

Processos patojenicos da tripanozomiase americana.

pelo

DR. CARLOS CHAGAS

(Chefe de Serviço)

(Com as estampas 4 e 5)

Sinonimia da molestia: **Tripanozomiase brasileira**

Tireoidite parasitaria (MIGUEL PEREIRA)

Coreotripanose (ADOLPHO LUTZ)

Molestia de Chagas (MIGUEL COUTO)

Molestia de Carlos Chagas (AUSTREGESILO)

Molestia de Cruz e Chagas (CLEMENTINO FRAGA)

Nome popular: **molestia do barbeiro**

Ao iniciar o estudo das formas clinicas em que sistematizamos a tripanozomiase americana, julgamos vantajoso, num conceito etio-patojenico dos grandes sintomas, definir exatamente a doenca. Será oportuno, deste modo, fundamentar o aspeto multiforme daquela tripanozomiase e tambem salientar a importancia excepcional de seu estudo, no ponto de vista da patolojia geral e especialmente da fisiolojia patolojica.

Aqui, aproveitando os elementos de prova colhidos em demoradas pesquisas, vamos procurar delimitar a tripanozomiase, estabelecendo seus fundamentos patojenicos irrefutaveis. Os pontos indecisos ou aqueles julgados duvidosos na historia da doenca serão apreciados á luz de argumentos que nos pareçam: de valia e sobre eles emitiremos juizo de convicção bem baseada.

Desejamos, especialmente, nesse capitulo, eliminar do criterio clinico toda confusão, acaso trazida pela deficiencia de publicações anteriores. Nestas, embora realizadas após noções exatas sobre a expressão clinica geral da tripanozomiase, é possível tenham faltado a algumas interpretações elementos demonstrativos convincentes. Agora não; o acervo de fatos adquiridos autoriza considerar definitivas as principais conclusões, a que vamos chegar, ficando assim nitidamente individualizada a molestia, no conjunto de sindromes que a observação e o estudo experimental evidenciaram.

Estabelecidas as noções que agora pairam acima das controversias, caracterizada, deste modo, a tripanozomiase em sua etio-patojenia verdadeira e em todas as modalidades de seu quadro sintomatico, os pontos duvidosos, aqui discutidos, não podem mais

importar em dificuldades á concepção clinica da doença.

As primeiras publicações clinicas sobre a tripanozomiase foram realizadas quando adquirimos da molestia noções precisas que a podiam individualizar. Em demorados trabalhos posteriores procurámos completar os conhecimentos ali adquiridos, melhor fundamentando nossas conclusões, ou modificando-as quando necessario. Foi na mesma zona onde verificámos a existencia da doença e onde realizámos os primeiros trabalhos clinicos e experimentais, que proseguimos nossos estudos. Tivemos, desta feita, a colaboração de colegas esforçados, clinicos e experimentadores, que se incumbiram de esclarecer capitulos especiais, devendo, cada um deles, em publicações distintas, apresentar os resultados adquiridos. Os drs. EURICO VILLELA, LEOCADIO CHAVES, ASTROGILDO MACHADO e CARLOS TORRES trabalharam com empenho neste assunto e dele vão tratar com autoridade.

Perdemos inopinadamente a valiosissima colaboração de GASPAR VIANNA, o pesquisador incomparavel, cuja descoberta das localizações do parasito nos tecidos foi altamente elucidativa da patogenia dessa tripanozomiase. Aqui deixamos sentida homenagem á memoria daquele companheiro, cuja breve existencia vale como exemplo de trabalho e de integridade moral, cuja obra scientifica representa um patrimonio inestimavel para nosso Paiz.

Em permanente assistencia hospitalar e em demorada e abundante observação de doentes ambulatorios, colhemos dados clinicos e experimentais que constituem a mais farta documentação destes estudos. De todos os aspetos da doença, de todas as modalidades clinicas nela verificadas, possuímos hoje exemplos numerosos, o que, nestes trabalhos, constitue solida garantia das conclusões.

Terminadas, que o sejam, as considerações prévias deste capitulo, entraremos no estudo das fórmulas clinicas agora admitidas na doença. Devemos, mais uma vez, salientar que a divisão da tripanozomiase em formas clinicas distintas expressa exclusivamente uma

exigencia didatica. Não existem entre as diversas modalidades sintomaticas com que se apresenta a infeção, diferenças essenciaes; nem essas seriam compreensíveis numa molestia geral, inicialmente septicemica, senão septicemica no correr de toda sua evolução, cujo parasito localiza-se, posteriormente, sempre nos mesmos tecidos e sistemas organicos dele preferidos. De serem comuns a todos os doentes os mesmos processos patojenicos, resulta uniformidade de syndromes observadas na molestia; como, porém, sobre determinados organs e aparelhos organicos, muitas vezes naqueles de função essencial ao equilibrio vital, a ação do parasito é mais intensa, ha predominancia, na condição geral do enfermo, de determinados sintomas. Daí a possibilidade de distinguir na molestia fisionomias clinicas diversas, que usamos, em nosografia, sistematizar como formas autonomas. Quando, descrevendo essa doença, falamos em fórmula cardiaca, fórmula nervosa, fórmula pluriglandular, etc., indicamos apenas o dominio de alterações funcionais nos respectivos sistemas, sendo incontestante que nenhuma de tais fórmulas nitidamente se separa das outras, pelo exclusivismo de alguma síndrome. É assim que na fórmula nervosa vamos encontrar, além dos sinais maiores que a caracterizam, outros indicando lesões do miocardio; e nas fórmulas cardiacas mais acentuadas, pequenas alterações funcionais denunciam, muitas vezes, a ação atenuada do parasito sobre o sistema nervoso. Vemos, deste modo, que algumas syndromes são constantes, reproduzindo-se em todos os casos da doença, estabelecendo, entre as diversas fisionomias clinicas, reconhecível uniformidade. Nem haverá exceções para invalidar essa doutrina? É certo que a pesquisa semiotica terá muita oportunidade de verificar no doente a ausencia de sinais denunciadores da participação atual, no quadro morbido, de aparelhos e sistemas habitualmente afetados. Numerosos doentes, em que predominam alterações funcionais do miocardio nada apresentam para o lado do sistema nervoso; e tambem podemos encontrar doentes das fórmulas cardiaca ou nervosa, agora em

menor numero, com ausencia aparente de sinais indicando anomalias do sistema glandular. A reciproca, porém, não se verifica, isto é, nos doente da fórma nervosa ou naqueles da fórma pluriglandular, a pesquisa minuciosa revela sempre alterações cardiacas, o que salva a verdade de nossa tese e demonstra a inexistencia de autonomia nas formas nervosas e pluriglandulares, por ex.; nas quais existem syndromes que caracterizam a forma cardiaca. Só essa seria autonoma, raramente: poderemos, porém, nos doentes com alterações predominantes, ou aparentemente exclusivas, do mucuslo cardiaco, afirmar a integridade do sistema nervoso e do pluriglandular? Na ausencia de necropsias não poderiam furtar-se aos processos da semiotica fisica essas menores alterações de sistemas organicos funcionalmente tão complexos quanto os dois exemplificados? Poder-se-á argumentar de outro modo, afirmando apenas que na molestia syndromes existem constantes e outros que não o são; mas, mesmo assim, a autonomia das fórmas clinicas desapareceria pela constancia de algumas syndromes. Concluindo nosso raciocinio; Aspectos clinicos diversos, trazidos pela maior intensidade de processo patojenicos em determinados organs ou sistemas organicos, é o que existe na tripanozomiase; e destes aspectos, por conveniencia de exposição, fazemos fórmas clinicas distintas. Nestas é sempre verificado um conjunto de sintomas comuns, ocasionados pela constancia de algumas syndromes que devemos considerar fundamentais.

Dos processos patojenicos na tripanozomiase alguns correspondem á localizações verificadas do parasito na intimidade de sistemas organicos; outros são atribuíveis á ação de toxinas, cuja existencia bem se evidencia em alterações organicas e funcionais que permaneceriam, de outro modo, inexplicaveis.

Vamos, primeiro, interpretar os sintomas das fórmas agudas da molestia. Estas fórmas se caracterizam pela presença, facilmente verificavel, de flajelados no sangue circulante, e apresentam, na sintomatologia,

elementos morbidos agudos, reveladores da molestia na sua fase inicial. São casos de infeção sempre recente; nem de outro modo seria possivel verificar o parasito na periferia, onde sua presença é transitoria, conforme observações demoradas que possuímos.

Temos acompanhado, com pesquisas parasitarias constantes, a evolução de varios casos agudos; neles temos verificado relação bastante exata entre o numero de flajelados no sangue e a intensidade dos elementos morbidos.

Sempre mais graves são os casos clinicos que apresentam maior numero de parasitos; e da constancia deste fato resulta possivel a previsão do desenlace letal, quando numerosos os tripanozomos no sangue examinado. Naqueles doentes com parasitos raros, ao contrario, pode-se seguramente prever a atenuação progressiva dos elementos morbidos e a evolução cronica posterior da doença.

