

SEXO DO HOSPEDEIRO HUMANO E O DESENVOLVIMENTO DE FORMAS PARASITÁRIAS DO *TRYPANOSOMA CRUZI* NO MIOCÁRDIO

Carlos Gilberto WIDMER⁽¹⁾ e Eliane S. AZEVEDO⁽²⁾

RESUMO

Os Autores investigam o efeito do sexo no desenvolvimento de formas de leishmânias nas fibras cardíacas de 264 chagásicos autopsiados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos. Demonstram que existe uma deficiência significativa de mulheres com ninhos de leishmânia no coração ($\chi^2_2 = 10,72$, $p < .004$). Discutem e afastam as variáveis que, no acaso, poderiam levar a este resultado. Sugerem que o menor encontro de ninhos de leishmânias em coração de mulheres, provavelmente, está refletindo fatores inerentes ao sexo do hospedeiro e especulam algumas explicações.

INTRODUÇÃO

O parasitismo das fibras cardíacas humanas por formas de leishmânia do *Trypanosoma cruzi* é de conhecimento geral na patologia da doença de Chagas (VIANNA)¹⁴. Todavia, desconhecem-se os mecanismos que condicionam o tropismo visceral do parasito, ou os fatores que facilitam sua proliferação intravisceral.

Variações raciais do *Trypanosoma cruzi* têm sido sugeridas como uma provável explicação para o tropismo seletivo por determinada víscera (veja ROSSI & AMATO NETO)¹².

Por outro lado, um dos aspectos da Doença de Chagas que tem sido pouco explorado são os efeitos das variações biológicas do hospedeiro definitivo, isto é, do homem, no curso da doença. Dentro dos conhecimentos modernos de genética e da crescente demonstração da heterogeneidade biológica do homem (CHILDS & KALOUSTIAN)⁷ sabe-se que alguns indivíduos respondem de maneira diversa às mesmas agressões do ambien-

te, devido à sua constituição genética. (HARRIS & col.⁹; BRAND⁶; AZEVEDO & col.⁵; ROBERTS¹³; AIRD & col.¹; ALLISON²).

No presente trabalho os Autores se propõem a investigar se existe efeito de idade, raça ou sexo no desenvolvimento de formas de leishmânias nas fibras cardíacas dos chagásicos autopsiados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos (HPES).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos todos os laudos anatomo-patológicos das autópsias realizadas no HPES no período de 1949 a 1970. Selecionaram-se assim todos os casos (264) de insuficiência cardíaca com diagnóstico de doença de Chagas, atribuído pelo anatomo-patologista. Das autópsias selecionadas anotaram-se idade, raça e sexo, além dos números de registros. O grupo total de chagásicos encontrados permitiu divisão em quatro subgrupos, a saber:

Trabalho realizado na vigência do regime de Tempo Integral e Dedicção Exclusiva para o segundo Autor, e com auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, T.C. 11503

- (1) Prof. Assistente do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Brasil
- (2) Professor Contratado do Departamento de Medicina Preventiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia

TABELA I

Distribuição dos diversos grupos de chagásicos e controle de acordo com a raça

Grupos	Branco		Mulato		Prêto		Total
	N	%	N	%	N	%	
Grupo A	3	6,1	26	53,1	20	40,8	49
Grupo B	4	5,8	37	54,4	27	39,7	68
Grupo controle	45	23,9	103	54,8	40	21,3	188

Grupo A = com ninhos de leishmânia

Grupo B = sem ninhos de leishmânia, com reação de Machado Guerreiro positiva

Grupo A: aqueles que apresentavam ninhos de leishmânia nas fibras cardíacas (18,6%).

Grupo B: aqueles que não tinham ninho de leishmânia nas fibras cardíacas mas tinham uma ou mais reações de Machado Guerreiro com resultado positivo (25,4%).

Grupo C: aqueles sem ninho de leishmânia nas fibras cardíacas e também com reação de Machado Guerreiro não reagente (7,2%).

Grupo D: aqueles que não tinham ninho de leishmânia nas fibras cardíacas e que não tinham feito reação de Machado Guerreiro (48,8%).

Os casos, em número de quatro, que não tinham ninho de leishmânia e cuja reação de Machado Guerreiro resultou "anti-complementar" foram excluídos da amostra.

Convém salientar que todos os casos em todos os grupos tinham o diagnóstico anatomo-patológico de insuficiência cardíaca por miocardite chagásica (ANDRADE & ANDRADE)³. Todavia, para efeito de análise preferiu-se manipular apenas com aqueles grupos de chagásicos que apresentavam mais uma evidência da doença, tais como ninhos de leishmânia, grupo A, ou sorologia positiva, grupo B.

Usando o método de sorteio selecionou-se um grupo controle constituído de 188 autópsias realizadas no mesmo serviço e no mesmo período. Para análise dos resultados

utilizaram-se testes de significância conforme discriminaremos adiante.

