagem de unidades motoras (UM).

O estudo eletromiográfico foi feito com equipamento não comercial, que constou de: osciloscópio Tektronix de três canais, com memória de tela de persistência variável e resposta de frequência de 0 a 1 MHz, modelo 5441; pré-amplificador doméstico desenvolvido nos laboratórios da McMaster University (Canadá), com calibração de 5 μ V a 20 mV por divisão e resposta de frequência de 2 Hz a 10 kHz; estimulador Dual High Voltage Stimulator Devices Type 3070, capaz de liberar estímulos de 0 a 400 V com duração de 0,05 ms a 500 ms; Averager Neurolog NL 750 Devices, com duas memórias independentes; Digitimer D-100 Devices, capaz de sincronizar e disparar todos os demais componentes e que gera escala de tempo, registrada pelo canal inferior do osciloscópio. Esse equipamento foi complementado por termômetro de superfície eletrônico, YSI Tele Thermometer modelo 43TD com leitura entre 0°C e 50°C. A amplitude dos potenciais sensitivos e a velocidade de condução nervosa avaliam a função nervosa, enquanto a contagem de unidades motoras avalia a função nervosa e muscular (Figs. 1 e 2). Todas as técnicas são feitas com eletrodos de superfície e perfeitamente toleradas pelos pacientes, por serem métodos pouco agressivos.

A amplitude dos potenciais sensitivos é obtida estimulando-se um nervo sensitivo distalmente e registrando-se sua resposta elétrica com eletrodos colocados sobre o nervo estimulado alguns centímetros proximalmente (Fig. 3). A amplitude da resposta sensitiva depende do número de axônios funcionantes do nervo. Assim, uma queda na amplitude da resposta sensitiva significa desnervação sensitiva, por lesão axonal ou de células do gânglio dorsal. A velocidade de condução nervosa é função da bainha de mielina dos axônios, de modo que a redução da VCN implica em desmielinização. É importante salientar que os equipamentos de eletromiografia permitem registrar potenciais de até 1 μ V de amplitude e que a variação de tempo pode ser facilmente medida em décimos de milésimos de segundos, permitindo calcular a VCN com margem de erro inferior a 0,5 m/s. A VCNS nos membros superiores é normal acima de 50 m/s e, nos membros inferiores, acima de 40 m/s. A VCNM é, em geral, 10% a 20% mais rápida que a VCNS no mesmo segmento. O número de U.M. é constante entre zero e 60 anos e o valor mínimo para os músculos deste estudo é: 120 para o músculo extensor digitorum brevis (EDB); 220 para o músculo abductor digiti minimi (ADM); 240 para o músculo abductor pollicis brevis (APB). Como a U.M. é o conjunto formado pelo neurônio motor inferior, seu axônio e todas as fibras musculares supridas por este axônio (Fig. 4), a redução do número de U.M. implica necessariamente na destruição de células do corno anterior da medula ou em comprometimento do nervo periférico.

Casuística — Quarenta e um pacientes chagásicos crônicos (26 homens e 15 mulheres), com idade compreendida entre 16 e 60 anos (média 41,70) foram submetidos a exame neurofisiológico, tendo como finalidade confrontar os resultados com a forma clínica e estabelecer, se possível, alguma correlação entre desnervação periférica e manifestações clínicas. Pacientes com mais de 60 anos não foram incluídos no estudo porque a partir dessa idade inicia-se o processo de desnervação senil⁽²³⁾. Por outro lado, há evidências de que até essa idade a inervação periférica é estável, com número de unidades motoras, potenciais sensitivos e

CONTAGEM DE UNIDADES MOTORAS

Fig. 1 — Disposição dos eletrodos. Para a contagem de unidades motoras nos músculos APB e ADM, o eletrodo ativo é colocado sobre a região das placas motoras do músculo a ser examinado, a referência na falange média do IV ou II dedo respectivamente, o terra no dorso da mão.

velocidades de condução nervosa conservados. Todos os pacientes foram submetidos a estudo do potencial sensitivo, velocidade de condução motora e sensitiva e contagem de unidades motoras, tendo sido feitas as seguintes avaliações: 1. potenciais sensitivos e velocidade de condução nervosa sensitiva nos nervos mediano, ulnar e sural; 2. velocidade de condução nervosa motora nos nervos mediano, ulnar e peroneal; 3. contagem de unidades motoras nos músculos ABP (região tenar), ADM (região hipotenar) e EDB.

