

HIPERTROFIA CARDÍACA EXPERIMENTAL EM RATOS CHAGÁSICOS E RATOS ATROPINIZADOS

Reynaldo de Britto COSTA ⁽¹⁾

RESUMO

Utilizando ratos infectados com *Trypanosoma cruzi*, ratos sadios com bloqueio vagal induzido pela atropina e ratos normais, em condições de repouso e, após sobrecarga física, o autor verificou que os níveis de hipertrofia cardíaca dos animais atropinizados foram superiores aos dos ratos chagásicos e, os destes, superiores aos dos normais.

A análise parece demonstrar que a hipertrofia nos chagásicos segue processo diferente dos sadios e veio confirmar a teoria neurogênica da cardiopatia chagásica, justificando as expressões "cardiopatia neurogênica" ou "cardiopatia parasimpático-priva".

A hipertrofia observada foi diretamente proporcional à alteração da regulação nervosa da atividade cardíaca.

INTRODUÇÃO

CHAGAS ⁴, publicou em 1909 o primeiro trabalho sobre a nova doença por ele descoberta e, em 1911 ³, já fazia referências às alterações cardíacas determinadas pela nova tripanosomíase humana, verificando que na forma aguda o ritmo cardíaco não mostrava alterações apreciáveis, enquanto na crônica estas eram muito frequentes.

A análise dos conhecimentos sobre a patogenia da moléstia de Chagas, acumulados dessa época para cá, mostra que a hipertrofia cardíaca, achado tão freqüente nessa doença, ainda não era satisfatoriamente esclarecida até recentemente.

KÖBERLE ^{9, 10, 11, 12} partindo de suas investigações sobre os "megas", comumente encontrados como manifestações tardias no decorrer da doença, trouxe novas luzes à patogenia da cardiopatia chagásica. Tais "megas", como, por exemplo, o megasôfago, o megacólon, etc., foram também denominados "dilatações e hipertrofias idiopáticas", pois não se conhecia sua patogenia.

KÖBERLE ⁹, atribui essa "dilatação e hipertrofia idiopáticas" ao comprometimento do sistema nervoso intramural dos órgãos musculares ôcos, denominando-as hipertrofia e dilatação "neurogênicas".

Fazendo estudos quantitativos dos neurônios intracardíacos, em material humano, verificou aquele autor ⁹, uma redução acentuada desses elementos, também nos corações chagásicos. Baseado nesse achado, criou as atuais concepções para explicar as alterações cardíacas na moléstia de Chagas. Tratando-se de uma afecção cardíaca "neurogênica", com destruição mais ou menos acentuada do componente parassimpático do sistema nervoso autônomo, o mecanismo de adaptação cardíaco ficaria prejudicado, pois faltaria a ação frenadora do vago. Para atender às exigências o coração, nessas condições, lançaria mão, somente ou em grande parte, do componente simpático, promovendo aumento da freqüência cardíaca. "Este meio é muito pouco econômico e de-

(1) Do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Serviço do Prof. Fritz Köberle.

termina no decorrer do tempo, pela sua ação persistente e duradoura, dilatações gradativamente crescentes, e afinal uma hipertrofia, principalmente quando há uma sobrecarga”.

KÖBERLE⁹, apoiado nos trabalhos de MEYER¹⁵, FROBOESE⁶ e BOHNENKAMP², acha que o fator fundamental na produção de uma hipertrofia cardíaca é a distensão da fibra muscular. MEYER & FROBOESE verificaram êsse fato na musculatura esquelética, distendendo e imobilizando as extremidades de cães e gatos. Com isto, conseguiram uma hipertrofia de 30% a 40%. Nessas condições, o trabalho muscular estaria reduzido a zero. BOHNENKAMP², segue o mesmo raciocínio para explicar a hipertrofia cardíaca.

Assim, para KÖBERLE¹¹, a destruição parcial ou total dos neurônios intracardíacos na cardiopatia chagásica, ou em qualquer outro distúrbio da inervação cardíaca “levará obrigatoriamente a um aumento do sangue residual, condicionando uma dilatação e conseqüentemente uma hipertrofia com o decorrer do tempo”.

As lesões hipoxêmicas são explicadas por KÖBERLE¹², na base dos achados de GOLLWITZER-MEIER⁸, segundo os quais o estímulo do parassimpático ocasiona uma diminuição do fluxo coronariano e diminuição relativamente maior do consumo de oxigênio pela musculatura cardíaca. O inverso é observado quando o simpático é estimulado. “Sob o domínio do simpático o coração trabalha com mais eficiência, porém menos economicamente, assumindo logo um débito de oxigênio que pode acarretar necroses hipoxêmicas (micro-entartos)” (KÖBERLE¹¹).

A comprovação experimental das idéias e dos achados de KÖBERLE, vem sendo feita paulatinamente.

ALCÂNTARA¹, já verificou, em ratos experimentalmente infectados com *Trypanosoma cruzi*, redução acentuada do número total de neurônios intracardíacos.

KRIEGER & ALCÂNTARA¹³, estudaram em 14 ratos, as respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial à estimulação elétrica dos dois setores do sistema nervoso autônomo e à injeção de adrenalina e acetilcolina. Verificaram os autores que “os testes empregados não revelaram alterações nas

respostas da F. C. para o simpático, mas sim na sensibilidade à ação bradicardizante da acetilcolina, injetada e liberada pela estimulação vagal”.