Os flajelados, as mais das vezes, permanecem no sangue circulante enquanto perduram os sinaes agudos da molestia, sendo ainda verdadeira a reciproca desta regra. Verificámos ainda, acompanhando com pesquisas microscopicas diarias grande numero de casos agudos, que os parasitos vão em aumento progressivo, atinjindo certo maximo; diminuem depois, do mesmo modo, até desaparecimento completo ao exame direto. E pouco frequente, porém verificavel, é o fato de ausencias periodicas do protozoario da periferia, durante alguns dias, com reaparecimento posterior.

De nossa observação resulta que, na grande maioria dos casos clinicos, só podemos verificar flajelados no sangue, pela pesquisa direta, durante periodo de tempo menor de 30 dias; e em alguns doentes, no fim de 8 ou 10 dias, os mais demorados exames á fresco são negativos. A permanencia mais longa, até 90 dias, só a verificámos em 2 fatos de infeção pequena, havendo neles, emquanto foram observados parasitos ao microscopio, reação termica mais ou menos permanente.

Uma vez desaparecidos os flajelados do sangue periferico, ou melhor, quando as pes-

quizes microscópicas diretas já não conseguem mais verificá-lo, o diagnóstico parasitário da moléstia é possível, durante prazo indeterminado de tempo, pela inoculação de alguns centímetros cúbicos de sangue em animais sensíveis; isso porque, embora em número muito diminuto, os flagelados ainda se encontram no sangue circulante. Deste fato possuímos diversos exemplos, nos quais, no correr de 6 a 8 meses que se seguiram à fase aguda da moléstia, conseguimos transmitir o parasito a cobaias, por inoculação de 5 ou 10 cc³ de sangue. Mais tarde, especialmente nos casos de infecção inicial remota, repetidas tentativas de transmissão da moléstia a animais de laboratório são, às mais das vezes, negativas; e isso se verifica mesmo naqueles enfermos cuja necropsia vem revelar o parasito em relativa abundância na intimidade dos tecidos.

Conseguimos, é certo, em raras formas crônicas, resultados positivos de algumas inoculações. Tais casos, de ocorrência pouco frequente, indicam talvez períodos transitórios de presença do flagelado no sangue. E esse fato está muito de acordo com a verificação do Dr. MARGARINOS TORRES, nosso estudioso colaborador, que tem conseguido algumas vezes infetar larvas de triatoma, criadas no laboratório, alimentando-as em doentes crônicos. Nas observações do nosso colega os resultados positivos constituem minoria; isso, porém, não invalida a conclusão que estabelece como origem habitual da infecção do hematofago os doentes crônicos: não invalida porque o inseto vem desde os estádios larvários iniciais fazendo refeições repetidas nos casos crônicos de tripanozomíase e daí resulta oportunidade de injerir, com o sangue, formas parasitárias.

Em pesquisas recentes tem sido verificada grande frequência da infecção dos gatos, nos domicílios onde existem triatomas. Já uma vez, no início de nossos estudos, assinalamos o fato, tendo então observado tripanozomas num único gato, em domicílio onde havia uma criança com a forma aguda da moléstia. Atualmente a observação foi repetida em habitações de doentes crônicos,

sem parasitos na periferia, tendo sido encontrados diversos gatos com flagelados no sangue. É assim muito provável, senão quasi certo, que o gato constitua, também, origem frequente de infecção das triatomas.

De especial interesse patojênico é saber do momento em que o parasito vai localizar-se na intimidade dos tecidos. Essa localização será contemporânea da presença de flagelados no sangue circulante? Certo que sim; nem de outro modo poderíamos compreender o aumento numérico do tripanozomo, quando está demonstrada a ausência de divisão binária dele no sangue. Os corpusculos leishmaniformes dos tecidos, descobertos por VIANNA, evoluem para a formação de flagelados, o que se denuncia, aliás, na presença de formas de transição e de organismos já munidos de flagelo entre os parasitos aflagelados dos órgãos: e, por outro lado, é ainda possível encontrar nos tecidos aglomerações parasitárias constituídas de tripanozomos completamente desenvolvidos.

Si assim é, si as formas localizadas na intimidade dos elementos anatómicos veem para o sangue circulante sob o aspecto de tripanozomos típicos, como explicar essa ausência, nas formas crônicas da moléstia, de parasitos no sangue periférico? Como explicar esse fato, quando as autopsias têm revelado, em bom número de doentes daquela natureza, abundância de organismos nos tecidos? Compreensível si nos apresenta esse aspecto das infecções crônicas admitindo nelas imunidade sanguínea relativa; desta resulta o aparecimento de anticorpos que impossibilitam, ou pelo menos dificultam, a vida do tripanozomo no sangue, sendo os parasitos que aí chegam rapidamente destruídos pelos elementos de defeza orgânica; ou então regressam eles à intimidade dos tecidos.

Nem se furtará, talvez, a essa razão o desaparecimento dos flagelados do sangue circulante, nas infecções agudas. Nestas, consequência dos processos reacionários do organismo infetado, depressa se estabelece a condição nociva à vida do parasito no sangue; e, então, como contingência biológica favorável à perpetuação específica, o parasito

vai localizar-se nos tecidos e aí permanece em atividade, multiplicando-se e ajindo no sentido patojênico, por tempo indefinido.

Desde as primeiras fases da infecção, o parasito pode ser verificado na intimidade dos sistemas orgânicos. Autopsias de alguns casos graves, quando em grande número os parasitos no sangue periférico, têm revelado os corpusculos leishmaniformes, abundantes, em diversos órgãos; e, aliás, a experimentação em animais confirma amplamente esse fato da patojenia humana, demonstrando em cobaias, logo ao surgir das primeiras formas flajeladas na periferia, parasitos nos tecidos. Sendo assim, na patojenia das formas agudas devemos encontrar processos atribuíveis a localizações parasitárias nos órgãos; tais processos, porém, aí figuram ao lado de outros, mais tumultuosos, que expressam a ação do protozoário no sangue circulante e que caracterizam a fase por excelência septicêmica da infecção.

Entre os elementos morbidos das formas agudas a febre é dos mais notáveis, pela sua constância e pela intensidade das reações térmicas. Diretamente relacionado com a presença de flajelados no sangue circulante, esse elemento denuncia a ação predominante, neste período septicêmico da tripanozomíase, de toxinas elaboradas no sangue. Sempre que a observação microscópica revela parasitos na periferia, o termómetro denuncia reação térmica; e, por outro lado, é constante a relação entre a intensidade da febre e o número de flajelados observados. Nas infecções com abundância de parasitos as reações térmicas são sempre consideráveis, atinjindo ou excedendo mesmo 40°; nas infecções pequenas, em que encontramos às vezes dificuldade na verificação parasitária, a temperatura não vai muito alto, conservando-se o doente apenas sub-febril. Isso é assim nas fases iniciais da molestia; nos casos agudos de extrema gravidade, nos períodos precursores da morte, aquela relação poderá desaparecer, conforme temos verificado. É continua a reação térmica nas formas graves e não apresenta, às mais das vezes, nem simples remissões; e, enquanto observamos

parasitos no sangue, o doente permanece febril. Quando os flajelados desaparecem da periferia, a temperatura poderá manter-se ainda elevada durante pequeno prazo, mas depressa volta ao normal; ou então, quando acontece o fato referido, de aparecimentos e desaparecimentos sucessivos do parasito no sangue, a temperatura obedece à mesma periodicidade.

A intermitência febril pôde ser verificada nas formas agudas mais benignas; não o é, porém, de modo frequente e nem apresenta característica especial da molestia; é apenas determinada por fases, mais ou menos prolongadas, de apirexia. Não existe aqui, como na malária, qualquer relação exata entre os momentos de reação térmica e os processos biológicos do protozoário; este, sempre, presente na circulação, multiplica-se de modo continuo e não mostra, por isso mesmo, em sua ação patojênica, aquelas alternativas de exacerbações e de remissões características de algumas parasitoses sanguíneas.

Passada a fase aguda da molestia, embora permaneçam mais ou menos atenuados alguns dos elementos morbidos, a febre desaparece. Os doentes crônicos, que não apresentam flajelados na periferia, são apireticos; e esse fato, ligado ao grande número de necropsias que têm demonstrado, em tais casos, o parasito nos tecidos, indica ser a febre, nesta molestia, resultante da condição septicêmica. Aliás, em outras infecções crônicas, de germes localizados, parece certo que os incidentes febris resultam da invasão do sangue pelo agente etiológico; em tais casos, os períodos de reação térmica representam momentos transitórios de septicemia.

E também na tripanozomíase, que se torna, depois da fase aguda, infecção de parasitos localizados, é possível observar doentes crônicos com acidentes febris de pequena duração; essa ocorrência, porém, é bastante rara e depende, sem dúvida, da condição patojênica referida.