Quando da avaliação dos resultados, os pacientes foram separados, de acordo com a forma clínica em 4 grupos: I, forma digestiva, 12 pacientes; II, forma indeterminada, 7 pacientes; III, forma cárdio-digestiva, 14 pacientes; IV, forma cardíaca, 8 pacientes. Todos os pacientes apresentavam sorologia positiva para *T. cruzi*. Todos foram submetidos a avaliação cardiológica por exame clínico, RX de tórax e ECG. Todos ainda foram submetidos a avaliação radiológica do esôfago e do colo. Os pacientes com sorologia positiva para Chagas e todos os demais exames normais, foram considerados pertencentes à forma indeterminada da moléstia. Os pacientes com alterações radiológicas do esôfago ou colo (mega) sem alteração cardíaca clínica ou do ECG foram incluídos na forma digestiva. Aqueles com alterações cardíacas, sem mega, ou seja com RX normal para colo e esôfago constituíram o grupo da forma cardíaca. Aqueles com alterações radiológicas do esôfago e/ou do colo e com alteração cardíaca formaram o grupo da forma cárdio-digestiva.

RESULTADOS

Trinta e sete pacientes (90%) tiveram pelo menos um músculo com número de U.M. reduzido (Tabela 1). A distribuição desses pacientes obedece a critério de gravidade do quadro clínico, subjetivo, em que arbitrariamente os pacientes da forma cardíaca pura foram considerados menos graves que aqueles da forma digestiva pura. A maior quantidade de alterações laboratorialmente comprováveis indicou maior gravidade do quadro, bem como a maior quantidade dessas alterações. Exemplificando, um paciente apenas com megaesôfago foi considerado menos grave que outro com megaesôfago e megacolo. Já um paciente com megaesôfago grau IV foi considerado mais grave que um com mega grau II (Tabela 2). Naturalmente os pacientes da forma indeterminada foram distribuídos aleatoriamente.

Fig. 2 — No alto, contagem de unidades; em baixo, onda M. Contagem de unidades: pequenos estímulos elétricos crescentes em amplitude são liberados no nervo motor (mediano, para o APB; ulnar, para o ADM) a partir de zero Volt; quando o estímulo atinge o limiar das fibras mais susceptíveis, pequenas respostas aparecem na tela do osciloscópio; a primeira resposta corresponde a uma única unidade motora e, cada resposta subsequente, à soma de uma outra unidade à anterior; assim, a décima resposta corresponde à soma de 10 unidades motoras; a divisão da amplitude da resposta pelo seu número correspondente dá a amplitude média das unidades motoras do músculo estudado. Onda M: um estímulo supra-máximo provoca a resposta de todas as unidades motoras do músculo (onda M); essa resposta representa a amplitude de todas as unidades motoras somadas; a divisão da amplitude da onda M pela amplitude média representa o número de unidades motoras.

Na percentagem de músculos desnervados em relação ao número de músculos examinados, não se encontrou diferença significativa entre as formas clínicas. Entretanto, se se quantificar essa desnervação, observa-se que a intensidade é nitidamente maior entre os pacientes da forma cardio-digestiva, moderada nas formas digestiva e cardíaca e discreta na forma indeterminada (Tabela 3). Alguma forma de neuropatia periférica foi encontrada em cerca de 39% dos pacientes examinados: em 19,5% havia comprometimento do nervo sural e em 19,5% manifestações de neuropatia «compressiva» («entrapment neuropathy»). A distribuição da desnervação motora apresentava predomínio nas formas cárdio-digestiva, digestiva e cardíaca, em relação à forma indeterminada. Assim, 58% dos pacientes da forma digestiva apresentaram neuropatias sensitivas, com sinais de axonopatia em 33% e neuropatia compressiva em 33%. A forma cárdio-digestiva, com um total de 36% dos pacientes com neuropatia sensitiva, apresentou axonopatia em 28% e neuropatia compressiva em 7%. A forma cardíaca contribuiu com 25% de neuropatia compressiva e 12,5% de neuropatia axonal, para 37,5% de comprometimento. A forma indeterminada só apresentou neuropatia compressiva, em 17% dos exames e nenhum paciente apresentou evidência de axonopatia. É nítido o predomínio de axonopatia nos pacientes com a forma digestiva da moléstia sobre as demais