GODOY⁷, refere ter obtido bloqueio A-V com apenas 4 mg de metacolina em pacientes chagásicos assintomáticos. Esta dose representa a quinta parte daquela necessária para obtenção de simples taquicardia em indivíduos normais, mostrando assim a hipersensibilidade do coração desnervado no setor parassimpático.

Após êste breve histórico, nota-se que até o presente, não se realizou um estudo experimental que verificasse a teoria de KÖBERLE no que tange à “hipertrofia neurogênica” do coração, em geral, e na moléstia de Chagas em particular.

O presente trabalho tem por objeto verificar, experimentalmente, o grau de hipertrofia cardíaca atingido por ratos chagásicos e ratos atropinizados quando submetidos a um exercício físico constante. Com isto visamos estudar as alterações ponderais do coração na ausência parcial ou total dos influxos vagais, quando sujeitos a uma sobrecarga.

MATERIAL E MÉTODOS

A experiência foi feita em três etapas:

1.^a — *Submissão de ratos chagásicos crônicos a exercício moderado.*

Para isso, foram utilizados 60 ratos albinos da linhagem Wistar, machos, com 18 a 20 dias. Dêstes, 40 foram inoculados com 0,1 ml de sangue proveniente de ratos na fase aguda da doença de Chagas, experimentalmente infectados com *Trypanosoma cruzi* proveniente da cêpa Y (isolada por FREITAS & col.⁵). Os animais inoculados apresentaram parasitemia que variou de 1 a 10 tripanosomas por campo microscópico, bem como um quadro clínico característico, de intensidade variável, durante 25 a 30 dias. Dos 22 sobreviventes, que passaram para a fase crônica, usamos 20 para nossas pesquisas. O lote final compunha-se de:

A — 10 animais normais que permaneceram em repouso;

B — 10 animais chagásicos que permaneceram nas mesmas condições que o grupo anterior;

C — 10 animais normais que foram submetidos aos exercícios;

D — 10 animais chagásicos que foram tratados da mesma maneira que o grupo anterior.

Quando iniciamos os exercícios, os animais estavam com cerca de quatro meses de idade e pesavam entre 140 e 250 gramas.

Foram feitos cortes histológicos seriados, corados pelo método da hematoxilina e eosina, das aurículas e dos ventrículos dos ratos chagásicos que nadaram.

2.^a — *Submissão de ratos com bloqueio vagal induzido pela atropina a exercício moderado.*

Usamos 40 animais machos, com peso variando entre 140 e 250 g, assim divididos:

A — 10 animais normais que permaneceram em repouso;

B — 10 animais normais que foram tratados com atropina diariamente e permaneceram em repouso;

C — 10 animais normais que foram submetidos aos exercícios;

D — 10 animais normais que foram tratados com atropina da mesma maneira que no grupo B e submetidos aos exercícios como no grupo anterior.

A atropina (Merck) foi empregada na dose de 0,5 mg para todos os animais, dissolvida em 0,25 ml de soro fisiológico. As injeções foram feitas por via peritoneal.

3.^a — *Submissão de ratos chagásicos e ratos com bloqueio vagal induzido pela atropina a exercício exaustivo.*

A finalidade dessa terceira experiência foi não só comparar os graus de hipertrofia atingidos por ratos chagásicos e atropinizados, para uma mesma sobrecarga física, como também conseguir resultados idênticos ou maiores que os das duas primeiras, em um número de dias menor.

Procedemos da mesma maneira que na primeira experiência para conseguir 10 ani-

mais chagásicos crônicos, aos quais juntamos 20 animais normais, perfazendo, assim, um total de 30 ratos, pesando entre 140 e 240 g, que subdividimos em três grupos:

A — 10 animais normais;

B — 10 animais chagásicos crônicos;

C — 10 animais normais que foram tratados com atropina.

Os três grupos foram submetidos, simultaneamente, a exercícios exaustivos. Como controles usamos os mesmos da segunda experiência.

Na escolha do processo para determinar hipertrofia cardíaca procuramos aquele que mais se aproximasse do fisiológico. Assim, expusemos os ratos a exercícios natatórios, pois, além de exigir grande esforço do animal, facilitou-nos sobremaneira a uniformização da experiência, permitindo-nos introduzir e retirar todos os ratos na mesma água e no mesmo momento. Acrescente-se ainda que o trabalho foi praticamente idêntico para todos, pois foram obrigados a se manter na superfície da água continuamente. Além do mais foi resguardada a integridade física dos animais.

Antes de iniciar as experiências com os animais atropinizados, procuramos saber qual a dose suficiente para obtenção do bloqueio vagal em ratos. Para isto, tomamos 20 animais adultos, machos, cujos pesos variavam de 150 a 200 g, e administramos, por via peritoneal, doses crescentes de atropina, a 0,2% em soro fisiológico. Em seguida, os animais assim tratados eram anestesiados com nembutal. Depois, praticava-se uma incisão longitudinal mediana na região cervical anterior, rebatia-se a pele lateralmente e isolava-se o nervo vago que era, então, seccionado.

