



## A viagem científica de Neiva e Penna: roteiro para os estudos das doenças do sertão

*The scientific journey taken  
by Neiva and Penna: a  
blueprint for studies of  
diseases from the Brazilian  
hinterland*

*Joffre M. de Rezende*

Professor Emérito da Universidade Federal de Goiás  
Professor *Honoris Causa* da Universidade de Brasília  
Rua João de Abreu, 744/02  
74120-110 – Goiânia – GO – Brasil  
jmrezende@cultura.com.br

Recebido para publicação em janeiro de 2008.  
Aprovado para publicação em outubro de 2008.

REZENDE, Joffre M. de. A viagem científica de Neiva e Penna: roteiro para os estudos das doenças do sertão. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.16, supl.1, jul. 2009, p.265-288.

### Resumo

Analisa o relatório de Arthur Neiva e Belisario Penna, focalizando a contribuição dos autores ao estudo de uma das doenças endêmicas por eles encontrada ao longo de todo o trajeto percorrido, de longa data conhecida popularmente por 'mal de engasgo'. Observaram e descreveram com minúcia os sintomas apresentados pelos doentes e a associação frequente do mal de engasgo com outro mal endêmico conhecido por 'vexame' ou 'vexame do coração', que consistia em crises de palpitações. Os estudos epidemiológicos e clínicos de Neiva e Penna sobre o mal de engasgo muito contribuíram para o conhecimento dessa afecção e representaram um incentivo para todos os pesquisadores que se dedicaram ao seu estudo, especialmente quanto a sua relação com a doença de Chagas.

Palavras-chave: doença de Chagas; tripanossomíase; mal de engasgo; acalásia.

### Abstract

Analyze the report by Neiva and Penna, focusing on the contribution these authors made to the study of one of the endemic diseases encountered throughout their journey, which had been long known under the popular name of mal de engasgo (choking disease). They recorded their observations and detailed descriptions of the patients' symptoms and the association frequently encountered between mal de engasgo and another endemic disease, known as vexame or vexame do coração, characterized by bouts of palpitations. Neiva and Penna's epidemiological and clinical observations of mal de engasgo were crucial for all the researchers interested in the disease, especially its relationship with Chagas disease.

Keywords: Chagas disease; choking disease; trypanosomiasis; acalásia.

O relatório apresentado por Arthur Neiva e Belisario Penna à Inspetoria de Obras Contra a Seca e publicado com o título “Viagem científica pelo norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de norte a sul de Goiás” (Neiva, Penna, 1916) constitui um marco na história da ciência brasileira pela riqueza de informações que retratam a realidade do interior do país na época, inteiramente desconhecida dos poderes da República e dos habitantes das cidades litorâneas. Nele são relatados, com dados científicos precisos, aspectos geográficos e climáticos, fauna, flora, condições sanitárias e doenças do homem e dos animais, de todo o extenso trajeto por eles percorrido.<sup>1</sup> Nosso comentário se restringirá unicamente ao ‘mal de engasgo’, afecção endêmica comum no interior do país, que hoje sabemos ser causada pela doença de Chagas e que foi por eles observada e descrita sob o nome de disfagia espasmódica.

Nosso interesse pelo estudo do mal de engasgo decorreu do grande número de doentes desse mal que atendíamos em Goiânia (GO). Revendo a literatura existente sobre o assunto, encontramos no trabalho de Neiva e Penna um incentivo para as nossas pesquisas e observações sobre a debatida questão da relação entre a tripanossomíase e o megaloesôfago endêmico.

### **A literatura e o debate médico da época sobre o mal de engasgo**

No início do capítulo sobre a disfagia espasmódica, os autores ressaltam a escassez, na literatura médica brasileira, de publicações “a respeito dum mal disseminado pelo país”. Dizem eles: “A não ser o trabalho de U. Paranhos, nenhum outro existe sobre a moléstia no Brasil. ... As únicas referências por nós encontradas acham-se à pág. 1.799 da 18a. edição do *Formulário* – Chernoviz – Paris, 1908, e às pp.298-299 da célebre novela *Inocência*, de Taunay” (Neiva, Penna, 1916, p.132-133). Acrescentam como “referência mais precisa a respeito ... a que se lê às pp.204-205 da obra *A geografia física do Brasil refundida*, de J.E. Wappoeus (Edição Condensada), dada à publicidade por J. Capistrano de Abreu e A. do Valle Cabral-Rio de Janeiro-1884” (p.133).

Deixaram os autores de incluir, nessa revisão bibliográfica, uma referência importante na época, que era o *Dicionário de medicina doméstica e popular*, de Theodoro J.H. Langgaard, médico dinamarquês que emigrou para o Brasil em 1842, revalidou o seu diploma na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1848 e estabeleceu-se em Campinas, no estado de São Paulo, onde exerceu a clínica até 1870, quando mudou-se para o Rio de Janeiro. A primeira edição de seu dicionário data de 1865, sendo portanto anterior ao romance *Inocência* de Taunay, cuja edição *princeps* é de 1872.

No verbete ‘mal de engasgo’ do citado dicionário lê-se: “Disfagia ou dificuldade na deglutição. Esta afecção pode depender de diferentes causas ... . Mencionaremos aqui, porém, uma espécie de disfagia, que a muitos respeitos nos pareceu digna de ser estudada por meus colegas brasileiros, principalmente por causa de sua frequência e dificuldade de curá-la” (Langgaard, 1865, p.2-5). A seguir, descreve os principais sintomas da doença, sua evolução, seu diagnóstico, prognóstico e tratamento, este todo baseado em práticas empíricas sem qualquer eficácia.

Na segunda edição do mesmo dicionário, datada de 1873, o texto encontra-se ampliado. Informa que “esta afecção existe há muito endemicamente na província de Goiás, mas

nos últimos anos tem se estendido a uma certa região de Minas Gerais e entrado na província de S. Paulo”. Discute a etiologia, admitindo a possibilidade de uma causa tóxica ou parasitária, cujos parasitos (entozóes) causariam “aquela constrição espasmódica do cárdia, pela constante e permanente irritação que aí produzem”. Considera o mal de engasgo uma condição diferente “dos casos descritos pelos autores antigos” (Langgaard, 1873, p.3-5), referindo-se naturalmente às descrições clássicas da acalásia idiopática, então denominada cardiospasmo por autores europeus.

Acalásia do esôfago, ou simplesmente acalásia, é a denominação mais usada atualmente para a afecção descrita por Hoffman em 1733 sob o nome de disfagia espasmódica. Caracteriza-se pela dificuldade de passagem dos alimentos do esôfago para o estômago, os quais ficam retidos na luz esofagiana e ocasionam a dilatação deste órgão. Em virtude do desconhecimento da etiopatogenia da afecção, vários autores propuseram diferentes nomes para ela, inspirados em aspectos anatômicos e funcionais ou em concepções teóricas sobre a sua patogênese. Em uma revisão da literatura a esse respeito, Vaz (1991) encontrou nada menos que 71 denominações. Dentre todas, as que tiveram maior aceitação, além de disfagia espasmódica, foram cardiospasmo, dada por Mikulicz em 1882, megaesôfago, adotada por Von Hacker em 1907 (Correia Neto, 1935), e acalásia do esôfago, proposta por Hertz em 1914. A esse respeito, destaque-se que Hertz mudou o seu próprio nome para Hurst, razão pela qual a denominação de acalásia é citada como de Hurst e não de Hertz (Hertz, 1914-1915; Hurst, 1927).<sup>2</sup>

No Brasil, a moléstia, de caráter endêmico e identificável à acalásia por sua sintomatologia, era de longa data conhecida pelo nomes populares de entalção, entalo ou mal de engasgo. Apesar de sua origem popular, a denominação mal de engasgo foi incorporada à terminologia médica e os primeiros estudos sobre a moléstia dela se utilizaram.<sup>3</sup>

Em 1895 fundava-se a Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo.<sup>4</sup> Na primeira sessão dessa agremiação, realizada em 1º de abril do mesmo ano, Bettencourt Rodrigues propôs que ela se ocupasse principalmente das “afecções próprias ou mais comuns em São Paulo e, neste número estava o ‘mal de engasgo’; por isso propunha que entrasse em discussão na próxima sessão” (Ata..., 1895, p.8). A partir de então, o mal de engasgo foi tema de debates em várias sessões daquela Sociedade, conforme consta das atas publicadas em seu *Boletim*. As discussões versavam sobretudo em torno da questão de saber se o mal de engasgo era a mesma moléstia conhecida nos países europeus por disfagia espasmódica e cardiospasmo ou se seria uma doença endêmica própria do sertão brasileiro, de etiologia ainda não conhecida. Na raiz dessa controvérsia residia uma diferença conceitual entre doença e síndrome, em relação ao mal de engasgo. Na doença a etiologia é única, ainda que desconhecida, ao passo que na síndrome há mais de uma causa, embora a patogenia e as manifestações clínicas possam ser idênticas.<sup>5</sup>

Entre os membros da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, partidários de etiologia própria para o mal de engasgo, estavam Carlos Botelho<sup>6</sup> e Pereira Barreto<sup>7</sup>. Em correspondência dirigida a Sergio Meira Filho, que se encontra transcrita por Enjolas Vampré (1919) sem menção à data, Botelho assim se expressou: “a etiologia não pode deixar de ser parasitária ou pseudomalárica, com localização nas vizinhanças do cárdia”.

Em carta posterior, também dirigida a Sergio Meira Filho e transcrita por Vampré (1919), Botelho faz referência ao relatório de Neiva e Penna:

Com sua bondade tive conhecimento do trabalho do distinto Dr. Neiva, onde algumas referências se fazem sobre o 'mal de engasgo'. Julguei que o referido trabalho consistisse em uma comunicação às nossas sociedades científicas; mas, verifiquei tratar-se de escritos para uma revista e assim acabado, digo, já em provas tipográficas ... . Mesmo assim, para prova do apreço em que tive a contribuição científica do Dr. Neiva, direi: o mal de engasgo, único nome pelo qual é conhecido entre nós, existe ainda abundante nos sertões paulistas, confinando com os grandes rios maleiteiros, como sejam, mais que os outros o Mogy e o Rio Grande ...

E mais adiante, refere-se ao mal de engasgo como “disfagia tropical, nome que proponho à moléstia, porque esta última palavra traz-nos à mente, sempre, uma insinuação parasitária” (Vampré, 1919).<sup>8</sup>

Pereira Barreto defendia a ideia de que a malária era a causa do mal de engasgo, conforme expôs em carta dirigida a Enjolras Vampré em 27 de julho de 1918, que se encontra transcrita na tese de doutoramento de Raphael Parisi (1925), onde se lê: “Das minhas observações de mais de quarenta anos resulta que todos os doentes de mal de engasgo, sem exceção, tiveram anteriormente maleitas. É irrefragável o vínculo que prende o mal de engasgo ao impaludismo”.