Um dos sinais mais frequentes, senão constante, nas formas agudas da doença, é o *mixedema*. De regra, na anamnese dos casos dessa natureza, colhemos a

referencia bem precisa de que o doente, alguns dias depois do inicio da febre, começou a *inchar*, tornando-se tumido, de rosto cheio, de palpebras tumecentes, de labios espessados, lingua grossa, pastosa, etc. Esta *inchação*, de principio mais acentuada na face, depressa se generalisa a todo o corpo e se denuncia, no quadro clinico, como condição predominante. A's mais das vezes, temos verificado iniciar-se a inchação de 10 a 15 dias após os primeiros sinais da molestia e temos ainda observado seu aumento progressivo, no correr da fase aguda. Desaparecida a febre e os outros elementos agudos, desaparecidos tambem os flajelados do sangue periferico, a inchação vai se atenuando, até certo gráu, em que apenas notamos tumidas as feições do enfermo. E' essa a regra geral, verificavel nos casos agudos, mais frequentes, que passam á condição cronica no fim de 20 ou 30 dias; devemos, porém, referir a occorrença de exceções, nas quais a maior intensidade do processo patojenico respectivo determina permanencia de mixedema acentuado por tempo mais ou menos demorado, senão definitivo.

Nenhuma duvida pode existir sobre a natureza dessa *inchação*: o exame minucioso revela tratar-se de edema duro, de consistencia elastica, não deixando a impressão do dedo que oprime, crepitando pela compressão das rejões favoraveis. O exame da urina vem tambem, subsidiariamente, excluir a hipotese de edema renal, o que seria dispensavel pela evidencia dos outros sinais.

Trata-se, assim, de infiltração mixedematosa; e esse sinal é aqui de tal modo caracteristico que autoriza desde logo, antes mesmo da pesquisa parasitaria, o diagnostico da molestia. Na maioria das fórmulas agudas, observadas em nossos estudos, podiamos prever o resultado positivo do exame do sangue, pelo simples aspeto mixedematoso dos febricitantes. O mixedema, de fato, constitue sinal tão saliente que torna possivel o diagnostico clinico á distancia, pelo aspeto exterior do doente. E' de importancia referir a absoluta ausencia de infiltração mixedematosa, antes dos sinais agudos da tripanozomíase, nas observações que possuímos: ausencia de in-

filtração mixedematosa ou de qualquer outra com ela confundivel. Trata-se, na grande maioria de nossos casos clinicos, de crianças anteriormente hijidas, sem o menor sinal de morbidez, nas quaes essa infiltração representa, sem a menor duvida, sinal constitutivo da molestia. Conforme é referido nas observações clinicas, que apresentamos adiante, encontrámos ás mais das vezes, ao lado dessa infiltração sub-cutanea, outros elementos que caracterizam o mixedema: pelos quebradiços, queda de cabelos, pele seca, exfoliação da epiderme, perturbações para o lado das secreções cutaneas, etc. . Não ha aí esse outro sinal, constante nos mixedematosos, a temperatura baixa, porque o fator etiologico do mixedema atua simultaneamente sobre a termojenese, determinando elevação de temperatura.

O mixedema das fórmulas agudas, com esse aspeto de intensidade, aparecendo dias após o inicio dos primeiros elementos da infeção e evoluendo rapidamente até atingir gráu elevado, constitue sinal peculiar dessa molestia; e, que nos conste, em nenhuma outra entidade morbida é dado observar a síndrome com as características especiais aqui referidas. Certo outras infeções podem determinar insuficiencia tireoidiana e levar o doente á condição proxima da que discutimos; ai, porém, o processo é sempre lento, demorado na sua evolução e a síndrome não atinge o gráu de intensidade observado na tripanozomíase. Nesta dir-se-ia mixedema agudo, comparavel, em sua evolução e, ás vezes, em sua intensidade, a esse consequente ás tireoidetomias totais. Como interpretar esta síndrome peculiar da doença? O mixedema é equivalente patologico de perturbação funcional da glandula tireoide e sua presença frequente na tripanozomíase indica, por certo, ação especifica do parasito ou de suas toxinas sobre aquele organ, levando-o á deficiencia. Si quizermos, indo além, determinar o mecanismo daquela ação, temos que parar no terreno da hipotese, porque mais não nos facultam os fatos adquiridos. Verificámos a localização do parasito na glandula, onde é ele encontrado no parenquima

vesicular com o aspeto leishmaniforme observado em outros tecidos (Est. 5, fig. 2). Será, então, um processo irritativo direto, de localização parasitaria, esse que determina o hipo-tireoidismo? E nesse caso qual a patogenia exata do fenomeno? Cumpre salientar que, mesmo nos casos agudos com relativa abundancia de parasitos no sangue periferico, na glandula tireoide os corpusculos leishmaniformes são observados em pequeno numero, sendo nesses casos, ás vezes, examinar diversos córtices da glandula para verificá-los; quando nada, aqui são eles incomparavelmente menos frequentes do que no coração, nos musculos estriados em geral, e em outros sistemas, sedes prediletas do protozoario. Será causa do processo a toxina, acaso proveniente do parasito? Temos, como fato similar, a intensa esteatose do figado, degenerado no mais alto gráu, transformado quasi em grande massa de gordura, e, onde, apesar disso, nunca nos foi dado verificar localizações parasitarias. E, sem admitirmos a interferencia de substancias toxicas, não poderíamos compreender essa esteatose hepatica, comparavel áquela observada nos processos patojenicos que atuam mais intensamente sobre o figado. É certo que, dadas as condições especiais de estrutura da tireoide, constituída de numerosas vesiculas, a verificação do parasito poderia ser difficil; e ainda poder-se-á conceber localizações parasitarias transitorias na glandula que, sendo um organo fortemente vascularizado, não constituiria séde favoravel para nela permanecer, demoradamente, o protozoario. Seja como for, ou por ação direta, ou por suas toxinas, o tripanozomo atua sobre a tireoide, levando-a á deficiencia funcional; em qualquer das hipoteses, porém, o mecanismo intimo do processo é para nós obscuro, não tendo sido, até agora, esclarecido por estudos histo-patolojicos convincentes.

Temos verificado, nos estudos anatomicos realizados, hiperplasia evidente das vesiculas tireoidianas, com hiperplasia simultanea do tecido conjuntivo intersticial; e temos ainda, em algumas autopsias, podido notar retenção notavel do coloide no interior

das vesiculas, o que parece indicar aproveitamento deficiente deste ou talvez a impossibilidade anatomica de sua passagem para a corrente circulatoria. Será essa ultima a razão dominante dos sinais de deficiencia funcional da glandula? Podemos, neste momento de nossos trabalhos, afirmar, de modo decisivo, que o parasito se localiza no parenquima da glandula tireoide; localiza-se neste, como em outros organs afetados, sob o aspeto de corpusculos leishmaniformes.

No ponto de vista clinico é muito maior a evidencia dos fatos: O mixedema das formas agudas não constitue fenomeno isolado; ao contrario, figura em todos os casos clinicos e positivamente é parte integrante da sintomatolojia nesta primeira fase da molestia. E poderemos, no estado atual dos conhecimentos de fiso-patolojia geral, compreender a síndrome nestes casos, sem admitir ação especifica do parasito sobre a glandula tireoide? Este hipo-tireoidismo das fórmulas agudas, de grande constancia, indica, de modo decisivo, a participação da glandula tireoide nos processos patojenicos da tripanozomiose; sinão, como interpretar os fatos? Poder-se-á apresentar o argumento seguinte: existe, na zona onde grassa a tripanozomiose, certa condição de mioprajia tireoidiana hereditaria; esta, na occorrença da molestia, seria apenas agravada, e daí resultaria evidenciar-se o mixedema. Contra esse raciocinio, puramente teorico, devemos alegar a ausencia de agravação daquela mioprajia glandular por outras molestias que grassam na zona: malaría, ancilostomose, pneumonia, febres exantematicas, etc.. Só a tripanozomiose é capaz de despertar aquele hipotireoidismo latente? Nesse caso a tripanozomiose tem sobre a glandula a ação especifica que admitimos e então, em bôa lojica, dispensando a hipotese arbitraria e ficando no dominio exclusivo dos fatos, nos parece mais razoavel compreender o hipotireoidismo como função exclusiva da tripanozomiose. É a isso que nos força a apreciação razoavel dos casos morbidos.

Nas fórmulas agudas da tripanozomiose figura, portanto, como síndrome frequente,

senão constante, o mixedema. A ilação natural desse fato de ordem clinica é que ha interferencia da glandula tireoide, pela deficiencia funcional, no quadro morbido. Eis o que nos ensina a observação clinica: Isso, porém, não importa em confusão da tripanozomiose, em sua modalidade aguda, com os sintomas caracteristicos do mixedema e do bocio endemico. Observámos o mixedema na quasi totalidade dos casos clinicos agudos da molestia e o referimos na sintomatologia; além dessa síndrome, porém, outras ai figuram para caracterizar a molestia e para diferencial-a, com absoluta nitidez, de qualquer outra entidade nosologica. Mesmo para aqueles que, colocados no ponto de vista de doutrinas, possam recusar a ação especifica do tripanozomo sobre a glandula tireoide e queiram fazer do mixedema, nas formas agudas, uma condição simultanea, mesmo para os que considerem a infiltração mixedematosa de nossos doentes consequencia duma mioprajia glandular apenas agravada; mesmo assim, outros elementos existem para individualizar a tripanozomiose em sua primeira fase evolutiva.