Quinze minutos após a injeção de atropina, os estímulos elétricos (fracos, médios e fortes) do côto periférico do vago, não mais influenciavam a frequência cardíaca quando usávamos a dose de 0,5 mg. Passadas 2 horas, o bloqueio vagal ainda persistia, começando a desaparecer cerca de 2 horas e meia após a administração da droga.

Baseados nesses achados, estabelecemos que a injeção de 0,5 mg de atropina deveria ser feita 15 minutos antes de cada exercício e estes deveriam durar cerca de

90 minutos, para termos uma margem de segurança no sentido de manter os animais com bloqueio vagal durante o transcorrer de cada exercício. O mesmo tempo foi usado para os exercícios dos animais chagásicos e seus respectivos controles.

Os ratos nadaram em um tanque contendo água, na temperatura de 30 a 35°C até a altura de 0,50 m.

Em cada uma das experiências, os animais que nadaram eram lançados e retirados da água ao mesmo tempo. Esses exercícios foram feitos durante trinta dias, revelando-se suficientes para a obtenção de hipertrofia cardíaca.

Morreram 2 animais normais que nadaram juntamente com os chagásicos da primeira experiência: um, em consequência de ferimento infectado da pata e, outro, devido a broncopneumonia. Na 2.^a experiência perdemos, por afogamento, um animal normal atropinizado.

Na 3.^a experiência os animais foram submetidos a exercícios exaustivos, nadando, em média, 6 horas por dia, durante 15 dias. Os ratos do grupo atropinizado receberam uma injeção de 0,5 mg de atropina cada 2 horas, sendo que a primeira era feita 15 minutos antes de cada exercício, e as duas outras, durante os exercícios. Perde-

mos aqui 14 animais, por afogamento, assim distribuídos: 5 normais, 4 chagásicos e 5 atropinizados.

Depois de completados os 30 dias para os animais das duas primeiras experiências e os 15 dias para os da terceira, os ratos foram pesados, sacrificados, e autopsiados, retirando-se os corações. Em seguida, os ventrículos foram separados dos átrios, comprimidos contra um mata-borrão, a fim de se retirar o sangue das cavidades, e fixados em formol a 10%. Posteriormente procedia-se à pesagem.

Para avaliar a hipertrofia cardíaca usamos a relação seguinte: pêso dos ventrículos, em gramas/pêso corpóreo, em gramas, multiplicada por 10⁵, ou seja, miligramas de miocárdio ventricular por 100 gramas de rato.

RESULTADOS

O pêso dos animais variou durante os exercícios. Assim, o pêso médio inicial dos ratos normais correspondentes primeira experiência foi de 213 g, e o final, 236 g. Para os chagásicos o inicial foi de 175 g e o final 185 g.

Na 2.^a experiência o pêso médio inicial, para os normais, foi de 231 g e o final

QUADRO I

Pêso corpóreo (P.C.), em gramas, e pêso dos ventrículos (P.V.), em miligramas, de ratos normais e chagásicos em condições de repouso e submetidos a exercício (90 minutos de natação, por dia, durante 30 dias). Coeficiente Q = P.V./P.C. × 10⁵

Ratos n.º	A) Normais em repouso			B) Chagásicos em repouso			C) Normais que nadaram			D) Chagásicos que nadaram		
	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.
1	249	555	223	203	460	227	248	665	268	205	560	273
2	190	455	239	180	448	249	249	680	273	207	590	285
3	222	532	240	230	563	245	237	644	272	236	664	281
4	214	535	250	189	474	251	203	560	276	194	575	296
5	168	425	253	186	475	255	236	662	280	174	542	311
6	178	460	258	193	508	263	258	740	287	228	759	333
7	214	560	262	154	409	265	263	757	288	183	610	333
8	189	520	275	163	434	266	195	620	318	145	486	335
9	160	445	278	155	416	268	—	—	—	151	515	431
10	140	400	286	249	670	269	—	—	—	133	460	346
Coefs. médios			254			255			282			310

QUADRO II

Pêso corpóreo (P.C.), em gramas, e pêso dos ventrículos (P.V.), em miligramas, de ratos normais e atropinizados, em condições de repouso e submetidos a exercício (90 minutos de natação, por dia, durante 30 dias). Coeficiente $Q = P.V./P.C. \times 10^5$

Ratos n.º	A) Normais em repouso			B) Atropinizados em repouso			C) Normais que nadaram			D) Atropinizados que nadaram		
	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.
1	281	675	240	262	645	246	262	760	290	240	740	308
2	277	670	241	254	630	248	279	910	326	203	700	344
3	248	640	258	266	700	263	266	870	327	214	770	359
4	230	601	261	277	730	263	200	660	330	230	850	369
5	168	445	264	240	637	265	210	700	333	204	760	372
6	252	670	265	250	680	272	310	1050	338	203	760	374
7	202	540	267	242	680	281	237	820	346	238	900	378
8	215	580	269	216	630	291	270	950	351	160	680	425
9	228	620	271	232	730	314	195	710	364	183	830	453
10	199	570	286	212	675	318	171	630	368	—	—	—
Coefs. médios			261			275			336			372

QUADRO III

Pêso corpóreo (P.C.), em gramas, e pêso dos ventrículos (P.V.), em miligramas, de ratos normais, chagásicos e atropinizados submetidos a exercício intenso (6 horas de natação, por dia, durante 15 dias). Coeficiente $Q = P.V./P.C. \times 10^5$

Ratos n.º	NORMAIS			CHAGÁSICOS			ATROPINIZADOS		
	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.	P.C.	P.V.	Q.
1	169	531	314	197	642	325	204	765	375
2	218	702	322	183	618	337	201	815	405
3	180	605	336	182	638	350	205	835	407
4	189	650	344	192	740	385	195	800	410
5	168	578	344	210	836	398	149	680	456
6	—	—	—	161	680	422	—	—	—
Coefs. médios			331			369			408

240 g. Para os atropinizados o inicial foi de 210 g e o final 208 g.