Já na época em que Neiva e Penna empreenderam sua viagem, a possibilidade de o mal de engasgo ser causado por algum parasito era defendida no campo médico brasileiro, como se deduz do artigo publicado por Ulysses Paranhos<sup>9</sup> em 1913, no qual este autor afirma que “a hipótese de tratar-se de uma doença parasitária já tem muitos partidários”. E, mais adiante, assinala: “Ultimamente, em conversa particular, soubemos que alguns médicos quiseram fazer do mal de engasgo uma variedade clínica da tripanossomíase de Chagas. Ao que parece, porém, a experimentação não sancionou esta maneira de ver, porquanto, até agora, não foi possível demonstrar a presença do tripanossoma no sangue dos doentes” (Paranhos, 1913b).<sup>10</sup> Paranhos não revela a identidade desses médicos e não endossa a teoria parasitária, lançando, nesse mesmo trabalho, a hipótese de uma causa tóxica, que atribui ao uso de farinha de mandioca mal preparada, consumida pelos sertanejos, na qual permaneceriam princípios tóxicos da mandioca (*Manihot esculenta*).

A denominação disfagia tropical, utilizada por Paranhos como sinônimo de mal de engasgo, foi acerbamente criticada por Neiva e Penna nos seguintes termos: “A denominação de disfagia tropical dada por Paranhos apresenta o inconveniente de limitar o mal a dada região geográfica que talvez a não possua exclusivamente, o que viria ainda aumentar a malsinação da região tropical ... . Já seria tempo de se reagir contra estas designações impróprias que só servem para aumentar o desconceito em que são tidas todas as zonas tropicais” (Neiva, Penna, 1916, p.133).

### **O Relatório e as observações sobre o mal de engasgo e a tripanossomíase americana**

O Relatório não contém qualquer comentário sobre a afirmativa de Paranhos de que já se cogitava atribuir à doença de Chagas a etiologia do mal de engasgo. Sem dúvida, Neiva e Penna consideraram a hipótese de ser o mal de engasgo consequência de uma doença infecciosa ou parasitária, do contrário não teriam injetado em preás o sangue de um doente de mal de engasgo que os acompanhava na excursão. Em nenhum momento, no entanto, mencionaram que a suposta doença pudesse ser a tripanossomíase.

O primeiro documento escrito que se refere à possibilidade da etiologia chagásica do mal de engasgo é do próprio Carlos Chagas (1916a), em seu trabalho sobre a forma aguda da tripanossomíase, publicado nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, no mesmo volume em que foi publicado o Relatório de Neiva e Penna. Suspeitando da relação etiológica entre as duas endemias, Chagas assim se expressou: “será o mal de engasgo um elemento a mais da Tripanossomíase brasileira e essa disfagia das formas agudas traduzirá a fase inicial da síndrome?”. E, mais adiante, concluiu: “tornam-se precisas novas pesquisas que autorizem, de modo irrecusável, incluir o mal de engasgo na sintomatologia multiforme da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*”. O fato de Chagas ter se referido à síndrome e não à doença implica, obviamente, em admitir mais de uma etiologia para a afecção.

Um dos obstáculos para a aceitação da etiologia chagásica do mal de engasgo era exatamente a sua identificação com a acalásia idiopática, encontrada em regiões onde não existe a doença de Chagas. Admite-se que Chagas teve sua atenção despertada para essa possibilidade por influência das observações de Neiva e Penna em sua viagem científica, cujo relatório era de seu conhecimento, conforme declara em seu trabalho “Processos patogênicos da tripanossomíase americana” (Chagas, 1916b).

A busca de evidências relativas à presença da tripanossomíase americana foi um dos objetivos da expedição de Neiva e Penna. Em todo o percurso procuraram eles capturar, identificar e examinar os triatomíneos encontrados nas habitações e em ecótopos silvestres, à procura de exemplares infectados pelo *Trypanosoma cruzi*. As espécies capturadas foram *Triatoma maculata*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida* e *Triatoma megista* (*Panstrongylus megistus*), com predomínio das duas últimas. Não encontraram o *Triatoma infestans*, espécie estritamente domiciliar, o que se explica por não ser ela autóctone do Brasil, como as anteriores.<sup>11</sup>

Na época a patologia da doença de Chagas estava voltada, principalmente, para a tireoide e o sistema nervoso central, vindo a seguir as alterações cardíacas. Os principais indicadores utilizados para presumir o seu diagnóstico eram a presença de triatomíneos na região e a existência de pacientes com bócio ou com alterações neurológicas graves. Informam que “as formas nervosas da moléstia de Chagas foram encontradas em todo o percurso principalmente em Goiás” (Neiva, Penna, 1916, p.125; grifos meus). Goiás foi por eles considerado o estado mais atingido pela doença de Chagas, por ser o mais infestado de triatomíneos e possuir o maior número de portadores de bócio e de casos de idiotia, cretinismo, infantilismo e surdo-mudez.

Na segunda parte do Relatório, intitulado “Itinerário (parte descritiva)”, bem como no “Diário e itinerário da excursão científica pelo interior do Brasil” escrito por Arthur Neiva, além do bócio e das “formas nervosas da tripanossomíase” são narrados casos de alterações cardíacas, de vexame e de entalção ou mal de engasgo, encontrados nas diferentes localidades por onde passaram ao longo de todo o trajeto nos estados da Bahia, Pernambuco, Piauí e Goiás.

Procuraram correlacionar a existência do bócio com a ocorrência de triatomíneos infectados que capturaram e concluíram pela possível associação entre as duas variáveis, sem entretanto afirmar que essa associação, por si, definia a etiologia tripanossomótica do bócio.

Para fugir à conclusão que o bócio está ligado à moléstia de Chagas, seria preciso admitir a existência de outras entidades mórbidas, também transmitidas pelos barbeiros ou ainda, duma causa eficiente existindo nas mesmas condições nosológicas favoráveis ao desenvolvimento daqueles hemípteros; em favor destes fatos, que lembramos apenas como uma hipótese, fala a circunstância da nula ou pequena proporção de triatomas infectadas em localidades onde o bócio é muito abundante, como Duro, Porto Nacional e Descoberto” (Neiva, Penna, 1916, p.124-125).

Na passagem da expedição por Peri-peri, município de Formosa, Neiva registra em seu diário, em 8 de julho de 1912: “Por toda parte existe o bócio endêmico, contudo força é confessar que a doença de Chagas é por estas plagas benigna” (Neiva, Penna, 1916, p.66 do Itinerário).

Em relação ao mal de engasgo, tiveram contato pessoal com grande número de doentes e obtiveram informações da existência de muitos outros na população. O Relatório contém o melhor estudo clínico-epidemiológico sobre a doença até então publicado na literatura médica brasileira.

Após rever a literatura clássica de autores europeus sobre o cardiospasma e cotejarem a sintomatologia por esses descrita com a que observaram nos pacientes de mal de engasgo, chegaram à conclusão de que deveria tratar-se da mesma entidade mórbida. Adotaram a denominação de disfagia espasmódica proposta por Hoffmann, em 1733, por uma questão de prioridade de terminologia. Todavia destacaram a grande incidência da moléstia nas regiões por eles percorridas e surpreenderam-se com ela: “No Brasil Central, o fenômeno aparece com frequência insólita, o que à primeira vista faz pensar em moléstia local; depois que estudamos o assunto estamos persuadidos de que o mal existe por toda a parte, embora no Brasil Central encontre condições especiais muito favoráveis ao seu desenvolvimento” (Neiva, Penna, 1916, p.133-134). Entre essas condições estaria a alimentação deficiente, que admitiram como possível causa. Em abono dessa hipótese mencionam o fato de não terem observado “um só caso de entalação entre os habitantes mais abastados e que por isso se alimentam melhor” (p.135).

Apesar de todos os argumentos que justificavam a identificação do mal de engasgo à disfagia espasmódica de Hoffmann, demonstraram insatisfação com as suas próprias conclusões: “Uma dúvida contudo permanece em nosso espírito; é a que se refere à frequência, e que sem exagero pode-se chamar de epidêmica, tal o número de casos observados ou conhecidos por informação”. E mais adiante: “A disfagia por nós observada em algumas centenas de indivíduos talvez constitua afecção ainda indeterminada” (Neiva, Penna, 1916, p.135).

Do ponto de vista clínico, as anotações constantes do Relatório são preciosas. Ao final do capítulo sobre disfagia espasmódica os autores incluem nove histórias clínicas de pacientes portadores do mal, com descrição pormenorizada de seu início, antecedentes, sintomatologia e evolução, o que demonstra o cuidado com que a anamnese e o exame físico foram feitos. Há dados interessantíssimos, em suas observações, que retratam com exatidão o quadro clínico do megaesôfago chagásico, tal como se conhece hoje. Vejamos alguns exemplos: “A entalação é moléstia de qualquer idade ... em regra começa entre 20 e 30 anos... . Não é difícil observar vários membros de uma mesma família atacados pelo mal” (Neiva, Penna, 1916, p.134-137).

Um dos pacientes por eles examinado em Caracol, Piauí (M.R.S., 53 anos) pertencia a uma família que contava sete casos: ele, o pai, um irmão, três sobrinhos e um tio, e ainda conhecia outras cinco pessoas de suas relações acometidas do mesmo mal (Neiva, Penna, 1916, p.134).

Neiva e Penna (1916, p.134) assinalam que “os casos são mais numerosos entre os homens ...” (p.134). O predomínio do sexo masculino aparece igualmente na casuística de outros autores, em publicações posteriores (Etzetel, 1939; Freitas Júnior, 1950; Rezende, 1956; Mineiro, 1958).<sup>12</sup>

A existência de casos assintomáticos ou oligossintomáticos não passou despercebida a Neiva e Penna conforme se lê no seguinte comentário: “Em geral, os doentes não se queixam, a não ser aqueles que apresentam as formas mais graves e que procuram espontaneamente o socorro da medicina, na esperança de obter alívio; a maioria porém, ou por estar o mal em início ou por não se ter agravado a ponto de atormentar, só se sabe pelas indagações” (Neiva, Penna, 1916, p.134).

Mencionam o início súbito ou insidioso do mal, a intermitência de períodos de melhora e de agravamento da disfagia, a necessidade de acompanhar a refeição com a ingestão de repetidos goles de água, a melhor tolerância para alimentos quentes, a eructação, a regurgitação ativa, as manobras que o paciente utiliza para facilitar a descida do alimento, tais como comer de pé ou caminhando, inclinar o tronco para trás, elevar os braços, golpear a parede torácica com a mão, bater fortemente os calcanhares contra o solo (Neiva, Penna, 1916, p.134). Referem que a disfagia é mais intensa para alimentos sólidos, porém há casos em que a disfagia é mais acentuada com alimentos líquidos (disfagia paradoxal). Em uma das histórias clínicas, relatam a ocorrência de episódios de dor retroesternal, que cessava imediatamente com a ingestão de água (p.136).<sup>13</sup>

Uma das queixas frequentes dos doentes era a constipação intestinal persistente, conhecida pelo nome popular de ‘caseira’. Das nove histórias clínicas constantes do relatório, seis pacientes queixavam-se de caseira e os três que não apresentavam esse sintoma eram crianças com idades de seis, sete e nove anos.