De modo que, referindo o mixedema nas formas agudas, nós nos colocamos no ponto de vista clinico exclusivo, sem prejudicar de concepções teoricas relativas á etiologia do bocio endemico. Estivessemos em erro, quando concluimos sobre a etiologia do bocio, e ainda assim teriamos de referir, na descrição dos casos clinicos agudos, o mixedema como sinal dos mais predominantes.

Porque a atenuação do mixedema quando desaparecem os elementos agudos da infeção? É possivel, para interpretar este fato de observação quasi constante, admitir varias hipoteses: reação do proprio tecido glandular, compensando, pelo desenvolvimento de novas vesiculas, a deficiencia funcional do organo; ou então os processos inflamatórios agudos, ligados principalmente á fenomenos para o lado da circulação da tireoide, constituiriam a razão capital da retenção do coloide, e, atenuados aqueles processos, o coloide teria livre curso, indo assim exercer seu papel no metabolismo organico. E, si quizessemos ir

além no terreno de conjeturas, poderíamos ainda referir a possibilidade de processos compensadores, atribuveis a outros aparelhos do sistema endocrico; devemos, porém, confessar, analisando esses fatos clinicos, que a interpretação depende de novos e mais minuciosos estudos relativos á histo-patologia da tireoide.

A esteatose, mais ou menos intensa, localizada em diversos organs, constitue processo dos mais acentuados nas formas agudas da tripanozomiose. No figado, principalmente, esse processo assume proporções de maior intensidade, comparavel á que se observa nas molestias por exselencia esteatosantes; e, como paralelo bastante exato, podemos adoptar o figado na febre amarela, cuja degeneração gordurosa em nada excede a que temos verificado em casos agudos da tripanozomiose. E' um verdadeiro figado camurça, no qual todo o tecido se apresenta atinjido pela mais intensa esteatose. Apesar disso, dessa degeneração consideravel do organo, nele, em casos humanos pelo menos, nunca verificámos as localizações parazitarias encontradas em outros tecidos; e, dada a ausencia de parasitos, a intensidade do processo degenerativo só pode ser explicada pela ação de toxinas, que aí tenham atuada de modo excepcionalmente energico.

Na expressão clinica da molestia os sinaes reveladores dessa esteatose hepatica, que se deveriam salientar, veem confundidos na sintomatologia geral das formas agudas, não sendo possivel, muitas vezes, especifical-os nitidamente.

Entre as localizações do *Trypanozoma cruzi* nos organs e sistemas, figura, como daquelas de maior importancia patojenica, a verificada na fibra cardiaca.

Penetrando na celula do miocardio, o protozoario ai se multiplica, e constitue deste modo as grandes aglomerações parazitarias difundidas por todo o musculo cardiaco. Na patojenia da molestia é este um dos processos de maior relevancia: dele resultam modalidades clinicas bem determinadas, nas quais predomina a síndrome cardiaca. É esta uma das localizações constantes do flajelado;

pelo menos, sempre a verificámos em todas as autopsias de casos agudos e em grande numero de formas crónicas. (Est. 4, fig. 1). E, por outro lado, na experimentação em animais, desde as fases mais recentes da infecção, o musculo cardiaco se apresenta paralizado. Assim sendo, é bem de compreender a presença de sinais para o lado do miocardio, em todos, ou na grande maioria dos casos da molestia, não importa a fórmula clinica em que os tenhamos classificado.

Nesse aspeto excepcional da tripanozomiase, caracterizado pelo ataque do protozoario ao proprio elemento anatomico que no organo constitue o *substratum* essencial da função, vamos encontrar vasto cabedal de indicações aproveitaveis para o esclarecimento da fisio-patologia cardiaca. Reconhecida a natureza exata da alteração de função, estudada a semiotica do fenomeno cardiaco, poderemos, desde logo, referir sua patojenia á condições anatomicas constantes, facilmente verificaveis nas necropsias desta molestia; e, deste modo, poderemos estabelecer a relação immediata entre o fenomeno morbido e sua causa, o que virá trazer grande luz, na generalização possivel, a muitos problemas obscuros da fisiologia patologica do coração. Acrece ainda a alta hierarquia biologica do parasito, com a relativa facilidade da tecnica applicavel a seu estudo, para melhor fundamentar a relevancia desse capitulo da molestia, onde o interesse da ciencia abstracta só se mede pelo alcance pratico das noções que ai podem ser adquiridas. Nas necropsias de fórmulas agudas da tripanozomiase o dr. GASPAR VIANNA verificou a destruição da célula cardiaca, que fica muitas vezes reduzida á membrana, em cujo interior permanecem retidos os parasitos; ou então a membrana da fibra pode romper-se, escapando os corpusculos leishmaniformes para o tecido intersticial. Neste são observados processos inflammatorios intensos, difundidos por toda a espessura do miocardio. Em algumas de nossas necropsias a miocardite tem sido verificada nos gráus de maior intensidade e traduz-se não só por alterações da célula cardiaca, mas principalmente por pro-

cessos para o lado do tecido conjuntivo, com hiperjenese das células fixas, infiltração de células redondas, etc.: As modificações do tecido intersticial se apresentam, ás vezes, tão intensas nesta miocardite que a estrutura geral do musculo fica inteiramente modificada. Temos ainda, na maioria dos casos agudos de terminação letal, observado pericardite, mais ou menos acentuada, algumas vezes com derrame abundante na cavidade serosa. Esta pericardite, em gráu variavel, constitue tambem processo patologico quasi constante da tripanozomiase, e faz parte da poliurrominite que é umas das características anatomicas da molestia. O liquido do pericardio, ás mais das vezes amarelo citrino, apresenta-se, ás reações, como verdadeiro exsudato.

Na sintomatologia das fórmulas agudas, essas alterações do musculo cardiaco se expressam em fenomenos intensos e sempre progressivos de insuficiencia do organo. A tensão arterial é sempre muito baixa, o numero de pulsações elevado e não obedece, nos casos graves, a qualquer relação com a curva termica. Não raro, o obito se verifica em condições que fazem lembrar o colapso cardiaco: o doente, neste aspeto, parece morrer pela fraqueza do musculo, devido ás alterações anatomicas nele ocasionadas pelo parasito. E será essa, na maioria dos casos letaes, a razão immediata da morte?

Pouco provavel acreditamos essa ultima hipotese: as fórmulas agudas da molestia representam septicemias de alta virulencia, com processos patojenicos diversos, localizados em sistemas e organs distintos, muitos deles de função essencial á vida; e, deste modo, quando verificamos, simultaneas com as alterações cardiacas, aquela dejeneração profunda do fígado e processos inflammatorios intensos para o lado das meninges e do sistema nervoso central; quando as autopsias demonstram grandes alterações de diversas glandulas de secreção interna, como sejam as capsulas suprarenaes, a tireoide, etc.; quando assim é, seria difficil determinar, com segurança, a causa immediata da morte. Mais logico, nesse caso, é admitir, na maioria das vezes, a con-

correncia de varios processos patojenicos, conducentes ao aniquilamento de funções imprecindiveis á vida. E si existe, como deve existir, na razão immediata do obito um processo dominante, nem sempre este poderá ser reconhecido no conjunto de graves alterações funcionaes que constituem o quadro clinico final.

Como expressão clinica da miocardite, nas fórmias agudas, observamos o enfraquecimento progressivo e rapido do miocardio, não raro conduzindo ao colapso cardiaco; faltam aí, porém, aquelas perturbações notaveis do ritmo que caracterizam as fórmias cronicas da molestia. Nestas, como veremos, os fenomenos de aritmia cardiaca dominam muitas vezes a sintomatolojia. Entretanto, para o lado da fibra cardiaca, o processo histopatolojico, nas fórmias agudas e cronicas, é identico, sendo tambem identicas as condições parasitarias. O que varia, nos dois casos, é a reação inflamatória do tecido intersticial, que nas fórmias recentes da molestia se apresenta aguda, constituída de infiltração de celulas redondas e grande hiperjenese das celulas fixas; ao passo que, nos doentes cronicos, predomina uma esclerose difusa do miocardio, que caracteriza a miocardite cronica.

Aí a razão da ausencia de extrasistoles e de outras alterações do ritmo nos casos agudos da tripanozomiase? Ou melhor será, de acordo com dados valiosos, compreender a ausencia de aritmias nas fórmias agudas como consequencia da alteração profunda do musculo, com esgotamento de algumas das funções essenciaes da celula, daí resultando o unico sinal semiotico possivel, a taquicardia progressiva, com a queda notavel da tensão arterial? Isso bem se harmoniza com fatos repetidos de observação clinica, nos quais as alterações do ritmo, antes muitas vezes verificadas, desaparecem nas fórmias cronicas quando ocorrem incidentes de asistolia, seja esta transitoria ou terminal.