ESTUDO DA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO SENSITIVA

Fig. 3 — Em cima: registro de potenciais sensitivos. Em baixo, um exemplo. Registro: os potenciais sensitivos são registrados no tronco nervoso com eletrodos de superfície, como resposta a estímulos elétricos nos ramos nervosos, distalmente ao ponto de registro; a velocidade de condução nervosa é calculada dividindo-se a distância (em metros) entre os eletrodos de estímulo e registro, pelo tempo de latência da resposta (em segundos). Exemplo: a resposta tem amplitude de $60 \mu V$, latência de 2,0 ms, distância de 11,8 cm e velocidade de condução nervosa sensitiva de 59 m/s.

Fig. 4 — Unidade motora: neurônio motor inferior, seu axônio e todas as fibras musculares supridas pelo neurônio.

formas, o que permite supor a possibilidade de componente metabólico (carençial) agravando o comprometimento nervoso periférico nessa forma. O fator idade apresenta comportamento muito diferente em relação à desnervação sensitiva e motora. A desnervação motora ocorre em cerca de 75% dos pacientes abaixo dos 30 anos e em praticamente 100% dos pacientes acima dos 30 anos, deixando evidente que a idade não contribui para o aumento da ocorrência de desnervação motora. A própria intensidade de desnervação não aumenta com a idade, pois a ocorrência de desnervação motora acima de 40% é encontrada em 25% dos pacientes abaixo de 30 anos e em 33% dos pacientes até 40, 50 ou 60 anos, indistintamente. A desnervação sensitiva, ao contrário, está diretamente relacionada à idade dos pacientes, ocorrendo em 25% dos pacientes abaixo dos 30 anos, em 27% dos pacientes entre 30 e 40 anos, em 44% dos pacientes entre 40 e 50 anos e em 88% dos pacientes com mais de 50 anos. As figuras 5 e 6 ilustram esses dados.