O capítulo seguinte ao da disfagia espasmódica é dedicado a outro mal de caráter endêmico, conhecido por vexame ou vexame do coração. A sequência dos dois capítulos é certamente intencional, em razão da concomitância das duas endemias nas famílias de certas regiões. Assinalam Neiva e Penna:

poucas famílias em que não existe uma dessas manifestações também não existe a outra; no entanto, não encontramos uma só família em que, havendo um ou mais *entalados* não houvesse mulheres e homens às vezes, acusando o *vexame* e vice-versa ... As regiões mais abundantes de *entalados* o são também de pacientes de *vexame*; onde escasseia um mal escasseia o outro ... Raramente um mesmo indivíduo apresenta as duas manifestações (Neiva, Penna, 1916, p.140; grifos do original).

Caracteriza-se o vexame por crises de palpitações, durante as quais o paciente pode perder a consciência. “Citam-se raros casos fatais durante as crises”. Foi encontrado maior número de vezes em mulheres. Uma das queixas mais frequentes dos doentes com vexame é a constipação intestinal (caseira): “Raro o portador desse mal que se não queixa da caseira” (Neiva, Penna, 1916, p.139).

Sobre a causa do vexame, levantaram inicialmente a hipótese de tratar-se de intoxicação pelo tabaco, em vista do hábito “disseminado entre as mulheres do Nordeste de cachimbar e mascar fumo” (Neiva, Penna, 1916, p.139), hipótese que eles mesmos afastaram, considerando a inexistência do vexame em outras regiões onde havia costume semelhante. E tal como procederam em relação ao mal de engasgo, inocularam sangue de portadores de vexame em preás, “sempre com resultados negativos” (p.140).

A ocorrência simultânea do mal de engasgo e do vexame nos mesmos agrupamentos familiares fazia pensar em etiologia única para ambas as afecções. Entretanto Neiva e Penna optaram por considerá-las duas entidades autônomas: “Apesar da concomitância assinalada, acreditamos, no entanto, que cada uma dessas manifestações seja afecção à parte” (Neiva, Penna, 1916, p.141). Justificaram esse ponto de vista com base no fato de haver, em certas regiões, casos de mal de engasgo sem a ocorrência de vexame nos familiares: “Nós mesmos – informam – encontramos dezenas de casos de mal de engasgo no nosso extenso trajeto pelo estado de Goiás, sem observar um único caso de vexame” (p.141). Sem chegar a uma conclusão, admitiram a possibilidade de tratar-se de uma “afecção nervosa de etiologia ignorada” (p.140). A título de ilustração, relatam seis observações clínicas de pacientes acometidos de vexame, sendo cinco mulheres e um homem. Duas das pacientes referiam que o pai e um irmão sofriam de “entalção” e uma terceira que o pai também era “entalado” (p.141-142).

### **Os impactos do Relatório e o debate sobre as causas do mal de engasgo**

O Relatório teve desdobramentos importantes, além de despertar a consciência da nação para a realidade do interior do país. No tocante ao mal de engasgo, aqui focalizado, representou um incentivo para as pesquisas e observações dos médicos do Brasil Central sobre a enfermidade, especialmente sobre a debatida questão de sua relação com a doença de Chagas.

A possibilidade da etiologia chagásica do mal de engasgo nunca foi inteiramente afastada depois do alerta de Carlos Chagas em 1916, porém passou por um período de hibernação, enquanto se discutiam outras prováveis causas, como malária, viroses, toxinas, malformação congênita, deficiência alimentar e, finalmente, avitaminose B1 crônica, ou seja, beribéri. A teoria da avitaminose B1, proposta por Etzel em 1935 (Etzel, 1935), encontrou muitos adeptos e foi bem recebida nos meios acadêmicos, perdurando até a década de 50.

Em 1935, Jairo Ramos, estudando do ponto de vista cardiológico 31 pacientes de megaesôfago, encontrou nos mesmos alterações eletrocardiográficas em 24 (77%), que admitiu serem causadas por lesão dos plexos nervosos intracardíacos, à semelhança das lesões dos plexos de Auerbach e Meissner descritas no megaesôfago e megacólon por Amorim, Correia Neto e Etzel (Amorim, Correia Neto, 1932; Etzel, 1934; Correia Neto, Etzel, 1934). Ramos fez alusão ao trabalho de Etzel sobre a avitaminose B1, e aparentemente a doença de Chagas não foi considerada causa das alterações eletrocardiográficas por ele descritas, visto que não menciona essa possibilidade e tampouco realizou a reação de Guerreiro e Machado nos pacientes examinados (Ramos, 1935).

Ramos e Oria, em 1940, em estudo anatomopatológico, comprovaram a existência de lesões da inervação intrínseca do coração em cinco de sete casos de megaesôfago examinados.

Após várias considerações, concluíam que as lesões dos plexos nervosos do coração, responsáveis pelas alterações eletrocardiográficas, são primitivas e decorrem da mesma causa, ainda desconhecida, que afeta os plexos nervosos intraparietais do esôfago, estômago e colo (Ramos, Oria, 1940).

Conforme o testemunho do professor Paulo de Almeida Toledo (1975), “por esse tempo, 1939, principiavam a aparecer os primeiros trabalhos sobre a moléstia de Chagas em São Paulo, em observações colhidas no interior do Estado ... . Até então os aspectos clínicos da Tripanossomose eram quase completamente desconhecidos em nosso meio médico e muitos casos observados nas enfermarias, de miocardite de origem obscura, eram rotulados como beribéri, na falta de melhor explicação”.

A partir da década de 50, a teoria da avitaminose B1 foi sendo aos poucos contraditada e finalmente abandonada por falta de sustentação na observação clínica dos pacientes acometidos do mal. Muito contribuíram para esse abandono os médicos do interior, que clinicavam em regiões endêmicas, notadamente no Triângulo Mineiro e Brasil Central. Além de não encontrarem sintomas típicos de beribéri nos portadores de megaesôfago e megacólon, os dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos não deixavam dúvida quanto ao vínculo da afecção com a doença de Chagas.

Os Congressos do Triângulo Mineiro e Brasil Central, realizados a partir de 1947, foram palco dos embates entre os clínicos locais, que defendiam a etiologia chagásica dos megas, e os professores convidados dos grandes centros, que se opunham a ela ou, pelo menos, consideravam a questão em aberto. A importância conferida ao tema nesses Congressos pode ser apreciada no artigo de Porto e Porto (1970), intitulado “História do megaesôfago nos congressos médicos do Brasil Central”. Nele, os autores referem-se, em sequência cronológica, às contribuições mais relevantes e finalizam com as seguintes palavras: “Nestes 13 congressos médicos do Triângulo Mineiro e Brasil Central realizados de 1947 a 1965 o tema megaesôfago foi constante. Teve a aparência de insubordinação esta constância. Parecia uma atitude de protesto contra as cátedras ... que silenciaram longo tempo sobre um mal comum difundido no Brasil e de conhecimento secular até dos curandeiros e benzedores”.

O abandono progressivo da teoria da avitaminose B1 reacendeu o interesse por estudos e observações clínicas sobre a relação entre o mal de engasgo e a doença de Chagas. Diversos autores se manifestaram favoráveis à etiologia chagásica, se não como causa única da afecção, pelo menos como fator condicionante de seu aparecimento (Almeida Prado, 1945; Maciel, 1948; Pellegrino, Borrotchin, 1948; Bulcão, 1950; Pitão, 1951; Faggin, 1952; Borba et al., 1954). Outros admitiram a concomitância da tripanossomíase com a avitaminose B1 como agentes etiológicos (Martins, Versiani, Tupinambá, 1945; José, 1959; Martins, 1953).

Conforme analisou Prata (1960), as pesquisas sobre essa relação, além do relato de casos isolados, se desenvolveram em dois sentidos: a presença do megaesôfago, diagnosticado pelo exame radiológico em pacientes chagásicos com ou sem cardiopatia; e, inversamente, o diagnóstico da doença de Chagas em portadores de megaesôfago pela reação sorológica de fixação do complemento, descrita por Guerreiro e Machado (1913). Na primeira modalidade de investigação, a referência mais antiga data de 1922 e deve-se a Chagas e Villela (Chagas, Villela, 1922), que encontraram quatro casos de megaesôfago em 63 pacientes chagásicos. Seguiram-se várias publicações de outros autores, objetivando avaliar

a incidência de megaesôfago em chagásicos crônicos com ou sem cardiopatia. Até 1960, os dados fornecidos por essas publicações somavam 234 chagásicos, dos quais trinta (12,8%) apresentavam megaesôfago (Prata, 1960).

Mais valiosa revelou-se a segunda modalidade, procurando-se diagnosticar a doença de Chagas em pacientes com megaesôfago ou megacólon, por meio de exame parasitológico, através do xenodiagnóstico, ou imunológico, pela reação de fixação do complemento de Guerreiro e Machado.

Por sua baixa sensibilidade, o xenodiagnóstico não é um método apropriado na fase crônica da doença de Chagas. O único trabalho que conhecemos a utilizar o xenodiagnóstico com essa finalidade é o de Martins, Versiani e Tupinambá, realizado em Belo Horizonte em 1945. Os autores compararam os resultados obtidos em quatro grupos de pacientes, sendo 63 casos de miocardite, 48 de megaesôfago, 28 de bócio e 17 de outras condições. Obtiveram 56 xenodiagnósticos positivos, sendo 23 (36,5%) no grupo de miocardite, 22 (45,89%) no grupo de megaesôfago, cinco (17,85%) no grupo de bócio, e um (5,88%) no grupo de outras condições.<sup>14</sup>

A primeira pesquisa utilizando a reação sorológica de Guerreiro e Machado foi realizada por Villela em 1930, em Belo Horizonte. De 186 pessoas examinadas, 53 (28,5%) tinham a reação positiva, ao passo que em 13 pacientes com megaesôfago, oito eram positivos (61,5%). Villela (1930) interroga se tais resultados seriam simples coincidência e conclui: “deve haver uma síndrome de disfagia provocada pela Tripanossomíase”. Também em Belo Horizonte, Alvarenga (1934) praticou a reação de Guerreiro e Machado em 16 casos de megaesôfago, encontrando-a positiva em oito (50%). As baixas percentagens encontradas por esses autores deviam-se à baixa sensibilidade da reação, que era feita com antígeno preparado com órgãos de animais infectados pelo *T. cruzi* (coração, baço).