Vamos acompanhando doentes com profundas alterações do ritmo, durante anos; muitos deles apresentam fases de hipo ou de asistolia periodicas e, na ocorrencia destas, os fenomenos de aritmia desaparecem, pas-

sando a dominar a cena sinaes expressivos do enfraquecimento profundo do miocardio, em eminencia de esgotamento terminal: taquicardia, tensão arterial baixa, pulso miseravel, etc., constituem então os sinaes dominantes para o lado do aparelho circulatorio. Aliás, não é exclusivo da tripanozomiase essa variante de aspeto da síndrome cardiaca, nas crises de asistolia: em casos de aritmias atribuiveis a processos etiopatojenicos diversos a mesma alteração da síndrome se verifica. Quando, pelo crecido numero de sistoles cardiacas, não importa a razão que as determine, aumenta de modo consideravel a velocidade da corrente circulatoria, as extrasistoles, antes frequentes, se mostram raras ou desaparecem.

Ha, no caso da síndrome cardiaca na tripanozomiase, outro ponto que acentuar: as fórmias agudas são, na maioria das vezes, verificadas em crianças; ora, na infancia as aritmias em geral, e especialmente as extrasistoles ou sistoles prematuras constituem sinal bastante raro nas alterações do miocardio. Essa dependencia entre a idade do individuo e as variantes da alteração do ritmo, talvez existente em outros processos, não pode ser admitida aqui e não pode ser admitida porque, em primeiro lugar, temos observado na infancia, em crianças de 6 e 8 anos de idade, todas as alterações do ritmo, inclusive sistoles prematuras e extrasistoles e até pulso lento permanente; além disso, já referimos que nos adultos, com extrasistoles abundantes, estas desaparecem nos momentos de agravação maior da síndrome cardiaca, quando a força de reserva do orgãm vae prestes a se esgotar.

Sendo assim, julgamos que a diversidade de expressão semiotica da síndrome cardiaca, nas fórmias agudas e nas cronicas, é função exclusiva da diferença nos processos anatomicos dos dois casos. Esta conclusão, aliás, é corroborada pela frequencia, nos doentes cronicos adultos, de alterações do ritmo, com raridade do sinal nas fórmias cronicas em crianças.

As ultimas constituiriam, no ponto de vista do processo histopatolojico do miocar-

dio, fases de passagem entre as fórmulas agudas e as crônicas definitivas.

Nos adultos os processos anatomicos do musculo cardiaco, estabelecidos em esclerose intersticial mais ou menos progressiva, oferecem *substratum* propicio ás alterações do ritmo; ao passo que, nas fórmulas agudas e nas crônicas recentes, a reação inflamatória aguda ou, no 2º caso, essa reação atenuada, se espessa antes pelos sinais de enfraquecimento do orgam.

Nem significa esse raciocinio que nas fases de hipo ou de asistolia dos doentes crônicos o miocardio, onde permanecem os parasitos, apresente processos inflamatórios agudos. Os doentes crônicos da fórmula cardiaca que temos autopsiado, todos apresentam esclerose difusa do miocardio, processo inflamatório crônico que bem se distingue dos observados nos casos agudos; pelo que devemos atribuir o desaparecimento aí das extrasistoles e de outras alterações do ritmo á mesma causa do fenomeno em miocardites de outra natureza. E' ainda o esgotamento do musculo cardiaco, de cujas células tenham desaparecido, talvez, algumas das funções essenciaes, causa dessa variante na expressão semiótica da síndrome cardiaca; aqui, porém, o processo histo-patológico é de natureza crônica e a intensidade de reações muito menor do que a verificada nos casos agudos.

O sistema nervoso central, nas fórmulas agudas da tripanozomíase, é muitas vezes sede de processos patojenicos de grande intensidade. Nas meninges e na substancia nervosa central, encefálica ou medular, verificam-se então reações inflamatórias agudas, das quaes resulta uma síndrome nervosa, predominante no quadro sintomático. Os casos agudos dessa natureza apresentam gravidade excepcional, morrendo quasi sempre os doentes; pelo que, dada a constancia aí do prognostico letal, julgámos acertado distinguir, nas fórmulas agudas da molestia, dois grupos de fatos clínicos: num deles incluímos os doentes com manifestações meningo-encefálicas, o outro compreende os casos agudos nos quaes o sistema nervoso escapou á ação do parasito.

A síndrome nervosa é aqui constituída principalmente, como veremos estudando as fórmulas agudas, pelos elementos de meningite aguda cerebral ou, talvez melhor, meningo-encefalite. Os sinais de processos inflamatórios meninjeanos, ora se apresentam em sua totalidade, ora são observados parcialmente; e também os fenomenos expressivos de reação do cortex cerebral mostram-se muito variaveis nos diversos casos clínicos. Algumas necropsias têm trazido o esclarecimento patojenico da síndrome nervosa nas fórmulas agudas da tripanozomíase: Resulta esta síndrome, de um lado, das localizações parasitarias na propria substancia nervosa; quanto á reação inflamatória das meninges, onde não temos conseguido verificar o protozoario, devemos considerá-la determinada pela ação de toxinas.

E' de importancia acentuar que os processos inflamatórios das meninges e da substancia nervosa são independentes.

A encefalite não se constitue aqui, como de regra nas flegmasias meningo-encefálicas, por continuidade do processo meninjeano ao encefalo. Meninges e substancia nervosa reagem á parte, de modo independente, provavelmente á irritações de natureza diversas. E de fato, na substancia nervosa a flegmasia resulta de localizações bem determinadas do parasito; nas meninges, porém, as pesquisas até agora realizadas têm sido negativas quanto á verificação de focos parasitarios. Em algumas fórmulas agudas, nas quaes a síndrome nervosa mostra-se bem acentuada, os parasitos têm sido observados em abundancia na substancia nervosa, havendo, naqueles casos, facilidade relativa em verificar focos do protozoario; nas fórmulas agudas, porém, em que a síndrome nervosa é apenas apreciavel, os focos parasitarios no sistema nervoso central mostram-se raros, exigindo, ás vezes, demorada pesquisa sua verificação. E, finalmente, possuímos autopsias de casos agudos, em que não nos foi dado encontrar o parasito na substancia nervosa; nestes casos, aliás, não havíamos surpreendido, em vida, perturbações de grande monta para o lado do sistema nervoso. Assim, de acordo com

as observações até agora realizadas, parece razoável admitir que a substancia nervosa não constitue, de modo constante, ou pelo menos, com a constancia do miocardio, séde de multiplicação do tripanozomo; ou então o ataque ao sistema nervoso poderá ser de tal modo atenuado, a quantidade de parasitos, aí localizados, de tal modo pequena, que não figure na expressão clinica síndrome nervosa apreciável e que não seja possível verificar a existencia do germe patojenico. De regra, como dissemos, terminam pela morte os casos agudos em que o sistema nervoso é fortemente atinjido; nas fórmulas agudas, porém, em que a síndrome nervosa se mostra atenuada, verifica-se a passagem do doente ao estado crônico, modificando-se a síndrome nervosa e dela resultando alterações mais ou menos definitivas, que serão estudadas oportunamente.

Devemos concluir, em ultima análise, pela existencia de casos agudos da tripanozomíase com absoluta integridade do sistema nervoso central, integridade funcional e anatomica? E da ausencia de síndrome nervosa podemos afirmar não haver localizações do protozoario no respectivo sistema organico? Na maioria de nossas observações da fórmula aguda, nenhuma anomalia de função, pelo menos apreciável ás pesquisas da semiotica, verifica-se para o lado do sistema nervoso; pelo que, podemos estabelecer a inconstancia da síndrome nervosa nas fórmulas agudas da molestia, apenas admitida e verificada sua grande frequencia. Os casos dessa natureza, com ausencia de perturbações nervosas, são justamente os de infeções mais benignas e que sempre evoluem para o estado crônico. Deles possuímos exemplos em grande numero, que todos contrastam, no ponto de vista da gravidade, com as fórmulas agudas apresentando fenomenos meningoencefalicos.

Agora, si isso indica não ser o sistema nervoso central séde de multiplicação do protozoario, não o podemos afirmar. De fato não será ilojico admitir que raros focos parasitarios, esparsos na substancia nervosa, em regiões de baixa hierarquia funcional,

passem silenciosos, não ocasionando sinal clinico de valia. Além de que, a reação inflamatória provocada por aqueles focos poderá ser, desde o inicio, de natureza crônica, de marcha lenta, só vindo a determinar alterações funcionais posteriormente, em fases tardias da molestia.

Em todas as regiões do sistema nervoso central, na substancia cinzenta quanto na substancia branca, temos verificado focos parasitarios e processos inflamatórios agudos deles consequentes. Nenhuma dependencia entre as localizações do protozoario e o sistema vascular; e deste fato, como veremos, resultam caracteres diferenciaes muito valiosos para a diagnose entre as alterações nervosas da tripanozomíase e as de outros fatores etiolojicos.