Nome	For	Id	Sex	Nº Unid. Motora			V.C. Motora			V.C. Sensit.			Ampl. Sens.		
				APB	ADM	EDB	MD	UL	PR	MD	UL	SR	MD	UL	SR
BFP	I	29	M	280	214	107	N	N	N	N	N	N	N	N	N
DCS	I	40	F	150	195	175	N	N	N	N	N	N	N	N	N
GFW	I	31	F	171	—	118	N	—	N	N	N	N	N	N	N
LVC	I	34	M	218	434	159	N	N	N	N	N	N	N	N	N
MLRO	I	41	F	149	200	200	N	N	N	N	N	N	N	N	N
OLM	I	34	M	105	167	55	N	N	N	N	N	N	N	N	N
PCN	I	52	M	212	153	146	N	N	N	N	N	N	N	R	N
MCSS	C	42	F	151	303	145	N	N	N	N	N	N	N	N	N
JLR	C	52	M	58	236	75	N	N	N	R	N	N	N	N	N
VAT	C	36	F	379	436	74	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EST	C	45	F	203	200	66	N	N	N	N	N	R	N	N	N
GMD	C	52	F	147	—	130	N	—	N	N	N	N	N	N	N
AA	C	39	M	109	136	122	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AGA	C	56	M	118	376	69	N	N	N	R	N	N	R	R	N
ARC	C	26	M	376	179	133	N	N	N	N	N	N	N	N	N
JMD	D	40	F	—	157	132	N	N	N	R	N	N	N	N	N
HPO	D	29	M	450	270	123	N	N	N	R	N	N	N	N	N
FAS	D	59	M	97	240	35	N	N	N	N	N	N	N	R	R
JCB	D	59	M	128	279	70	N	N	N	N	N	N	N	R	R
FSJ	D	16	M	366	277	174	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AMN	D	33	F	185	—	160	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EFA	D	48	M	296	—	—	N	—	—	N	N	N	N	N	N
RPS	D	43	M	142	384	70	N	N	N	N	N	R	N	N	R
ACS	D	54	M	173	248	—	N	N	—	R	N	N	R	N	N
ARL	D	38	F	161	191	74	N	N	N	N	N	N	N	N	R
JMD	D	31	M	194	—	256	N	—	N	N	N	N	N	N	N
ILS	D	46	M	133	103	75	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ELC	CD	40	M	23	260	257	N	N	N	N	N	N	N	R	R
SPD	CD	35	M	274	178	118	N	N	N	N	N	N	N	N	N
GLM	CD	32	M	69	233	210	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ASA	CD	49	F	248	231	206	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CCFP	CD	25	F	48	—	70	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AS	CD	56	M	312	174	44	N	N	R	N	N	O	N	R	O
TARM	CD	42	F	120	—	144	N	N	N	N	N	N	N	N	N
VS	CD	38	M	132	167	263	N	N	N	N	N	N	N	N	N
VML	CD	36	M	94	243	215	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AG	CD	53	M	191	223	78	N	N	N	N	N	N	R	R	R
DGP	CD	49	M	81	234	50	N	N	N	N	N	N	N	R	N
CTF	CD	60	F	36	—	—	N	N	—	N	N	N	N	N	—
FHS	CD	49	F	104	140	80	N	N	R	N	N	N	N	N	R
GSF	CD	41	M	500	—	153	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Tabela 1 — Nome (iniciais), forma clínica (For) observada (I, indeterminada; C, cardíaca; D, digestiva; CD, cárdio-digestiva), idade em anos (Id) e sexo dos 41 pacientes. Resultados do número de unidades motoras (nº Unid. Motora), da velocidade de condução (V.C.) motora e sensitiva, amplitude dos potenciais sensitivos (Ampl. Sens.).

Nome	For	ME	ECG	Observações
MCSS	C		EV	
JLR	C		EV RRV	
VAT	C		BCRD HBPE	
EST	C		EC polimorfa ARV	
GMD	C		EV polimorfa ARV	
AA	C		HBPE BAV1º FS	
AGA	C		ARV	Cardiomeg discr +
ARC	C		BCRE	Cardiomeg + + + +
JMD	D	I	N	
HPO	D	I	N	
FAS	D	II	N	
JCB	D	IV	N	
FSJ	D	III	N (PR curto)	Colo redundante
AMN	D	II	N	Gast BII + C Esof
EFA	D	II	N	MSM
RPS	D	II	N	Megacolo
ACS	D	II	N	Dollicomegassigmóide
ARL	D	III	N	Dollicomegacolo
JMP	D	III	N	Dollicomegacolo
ILS	D	II	N	Megabulbo, Megacolo
ELC	CD	II	BCRD	
SPD	CD	II	BRD 1º grau	MSM
GLM	CD	I	ARV DNS	MSM
ASA	CD	III	ARV	
CCFP	CD	III	BCRD	MSM
AS	CD	IV	BAVC	Marca-passo
TARM	CD	N	BCRD + EV	Dollicomegassigmóide
VS	CD	II	BRD HBAE	
VML	CD	II	BRD 1º grau	Dollicomegassigmóide
AG	CD	N	BAV 2:1 BCRD HBAE	Megacolo
DGP	CD	N	BCRD EV HBAE	MSM IC AAB + + + +
CTF	CD	N	FA ARV	Megacolo IC AAC + + + +
FHS	CD	II	BCRD HBAE EV	Cardiomeg + +
GSF	CD	III	BCRD HBAE EV	Cardiomeg + +