Na década de 40 passou-se a empregar antígeno preparado a partir de culturas de *T. cruzi*, com o que se obteve maior sensibilidade e especificidade da reação. Em 1943 Davis descreveu uma nova técnica de extração do antígeno a partir de culturas do *T. cruzi*, que foi modificada por Muniz e Freitas em 1944 (Davis, 1943; Muniz, Freitas, 1944). O antígeno obtido por essa técnica, que ficou conhecido como antígeno de Davis, trouxe maior confiabilidade à reação devido à elevada sensibilidade e especificidade, eliminando em grande parte os resultados falso-negativos e os falso-positivos. A partir de então, vários autores obtiveram índices de positividade da reação de Guerreiro e Machado altamente significativos em portadores de megaesôfago e megacólon (Prata, 1960). Os dados mais convincentes foram relatados por Laranja, Dias e Nóbrega (1948) ao 1º Congresso de Medicina realizado no Rio de Janeiro em 1946, publicados como parte de um trabalho mais extenso sobre a doença de Chagas, e aqueles obtidos por Pedreira de Freitas (1947). Os primeiros autores encontraram, em 81 casos de megaesôfago e megacólon, um índice de positividade de 97%, e Pedreira de Freitas, em oitenta casos, obteve um índice de positividade de 92,5%.

Nenhum teste estatístico poderia admitir tais resultados como mera coincidência; ainda assim havia relutância, por parte dos médicos dos grandes centros, a aceitar a doença de Chagas como etiologia do megaesôfago e megacólon endêmicos. Argumentava-se com a superposição das duas endemias na mesma área geográfica, tal como ocorrera com a doença de Chagas e o bócio e, ainda, com a hipótese de baixa especificidade do antígeno,

ignorando-se o aprimoramento da reação com o antígeno de Davis. Outro viés consistia em não considerar o megaesôfago como síndrome e sim como uma única doença, a mesma que ocorre em regiões onde não há doença de Chagas, denominada cardiospasma, acalásia do esôfago ou simplesmente acalásia.

Exemplo típico dessa confusão, aliada ao alheamento da realidade, encontramos no artigo do professor de anatomia patológica Walter Maffei (1955), "Anatomia patológica e patologia dos megas", no qual o autor postula a origem congênita de todos os megas. Depois de analisar as alterações macro e microscópicas encontradas no megaesôfago e megacólon, conclui que "não se trata de um processo adquirido, secundário a alguma causa exógena, mas sim, congênito, isto é, *malformação embrionária*" (grifos do original). E, mais adiante: "Embora o processo localizado seja o mais evidente no quadro anatomo-clínico, outras partes do organismo são também comprometidas e, desse modo, o organismo não funciona como um conjunto. Assim, por exemplo, são comuns as perturbações do aparelho cardiovascular, variáveis em manifestações clínicas".

### **Nossos estudos sobre o tema**

Ao iniciar as minhas atividades em Goiânia como médico gastroenterologista, em 1954, deparei com grande número de pacientes queixando-se de disfagia e procurando atendimento médico nos hospitais e clínicas da cidade, particularmente na Santa Casa de Misericórdia, para onde acorriam os doentes mais pobres vindos da zona rural. O exame radiológico do esôfago demonstrava tratar-se, na quase totalidade deles, de megaesôfago. Os doentes eram tratados por dilatação pneumática da cárdia ou cirurgia, conforme o estágio evolutivo em que se encontravam.

Surpreendeu igualmente a elevada casuística relatada por médicos do Triângulo Mineiro, como Sabino Vieira Freitas Jr. (1950) e Virgílio Mineiro (1958), que atendiam, em Uberaba e Uberlândia, doentes procedentes, em sua grande maioria, dos estados de Minas Gerais e Goiás. Uberaba, desde a década de 30, já era um centro médico importante, razão pela qual para lá se dirigiam, em busca de tratamento médico, os doentes de mal de engasgo procedentes de Goiás.

Na enorme casuística de Virgílio Mineiro (1958), apresentada ao 2º Congresso Médico do Triângulo Mineiro, realizado em Uberlândia em 1948, dos 1.514 casos por ele atendidos, 939 (62%) procediam de Goiás. Era evidente que estávamos diante de uma endemia grave, que assolava o estado de Goiás e o Triângulo Mineiro.

Goiás, considerado por Neiva e Penna o estado de maior prevalência tanto da doença de Chagas como do mal de engasgo era, sem dúvida, um campo fértil para estudar o vínculo existente entre as duas endemias. O estado, após a transferência de sua capital de Vila Boa para Goiânia, em 1937, teve um surto de desenvolvimento na década de 40 com reflexos na área médica. A partir de 1951 houve progresso acelerado da medicina goiana, graças, sobretudo, à fundação da Associação Médica de Goiás, que teve um papel relevante nesse processo.

Desde o início de suas atividades a Associação passou a cogitar da fundação de uma faculdade de medicina em Goiânia, o que veio a concretizar-se em 1960. Já então haviam sido criadas a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em

1952, e a Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, em Uberaba, em 1954, assinalando o início de um período de interiorização do saber médico, antes restrito às grandes capitais do litoral.

A referida Associação foi o polo aglutinador das aspirações dos médicos goianos e a mola propulsora de seu aprimoramento tecnocientífico, incentivando-os a realizar estudos e observações clínicas sobre as doenças e endemias comuns no estado de Goiás. Para tanto, promoveu ou participou oficialmente dos Congressos do Triângulo Mineiro e Brasil Central; realizou jornadas médicas em cidades do interior do estado, e criou, em 1955, sua revista médica de caráter científico – a *Revista Goiana de Medicina* –, que alcançou projeção nacional e internacional por sua linha editorial, inteiramente voltada para a patologia regional e, particularmente, para a doença de Chagas, considerada na época a principal endemia do estado.

Sabendo já da controvérsia existente quanto à etiologia do mal de engasgo e das evidências a favor da etiologia chagásica, procuramos nos inteirar de toda a bibliografia sobre a doença. Entre as muitas publicações sobre o tema, interessou-nos particularmente o trabalho de Neiva e Penna, tanto pelos dados epidemiológicos que continha quanto por referir-se especialmente ao estado de Goiás, que eles percorreram de norte a sul. Tais dados epidemiológicos indicavam que as áreas infestadas por triatomíneos eram as mesmas onde ocorriam o mal de engasgo e o vexame do coração, já então identificado a crises de taquicardia paroxística que ocorrem na cardiopatia chagásica crônica. Por outro lado, a concomitância do mal de engasgo com o vexame nas mesmas famílias sugeria a mesma etiologia, como eles próprios reconheceram, o que vinha reforçar a ideia de ser também o mal de engasgo decorrente da doença de Chagas.

Neiva e Penna haviam procurado correlacionar a prevalência do bócio endêmico com a presença de triatomíneos nas áreas endêmicas, e decidimos fazer o mesmo em relação ao mal de engasgo. Utilizando os dados do inquérito entomológico realizado pelo Departamento de Endemias Rurais em Goiás, então sob a direção de Átila Gomes de Carvalho (Carvalho, Verano, 1956), verificamos haver superposição da área de maior incidência do mal de engasgo com aquela que apresentava não somente maior infestação como também maior índice de infecção natural dos triatomíneos.

Em associação com Anis Rassi, cardiologista igualmente interessado no estudo da doença de Chagas em Goiânia, estabelecemos um protocolo, a partir de janeiro de 1955, em que seriam utilizadas as duas modalidades de estudo da relação entre a cardiopatia chagásica crônica e o megaesôfago: os casos de cardiopatia chagásica seriam submetidos ao exame radiológico do esôfago e do cólon, e os casos de megaesôfago seriam examinados do ponto de vista cardiológico, com exame clínico, radiografia do tórax e eletrocardiograma.

Ao fim de 18 meses de observações havíamos examinado 170 pacientes com megaesôfago e estávamos convencidos de que a afecção de longa data conhecida por mal de engasgo nada mais era do que uma das manifestações da doença de Chagas. Nossa convicção foi reforçada ao tomar conhecimento das pesquisas iniciais de Koeberle e Nador (1955), colaboradores na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sobre a desnervação do sistema nervoso entérico na doença de Chagas, as quais ofereciam o suporte anatomopatológico necessário à clínica.

Apresentamos os dados de nossas observações ao 8º Congresso Médico do Triângulo Mineiro e Brasil Central, realizado em Uberaba de 3 a 8 de setembro de 1956, e publicamos nesse mesmo ano, na *Revista Goiana de Medicina*, o primeiro trabalho em que se usou o título “Megaesôfago por doença de Chagas” em lugar de “megaesôfago e doença de Chagas”, como era usual entre os autores que abordaram anteriormente o tema (Rezende, 1956). A análise dos registros eletrocardiográficos de cinquenta pacientes, dos quais 46 com reação sorológica positiva, mostrou traçados normais em 22 casos e anormais em 28. Dos 22 pacientes com eletrocardiograma normal, 15 tinham menos de trinta anos, enquanto dos 28 anormais, somente quatro tinham idade inferior a trinta anos. Este dado parecia indicar que a esofagopatia, quando presente, manifesta-se mais precocemente do que a cardiopatia, o que se confirmou posteriormente com maior casuística (Rezende, Rassi, 1958).

Outra evidência de nossas observações foi a de que muitos pacientes de megaesôfago, com história de disfagia de longa data, não apresentavam alterações cardíacas, o que configurava uma forma clínica definida da doença de Chagas, ao lado da forma indeterminada e da forma cardíaca.

No 7º Congresso Médico do Triângulo Mineiro e Brasil Central, realizado em Uberlândia de 5 a 10 de julho de 1955, ao comentar a apresentação de uma nota prévia, de Calil Porto (1955), sobre a provável existência de uma gastropatia chagásica, nos pronunciamos a favor da individualização de uma forma digestiva da doença de Chagas, para caracterizar não apenas a alteração morfológica ou funcional de determinado órgão, mas também o comprometimento do trato digestivo como um todo. Tanto Calil Porto como Isaac Barreto Ribeiro, dois estudiosos da doença de Chagas presentes à sessão, compartilharam dessa ideia.

A ideia amadureceu e no trabalho a que nos referimos, “Megaesôfago por doença de Chagas”, procuramos justificar a necessidade de se reconhecer a forma digestiva como forma clínica individualizada da doença de Chagas, para nela incluir

todas as lesões do tubo digestivo com as consequentes alterações da sua motilidade: megaesôfago, gastropatia chagásica, megaduodeno, megajejuno, megáileo, megacólon e outras que venham a ser descritas. Fundamentamo-nos no fato de que, clinicamente, encontramos com grande frequência, pacientes chagásicos com manifestações digestivas exclusivas e importantes, sem sinais clínicos ou eletrocardiográficos de comprometimento do coração. São tais casos considerados como cardíacos potenciais e catalogados até agora na chamada forma indeterminada, que deve ser reservada, a nosso ver, tão somente para os casos totalmente assintomáticos (Rezende, 1956).