Na 3.º experiência o pêso inicial dos atropinizados foi de 215 g enquanto o final foi de 191 g. Para os chagásicos o inicial foi 198 g e o final 187 g. Para os normais o pêso inicial foi de 250 g e o final 231 g.

Os resultados obtidos nas três experiências estão expostos nos Quadros I, II e III.

As figs. 1, 2 e 3 representam os coeficientes médios (Q) dos vários grupos de animais, correspondentes aos três Quadros anteriores, respectivamente.

1.º — *Análise percentual*

O cálculo percentual da hipertrofia cardíaca, feito através desses coeficientes médios, para os animais que nadaram mostrou os seguintes resultados: Quadro I: normais

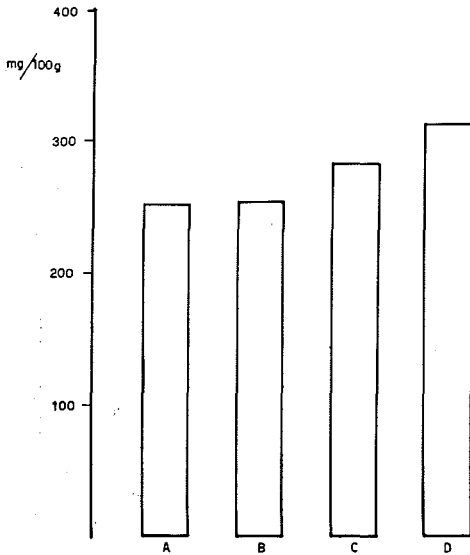


Fig. 1 — Pesos ventriculares médios em mg/100 g de pêso corporal dos ratos normais e chagásicos, em repouso e após exercícios moderados (Quadro I). A e B — Normais e chagásicos em repouso. C e D — Normais e chagásicos que nadaram, respectivamente.

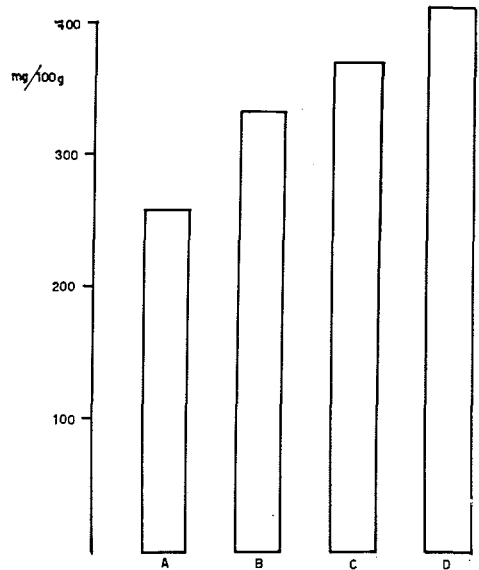


Fig. 3 — Pesos ventriculares médios em mg/100 g de pêso corporal dos ratos normais em repouso (A) e normais, chagásicos e atropinizados (respectivamente, B, C e D), que nadaram seis horas por dia.

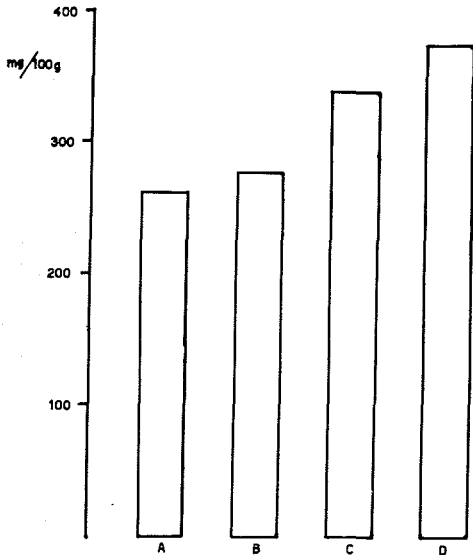


Fig. 2 — Pesos ventriculares médios em mg/100 g de pêso corporal dos ratos normais e atropinizados, em repouso e após exercícios moderados (Quadro II). A e B — Normais e atropinizados em repouso. C e D — Normais e atropinizados que nadaram, respectivamente.

— 11%; chagásicos — 22%. Quadro II: normais — 28%; atropinizados — 42%. Quadro III: normais — 26%; chagásicos — 41%; atropinizados — 56%.

Os animais atropinizados, em repouso, pertencentes ao Quadro II, apresentaram também, ligeiro grau de hipertrofia cardíaca (5%).