Tabela 2 — Para os pacientes (Nome) das formas clínicas (For) cardíaca (C), digestiva (D) e cárdio-digestiva (CD), dados sobre megaesôfago (ME), eletrocardiograma (ECG) e outras observações. Para ECG: EV, extrassístole ventricular; RRV, retardo na repolarização ventricular; BC, bloqueio completo do ramo direito (RD) ou do ramo esquerdo (RE); BRD, bloqueio de ramo direito; HBPE, hemi-bloqueio posterior esquerdo; ARV, alteração da repolarização ventricular; bloqueio átrio-ventricular (BAV) de primeiro grau (1º) ou completo (C) ou 2:1; DN, doença do nó sinusal; FA, fibrilação atrial; FS, fibrose septal. Para observações: Cardiomeg, cardiomegalia; discr, discreta; IC, insuficiência cardíaca; AAC, aumento da área cardíaca; Gast BII, gastrectomia BII; C Esof, cirurgia do esôfago; MSM, megassigmóide.

Número de unidades motoras reduzido:

Na população de pacientes como um todo:	APB 75,0%
	ADM 62,5%
	EDB 47,3%

De acordo com a forma clínica:

Músculo	Indeterm.	Digestiva	Cardíaca	Card.-Dig.
APB	85,7%	45,4%	75,0%	71,4%
ADM	83,3%	33,3%	57,1%	80,0%
EDB	42,8%	50,0%	50,0%	46,1%
POOL	70,0%	53,3%	60,5%	64,8%

Desnervação motora de acordo com a forma clínica:

Forma	Nº de múscs. examinados	Nº de múscs. desnervados	até 20%	20 a 40%	acima 40%
Indet.	20	14 (70,0%)	35,0%	30,0%	5,0%
Dig.	30	16 (53,3%)	6,6%	26,6%	20,0%
Card.	23	14 (60,8%)	17,3%	17,3%	26,0%
Car-Dig.	37	24 (64,8%)	16,0%	16,0%	29,7%

Desnervação sensitiva de acordo com a forma clínica:

Forma	Mediano	Ulnar	Sural	S. T. Carp.	S. T. Cubit.	Total
Indet.	0,0%	14,0%	0,0%	0,0%	0,0%	14,2%
Digest.	8,3%	16,6%	25,0%	25,0%	8,5%	58,3%
Card.	12,5%	12,5%	0,0%	25,0%	0,0%	37,5%
Car-Dig.	7,1%	28,5%	28,5%	0,0%	0,0%	35,7%

Desnervação motora em relação à idade dos pacientes:

Idade (anos)	até 20%	20 a 40%	acima de 40%	Total
até 30	25%	25%	25%	75%
até 40	18%	36%	36%	90%
até 50	33%	10%	40%	80%
até 60	15%	66%	22%	100%

Tabela 3 — Distribuição do número de unidades motoras reduzido, da desnervação motora e da desnervação sensitiva. S. T. Carp., síndrome do túnel carpiano; S. T. Cubit., síndrome do túnel cubital.

Fig. 5 — Desnervação e formas clínicas.

% DE DESNEVAÇÃO SENSITIVA

Fig. 6 — À direita, desnervação sensitiva em relação à idade. À esquerda, desnervação relacionada à gravidade.

COMENTÁRIOS

As manifestações clínicas da doença de Chagas, tanto na forma cardíaca quanto na forma digestiva, estão em última análise subordinadas a disfunção muscular, que pode ser provocada ou por processo primário do músculo (miopatia) ou por lesão de sua inervação (neuropatia). Nos músculos esqueléticos a destruição da inervação provoca degeneração muscular secundária, o que não acontece nos músculos lisos e,