Em 1959 publicamos um artigo ampliando o conceito de forma digestiva para abranger, além das desordens motoras, as alterações secretoras e absorptivas do aparelho digestivo, já conhecidas ou que viessem a ser descritas no futuro (Rezende, 1959). Um resumo desse artigo foi publicado no *Year book of medicine* de 1960/1961, seguido de um extenso comentário do editor sobre a experiência brasileira com a ‘acalásia’, no qual faz menção ao nosso trabalho em Goiânia: “A contribuição do dr. Rezende merece especial menção. Em uma pequena cidade, situada onde os habitantes do litoral brasileiro chamam de interior, ele realizou por esforço próprio uma extensa e completa análise de cerca de 400 casos da doença que ele chama de megaesôfago, embora, como ele mesmo adverte, muitos dos casos não apresentem dilatação esofagiana”<sup>15</sup> (The year book..., 1960-1961).<sup>16</sup>

O grande número de pacientes por nós atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Goiânia e em nossa clínica particular nos proporcionou, nos primeiros cinco anos (1954-1959), uma casuística pessoal de 506 casos, que comunicamos ao Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, realizado no Rio de Janeiro de 5 a 11 de julho de 1959. Na ocasião ainda havia dúvidas de que o megaesôfago endêmico fosse devido à doença de Chagas. Percorrendo-se as páginas dos anais do Congresso, publicados entre 1960 e 1964, verifica-se que, em um total de 102 trabalhos, foram apresentados 11 relacionados ao tema, que resumimos a seguir em ordem alfabética dos autores:

– Almeida Prado, de São Paulo (SP), discorre longamente sobre a história da doença de Chagas e aborda diversos aspectos de sua patologia. Sobre o mal de engasgo considera haver provas suficientes para admitir sua filiação etiológica à doença de Chagas (Almeida Prado, 1963).

– Aluizio Prata, de Salvador (BA), aborda o tema sobre vários aspectos, com revisão exaustiva das publicações pertinentes ao tema. Mesmo considerando controversa a patogênese do megaesôfago, enfatiza que nem as “incógnitas e nem as discordâncias sobre a patogenia invalidam os dados positivos existentes, justificando a etiologia chagásica como causa do megaesôfago” (Prata, 1963).

– Fritz Koeberle, de Ribeirão Preto (SP), expõe os resultados das pesquisas por ele realizadas no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Relata os achados de autópsia em 250 casos de moléstia de Chagas, tendo encontrado 101 casos de megaesôfago associado ou não ao megacólon, dos quais 31 sem evidência de cardiopatia. Em raros casos o megaesôfago estava associado a dilatações de outros segmentos do aparelho digestivo. Em animais de experiência demonstrou haver, na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*, parasitismo das fibras musculares lisas da parede do esôfago e do cólon, processo inflamatório específico intramural e “lesões degenerativas dos neurônios do plexo mientérico”. Ressalta a importância do plexo mientérico na coordenação da motilidade do trato digestivo e explica a dilatação visceral como um fenômeno secundário às alterações motoras decorrentes da desnervação intrínseca. Admite que a lesão dos neurônios pode ser causada por uma neurotoxina liberada pelo *T. cruzi* (Koeberle, 1961).

– G. Koeberle, D. Penha e F. Koeberle, de Ribeirão Preto, apresentam um estudo quantitativo dos neurônios do plexo mientérico do esôfago em dez casos de megaesôfago, documentando a desnervação consequente ao processo inflamatório produzido pelo *T. cruzi* (Koeberle, Penha, Koeberle, 1961).

– Jairo Ramos, de São Paulo (SP), faz uma análise retrospectiva de seus estudos sobre as alterações cardíacas encontradas nos pacientes com megaesôfago e, após discorrer sobre a literatura existente, apresenta “uma série de dúvidas ainda existente em relação à doença de Chagas e sugere diretrizes para pesquisas futuras para resolver a questão se o megaesôfago e a miocardite são dependentes da mesma etiologia” (Ramos, 1963).

– João Vale Maurício, de Montes Claros (MG), relata sua experiência com a doença de Chagas, adquirida em 15 anos de exercício de clínica naquela cidade. Refere que, em quarenta chagásicos com cardiopatia avançada em que pesquisou alterações esofagianas, encontrou-as em 30% dos casos. Conclui, afirmando: “Temos opinião que o megaesôfago – aperistalsis de A. Brasil – e o megacólon são manifestações da esquizotripanose. Reconhecemos que

em certas regiões as manifestações esofagianas são mais frequentes do que as miocárdicas, desconhecemos a razão, talvez sejam cepas de tripanossomas com um tropismo para aqueles órgãos, talvez sejam condições regionais que propiciam” (Maurício, 1962).

– Joffre Rezende, de Goiânia (GO), apresenta sua experiência clínica baseada em uma casuística pessoal de 506 casos de megaesôfago atendidos naquela cidade, no período de cinco anos. Em 332 pacientes foi realizada a reação de Guerreiro e Machado, com um índice de positividade de 89,1%, e em 282 foi feito exame cardiológico (clínico, radiológico e eletrocardiográfico), dos quais 153 (54,3%) não apresentavam evidência de cardiopatia. Esse fato justifica, a seu ver, “acrescentar à sistemática da doença de Chagas, mais uma forma clínica, que seria chamada ‘forma digestiva’, como propôs em 1956 (Rezende, 1963a).

– Jorge Guimarães e Aluisio Miranda, do Rio de Janeiro (DF), relatam um caso de autópsia realizada em um macaco do biotério do Instituto Oswaldo Cruz, que havia sido inoculado com *T. cruzi* dez anos antes e apresentava megaesôfago. Embora reconhecendo que o megaesôfago pode ter sido causado pela tripanossomíase, atribuem o fato ao comprometimento da parede muscular do esôfago e não à desnervação do plexo mientérico, patogênese esta aceita por “certos círculos médicos” e que eles consideram “especulação gratuita” (Guimarães, Miranda, 1961).

– Magarino Torres, do Rio de Janeiro, em extensa e minuciosa revisão da literatura e alicerçado em seus próprios estudos, expõe os fundamentos da anatomia patológica da doença de Chagas nas diferentes modalidades em que a mesma se apresenta, com ênfase na cardiopatia. Em sua exposição considera duvidosas as “lesões degenerativas inflamatórias das fibras e células ganglionares nos plexos de Meissner e de Auerbach do tubo esofagogastrointestinal” e conclui: “Uma vez aceita a forma digestiva da doença de Chagas na qual, tornamos a lembrar, as lesões das células ganglionares do plexo de Auerbach não seriam e, teoricamente, não poderiam ser o seu substrato anatômico, poder-se-ia admitir que lesões inflamatórias e vasculares, com mecanismo de natureza humoral semelhante à verificada no coração, também existam no tubo esofagogastrointestinal” (Torres, 1964, p.1630).

– Paulo Borba, Jaime Scherb e Hoel Sette, de Recife (PE), expõem sua experiência com o diagnóstico clínico e radiológico da esofagopatia chagásica, que pode ser assintomática, aceitam a forma digestiva e propõem a classificação das formas clínicas da doença de Chagas em forma cardíaca, forma digestiva e forma mista (Borba, Scherb, Sette, 1960).

– Renato Godoy e Nagib Haddad, de Ribeirão Preto, apresentam estudo comparativo entre o tempo de trânsito esofágico em 41 chagásicos assintomáticos com o de 37 indivíduos normais. Dentre os chagásicos, sete apresentavam tempo de trânsito prolongado (Godoy, Haddad, 1960).

Os comentários orais de muitos dos participantes das sessões, que infelizmente não foram registrados nos Anais do Congresso, não foram favoráveis a aceitar como demonstrada a etiologia chagásica do megaesôfago e megacólon endêmicos. Temia-se a repetição do episódio da concomitância do bócio endêmico com a doença de Chagas, e o argumento da superposição geográfica das duas endemias voltou a ser usado. Os que admitiam a origem chagásica do megaesôfago minimizavam a importância do sistema nervoso entérico e se opunham enfaticamente à patogenia defendida por Koeberle, apoiados em outros pesquisadores que não conseguiram comprovar a existência de uma neurotoxina no *T.*

*cruzi*. Demonstrou-se posteriormente que o mecanismo de destruição neuronal é de natureza imunológica, e a teoria da neurotoxina foi abandonada, inclusive pelo próprio Koeberle (Santos, Oliveira, Koeberle, 1976; Santos, Hudson, 1981; Teixeira et al., 1980).

Prosseguindo com o protocolo estabelecido com o doutor Anis Rassi, contávamos, em 1962, com 820 casos de megaesôfago. Naquele ano realizava-se em Munique, na Alemanha, de 13 a 19 de maio de 1962, o 2º Congresso Mundial de Gastroenterologia, de cujo programa constava um Simpósio Internacional Sobre Acalásia do Esôfago. Fomos convidados a participar desse simpósio juntamente com outros três brasileiros, Geraldo Siffert de Paula e Silva, Fritz Koeberle (já então naturalizado brasileiro) e Luiz Heraldo Câmara Lopes. Na ocasião apresentamos a nossa casuística, que impressionou vivamente aos participantes (Rezende, 1963b) e Koeberle discorreu sobre a patologia do megaesôfago chagásico (Koeberle, 1963). Suas ideias, considerando a dilatação como consequência das alterações motoras decorrentes da deservação intrínseca primária, foram muito bem recebidas, e a experiência brasileira com o megaesôfago chagásico foi apontada como um modelo para futuras investigações em relação à acalásia idiopática. O presidente do Simpósio, professor Franz Ingelfinger (1963), reconhecidamente a maior autoridade mundial em fisiologia e fisiopatologia do esôfago, fez o seguinte comentário:

Parece-me que podemos aceitar a variedade brasileira de acalásia como um modelo que nos indica um possível processo pelo qual os nossos próprios casos podem se desenvolver, Talvez nossos casos também sejam o resultado tardio de uma infecção ou infestação que lesa o plexo de Auerbach por um mecanismo tóxico ou, possivelmente, autoimune, e desapareça, não deixando vestígios quando os efeitos tardios da lesão neurológica finalmente se manifestam na forma de acalásia, Os brasileiros nos deram uma importante diretriz.<sup>17</sup>

No Brasil, o reconhecimento da etiologia chagásica do megaesôfago e megacólon endêmicos se deu lenta e gradativamente nos grandes centros. Podemos resumir os argumentos contrários a esse reconhecimento nos seguintes itens: (1) o mal de engasgo (megaesôfago) é o mesmo cardiospasma ou acalásia do esôfago encontrado em regiões onde não existe a doença de Chagas; (2) são poucos os chagásicos que apresentam disfagia e evoluem com megaesôfago; (3) o mal de engasgo não ocorre em todas as áreas onde a doença de Chagas é endêmica, como a Venezuela e os países da América Central; (4) a associação do mal de engasgo com a doença de Chagas se deve à superposição das duas endemias na mesma área geográfica, o que explica os altos índices de positividade da reação sorológica para doença de Chagas em pacientes de mal de engasgo; (5) não têm sido encontrados parasitos na parede do esôfago, em peças cirúrgicas ou autópsias; (6) as alterações inflamatórias e o despovoamento neuronal da parede do esôfago podem ser secundárias à dilatação e não a sua causa.