2.º — *Análise através do teste de Mann & Whitney.*

A análise dos coeficientes (Q) foi feita através do teste de MANN & WHITNEY¹⁴. Assim, fixando-se α em 5% (teste monocaudal), e comparando os quatro grupos da primeira experiência (Quadro I), entre si, verificamos o seguinte:

a) os coeficientes dos dois grupos controles em repouso, A e B, normal e chagásico, nos deram $n_1 = 10$, $n_2 = 10$ e $U = 49$. Nessas condições, o valor crítico de U, dado pela Tabela K_{IV} , dos mesmos autores, é igual a 27. Esses resultados nos permitem aceitar a hipótese nula (H_0), no nível de significância estabelecido;

b) comparando-se agora os grupos A e C, normais em repouso e normais que nadaram, obtivemos: $n_1 = 10$, $n_2 = 8$ e $U = 12$, sendo o valor crítico de U para o caso igual a 20. Isto nos autoriza a rejeitar H_0 ;

c) os grupos C e D, normais em exercício e chagásicos em exercício, nos deram $n_1 = 7$, $n_2 = 9$ (eliminando-se os coeficientes iguais de grupos diferentes) e $U = 8$. O valor crítico de U nessas condições é igual a 15, o que nos permite, também, rejeitar a hipótese nula.

A análise dos resultados do Quadro II revelou:

a) nos grupos contrôles em repouso, A e B, nos quais $n_1 = 9$, $n_2 = 9$ (eliminando-se, também, coeficientes iguais de grupos diferentes) e $U = 26$, o valor crítico de U é igual a 21, não nos autorizando, assim, a rejeição de H_0 .

b) a comparação dos coeficientes dos grupos A e C, normais em repouso e normais que nadaram, nos deu $n_1 = 10$, $n_2 = 10$ e $U = 0$ (zero), com um valor crítico de 27. Rejeitamos, pois, a hipótese nula.

c) nos grupos C e D, normais que nadaram e atropinizados que nadaram, $n_1 = 10$, $n_2 = 9$ e $U = 15$, com um valor crítico igual a 24, o que nos permite rejeitar H_0 .

Finalmente, analisando os resultados do Quadro III, constatamos:

a) nos grupos A e B, normal e chagásico que nadaram 6 horas por dia, tivemos $n_1 = 5$, $n_2 = 6$ e $U = 5$, com uma probabilidade igual a 0,033%, dada pela Tabela J dos autores referidos. Rejeitamos pois H_0 .

b) nos grupos B e C, chagásicos e atropinizados nas mesmas condições, $n_1 = 6$, $n_2 = 5$ e $U = 6$, com uma probabilidade de 0,063% dada pela mesma Tabela J. Aceitamos pois a hipótese nula para esse caso, no nível de 5%.

3.º — Dedução gráfica das linhas de regressão.

No planejamento dessa pesquisa, não tínhamos em mira senão a análise percentual e a análise através do teste de Mann & Whitney dos coeficientes (Q). Porém, a dedução gráfica das linhas de regressão, em projeção logarítmica, dos pesos dos ventrículos contra os pesos corpóreos, revelou fatos bastante sugestivos, motivo pelo qual achamos útil apresentá-los neste trabalho, dentro das limitações impostas para o caso.

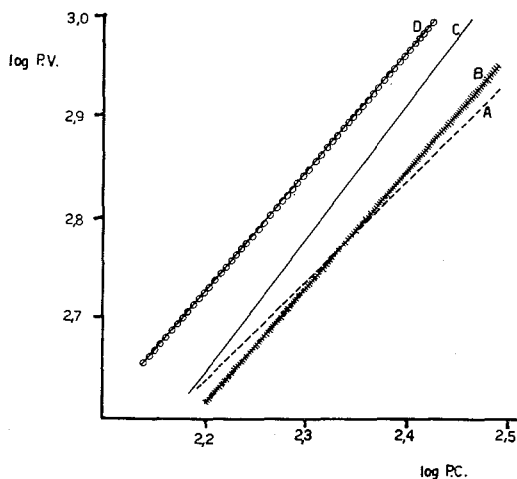


Fig. 4 — Dedução gráfica das linhas de regressão, em projeção logarítmica, dos pesos ventriculares contra os pesos corporais, dos ratos normais e chagásicos, em repouso e após exercícios, correspondentes à Tabela I. A e B — Normais e chagásicos em repouso. C e D — Normais e chagásicos que nadaram, respectivamente.

Assim, a fig. 4 representa as linhas de regressão correspondentes aos grupos A, B, C e D do Quadro I. Observa-se aqui que a inclinação da reta que define a relação entre log de peso corpóreo e log do peso do ventrículo, correspondente aos ratos normais em repouso, é menor que a obtida para os ratos normais que nadaram, ao passo que, as retas traçadas para os grupos chagásicos, em repouso e após os exercícios, são praticamente paralelas.