A célula da nevroglia, segundo multiplas verificações, constitue a séde inicial do protozoario; nela, provavelmente ainda flajelado, penetra o parasito e multiplica-se, sob a fórmula de corpusculos arredondados, no interior do plasma (Est. nº 4, figs. 3 e 4). Deste modo, pela multiplicação do parasito, a célula é destruída, ficando livres os corpusculos leishmaniformes. Estes, por divisões binarias sucessivas, continuam a crescer em numero, constituindo aglomerações de muitas unidades (Est. nº 4, fig. 2), isoladas na substancia nervosa. A infiltração leucocitaria inicia-se, muitas vezes, quando os parasitos ainda se encontram no plasma da célula de nevroglia, e, neste caso, a célula parasitada é observada entre os elementos redondos que constituem o foco de infiltração; não raro, porém, só depois de libertados os parasitos, de destruída a célula de nevroglia, verifica-se a infiltração de leucocitos.

Nos focos leucocitarios assim constituídos, quando recentes, encontram-se ainda parasitos; estes, porém, vão desaparecer, restando em seu lugar os elementos anatomicos da infiltração. É curioso referir que, até agora, mesmo em casos agudos, cujo sistema nervoso mostrava-se abundantemente parasitado, não temos conseguido observar o protozoario no interior das células nervosas. A célula da nevroglia é sempre o elemento

anatomico preferido pelo flajelado. E explicará esse fato a situação de tal célula no tecido conjuntivo intersticial, mais proxima, por isso, dos vasos sanguineos? Escapando da corrente circulatoria, os tripanosomas, pela tendencia biologica neles dominante, abrigam-se ao primeiro elemento anatomico, a célula de nevroglia, que lhes oferece condições propicias de vida.

Na medula, tanto quanto em todas as rejiões do encefalo, temos verificado localizações do protozoario, na substancia branca periferica e na cinzenta central. O processo histo-patolojico inicial é aqui o mesmo; a célula de nevroglia constitue o elemento parasitado em primeiro lugar, organizando-se os fòcos de infiltração leucocitaria de modo identico ao observado no encefalo. Apesar disso, das localizações parasitarias na medula, não temos conseguido caracterizar uma síndrome medular distinta, na expressão clinica das formas agudas; e, aliás, é razoavel que assim seja, porquanto a mais elevada hierarquia funcional do encefalo determina predominancia, no quadro clinico, dos sintomas que expressam as profundas alterações inflamatórias nele verificadas.

As meninges, encefalicas e medulares, em que não temos conseguido verificar localizações do protozoario, nem por isso escapam á ação de processos patojenicos. Em diversas autopsias temos observado reação inflamatória intensa na aracnoide e na pia-mater, e uma leptomeninje serosa, ás vezes muito acentuada, constitue fato constante nas fórmulas agudas com manifestações nervosas.

O sistema muscular estriado é séde de localizações prediletas do tripanosoma. Em animaes de laboratorio GASPARI VIANNA evidenciou este fato, e estabeleceu ser a fibra muscular um dos elementos anatomicos preferidos pelo flajelado, quando na condição de histo-parasito. No homem, os musculos estriados constituem sistema organico dos mais parasitados; neles, em todas as autopsias, não importa a fórmula clinica da molestia, temos verificado o protozoario, sempre em relativa abundancia. Ai, nas grandes massas que representam os musculos da vida de re-

lação, o protozoario encontra abrigo dos mais propicios, podendo permanecer durante longos anos, sempre localizado no interior da fibra estriada.

Temos praticado autopsias de doentes, cuja infeção inicial datava seguramente de 20 ou mais anos anteriores, encontrando musculos estriados, de diversas rejiões, com grande numero de protozoarios leishmaniformes. E podemos mesmo estabelecer como constante esta séde de localização do flajelado; como constante e como daquelas em que mais abundam os parasitos, ai muitas vezes verificados, mesmo quando negativas as pesquisas em outros sistemas, inclusive o miocardio. E, entretanto, dessa localização do protozoario nada resulta de importancia como anomalia funcional: nenhum sinal morbido é verificado para o lado dos musculos, nem mesmo qualquer grau de atrofia que poderia resultar da destruição de fibras parasitadas. A razão desse fato estará, talvez na immensa quantidade de elementos anatomicos identicos, de modo que a função do orgão não á atinjida pelo desaparecimento daquelas fibras em que se localizou o parasito; ou ainda, da propria natureza desse sistema organico resulta fraqueza de reações morbidas, passando estas mais ou menos silenciosas, inapreciaveis no conjunto de outros sinais de maior relevancia. Seja como for, uma síndrome muscular não se evidencia na tripanosomiase, apesar de serem os musculos estriados constantemente parasitados.

Entre os sinais clinicos das fórmulas agudas figuram, com alguma frequencia, reações inflamatórias para o lado dos olhos. As conjuntivites podem ser observadas; mais caracteristica, porém, reproduzindo sinal verificado nas infeções experimentais, é a queratite, uni ou bilateral. Desta, pela ocorrência de panoftalmias secundarias, pode resultar a perda do globo ocular, conforme tivemos oportunidade de observar. Muito frequente na sintomatolojia dos casos agudos é tambem a fotofobia, não raro persistente e trazendo grande sofrimento ao doente. Qual o fundamento destas alterações oculares? Não possuímos, até agora, estudos minuciosos que

esclareçam os fatos aqui referidos; e nem mesmo as localizações do parasito no globo ocular, muito prováveis, foram verificadas. Desse assunto daremos, mais oportunamente, as noções que forem adquiridas.

Outra localização bem verificada do protozoario é a que tem lugar nos órgãos genitais, do homem e da mulher. Nos testiculos temos encontrado focos parasitarios em abundancia variavel, tanto nas formas agudas quanto nas cronicas da molestia. Do mesmo modo nos ovarios, em casos agudos, já tivemos oportunidade de verificar a existencia de corpusculos leishmaniformes. Aliás tambem nos animais de laboratorio essas localizações nos órgãos genitais são constantes, não sendo raros os casos em que é notavel a quantidade de parasitos nos testiculos de cobaias, coelhos, etc..

No homem, consecuencia do ataque do testiculo pelo parasito, é observada, orquite na formas agudas. Essa orquite constitue fato morbido ás vezes de grandes duração, persistindo depois de atenuados os outros elementos agudos da molestia.

Expressando reações inflammatorias dos ovarios, nas formas agudas, nada possuímos em nossas observações clinicas; convem, porém, acentuar que no sexo feminino, só em crianças de baixa idade, antes da puberdade, temos verificado infeções agudas. Pelo que, não poderiam ser de grande monta, ou pelo menos, não se poderiam exhibir com evidencia, as alterações funcionais dos órgãos genitais.

Como fato de observação rara podemos aqui registrar processos cutaneos nas infeções agudas. Em um de nossos doentes tratava-se de maculas escuras, de aspeto bastante orijinal, intercaladas de pequenas vesiculas eritematosas, cheias de serosidade. Em outro fato havia na pele placas gangrenosas, que se destacaram deixando á descoberto os tecidos sub-adjacentes. O doente desta observação ultima faleceu, não tendo sido possivel praticar a autopsia.

Destas determinações cutaneas do parasito, respeito á patojenia, nada podemos adiantar: só constatámos os fatos, sem que

pudéssemos chegar a resultados em pesquisas executadas com o fim de os esclarecer.

Referimos, como ai ficam, em traços gerais, os processos patojenicos nas fôrmas agudas da tripanosomiase; vamos proceder de modo identico na analize das fôrmas cronicas.

Atenuados ou modificados os elementos morbidos que caracterizam as infeções agudas pelo tripanosoma, desaparecida a reação termica e não mais verificaveis flajelados no sangue circulante, nem por isso terá cessado a ação dos processos patojenicos. A cura espontanea, limitando-se a evolução morbida, dos casos que escapam á morte, ao periodo agudo, não se verifica; pelo que todos os infetados sobreviventes pasam á condição de doentes cronicos. Além disso, a tripanosomiase segundo observações bem demonstrativas, que possuímos, pode apresentar-se, desde o inicio, com o aspeto de infeção cronica, sem os grandes sintomas tumultuosos das fases agudas. Isso acontece, ás mais das vezes, nos adultos, recémchegados em zonas contaminadas. Neles a primeira fase da molestia poderá ser revelada apenas por elevações termicas transitorias, por estado subfebril que muitas vezes escapa á apreciação clinica; ou mesmo nenhum elemento agudo é observado, vindo, aos poucos, aparecendo os sinais que denunciam as infeções cronicas.

Na expressão clinica da tripanosomiase cronica melhor se evidenciam e se definem as grandes syndromes, que traduzem lesões anatomicas e localizações parasitarias nos diversos sistemas organicos. daquelas syndromes algumas predominam de tal modo na sintomatolojia geral da molestia que lhe dão fisionomia especial e bem fundamentam a distincão de fôrmas clinicas diversas. Foi esse o criterio que nos aproveitou, quando, nas primeiras publicações, sistematizamos a doença cronica nas seguintes fôrmas: pseudo-mixedematosa, cardiaca, nervosa, supra-renal, formas cronicas com incidentes agudos e manifestações paratripanosomicas. Devemos hoje, pelos ensinamentos duma observação mais demorada e

pela análise minuciosa de grande número de casos, interpretar de modo diverso as variantes da molestia, ou, pelo menos, sistematizá-la com outros fundamentos. É deste modo que conservaremos as formas cardíaca, nervosa e suprarenal, definidas pela existência de síndromes clínicas bem salientes.