Tais argumentos foram sendo aos poucos removidos. A falácia do primeiro argumento está em considerar ambas as afecções como uma única doença e não como síndrome. O segundo argumento não tem razão de ser, pois o mesmo ocorre com outras doenças. Como exemplificou Prata, nem todos os sífilíticos desenvolvem aneurisma da aorta. A inexistência do megaesôfago em áreas onde a doença de Chagas é endêmica deve ser atribuída a diferenças de cepas do *T. cruzi*, como se demonstrou posteriormente (Andrade, Andrade, 1968). A superposição das duas endemias, a exemplo do bócio endêmico e da

doença de Chagas, jamais poderia explicar a diferença dos índices de positividade da reação sorológica entre os casos de megaesôfago e a população das áreas endêmicas. A dificuldade de encontrar parasitos na parede do esôfago se deve ao baixo parasitismo na fase crônica da doença de Chagas e depende de uma busca exaustiva em cortes histológicos. A dúvida quanto à natureza primária ou secundária do processo inflamatório e do despovoamento neuronal da parede do esôfago perdurou por muito tempo também em relação à acalásia idiopática. No caso do megaesôfago chagásico, conforme comprovou Koeberle, o processo inflamatório tem início na parede muscular e não na submucosa, atingindo a região do plexo de Auerbach, situado entre a camada longitudinal e a camada circular.

Uma das últimas demonstrações de recusa em aceitar a doença de Chagas como a verdadeira causa do megaesôfago e megacólon endêmicos ocorreu no 2º Congresso Internacional de Proctologia, realizado em São Paulo de 11 a 17 de setembro de 1960. Fazia parte do programa desse Congresso uma mesa redonda para discussão de vários aspectos do megacólon, inclusive sua etiologia chagásica (Rezende, 1960; Koeberle, 1960). Ao término da mesa redonda, um renomado professor de cirurgia proferiu uma conferência não programada, defendendo a etiologia viral para a afecção.

A divulgação dos trabalhos sobre o tema no exterior aparentemente concorreu para a aceitação definitiva da doença de Chagas como a verdadeira etiologia do megaesôfago e megacólon endêmicos. Foram decisivas, no entanto, as pesquisas realizadas no Brasil por outros estudiosos da doença de Chagas, que comprovaram a existência da desnervação primária dos plexos nervosos do trato digestivo na infecção pelo *T. cruzi*, confirmando, assim, a teoria de Koeberle (Alvarenga, 1960; Okumura, Correia Neto, 1961; Tafuri, Raso, 1962; Andrade, Andrade, 1966; Tafuri, Brener, 1966, 1967; Alencar, Kastner, Cerqueira, 1968).

Em seu trabalho, Alencar, Kastner e Cerqueira (1968) assim se referem aos estudos de Koeberle: “Este autor chamou a atenção, pela primeira vez, para o comprometimento do sistema nervoso autônomo do aparelho digestivo no quadro mórbido geral desta parasitose. O trabalho monumental por ele realizado demonstrou haver uma diminuição numérica da população neuronal dos gânglios que constituem este sistema em casos crônicos da doença de Chagas”. Esse reconhecimento ao valor da contribuição de Koeberle foi muito importante pelo fato de partir de Alexandre Alencar, na época chefe da Seção de Anatomia Patológica da Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz.

Com relação à denominação de forma digestiva, o primeiro autor a dela se utilizar foi Geraldo Siffert de Paula e Silva (1958), quem, entretanto, preferia a forma no plural: formas digestivas. Posteriormente outros autores também optaram pela mesma forma (Silva, 1997; Dias et al., 2002).

As numerosas pesquisas realizadas na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto sobre a fisiopatologia do aparelho digestivo em chagásicos não cardiopatas muito contribuíram para a consolidação da forma digestiva como forma clínica individualizada da doença de Chagas.

## **Comentários finais**

Nessa longa caminhada para se chegar à confirmação da suspeita de Carlos Chagas decorreram cerca de cinquenta anos. Em todas as investigações realizadas nesse período, o

trabalho de Neiva e Penna foi sempre citado como uma das principais fontes de informação sobre essa endemia do sertão conhecida pelo sugestivo nome de mal de engasgo.

Lendo o relatório de Neiva e Penna, decorridos noventa anos de sua publicação, vê-se que o mesmo contém observações e informações que contribuíram para que alguns médicos estabelecessem, a partir da década de 50, a conexão entre a doença de Chagas, o mal de engasgo (megaesôfago), o vexame (cardiopatia) e a caseira (megacólon), assim como a existência de uma forma cardíaca e uma forma digestiva da tripanossomíase.

Seria fácil, com os nossos conhecimentos atuais criticar os autores do Relatório por suas incertezas quanto à natureza do mal de engasgo e do vexame. Dispusessem eles dos recursos diagnósticos desenvolvidos ou aperfeiçoados a partir da década de 40, especialmente das reações sorológicas específicas para a doença de Chagas, da eletrocardiografia e dos exames radiológicos contrastados do esôfago e do cólon, outras certamente teriam sido suas conclusões. Nas condições da época, desassistidos em pleno sertão brasileiro, tiveram de limitar-se ao que viam e ouviam. Ainda assim, as observações cuidadosas e fidedignas por eles relatadas lançaram luzes aos estudos dos nossos cientistas do litoral.

A “viagem científica” por eles realizada, repetimos, constitui um marco na história da ciência brasileira.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à doutora Simone Petraglia Kropf, da Casa de Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, por sua orientação nas várias fases de elaboração deste trabalho, bem como pelo incentivo para sua publicação.

#### NOTAS

<sup>1</sup> O Relatório de Neiva e Penna tem sido objeto de análise e estudos historiográficos em suas múltiplas vertentes. Entre os trabalhos publicados de maior destaque, cumpre mencionar Lima, 2003, 1999, 1998 e Thielen, Alves, Benchimol, 1991.

<sup>2</sup> O nome ‘cardiospasm’ foi dado porque se acreditava que haveria uma contração permanente do esfíncter esofágico inferior, impedindo a passagem do bolo alimentar; ‘megaesôfago’, porque o esôfago se dilata com a evolução da doença e assume grandes proporções; ‘acalásia do esôfago’ por haver Hertz demonstrado que não havia espasmo da cárdia, e sim que o esfíncter não se abre por mecanismo reflexo durante a deglutição para dar passagem ao alimento. O termo *acalásia* (do grego *a*, ausência + *khálasia*, relaxamento) aplica-se igualmente a outros esfíncteres. Aristóteles Brasil (1955), pioneiro no estudo da motilidade esofágica, verificou por meio de registros manométricos que, além da falta de relaxamento do esfíncter, há também incoordenação motora do corpo do esôfago, com desaparecimento do peristaltismo. Em decorrência desse fato, propôs para a afecção o nome de *aperistalsis* do esôfago, que chegou a ser usado em nosso país, porém não subsistiu. Na terminologia médica, portanto, são sinônimos os termos *disfagia espasmódica*, *cardiospasm*, *megaesôfago*, *acalásia do esôfago*, *aperistalsis do esôfago* e *mal de engasgo*. A denominação *megaesôfago chagásico* expressa, além da natureza do mal, a sua etiologia. Além da *tripanossomíase*, não se conhecem as outras etiologias do mal e por isso é usual a denominação de *acalásia idiopática*.

<sup>3</sup> A partir da década de 1930, por influência da escola paulista liderada por Correia Neto, passou-se a preferir a denominação *megaesôfago* (Correia Neto, 1935).

<sup>4</sup> A Sociedade foi criada em 24 de fevereiro de 1895, durante reunião no escritório de Sergio Florentino de Paiva Meira na cidade de São Paulo. Nessa reunião preparatória estiveram presentes diversos expoentes da classe médica paulista, como Theodoro Reichert, Luiz Pereira Barreto, Ignácio Marcondes de Rezende, Pedro de Rezende, Amarante Cruz, Cândido Espinheira, Erasmo do Amaral, Luiz de Paula, Marcos de Oliveira Arruda e Evaristo da Veiga (Sociedade..., s.d.).

<sup>5</sup> É interessante assinalar que Chagas (1916a), ao sugerir a possibilidade da etiologia tripanossomótica para o mal de engasgo, referiu-se à síndrome e não à doença.

<sup>6</sup> Carlos José Arruda Botelho, um dos fundadores da Sociedade de Medicina e Cirurgia, concluiu o curso de medicina em Paris em 1878, revalidando seu diploma na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1883. Pertencia ao corpo clínico da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, onde introduziu a assepsia nos procedimentos cirúrgicos. Foi um batalhador pelo ensino médico em São Paulo, tendo integrado a primeira comissão, instituída em 1891, para a implantação de uma Faculdade de Medicina na capital paulista, a qual só veio a se tornar realidade em 1912.

<sup>7</sup> Luiz Pereira Barreto estudou medicina em Bruxelas, revalidando seu diploma na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1865. Foi o primeiro presidente da Sociedade de Medicina e Cirurgia, por aclamação. Era homem de vasta cultura e grandes iniciativas, que marcaram sua trajetória de vida. Além da medicina interessava-se por filosofia, educação, imprensa e sociologia. Foi pioneiro da cafeicultura e da viticultura no Brasil. Sua experiência com o mal de engasgo foi adquirida desde os primeiros anos de exercício da profissão médica, quando clinicava no interior de São Paulo.

<sup>8</sup> Nessa segunda carta dirigida a Sergio Meira Filho, que deve ter sido escrita entre 1915 e 1917, visto que seu autor tivera acesso ao Relatório de Neiva e Penna, Botelho propõe para o mal de engasgo o nome de disfagia tropical, já utilizado por Ulysses Paranhos em 1913, sem levar em conta a crítica de Neiva e Penna a tal denominação. Sua proposta comporta uma interrogação com dois quesitos: teria ele usado anteriormente a denominação disfagia tropical sem deixar documentação escrita, ou ignorava o trabalho de Paranhos? Não teria ele lido todo o trabalho de Neiva e Penna, ou simplesmente ignorou a crítica nele contida?

<sup>9</sup> Ulysses Paranhos foi autor do livro *Elementos de terapêutica clínica*, editado em 1922. Foi ainda o idealizador e um dos fundadores do Instituto Pasteur de São Paulo. Interessou-se pelo mal de engasgo ao tomar conhecimento de seu caráter endêmico no interior do país. Na versão em português do citado artigo acrescenta, ao final: “Interessando-nos atualmente as pesquisas etiológicas a respeito da disfagia tropical, pedimos aos distintos colegas, que acaso observem algum caso fatal da molestia, de nos enviarem o esôfago de preferencia inteiro ou, então parte dele...”. Não há registro de outra publicação de Paranhos sobre o mesmo tema.

<sup>10</sup> O artigo foi publicado em francês, em janeiro de 1913 (Paranhos, 1913a), e em novembro deste mesmo ano, em português (Paranhos, 1913b).