aparentemente, também não ocorre no músculo cardíaco. Embora não entre em processo de degeneração, o músculo liso desnervado tem sua capacidade funcional alterada principalmente por falta de coordenação. Ao contrário dos músculos esqueléticos, que são facilmente desnerváveis em laboratório, os músculos lisos oferecem grandes dificuldades para o estudo experimental, por falta de outro modelo que não a própria tripanosomíase. Apesar dessas limitações, importante soma de conhecimentos sobre a situação neuromuscular dos pacientes chagásicos aponta para uma neuropatia visceral, envolvendo principalmente o tundo digestivo e o coração, com evidências de relação direta entre a desnervação e as manifestações clínicas, pelo menos na forma digestiva¹⁷. Ao mesmo tempo, as pesquisas têm falhado na busca de miopatias produzidas pela tripanosomíase e, mesmo músculos parasitados, não evidenciam processo inflamatório que justifique sua destruição anatômica ou funcional. O envolvimento cardíaco é mais complexo que o digestivo pois, embora controlado pelo sistema nervoso, o coração tem seu próprio sistema excitó-condutor, composto de células de origem muscular e com capacidade para comandar e coordenar seu funcionamento. Novamente por falta de modelo experimental, não se conhecem ainda, com clareza, as alterações produzidas pela desnervação do coração em pacientes chagásicos com a forma cardíaca e parece lógico que a desnervação do coração, como de qualquer outro órgão, deve implicar se não em degeneração, como nos músculos esqueléticos, ao menos em disfunção, como nos músculos viscerais.

Estudos neurofisiológicos aplicados à doença de Chagas desde o final da década de 70^{11-14,26} demonstraram de forma inequívoca a desnervação de músculos esqueléticos em cerca de 70% dos pacientes chagásicos, com evidências de destruição de células do corno anterior da medula. Trabalhos mais recentes têm demonstrado desnervação sensitiva em pacientes chagásicos que, do ponto de vista neurofisiológico, aparece como neuropatia axonal e, do microscópico, por forma de desmielinização segmentar³. A análise dos fatos conhecidos até o momento permite, com propriedade, a suposição de que a maior parte das alterações clínicas que ocorrem na doença de Chagas seja devida a lesão primária do neurônio, em suas várias localizações, independente do mecanismo de sua destruição. Os achados desta investigação representam mais um reforço na sustentação da suposta origem neurogênica das alterações clínicas da moléstia. Há nítido predomínio de desnervação periférica em pacientes com forma cárdio-digestiva sobre os com forma digestiva e, desta, sobre aqueles com forma cardíaca. Estes, por sua vez, apresentam desnervação mais intensa que os pacientes com a forma indeterminada.

Admitindo-se que a intensidade da desnervação visceral ocorra paralelamente à desnervação motora periférica, ou seja, predomine na forma cárdio-digestiva e decresça, respectivamente, nas formas digestiva e cardíaca, tendo a menor intensidade na forma indeterminada, o estudo da inervação motora periférica pela EMG é modelo adequado, prático e exequível para estudar-se o envolvimento nervoso na doença de Chagas. Esta suposição tem a seu favor, além do fato de seguir raciocínio lógico, a evidência do comprometimento sensitivo periférico, que também se distribui com nítido predomínio das formas cárdio-digestiva e digestiva sobre a forma cardíaca e desta sobre a forma indeterminada. Por outro lado, os estudos neurofisiológicos demonstram de forma indireta, em pacientes na fase aguda, que a desnervação dos músculos esqueléticos ocorre predominantemente (ou apenas) durante essa fase da doença e da mesma forma como ocorre a desnervação visceral, como demonstrado por Koeberle²⁰. Esses dados oferecem evidência indireta de que o processo de desnervação produzido pela tripanosomíase americana é universal e ocorre predominantemente durante a fase aguda e a sua intensidade estão provavelmente subordinadas as manifestações clínicas e a respectiva gravidade.

Dois achados importantes para subsidiar a teoria neurogênica foram a alta incidência de neuropatia sensitiva e o agravamento seletivo de pacientes já com desnervação periférica, quando submetidos ao tratamento por benzonidazol¹⁴. Há evidências de que um neurônio motor "doente" ("sick motoneurone")²⁴ alterne períodos de função normal e de silêncio e de que estes neurônios quando expostos a outra agressão (como por benzonidazol) sofram dano mais grave que neurônios sadios, podendo morrer. Mecanismo semelhante explicaria a alta incidência de neuropatias compressivas, mais frequentes em pacientes com neuropatias metabólicas ou hereditárias^{15,18}, ou em pacientes com alterações axonais produzidas, por exemplo, por compressão de raízes cervicais²⁴. O aumento da incidência de neuropatia sensitiva com a idade e seu predomínio em pacientes das formas digestiva e cárdio-digestiva permitem supor agravamento da neuropatia periférica por complicações, como aquela provocada por des-

nutrição. Outras causas de neuropatia periférica não foram pesquisadas; entretanto, os achados neurofisiológicos não se enquadram em qualquer neuropatia conhecida que pudesse explicar as variadas alterações encontradas, tampouco a distribuição característica encontrada nas diferentes formas de doença.