Apesar de apresentarem inclinações equivalentes, as retas que definem as relações logarítmicas entre peso corpóreo e peso dos

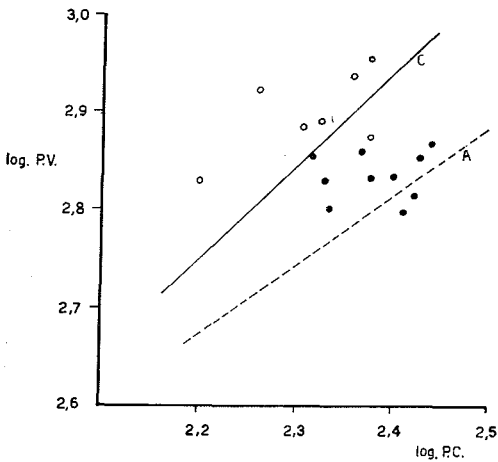


Fig. 5 — Dedução gráfica das linhas de regressão, em projeção logarítmica, dos pesos ventriculares contra os pesos corporais, nos ratos normais, em repouso e após exercícios, e projeção logarítmica dos pontos correspondentes aos ratos atropinizados nas mesmas condições (Quadro II). A — Normais em repouso. C — Normais que nadaram. Pontos pretos — Atropinizados em repouso. Círculos — Atropinizados que nadaram.

ventrículos, para os ratos chagásicos, situam-se em alturas diferentes. Embora as taxas de acréscimo sejam semelhantes (valores de b e equivalentes), para um dado peso corporal, os ventrículos dos chagásicos após os exercícios, são mais pesados que aqueles dos chagásicos em repouso. Esse comportamento não é válido para os ratos normais, pois as taxas de acréscimos, entre os animais em repouso e após exercício, são diferentes (valores de b diferentes).

Se examinarmos agora as linhas de regressão obtidas da mesma maneira para os resultados expostos no Quadro II (Fig. 5), verificamos que os normais se comportaram de maneira idêntica aos do Quadro I. Contudo, não nos foi possível traçar as linhas de regressão dos grupos atropinizados, em repouso e após os exercícios, dada a dispersão dos pontos pertinentes aos mesmos. Todavia, os pontos correspondentes aos animais atropinizados que nadaram situam-se em níveis bem superiores aos dos normais em repouso, aos dos atropinizados em repouso e também, superiores aos dos normais que nadaram.

Além disso, para os animais atropinizados, não parece existir, mesmo quando em repouso, uma relação tipo alométrica entre peso corpóreo e peso dos ventrículos como a que pudemos estabelecer, embora graficamente, para os chagásicos e para os normais.

As linhas de regressão correspondentes aos resultados expostos no Quadro III, parecem confirmar esses achados. Porém, dado o pequeno número de animais, preferimos apenas apresentar o gráfico sem tecer comentário sobre o mesmo (Fig. 6).

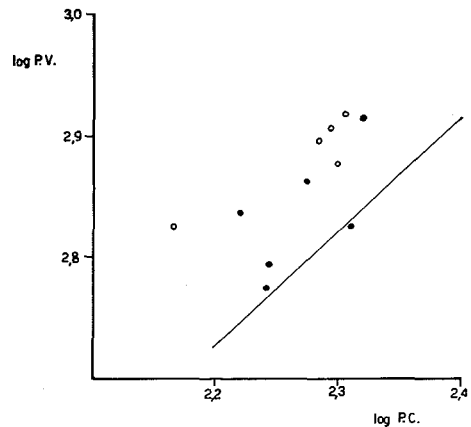


Fig. 6 — Dedução gráfica da linha de regressão, correspondente aos ratos normais que nadaram seis horas por dia e projeção dos pontos equivalentes aos chagásicos e atropinizados, nas mesmas condições (Quadro III). Pontos pretos — Chagásicos. Círculos — Atropinizados.

4.º — Exame histológico

O exame microscópico dos corações dos animais chagásicos revelou focos inflamatórios esparsos, raros no miocárdio e mais intensos nas paredes auriculares, principalmente nos gânglios intracardíacos, onde os neurônios mostravam sinais de degeneração como picnose, cromatólise e retração. A intensidade dessas lesões variava de animal para animal.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos, expostos no capítulo anterior, mostraram que: 1.º) houve hipertrofia cardíaca em todos os grupos normais que nadaram; 2.º) a análise estatís-

tica revelou que os coeficientes P.V./P.C., desses três grupos, foram superiores àqueles dos normais em repouso; 3.º) as linhas de regressão correspondentes aos ratos normais que nadaram, apresentaram ângulos de inclinação superiores àqueles das dos normais em repouso (Figs. 4 e 5).

Dessa maneira, ficamos sabendo qual o grau de hipertrofia atingido pelos corações de ratos normais, e que esta se processava de maneira tal a nos permitir o traçado das linhas de regressão, cujos ângulos de inclinação eram superiores àqueles formados pelas linhas correspondentes aos ratos normais em repouso. Esse último fato mostra que as taxas de crescimento do coração, para os animais normais em exercício, foram maiores que as dos normais em repouso.

Quanto aos corações dos ratos chagásicos crônicos, os resultados (Quadros I e III) revelam que: 1.º) a hipertrofia cardíaca dos ratos chagásicos que nadaram foi superior à dos normais, para uma mesma sobrecarga física (22% para os do Quadro I e 40% para os do Quadro III); 2.º) a análise através do teste referido mostrou que os coeficientes P.V./P.C., desses dois grupos, foram também, estatisticamente superiores aos dos grupos normais, correspondentes, que nadaram; 3.º) o traçado das linhas de regressão correspondentes aos grupos chagásicos, em repouso e que nadaram, mostrou um fato bastante sugestivo, pois essas linhas, apesar de apresentarem alturas diferentes, foram praticamente paralelas. Isto nos indicaria, como já dissemos, que embora as taxas de acréscimo fossem semelhantes (valores de b equivalente), para um dado peso corporal, o ventrículo dos ratos submetidos a exercício, foi mais pesado que o do chagásico em repouso (Figs. 4 e 6).