As formas pseudo-mixedematosa e mixedematosa devem desaparecer. Na primeira ficavam incluídos aqueles doentes com sinais leves de hipotireoidismo e a segunda compreendia os enfermos em que a insuficiência glandular era mais acentuada. Representam os casos do primeiro grupo infecções relativamente recentes, nos quais os grandes processos patojenicos apenas se iniciaram, não tendo ainda ocasionado as alterações anatómicas profundas, determinantes de síndromes clínicas definitivas; de modo que, no ponto de vista evolutivo, podemos considerar os casos desta natureza como formas de passagem, indeterminadas portanto em sua fisionomia clínica. Apenas atenuados, nas formas agudas, os elementos que as caracterizam, passam os doentes para uma condição crônica em que faltam ainda as grandes síndromes dos casos antigos. Só predominam aí sinais leves de insuficiência tireoide. No ponto de vista de alterações funcionais, essa condição, porém, que representa a continuidade de elementos morbidos acentuados na fase aguda, vai aos poucos experimentando modificações sensíveis, de modo a quasi desaparecer, no fim de algum tempo. Por outro lado, algumas das síndromes notáveis na molestia, como a cardíaca e a nervosa, já esboçadas neste período das formas crônicas, vão melhor se acentuando e acabam por dominar a feição clínica do doente. Assim, porque representam os pseudo-mixedematosos formas clínicas de passagem, devidas a processos patojenicos ainda em evolução e, sobretudo, sendo aí transitória essa hipofunção glandular que nos servia para caracterizar o aspecto clínico, pensamos acertado abandonar a denominação anterior. Melhor definindo os casos dessa natureza deles faremos a *forma crônica indeterminada*, para

indicar a ausência de síndrome clínica predominante.

Defeituosa julgamos também a denominação de *mixedematosa* para uma forma clínica da molestia. Não têm, é certo, o valor decisivo das anteriores as objeções que devemos agora apresentar contra a existência dessa forma crônica: não têm o mesmo valor porque o mixedema, às vezes bem acentuado em alguns raros doentes, constitui condição permanente, quando não seja modificado pela opoterapia específica. Apesar disso, a denominação é má, em primeiro lugar porque só define um elemento variável; e depois, a expressão mixedema tem em patologia um valor bem determinado, traduzindo, às mais das vezes, uma condição morbida total, em que a patojenia exclusiva se resume na atireoidia ou no hipotireoidismo. Ora, na tripanosomiose a insuficiência tireoideana é somente um dos elementos da molestia e não constitui, por si só, a entidade nosológica. Agora, se ao em vez de mixedematosa denominarmos *forma hipotireoideana* o grupo de fatos clínicos com insuficiência acentuada da tireoide, teremos definido um elemento durável e evitaremos o inconveniente de interpretações arbitrárias. Claro está que nos colocamos, admitindo essa forma clínica, no ponto de vista de nossa opinião pessoal relativa à afeição da tireoide na tripanosomiose. Seria inexistente esta fisionomia da doença para aqueles que, na insuficiência daquela glandula, possam ver elemento apenas simultâneo.

Não julgamos persistente, como grupo clínico distinto, a forma crônica com exacerbações agudas. Temos, no continuar de nossos trabalhos, verificado a incidência de fenômenos agudos, especialmente de reações térmicas, em todas as formas crônicas. Sendo assim, parece mais acertado interpretar os casos desse grupo sob o critério fundamental das grandes síndromes, apenas referindo a ocorrência transitória de manifestações agudas. Estas, aliás, devem traduzir aqui, como em outras doenças crônicas, crises passageiras, em que o parasito, invadindo a corrente circulatória, leva o doente ao estado

septicêmico, sempre atenuado, comparavel ao da fase inicial da infecção.

Dos casos de infantilismo, de bocio antigo, de cretinismo e de outras condições morbidas mais ou menos indeterminadas, havíamos constituído um grupo clinico sob a denominação de fenomenos *meta-tripanosomicos*. Hoje preferimos excluir da sistematica qualquer assunto passivel de objeção; e tudo quanto oferece campo a diverjencias de doutrinas ficará á parte, discutido como problemas anexos á historia clinica da molestia. Sob este aspeto passamos agora a considerar o bocio, o infantilismo, o cretinismo e outras condições morbidas consequentes de processos distrofosicos determinados pelo tripanosoma.

Nas fórmias cronicas da doença, atenuadas ou modificadas em seu mecanismo essencial, vamos encontrar os mesmos processos patojenicos das fórmias agudas; pelo que, na sintomatolojia não poderemos verificar alterações funcionais inteiramente novas, senão modalidades daquelas que caraterizaram a primeira fase da infecção. As grandes sindromes das fórmias agudas aqui se continuam, agora fixadas em elementos definitivos, que caraterizam fisionomias clinicas bem definidas.

Vamos referir os processos patojenicos mais importantes na doença cronica: os sistemas organicos aqui afetados, ou seja pelas localizações do protozoario ou pela ação de toxinas, são os mesmos atinjidos nas fórmias agudas.

As alterações do miocardio constituem, tambem nas fórmias cronicas, processo histopatojenico dos mais predominantes. Nas necropsias de casos cronicos os parasitos são observados com muita frequencia no musculo cardiaco; ai, porém, o numero deles nem sempre é grande, o que ás vezes dificulta a verificação, autorizando considerar de pouco valor os resultados negativos. Acreditamos mesmo que as localizações no miocardio sejam constantes nos doentes cronicos, não importa a fisionomia clinica do caso, e pensamos deste modo em vista da predileção notavel do protozoario pelo musculo

cardiaco, no homem e nos animais. E o numero diminuto de parasitos constitue a razão unica de não ser ele, algumas vezes, verificado em cortes histolojicos. Nos doentes cronicos em que os sinais cardiacos predominam, neles, ás mais das vezes, o protozoario é observado em quantidade maior no miocardio e são ai tambem mais intensas as reações inflamatórias do orgão. Estas, aliás, são verificaveis ainda nas autopsias das fórmias cronicas em que a síndrome cardiaca se mostrava, em vida, das mais salientes.

Os parasitos ficam localizados, nas fibras cardiacas, em grandes aglomerações encerradas no interior do elemento anatomico e limitadas pela sua membrana; quando esta se rompe, o que frequentemente acontece, os protozoarios caem no tecido intersticial. Apreciaveis são alterações da celula cardiaca, ás vezes destruida em totalidade, dela restando apenas a membrana externa e não raro o nucleo ou nucleos, estes comprimidos pelos parasitos contra a face interna da capsula celular; mais notaveis, porém, se apresentam aqui os processos reacionaes no tecido intersticial, onde uma esclerose difusa é sempre verificavel, com hiperplasia ás vezes consideravel dos elementos conjuntivos.

Os processos histo-patolojicos são constantes e sempre mais intensos para o lado do miocardio; não raras, entretanto, são as reações do pericardio, onde temos verificado placas inflamatórias localizadas e, de outras vezes, uma pericardite difusa. Tambem frequente é a presença de liquido, com as reações de exsudato, em quantidade ás vezes grande, na cavidade da serosa. Este liquido, em nossas autopsias, tem apresentado a coloração amarelo-citrina, nunca hemorrajico ou purulento.

O volume total do coração mostra-se sempre aumentado, ás vezes de modo consideravel, especialmente nos casos clinicos de síndrome cardiaca acentuada. Em casos de asistolia mais ou menos rapida temos verificado, algumas vezes, dilatação consideravel do ventriculo direito. Como fatos isolados devemos referir a verificação, na autopsia dum caso de morte subita, da ruptura do

ventriculo direito, cuja parede apresentava uma pequena fenda de 2 ou 3 centímetros de comprimento; e, em autopsias da fôrma cardiaca, algumas nas quaes a parede do ventriculo direito apresentava-se, em 2 ou 3 rejiões, adelgada de tal modo que era possivel comparar a espessura do musculo a' á duma folha de papel. Estas ultimas verificações, realizadas antes que houvesse sido observada a rutura do ventriculo, deixavam, desde logo, admitir a possibilidade do ultimo fenomeno. Pela ação do parasito dá-se verdadeira clivagem do musculo, e, sendo assim, as ruturas do orgão talvez constituam incidente frequente na doença, o que não nos autoriza afirmar a ausencia de observações em maior numero.