RESULTADOS

A Tabela I mostra a distribuição racial nos diversos grupos chagásicos e no grupo controle. Para análise, reuniram-se os grupos A e B em um grupo único e comparou-se com o grupo controle, em relação à distribuição racial. Note-se que tal procedimento não estaria forçando significância uma vez que os grupos A e B muito se assemelham quanto à raça. O teste de "qui quadrado" para a reunião de A e B comparada com o grupo controle mostrou significante excesso de pretos entre os chagásicos ($\chi^2 = 22,6$, $p < .0001$).

Na Tabela II encontram-se as médias das idades dos pacientes ao morrer, classificados segundo sexo, diversos grupos chagásicos e amostra controle. É apreciável a semelhança da média das idades para todos os grupos inclusive o controle.

Finalmente, na Tabela III observa-se a distribuição dos chagásicos e controles segundo o sexo. Na base da tabela mostra-se a proporção sexual calculada usando-se o número de homens sobre o total. A proporção sexual de 86% para o grupo A desperta atenção para possível diferença entre este grupo e os demais. O teste de "qui quadrado" incluindo todos os grupos revelou diferenças significantes entre os mesmos ($\chi^2 = 10,72$, $p < .004$). A determina-

ção da origem da heterogeneidade (GOLDS-TEIN)⁸ demonstrou que a significância era devido à diferença consistente entre o grupo A e os demais. Em outras palavras, existe uma deficiência, significativa, de mulheres com ninhos de leishmânia no coração.

TABELA II

Média das idades dos diversos grupos de chagásicos e controle de acordo com o sexo

Sexo	Grupos		
	Grupo A	Grupo B	Grupo controle
Masculino	35,69	34,90	36,62
Feminino	32,57	36,66	36,46

Grupo A = com ninhos de leishmânia
Grupo B = sem ninhos de leishmânia, com reação de Machado Guerreiro positiva

TABELA III

Distribuição dos diversos grupos de chagásicos e controle de acordo com o sexo

Sexo	Grupos		
	Grupo A	Grupo B	Grupo controle
Masculino	42	40	117
Feminino	7	27	71
Total	49	67	188
Proporção sexual	86%	60%	62%

$$\chi^2 = 10,72, \quad p < .004$$

Determinação da origem da heterogeneidade

entre grupo A e grupo B $\chi^2 = 9,2, \quad p < .005$

entre grupo A e grupo contr. $\chi^2 = 9,7, \quad p < .002$

entre grupo B e grupo contr. $\chi^2 = 0,1, \quad p \pm .75$

Grupo A = com ninhos de leishmânia
Grupo B = sem ninhos de leishmânia, com reação de Machado Guerreiro positiva

COMENTARIOS

Os conhecimentos prevalentes sobre doença de Chagas são que esta entidade afeta o homem independentemente de raça, sexo ou nacionalidade (MARTINS)¹¹.

Para hipótese de trabalho os presentes achados podem ser encarados do seguinte modo:

a) os ninhos de leishmânia são encontrados com menor frequência nas fibras cardíacas de mulheres chagásicas;

b) a miocardite chagásica é mais frequente em prëtos.

A maneira com que se analisou o material deixa pouca probabilidade de que o diferente comportamento dos sexos em relação à proliferação miocárdica das leishmânias possa ser explicada por distorção da amostra. O aumento da proporção sexual é observado apenas no grupo com ninhos de leishmânia e não nos demais grupos chagásicos. Conseqüentemente, fica afastada a idéia de que menor número de mulheres com doença de Chagas chega-se à mesa de autópsia.

A possibilidade da doença de Chagas matar as mulheres mais precocemente que os homens, não encontra fundamentos na literatura nem no presente trabalho. Todos os grupos, chagásicos e controle apresentam média de idade comparáveis (vide Tabela II).

Um outro fator de distorção ainda menos provável, mas possível de ser lembrado, seria uma diferença de tratamento por parte do patologista aos casos masculinos e femininos. Não há, no Serviço de Anatomia Patológica do HPES nenhuma razão de rotina ou pesquisa que oriente o patologista à maior procura de ninhos de leishmânia em coração de homens (ANDRADE)⁴.

Excluídas as possibilidades de distorção na amostra a significância estatística dos resultados deve estar refletindo o efeito de fatores inerentes ao sexo do hospedeiro. Embora uma relação entre os hormônios do hospedeiro e a biologia da leishmânia seja especulativa um possível efeito hormonal pode ser sugerido. Em realidade, a literatura

ainda é contraditória quanto ao efeito do sexo dos camundongos na infecção experimental. Para alguns investigadores os camundongos machos são mais suscetíveis à infecção experimental apresentando não apenas maior parasitemia mas também menor tempo de sobrevivência, enquanto que para outros não existe efeito do sexo em tais variáveis, veja ROSSI & AMATO NETO¹².