Esses fatos nos mostram que a hipertrofia cardíaca dos ratos chagásicos não só foi superior à dos normais, como também processar-se-ia de maneira diferente.

O comportamento dos corações dos animais tratados pela atropina (Quadros II e III) nos ensina que: 1.º) os valores percentuais atingidos pelos coeficientes médios dos ratos atropinizados indicam que a hipertrofia cardíaca para esses animais foi superior, não só à dos normais como também à dos chagásicos, para a mesma sobrecarga

(42% para os do Quadro II e 56% para os do Quadro III); 2.º) a análise estatística revela, igualmente, que os animais atropinizados que nadaram apresentaram coeficientes superiores aos dos normais que nadaram. Não nos permitiu, porém, rejeitar H_0 quando os comparávamos com os chagásicos que nadaram concomitantemente (Quadro III), o que atribuímos ao número relativamente pequeno de animais; 3.º) quanto à projeção logarítmica dos pesos dos ventrículos contra os pesos corpóreos, para os grupos de animais atropinizados, verificamos que a dispersão dos pontos foi de tal ordem a não nos permitir o traçado das linhas de regressão, seja para o grupo em repouso, seja para os dois grupos que nadaram (Figs. 5 e 6).

A superioridade dos níveis de hipertrofia atingidos pelos animais atropinizados em relação aos chagásicos, talvez fosse devida ao fato de que, nos primeiros, o bloqueio vagal era total e mais uniforme, enquanto nos chagásicos, o comprometimento dos gânglios nervosos intramurais variava, de acordo com o grau da lesão, de um animal para o outro, como vimos no exame histológico.

Na interpretação dos resultados nos depuramos com o problema da variação dos pesos corpóreos em consequência do exercício. Sendo uma pesquisa baseada no coeficiente $Q = P.V./P.C.$, essa variação poderia falsear os resultados, pois, uma diminuição de P.C., na ausência de uma variação do P.V., implicaria num aumento de Q sem significar hipertrofia cardíaca ou exprimiria um valor acima do real, caso o último aumentasse.

É sabido, porém, que variações no peso corpóreo durante a inanção, em ratos, implicam em variações equivalente do peso cardíaco, de maneira tal a manter constante o coeficiente Q , principalmente quando o intervalo de variações dos pesos corpóreos é mais restrito (WALTER & ADDIS¹⁷). Restaria apenas verificar se isto também vale para alterações do peso durante o exercício físico, em particular, o que não caberia nos limites desse trabalho.

Procuramos, porém, contornar o problema, usando grupos contrôles e animais de pesos aproximados, bem como registrando os pesos dos mesmos no início e no fim da experiência. Assim, verificamos que o grupo atro-

pinizado da 3.^a experiência, onde a perda de peso corpóreo foi maior do que em todos os outros grupos, ou sejam, 12% em um dos animais, apresenta coeficientes maiores que os dos grupos normal e chagásico mesmo quando calculamos o coeficiente Q a partir dos pesos corpóreos iniciais.

Se examinarmos agora as percentagens de hipertrofia conseguidas na 1.^a e 2.^a experiências, verificamos que as da segunda são superiores às da primeira, apesar dos exercícios terem sido semelhantes. Isto se deve, provavelmente, ao fato de pertencerem os animais a lotes diferentes e serem de menor porte. Entretanto, não era nossa intenção comparar os resultados das 3 experiências entre si, mas sim os resultados obtidos para os vários grupos de animais de uma mesma experiência, onde as condições e a procedência dos ratos eram, tanto quanto possível, iguais.

Os resultados obtidos mostram, pois, que os graus de hipertrofia cardíaca atingidos pelos animais atropinizados e pelos chagásicos foram superiores àqueles atingidos pelos normais, para uma mesma sobrecarga física. Mostram ainda que os coeficientes dos ratos atropinizados foram maiores que os dos chagásicos no nível de significância de 6,3%. A análise alométrica parece mostrar ipso facto, que a hipertrofia não só foi maior como também processar-se-ia de maneira diferente para os animais atropinizados e para os chagásicos.

A interpretação desses resultados não nos parece estar baseada, exclusivamente, no célebre mecanismo de Frank-Starling, através do qual o coração expulsa em cada sístole a mesma quantidade de sangue que lhe chegou. Esse mecanismo implica, como é sabido, num aumento da potência de contração em consequência de um aumento do comprimento da fibra cardíaca. Ora, esse último se processa devido a um aumento do retorno venoso ou, devido a uma insuficiência da fibra incapaz de ejetar o mesmo volume de sangue que recebeu, permitindo assim, o aparecimento de sangue residual. Quanto à segunda dessas condições não nos parece ter influído em nossas experiências, pois nenhum dos animais demonstrou sinais de insuficiência cardíaca. No que se refere ao aumento do retorno venoso acreditamos ter sido o mesmo a causa mais importante

da hipertrofia cardíaca em todos os grupos de animais que nadaram. Não nos explica, porém, porque a hipertrofia foi maior nos animais atropinizados e chagásicos. Acreditamos que esses últimos animais, privados, parcial ou totalmente, dos influxos vagais na regulação cardíaca, usariam para se adaptar às condições circulatórias vigentes, além do mecanismo de Frank-Starling, e principalmente, um mecanismo diverso, uma auto-regulação homeométrica (SARNOF & col.¹⁶). Esse tipo de regulação requer alguns batimentos para produzir o mesmo efeito, determinando um aumento da contratilidade cardíaca, mantendo-se constante a pressão término-diastólica e o comprimento da fibra.