<sup>11</sup> Forattini (1980), em trabalho que se tornou clássico, assim se refere à origem das espécies acima citadas: “O *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis* e *Triatoma pseudomaculata* parecem ter seu centro de endemismo nos espaços abertos dos cerrados e caatingas, enquanto o *Panstrongylus megistus* teria tido sua origem nas florestas do ambiente tropical atlântico. Quanto ao *Triatoma infestans* sua área endêmica estaria localizada em território boliviano, de onde se dispersou e continua se dispersando pela ação do homem”. O *Triatoma infestans* disseminou-se progressivamente no território brasileiro, alcançando inicialmente os estados de São Paulo e Minas Gerais e, a seguir, Goiás, Bahia e estados do Nordeste. Até 1930 somente uma área limitada no sudeste de Goiás havia sido infestada pelo *Triatoma infestans*, e, em 1956, segundo Sherlock e Serafim, Lucena havia excluído a ocorrência dessa espécie no estado da Bahia, limitando sua distribuição ao paralelo 16° Sul, em Minas Gerais (Sherlock, Serafim, 1972). É de se concluir que, em 1912, ano em que foi realizada a expedição, o *Triatoma infestans* ainda não havia invadido o estado de Goiás.

<sup>12</sup> Ocorre que só se diagnosticavam as formas ectásicas, com sintomas exuberantes, que levavam os pacientes a buscar atendimento médico. Os pacientes com a forma anectásica, oligossintomáticos, de modo geral não procuravam tratamento e por isso não figuravam nas estatísticas. Sabemos hoje que a evolução da esofagopatia chagásica é mais grave no homem do que na mulher. Incluindo-se a forma anectásica, que é mais comum na mulher, embora haja pequena diferença quanto ao sexo, a mesma não é estatisticamente significativa. Rezende e Luquetti (1994) encontraram, em 1.117 pacientes de megaesôfago matriculados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, os percentuais de 56,2% para o sexo masculino e 43,8% para o feminino. Analisando separadamente os casos, segundo os quatro grupos da classificação radiológica utilizada naquele hospital (Rezende, Lauer, Oliveira, 1960), verificaram haver predomínio do sexo feminino no grupo I, correspondente à forma anectásica, com um percentual 62,1% dos casos, e um número progressivamente maior do sexo masculino nos grupos II, III e IV das formas ectásicas, no total de 61,2%.

<sup>13</sup> Observamos vários casos semelhantes. Um de nossos pacientes trazia sempre consigo um vidro com água, temeroso de não encontrar o precioso líquido nas imediações, na vigência da dor.

<sup>14</sup> Já então prevalecia a denominação megaesôfago para o mal de engasgo, acompanhando a de megacólon, frequentemente encontrado em associação ao megaesôfago no mesmo paciente. O prefixo

'mega' é empregado para caracterizar a dilatação e o aumento das dimensões de uma víscera. Tanto o megaesôfago como o megacólon são manifestações de um mesmo processo patológico, como demonstraram Correia Neto e Etzel (1934). Dado seu caráter endêmico, é usual nos referirmos a megaesôfago e megacólon endêmicos como uma única afecção. Do mesmo modo, podemos dizer megaduodeno, megajejuno, megaíleo, megavesícula biliar etc.

<sup>15</sup> Nesta e nas demais citações de textos em outros idiomas a tradução é livre.

<sup>16</sup> "Dr. Rezende's accomplishments deserve special mention. In a small city in what the dwellers on the Brazilian coast refer as the hinterland, he has purely through his own efforts carried out an extensive and thorough analyses of over 400 cases of the esophageal disorder he calls megaesophagus, although as he points out many of the cases do not have any esophageal dilatation". Nesta e nas demais citações de textos de outros idiomas, a tradução é livre.

<sup>17</sup> "It thus seems to me that we should accept the Brazilian form of achalasia as a model pointing out to us a possible way in which our own cases may develop. Perhaps ours cases too are the late results of an infection or infestation which damages Auerbach's plexus by a toxic or possibly autoimmune mechanism and then subsides, leaving no traces at the time when the late effects of the neurologic damage finally make themselves manifest in the form of achalasia. The Brazilians have given us a major lead."

## REFERÊNCIAS

- ALENCAR, Alexandre; KASTNER, M.R.Q.; CERQUEIRA, M.C.  
Estudo do sistema nervoso autônomo do aparelho digestivo em camundongos albinos cronicamente infectados com *Schizotrypanum cruzi*. *O Hospital*, Rio de Janeiro, n.73, p.165-176. 1968.
- ALMEIDA PRADO, Antônio de.  
Doença de Chagas. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais...* v.4. Rio de Janeiro: s.n. p.1256-1316. 1963.
- ALMEIDA PRADO, Antônio de.  
Mal de engasgo ou doença de Chagas? *São Paulo Médico*, São Paulo, n.18, p.95-112. 1945.
- ALVARENGA, A. Mello.  
*Cardiospasm* (mal de engasgo). Belo Horizonte: Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais. 1934.
- ALVARENGA, Roberto Junqueira.  
Histopatologia da moléstia de Chagas e do calazar em cães naturalmente infectados. *O Hospital*, Rio de Janeiro, n.57, p.23-40. 1960.
- AMORIM, Moacyr; CORREIA NETO, Alípio.  
Histopathologia e pathogenese do megaesôfago e megareto: considerações em torno de um caso de 'mal do engasgo'. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, São Paulo, n.8, p.101-127. 1932.
- ANDRADE, Sônia Gumes; ANDRADE, Zilton de Araújo.  
Patologia da doença de Chagas experimental de longa duração. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, n.10, p.180-187. 1968.
- ANDRADE, Sônia Gumes; ANDRADE, Zilton de Araújo.  
Doença de Chagas e alterações neuronais no plexo de Auerbach (Estudo experimental em camundongos). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, n.8, p.219-224. 1966.
- ATA...  
Ata da 1ª sessão da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. *Boletim da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo*, São Paulo, v.1, n.1, p. 2-25. 1895.
- BORBA, Paulo et al.  
Megaesôfago, megacolo e doença de Chagas. *Anais da Sociedade Médica de Pernambuco*, Recife, n.6, p.34-41. 1954.
- BORBA, Paulo; SCHERB, Jaime; SETTE, Hoel.  
Perturbações esofagianas na doença de Chagas. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais...* v.1. Rio de Janeiro: s.n. p.305-318. 1960.
- BRASIL, Aristóteles.  
Aperistalsis of the esophagus. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, Rio de Janeiro, n.1, p.21-44. 1955.
- BULCÃO, Jacques.  
Megaesôfago e doença de Chagas. *Arquivos de Clínica*, São Paulo, n.10, p.34-44. 1950.
- CARVALHO, Áttila Gomes; VERANO, Ottoni Torres.  
Epidemiologia e profilaxia da doença de Chagas em Goiás. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.2, p.241-266. 1956.
- CHAGAS, Carlos.  
Tripanosomíase americana: forma aguda da

- moléstia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.8, n.2, p.37-69. 1916a.
- CHAGAS, Carlos.  
Processos patojenicos da tripanosomiase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.8, n.2, p.5-35. 1916b.
- CHAGAS, Carlos; VILLELA, Eurico.  
Forma cardíaca da Trypanosomiase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.14, n.5, p.5-61. 1922.
- CORREIA NETO, Alípio.  
Patogenia, diagnóstico e tratamento do megaesôfago (mal de engasgo). São Paulo: Cia. Editora Nacional. 1935.
- CORREIA NETO, Alípio; ETZEL, Eduardo.  
Le megaesophage et le megacolon devant la theorie de l'achalasia: étude clinique et anatomo-pathologique. *Revue Sud-Americaine de Médecine et de Chirurgie*, Paris, n.7, p.395-420. 1934.
- DAVIS, Dorland J.  
An improved antigen for complement fixation in American Trypanosomiasis. *U.S. Public Health Report*, Washington, n.58, p.775-777. 1943.
- DIAS, João Carlos Pinto et al.  
Doença de Chagas em Lassance, MG: reavaliação clínico-epidemiológica 90 anos após a descoberta de Carlos Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília, v.35, n.2, p.167-176. 2002.
- ETZEL, Eduardo.  
Distribuição geográfica do megaesôfago-megacolon: estado atual da teoria etiológica da avitaminose B1 – estudo de 626 casos. *Revista da Associação Paulista de Medicina*, São Paulo, n.15, p.103-156. 1939.
- ETZEL, Eduardo.  
A avitaminose como agente etiológico do megaesôfago e do megacolon. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, São Paulo, n.11, p.59-85. 1935.
- ETZEL, Eduardo.  
Neuropatologia do megaesôfago e megacolo: estudo de 5 casos. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, São Paulo, n.10, p.383-395. 1934.
- FAGGIN, João Ernesto.  
Algumas considerações sobre a provável etiologia chagásica do megaesôfago. *Arquivos de Higiene e Saúde Pública*, São Paulo, n.17, p.349-350. 1952.
- FORATTINI, Oswaldo Paulo.  
Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação dos triatomíneos no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, n.14, p.265-299. 1980.
- FREITAS, José Lima Pedreira.  
*Contribuição para o estudo do diagnóstico da moléstia de Chagas por processos de laboratório*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina/ Universidade de São Paulo, São Paulo. 1947.
- FREITAS JR., Sabino Vieira.  
Megacolon e megaesôfago no Brasil Central. *Resenha Clínica Científica*, São Paulo, n.19, p.411-423. 1950.
- GODOY, Renato Alves; HADDAD, Nagib.  
Tempo de trânsito esofágico em portadores de moléstia de Chagas. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.2. Rio de Janeiro: s.n. p.591-601. 1960.
- GUERREIRO, Cesar; MACHADO, Astrogildo.  
Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. *Brasil Médico*, Rio de Janeiro, v.27, n.23, p.225-226. 1913.
- GUIMARÃES, Jorge Pinheiro; MIRANDA, Aluisio.  
Megaesôfago em macaco Rhesus com 10 anos de infecção chagásica. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.2. Rio de Janeiro: s.n. p.657-671. 1961.
- HERTZ, Arthur Frederick.  
Achalasia of the cardia. *Quarterly Journal of Medicine*, Oxford, n.8, p.300-308. 1914-1915.
- HURST, Arthur Frederick.  
Treatment of achalasia of the cardia so-called cardiospasm. *Lancet*, London, n.1, p.618-619. 1927.
- INGELFINGER, Franz Joseph.  
Panel discussion. In: World Congress of Gastroenterology, 2., 1962, Munich. *Annals...* . Munich: s.n. p.45. 1963.
- JOSÉ, Jabra. Contribuição para o estudo da relação entre megaesôfago e 'moléstia de Chagas' (Tripanosomiase americana). *O Hospital*, Rio de Janeiro, v.56, n.1, p.665-675. 1959
- KOEBERLE, Fritz.  
Der endemische südamerikanische Megaesophagus: Ätiopathogenese. In: World Congress of Gastroenterology, 2., 1962, Munich. *Annals...* . v.1. Munich: s.n. p.3-45, 64-68. 1963.
- KOEBERLE, Fritz.  
Moléstia de Chagas: enfermidade do sistema nervoso. In: Congresso Internacional Sobre a

- Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais...* v.2. Rio de Janeiro: s.n. p.691-716. 1961.
- KOEBERLE, Fritz.  
Patologia do megacolo adquirido. In: Congresso Latino Americano de Proctologia, 1.; Congresso Internacional de Proctologia, 2.; Congresso Brasileiro de Proctologia, 10., São Paulo, 1960. *Anais...* v.1. S.l: s.n. p.269-277. 1960.
- KOEBERLE, Fritz; NADOR, Estêvão.  
Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. *Revista Paulista de Medicina*, São Paulo, n.47, p.643-661. 1955.
- KOEBERLE, Godofredo; PENHA, D.; KOEBERLE, Fritz.  
Aperistalsis chagásica do esôfago. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais...* v.2. Rio de Janeiro: s.n. p.717-722. 1961.
- LANGGAARD, Theodoro J.H.  
*Dicionário de medicina doméstica e popular*. 2.ed. Rio de Janeiro: Laemmert. p.3-5. 1873.
- LANGGAARD, Theodoro J.H.  
Mal de engasgo. *Dicionário de medicina doméstica e popular*. Rio de Janeiro: Laemmert. p.2-5. 1865.
- LARANJA, Francisco da Silva; DIAS, Emmanuel; NÓBREGA, Genard.  
Estudo eletrocardiográfico de 81 casos de megaesôfago. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, n.46, p.473-529. 1948.
- LIMA, Nísia Trindade.  
Viagem científica ao coração do Brasil: nota sobre o relatório da expedição de Arthur Neiva e Belisário Penna à Bahia, Pernambuco, Piauí e Goiás. *Revista da Fundação Museu do Homem Americano*, Rio de Janeiro, v.1, n.3, p.185-215. 2003.
- LIMA, Nísia Trindade.  
*Um sertão chamado Brasil: intelectuais e representação geográfica da identidade nacional*. Rio de Janeiro: Revan; Iuperj. 1999.
- LIMA, Nísia Trindade.  
Missões civilizatórias da República e interpretação do Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.5, supl., p.163-192. 1998.
- MACIEL, Péricles.  
Notas sobre a provável etiologia chagásica do mal de engasgo. *Revista Clínica de São Paulo*, São Paulo, n.23, p.11-12. 1948.
- MAFFEI, Walter E.  
Anatomia patológica e patogenia dos 'megas'. *Arquivos dos Hospitais da Santa Casa de S. Paulo*, São Paulo, v.1, n.4, p.65-81. 1955.
- MARTINS, Fernando.  
Doença de Chagas e megaesôfago. *Arquivos de Pediatría*, Rio de Janeiro, n.25, p.245-254. 1953.
- MARTINS, Amilcar Viana; VERSIANI, Valdemar; TUPINAMBÁ, Antonio.  
Estudos sobre a moléstia de Chagas no Estado de Minas Gerais. II) Sobre 156 xenodiagnósticos feitos em Belo Horizonte. *Arquivos do Instituto Químico-Biológico do Estado de Minas Gerais*, Belo Horizonte, n.1, p.63-70. 1945.
- MAURÍCIO, João Valle.  
Doença de Chagas: alguns aspectos clínicos e cardiológicos. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais ...* v.3. Rio de Janeiro: n.d. p.885-891. 1962.
- MINEIRO, Virgílio.  
Contribuição à etiologia do megaesôfago: distribuição geográfica. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.4, p.29-34. 1958.
- MUNIZ, Júlio; FREITAS, Gilberto.  
Contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas pelas reações de imunidade. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.41, n.2, p.303-333. 1944.
- NEIVA, Arthur; PENNA, Belisário.  
Viagem científica pelo norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de norte a sul de Goiaz. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.8, n.3, p.74-224. 1916.
- OKUMURA, Masaiuki; CORREIA NETO, Alípio, A.  
Produção experimental de 'megas' em animais inoculados com T. cruzi. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, São Paulo, n.16, p.338-341. 1961.
- PARANHOS, Ulysses.  
Considérations sur le 'mal de engasgo'. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Paris, n.7, p.47-60. 1913a.
- PARANHOS, Ulysses.  
Considerações sobre o mal de engasgo ou dysphagia tropical. *Gazeta Clínica de São Paulo*, São Paulo, n.11, p.224-225. 1913b.
- PARISI, Raphael.  
*Contribuição ao estudo do mal de engasgo e seu tratamento cirúrgico*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. São Paulo. 1925.
- PAULA E SILVA, Geraldo Siffert.  
Digestive forms of Chagas'disease. *American*

- Journal of Digestive Diseases*, New York, v.3, n.7, p.511-516. 1958.
- PELEGRINO, José; BORROTCHIN, Manoel. Inquérito sobre a doença de Chagas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.46, n.2, p.419-457. 1948.
- PITÃO, J. Saleiro. Megacolon, megaesôfago e doença de Chagas. *Vida Medica*, Rio de Janeiro, n.18, p.5-11. 1951.
- PORTO, Calil. Gastropatia chagásica crônica: nota prévia. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.1, p.43-54. 1955.
- PORTO, Calil; PORTO, Celmo Celeno. História do megaesôfago nos congressos médicos do Brasil Central. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.16, p.117-136. 1970.
- PRATA. Aluizio. Relação etiológica entre a doença de Chagas e megaesôfago. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.4. Rio de Janeiro: s.n. p.1317-1336. 1963.
- PRATA. Aluizio. Relação etiológica entre doença de Chagas e megaesôfago. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, n.17, p.300-308. 1960.
- RAMOS, Jairo. Doença de Chagas e acalásia. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.4. Rio de Janeiro: s.n. p.1375-1406. 1963.
- RAMOS, Jairo. Electrocardiographie chez les malades atteints de megaesophage et megacolon. *Folia Clinica et Biologica*, São Paulo, n.7, p.149-161. 1935.
- RAMOS, Jairo; ORIA, José. Clínica e histopatologia do coração em portadores de megaesôfago e megacolon. *Arquivos de Cirurgia e Clínica Experimental*, São Paulo, n.4, p.363-442. 1940.
- REZENDE, Joffre Marcondes. Alterações do tubo digestivo na moléstia de Chagas. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.4. Rio de Janeiro: s.n. p.1407-1426. 1963a.
- REZENDE, Joffre Marcondes. The endemic South American megaesophagus: clinical aspects. In: World Congress of Gastroenterology, 2., 1962, Munich. *Annals...* v.1. Munich: s.n. p.3-45, 69-74. 1963b.
- REZENDE, Joffre Marcondes. Etiopatogenia do megacolo adquirido. In: Congresso Latino Americano de Proctologia, 1.; Congresso Internacional de Proctologia, 2.; Congresso Brasileiro de Proctologia, 10., São Paulo, 1960. *Anais....* v.1. s.l: s.n. p.259-268. 1960.
- REZENDE, Joffre Marcondes. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.5, p.193-227. 1959.
- REZENDE, Joffre Marcondes. Megaesôfago por doença de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.2, p.297-314. 1956.
- REZENDE, Joffre Marcondes; LAUAR, Kemil; OLIVEIRA, Aloisio Ramos. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, Rio de Janeiro, n.12, p.247-262. 1960.
- REZENDE, Joffre Marcondes; LUQUETTI, Alejandro Ostermayer. Chagasic megavisceras. In: Pan American Health Organization/World Health Organization. *Chagas' disease and the nervous system*. Washington: PAHO/WHO. p.149-171. (Scientific Publications 547). 1994.
- REZENDE, Joffre Marcondes; RASSI, Anis. Comprometimento do esôfago na moléstia de Chagas. Megaesôfago e cardiopatia. *O Hospital*, Rio de Janeiro, n.53, p.1-15. 1958.
- SANTOS, Ricardo Ribeiro; HUDSON, Leslie. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clinical and Experimental Immunology*, London, n.44, p.349-354. 1981.
- SANTOS, Ricardo Ribeiro; OLIVEIRA, J.C. Ramos; KOEBERLE, Fritz. Aspectos imunopatológicos da destruição neuronal na moléstia de Chagas. *Revista Goiana de Medicina*, Goiânia, n.22, p.235-243. 1976.
- SHERLOCK, Ítalo A.; SERAFIM, Elizete M. Fauna triatominae do Estado da Bahia, Brasil. I: As espécies e distribuição geográfica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília, v.6, n.5, p.265-298. 1972.
- SILVA, Alcino Lázaro da. Formas digestivas: tratamento cirúrgico. In: Dias, João Carlos Pinto; Coura, José Rodrigues (Org.). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: abordagem para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz. p.177-200. 1997.
- SOCIEDADE... Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo.

- In: Fonseca, Maria Rachel Fróes da (Coord). *Dicionário histórico-biográfico das ciências da saúde no Brasil, 1832-1930*. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br/iah/P/pdf/socmedcirsp.pdf>. s.d.
- TAFURI, Washington Luis; BRENER, Zigman. Lesões dos plexos de Meissner e de Auerbach do intestino do camundongo albino na fase crônica da tripanosomíase cruzi experimental. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v.9, n.3, p.149-154. 1967.
- TAFURI, Washington Luis; BRENER, Zigman. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomíase experimental na fase aguda. *O Hospital*, Rio de Janeiro, n.69, p.371-383. 1966.
- TAFURI, Washington Luis; RASO, Pedro. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomíase. *O Hospital*, Rio de Janeiro, n.62, p.1324-1342. 1962.
- TEIXEIRA, Maria Lúcia et al. Chagas' disease: selective affinity and cytotoxicity of *Trypanosoma cruzi* – immune lymphocytes to parasympathetic ganglion cells. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.75, n.3-4, p.33-45. 1980.
- THE YEAR BOOK...  
*The year book of medicine*. part 5: Alimentary tract. Chicago: The Year Book Publishers. p. 466-468. 1960-1961.
- THIELEN, Eduardo Vilela; ALVES, Fernando A. Pires; BENCHIMOL, Jaime Larry. *A ciência a caminho da roça: imagens das expedições científicas do Instituto Oswaldo Cruz ao interior do Brasil entre 1911 e 1913*. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz. 1991.
- TOLEDO, Paulo de Almeida. Acalásia e moléstia de Chagas (recomposição das ideias médicas sobre o problema). *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, São Paulo, v.102, n.6, p.268-276. 1975.
- TORRES, Carlos Bastos Magarinos. Anatomia patológica da doença de Chagas. In: Congresso Internacional Sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1959. *Anais....* v.5. Rio de Janeiro: s.n. p.1613-1656. 1964.
- VAMPRÉ, Enjolras. Contribuição ao estudo do mal de engasgo. *Serviço Sanitário do Estado de São Paulo*, São Paulo, n.5, p.21-24. 1919.
- VAZ, Maria da Glória Merheb. *Contribuição ao estudo clínico, radiológico e endoscópico do megaesôfago chagásico*. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 1991.
- VILLELA, Eurico. A ocorrência da moléstia de Chagas nos hospitais de Belo Horizonte e na população de seus arredores. *Boletim da Academia Nacional de Medicina*, Rio de Janeiro, n.102, p.122-156. 1930.