Por outro lado, a lembrança dos polimorfismos das enzimas de herança ligada ao sexo deve sempre estar em mente quando se observam resultados diferentes entre homens e mulheres. É fácil admitir que as leishmânias utilizem fontes de energia acessíveis dentro da fibra cardíaca para garantir sua proliferação. Conseqüentemente, variações enzimáticas nas fibras cardíacas do hospedeiro podem interferir no metabolismo da leishmânia. Em analogia, existe a verificação de que a deficiência hereditária da enzima glucose-6-fosfato desidrogenase no homem interfere no metabolismo do plasmódio no curso da infecção malária (KOSOWER & KOSOWER)¹⁰.

Em relação ao efeito da raça os presentes dados sugerem maior suscetibilidade dos negros à miocardite chagásica. Aqui, embora os resultados sejam também de significância estatística estão a merecer um maior cuidado na sua interpretação. Não foi possível, no presente trabalho, controlar adequadamente a amostra no sentido de evitar distorções quanto à distribuição racial. Por exemplo: a) *Possível influência geográfica* — Chagásicos e controles não foram pareados por procedência. Assim, não sabemos se houve um aporte seletivo de chagásicos de uma determinada zona endêmica onde exista um percentual elevado de negros na população. b) *Fator sócio-econômico* — Não foi possível controlar as condições sócio-econômicas dos chagásicos e controles para fins de análise. Dêste modo, considerando que a nossa população negra é, de um modo geral, de nível sócio-econômico inferior, isto poderia facilitar um seletivo aumento de chagásicos entre indivíduos de cor.

Finalmente, um achado curioso do presente trabalho foi a constatação de que cerca de metade dos diagnósticos de miocardite chagásica crônica, 148 casos, foi feita sem o auxílio da sorologia ou do encontro

de formas parasitárias na autópsia. Grupos C e D. Todavia, a análise descritiva destes grupos mostrou serem os mesmos idênticos aos demais grupos chagásicos em relação à distribuição racial. A consistência de comportamento da variável raça nos diversos grupos chagásicos sugere homogeneidade etiológica, fato este que concorda com as descrições de ANDRADE & ANDRADE³. Quanto à proporção sexual é também idêntico à todos os grupos exceto àquele com ninhos de leishmânia.

SUMMARY

The effect of human sex on the development of Chagas Disease parasites in the cardiac fibers of man

The Authors investigate the effect of sex on the development of "leishmanias" in the cardiac fibers of 264 necropsies of Chagas Disease cases at the "Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos". A significant deficiency of women with cardiac *Leishmania* ($\chi^2 = 10.72$, $p < .004$) was found. The Authors discuss and reject variables that, at random, could account for this finding; suggest that the lower frequency of parasites in the female hearts may have a biological meaning, and speculate some explanations.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem à chefia do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos por permitir franco acesso aos seus arquivos. Também aos Drs. Zilton Andrade e Sérgio Santana os nossos agradecimentos pelas discussões estimulantes durante a preparação deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIRD, I.; BENTALL; H. H. & ROBERTS, J. A. F. — A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Brit. Med. J.* 1:799-801, 1953.
2. ALLISON, A. C. — Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J.* 2:290-294, 1954.

3. ANDRADE, Z. A. & ANDRADE, S. G. — A Patologia da Doença de Chagas (Forma crônica cardíaca). *Bol. Fund. Gonçalo Mo- niz* 6:1-53, 1955.
4. ANDRADE, Z. A. — Comunicação pessoal, 1971.
5. AZEVEDO, E.; KRIEGER, H.; MI, M. P. & MORTON, N. E. — PTC taste sensitivity and endemic goitre in Brazil. *Amer. J. Human Genet.* 17:87-90, 1965.
6. BRAND, N. — Taste sensitivity and endemic goitre in Israel. *Ann. Hum. Genet.* 26: 321-324, 1963.
7. CHILDS, B. & KALOUSTIAN, M. D. — Genetic heterogeneity. *New Engl. J. Med.* 279:1205-1212, 1968.
8. GOLDSTEIN, A. — *Biostatistics. An In- troduutory Text.* New York, MacMillan Co., 1964.
9. HARRIS, H.; KALMUS, H. & TROTTER, W. R. — Taste sensitivity to phenylthiourea in goitre and diabetes. *Lancet* 2:1038-1039, 1949.
10. KOSOWER, N. & KOSOWER, E. N. — Molecular basis for selective advantages of glucose-6-phosphate dehydrogenase defi- cient individuals exposed to malaria. *Lancet* 2:1343-1344, 1970.
11. MARTINS, A. V. — Epidemiologia. *In Doença de Chagas.* Ed. J. Romeu Cançado. Belo Horizonte, 1968.
12. RASSI, A. & AMATO NETO, V. — Imu- nopatologia da Doença de Chagas, *In Imu- nopatologia Tropical.* Ed. Carlos da Silva Lacaz, Ernesto Mendes & Vicente Amato Neto. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, S.A., 1969.
13. ROBERTS, J. A. FRASER — Blood groups and disease. *Brit. Med. Bull.* 15:129-133, 1959.
14. VIANNA, G. — Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Moléstia de Carlos Chagas". *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3:276-294, 1911.

Recebido para publicação em 5/7/1971.