A manutenção perene desses mecanismos, nas condições de nossa experiência parecem, logicamente, ser a causa da maior hipertrofia cardíaca alcançada pelos ratos chagásicos e ratos atropinizados.

Todos esses resultados vieram confirmar a teoria "neurogênica" da hipertrofia cardíaca, na moléstia de Chagas, justificando os termos "cardiopatía neurogênica", "cardiopatía parassimpáticopriva".

Creemos ter mostrado com nossa experiência, aplicando a mesma sobrecarga a ratos normais, ratos chagásicos crônicos com des-nervação parassimpática parcial e ratos atropinizados, com bloqueio parassimpático completo, que a hipertrofia cardíaca é diretamente proporcional à alteração da regulação nervosa da atividade cardíaca.

SUMMARY

Experimental cardiac hypertrophy of rats in the chronic stage of Chagas' disease and of atropinized rats.

The author used experimentally infected rats with *T. cruzi* and normal rats with vagal blockage induced by atropine, studying the degree of hypertrophy developed by their hearts either at rest or after swimming exercises, and comparing these results with those of normal rats in the same conditions.

For this purpose the author used the coefficient $Q = P.V./P.C. \times 10^5$, where P.V. = ventricular weight, P.C. = body weight, that is, milligrammes of ventricular myocardium by 100 grammes of body weight.

An statistical analysis of the coefficient reached after the exposure to the exercises mentioned, utilizing Mann & Whitney's test displayed a greater cardiac hypertrophy in the group of the atropinized rats than that of the infected rats. The lesser degree of hypertrophy appeared in the group of normal rats.

An allometric type analysis performed seems to demonstrate that the cardiac hypertrophy in the infected rats may develop in a different and proper way. However the dot dispersion obtained for the atropinized rats does not allow the tracing of the regression lines.

The experimental data confirm the neurogenic theory of the cardiac hypertrophy occurring in Chagas' Disease, justifying the term "neurogenic cardiopathy" or "parasympatheticoprive cardiopathy".

REFERÊNCIAS

1. ALCANTARA, F. G. — Esperimentelle Chagas-Kardiopathie (Quantitative Untersuchungen des intrakardialen Nervensystems). Zschr. Tropenmed. Parasit. 10:296-303, 1959.
2. BONENKAMP, H. — Zur Lehre von der Herzhypertrophie. Klin. Wschr. 8:433-439, 1929.
3. CHAGAS, C. — Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral dos estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 3(2):219-275, 1911.
4. CHAGAS, C. — Nova Tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotripanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1(2):159-218, 1909.
5. FREITAS, J. L. P.; LION, M. F. & TARTARI, J. — Resultados de uma investigação sobre a moléstia de Chagas realizada no Município de Marília e outros, com estudo clínico de dois casos da doença. Rev. Hosp. Clin. 8:81-92, 1953.
6. FROBOESE, C. — Über echte Hypertrophie inaktivierter Muskeln. Beitr. Pathol. Anat. u. Alg. Pathol. 71:170-180, 1922.
7. GODOY, R. — Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. Medicina CARL 2:99-108, 1962.
8. GOLLWITZER-MEIER & KL. KROETZ, C. — Kranzgefäßdurchblutung und Gaswechsel des Innervierten Herzens. Klin. Wschr. 19:580-583, 1940.
9. KÖBERLE, F. — Cardiopatia chagásica. O Hospital 53:311-346, 1958.
10. KÖBERLE, F. — Die Chagaskrankheit, eine Erkrankung der neurovegetativen Peripherie. Wien. Klin. Wschr. 68:333-339, 1956.
11. KÖBERLE, F. — Patologia da Moléstia de Chagas. Medicina CARL 2:73-98, 1962.
12. KÖBERLE, F. — Zur Lehre von der Herzhypertrophie. Münch. Med. Wschr. 99:247-249, 1957.
13. KRIEGER, E. M. & ALCANTARA, F. G. — Comunicações da IV Reunião da A.L.A.C.F. — Julho de 1961.
14. MANN, H. B. & WHITNEY, D. R. — On a Test of Whether one or two Random variables is Stochastically larger than the other. Ann. Math. Statist. 18:50-60, 1947.
15. MEYER, A. W. — Theorie der Muskelatrophie nach experimentellen Untersuchungen. Arc. für Klin. Chir. 121:139-143, 1922.
16. SARNOFF, S. J.; BROCKMAN, M. D.; GILMORE, J. P.; LINDEN, R. J. & MITCHELL, J. H. — Regulation of Ventricular Contraction. Influence of Cardiac Sympathetic and vagal Nerve Stimulating on Atrial and Ventricular Dynamics. Circulation Research 8:1108-1122, 1960.
17. WALTER, F. & ADDIS, T. — Organ work and organ weight. J. exper. Med. 69:467-483, 1939.

Recebido para publicação em 24 outubro 1963.