Já as síndromes do túnel carpiano e do túnel cubital podem ser parcialmente desencadeadas ou agravadas pela atividade manual, comum à grande maioria dos pacientes desta amostragem. Nestes casos a distribuição foi totalmente aleatória, não obedecendo à disposição encontrada em outras alterações neurofisiológicas. Esta distribuição sugere que a doença de Chagas favorece o aparecimento de neuropatias compressivas desde que o paciente seja submetido a um fator desencadeante, como em outras neuropatias. Reforçam esta suposição os trabalhos de DeFaria e col.¹² e Pagano e col.²⁶, que não encontraram elevada incidência de neuropatias compressivas em pacientes de áreas urbanas e, portanto, não submetidos a trabalho manual intenso.

A relação entre a intensidade da desnervação motora e a gravidade das manifestações clínicas não é direta. Assim, parece claro que a desnervação motora periférica (e supostamente visceral) está relacionada à forma clínica da doença mas não à sua gravidade, o que aparentemente seria consequência de variáveis individuais complexas, como fatores nutricionais, genéticos, tóxicos e mesmo a superposição de outras patologias.

Em conclusão: 1. a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* produz desnervação periférica (e visceral) durante a fase aguda da infecção; 2. a destruição de neurônios desaparece (ou diminui acentuadamente) após os primeiros meses da infecção; 3. a avaliação da desnervação periférica aparenta ser bom parâmetro para a desnervação visceral; 4. a forma clínica que o paciente vai desenvolver parece depender da intensidade da desnervação que ocorreu na fase aguda e sua instalação será subsequente às alterações viscerais desenvolvidas a partir do processo de desnervação; 5. a gravidade da forma clínica depende fundamentalmente de variações individuais incluindo padrão nutricional e atividades físicas, além de outras patologias associadas.

REFERÊNCIAS

1. Alcantara FG, Oliveira JAM — Avaliação quantitativa dos neurônios dos plexos mientérico e submucoso no rato Wistar. Hospital (Rio) 66:119, 1964.
2. Amorim M, Correia A Neto — Histopathologia e pathogenese do megaesophago e megarecto: considerações em torno de um caso de «mel do esgaso». Ann Fac Med Univ São Paulo 8:101, 1932.
3. Barreira AA, Said G, Prettil AV — Multifocal demyelinating lesions of peripheral nerves in experimental chronic Chagas disease. Trans Roy Soc Med Hyg 5:751, 1981.
4. Brandão HJS — Moléstia de Chagas experimental: estudo quantitativo de neurônios simpáticos e parassimpáticos. Hospital (Rio) 61:1013, 1962.
5. Campbell MJ, McComas AJ, Petito F — Physiological changes in ageing muscles. J Neurol Neurosurg 36:174, 1979.
6. Campos JCP — Radioautographic study of the protein synthesis in the Perkinje cells at the acute phase of the experimental trypanosomiasis cruzi in rats. Rev Inst Med Trop São Paulo 11:25, 1969.
7. Chagas, C — Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz 1:159, 1909.
8. Chagas C, Villela E — Forma cardíaca da trypanosomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 14:5, 1922.
9. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A — Evidências eletromiográficas de desnervação motora em pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Rev Goiana Med 23:125, 1977.
10. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A — Motor denervation in Chagas' disease. Abstracts IVth International Congress Neuromuscular Diseases. Montreal, 1978.
11. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A, Lima AF — Evidências eletromiográficas de desnervação motora em pacientes na fase aguda da doença de Chagas. Rev Goiana Med 25:153, 1979.

12. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A — Desnervação motora na fase aguda da doença de Chagas. Anais Congresso Internacional Doença de Chagas. Rio de Janeiro, 1979.
13. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A — Estudo neurofisiológico na doença de Chagas. Rev Goiana Med 28:3, 1982.
14. DeFaria CR, Melo-Souza SE, Rassi A — Polineuropatia periférica induzida por benzonidazol no tratamento da doença de Chagas. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 44:125, 1986.
15. Earl CJ, Fullerton P, Wakefield GS, Schutta HS — Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Quart J Med 33:481, 1964.
16. Etzel E — Neuropathologia de megaesophago e megacolon: estudo de cinco casos. Ann Fac Med Univ São Paulo 10:383, 1934.
17. Fox JE, Daniel EE, DeFaria CR, Rezende JM, Rassi L, Rezende J Filho, Daniel VP — Relationship of functional changes to structural changes in megaesophagus of Chagas' disease. In Roman G (ed): Gastrointestinal Motility. Proceedings 9th International Symposium on GI Motility. MTP Press, Lancaster UK, 1984, pg 51.
18. Gilliat RW, Willinson RG — Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiat 25:11, 1962.
19. Koeberle F — Chagas Krankheit: eine Erkrankung der neurovegetativen Päripherie. Wien Klin Wchschr 68:333, 1956.
20. Koeberle F — Patogenia da moléstia de Chagas: estudo dos órgãos musculares ocos. Rev Goiana Med 3:155, 1957.
21. Koeberle F, Alcantara FG — Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso periférico na moléstia de Chagas. Hospital (Rio) 57:1057, 1960.
22. Koeberle F, Nador E — Etiologia e patogenia do megaesófago no Brasil. Rev Paulista Med 47:543, 1955.
23. McComas AJ, Fawcett PRW, Campbell MJ, Sica REP — Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. J Neurol Neurosurg Psychiat 34:121, 1971.
24. McComas AJ, Sica REP, Upton ARM, Petito F — Sick motor neurones and muscle diseases. Ann New York Acad Sci, 1973.
25. Mott KE, Hagastrom J'WC — The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas myocarditis. Circulation 31:273, 1965.
26. Pagano MA, Aristimuño GG, Basso S, Colombi A, Sica REP — Electromyographical findings in human chronic Chagas' disease. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 36:316, 1978.
27. Penha FPD, Koeberle F — Megaesófago chagásico: estudo quantitativo do plexo de Auerbach. Rev Goiana Med 5:185, 1959.
28. Santos RR, Oliveira JCR, Koeberle F — Aspectos imunopatológicos da destruição neuronal na moléstia de Chagas. Rev Goiana Med 22:235, 1976.
29. Sánz OP, Ratusnu AF, Aristimuño GG, O'Neill EM, Sica REP — An electrophysiological investigation of skeletal muscle in human chronic Chagas' disease. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 36:319, 1978.
30. Taratuto A, Pagano MA, Fumo T, Sánz OP, Sica REP — Histological and histochemical changes of the skeletal muscle in human chronic Chagas' disease. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 36:327, 1978.
31. Torres CBM, Villaça J — Encefalite e mielite causadas por um tripanozomo (T. cruzi.) Mem Inst Oswaldo Cruz 11:80, 1919.
32. Vianna G — Contribuição para o estudo da anatomia patológica da «Moléstia de Carlos Chagas». Mem Inst Oswaldo Cruz 3:276, 1911.
33. Villela E, Torres CBM — Estudo histo-pathologico do systema nervoso central em paralysisa experimental determinada pelo «Schizotrypanum cruzi». Mem Inst Oswaldo Cruz 19:175, 1926.
34. Vichi FL — Moléstia de Chagas experimental: parasitismo na cadeia ganglionar simpática, medula espinal, gânglio raquidiano e musculatura estriada. Hospital (Rio) 64:131, 1963.
35. Vichi FL — Destruição de neurônios motores na medula espinal de ratos na fase aguda da moléstia de Chagas. Rev Inst Med Trop São Paulo 6:159, 1964.