Relacionadas com as profundas alterações do miocardio, nelas encontrando fundamento anatomico imediato, as anomalias do coração constituem uma das carateristicas mais notaveis das fôrmas cronicas da tripanosomiase. A síndrome respectiva é a' de grande complexidade e dela faremos analize minuciosa, quando estudarmos a fôrma cardiaca; devemos, porém, desde agora, salientar o exclusivismo de sinaes semioticos expressando alteração do musculo, nada existindo que faça suspeitar, na grande maioria dos casos clinicos, lesões para o lado do endocardio ou das valvulas do coração. São cardiopatias essencialmente musculares as da molestia; nelas as funções atinidas tem para substratum a célula do miocardio, alterada pela localização do protozoario ou desviada de seu mecanismo fisiologico pelas reações do tecido intersticial, que lhes serve de sustentaculo. Esse é um dos aspetos de maior interesse no ponto de vista da cardiopatologia: da perturbação funcional eucontrámos a causa immediata em processos anatomicos salientes, podendo assim concluir para o caso concreto e para outros similares, cuja etio-patologia constitua ainda objeto de duvida. E deste modo a fisiopatologia do coração poderá encontrar, na farta messe de noções fornecidas pela semiotia cardiaca na tripanosomiase, o esclarecimento de problemas ainda discutidos, principalmente daqueles relativos a anomalias do ritmo.

Frequentes as alterações do miocardio, constituem elas o fator preponderante da elevada letalidade que observamos na tripanosomiase. A morte é determinada, ás mais das vezes, pela falencia do miocardio, traduzindo-se o esgotamento do orgão ora em aistolia progressiva mais ou menos demorada, ora em crises rapidas de asistolia aguda, mortais em curto prazo: de qualquer modo, porém, ou seja asistolia cronica ou aguda, a condição terminal, a causa unica, ou, pelo menos, a causa inicial da síndrome circulatoria, é encontrada no proprio musculo cardiaco, nas lesões a' ocasionadas pelo protozoario.

De grande frequencia é tambem a morte subita nas fôrmas cardiacas da molestia. Este fato constitue mesmo uma das notas mais curiosas na historia clinica dessa tripanosomiase, em cuja letalidade a cifra de mortes subitas é realmente de surpreender. Raras familias, nas zonas infestadas, deixam de referir a perda de algum ou de alguns de seus membros por esse modo. Morrem eles ás vezes ainda moços, em plena atividade, quando em estado de satisfatoria saúde aparente. Ouvimos, de pessôas dignas de fé, manifestada a surpresa pela occurencia frequente dessas mortes subitas, verificadas em individuos de media idade, em pleno trabalho; e em nossos serviços de hospital, possuimos observações de alguns enfermos que faleceram de modo quasi instantaneo. Estes, aliás, apresentavam síndrome cardiaca acentuada.

Qual a razão immediata da morte subita? Dilatação aguda do ventriculo direito, pelo esgotamento da tonicidade da fibra cardiaca, ou parada em dlastole do orgão pela perda daquela função? Sincope de natureza reflexa, ligada ás condições do miocardio, ou rutura do musculo, conforme observação que possuimos? Esta ultima causa, uma unica vez verificada em nossos estudos, deve constituir processo de exceção; e nem acreditámos na hipotese de sincopes reflexas, cuja patojenia exata teria que permanecer discutivel. Mais provavel e mais de acordo com as condições anatomicas do musculo nos parece o esgotamento da tonicidade, determinando a parada subita do orgão. Com maiores minucias, em

tempo oportuno, discutiremos esse fenomeno patojenico; aqui devemos acentuar as relações bem definidas entre a intensidade de lesões histo-patolojicas do musculo cardiaco e a gravidade da síndrome clinica respectiva.

Vimos, nas fórmulas agudas, expressar-se a ação do tripanosoma sobre o sistema nervoso pela ocorrência de reações inflamatórias intensas das meninges e da substância nervosa. Os casos clinicos em que tais reações se verificam constituem um grupo á parte, em vista da gravidade extrema do prognostico; e foi por isso que fizemos, nos primeiros estudos, uma modalidade clinica meningo-encefalica, para os casos em que predominam sinais reveladores de fenomenos inflamatórios das meninges e do encefalo.

Verificámos na substancia nervosa, em diversas autopsias, as localizações do protozoario; destas, indiscutivelmente, e de acordo com verificações histo-patolojicas exuberantes, constituem resultante os processos inflamatórios, cuja expressão em síndrome clinica tem sido muitas vezes observada. Em fórmulas crônicas da tripanosomiase, o sistema nervoso é também a séde, com muita frequência, de processos histo-patolojicos que se evidenciam em profundas alterações funcionaes. Destas, em todos os aspectos de sua complexidade extrema, faremos oportunamente estudo minucioso. Veremos então atingidas as funções da motilidade, da inteliçencia, da linguaagem, etc., constituindo-se, deste modo, fisionomias diversas da fórmula clinica, em que predomina uma síndrome nervosa.

Que representam, no ponto de vista evolutivo, os processos patojenicos do sistema nervoso central, nas fórmulas clinicas da doença? Sempre residuos histo-patolojicos daquelas reações inflamatórias intensas verificadas na fase aguda? Ou resultam de localizações posteriores do parasito, com processos reaccionarios crônicos desde inicio, sem aqueles sinais tumultuosos que expressam inflamações das meninges e da substancia nervosa? De principio chegamos a interpretar as fórmulas nervosas de acordo com a primeira hipótese; estudos mais demorados, porém, vieram demonstrar que os casos cabíveis

nesse julgamento devem constituir minoria. De fato, o prognostico das fórmulas agudas, com manifestações meningo-encefalicas, é de extrema gravidade, sendo muito limitado o numero de doentes dessa condição, que conseguem escapar á morte. Quando assim é, vemos, por outro lado, serem de grande frequência os casos crônicos apresentando afecção do sistema nervoso, fato em desacordo com o anterior e que permaneceria obscuro si admitissemos fossem os processos inflamatórios crônicos do sistema nervoso sempre continuidade de fenomenos similares nas fórmulas agudas.

Além de que, possuímos observações decisivas que demonstram o aparecimento tardio, em época muito posterior á fase aguda da infeção, de alterações para o lado do sistema nervoso. Doentes estudámos dessa natureza, ás mais das vezes crianças, cujas alterações da motilidade vieram surjindo de modo lento, agravando-se progressivamente, até se estabelecerem em diplegias definitivas.

Em alguns desses doentes, a fase aguda, da molestia havia ocorrido anos antes, quando a criança contava apenas mezes de existencia extra-uterina; de outros o inicio da infeção fôra mais proximo, datando de um ou dois anos, e, não raro, de mezes. Em qualquer dos casos os enfermos atravessaram um periodo mais ou menos longo, com sinais diversos da molestia, sem manifestações que traduzissem processos histo-patolojicos do sistema nervoso; e nem houve, no periodo agudo, os sinais reveladores de processos inflamatórios meningo-encefalicos. Isso indica, á evidencia, que o tripanosoma pôde localizar-se nos centros nervosos em época tardia quando ausentes todos os sinais do periodo agudo; e, neste caso, o parasito, ajindo como causa irritativa permanente, determina a formação de escleroses cerebrais crônicas, clinicamente traduzidas em alterações da motilidade, da inteliçencia, etc..

Fica, deste modo, bem estabelecido que os processos inflamatórios do sistema nervoso ou representam a continuação daqueles verificados na fase aguda, o que deverá ser de ocorrência menos frequente, ou resultam

de localização posterior do protozoário, durante a fase crônica da moléstia, quando talvez as condições de imunidade relativa constituem obstáculo às reações agudas do período inicial. E, aliás, nem é exclusiva da tripanosomiase essa condição patojênica da síndrome nervosa: verificamos-a também na sífilis, moléstia cuja patojenia apresenta muitos aspectos similares aos da que estudamos. Na infecção luetica as grandes síndromes nervosas, expressivas igualmente de localizações do *Treponema pallidum* na substância nervosa, às mais das vezes são fenômenos tardios, iniciados em época remota da infecção primitiva. Como dos melhores exemplos desse fato temos a paralisia geral, consequência da sífilis, cuja etiopatojenia ficou bem determinada após os trabalhos exatos de NOGUCHI. Nesta síndrome tardia do luetismo vamos encontrar o treponema localizado na substância nervosa, em época remota, quando no correr de anos consecutivos nenhum sinal indicava alterações para o lado dos centros nervosos.

Só muito tarde o treponema vai afetar o tecido nervoso; e aí, a modo do que faz o tripanosoma, provoca aquelas reações histo-patológicas de marcha crônica, que constituem as características anatómicas da síndrome. E si nos casos de paralisia geral a verificação do treponema tem vindo muitas vezes evidenciar a razão etiológica do processo, o mesmo acontece em relação à tripanosomiase, sendo aqui de menor dificuldade a pesquisa do protozoário, dadas suas dimensões e fácil colorabilidade de contraste. Temos realmente, em diversas autopsias, conseguido fundamentar síndromes nervosas de casos crônicos, e temos verificado focos parasitários e processos inflamatórios dos centros nervosos; e, deste modo, definitivamente eliminamos qualquer objeção sobre a raconhecida etiologia das alterações funcionais do sistema nervoso na tripanosomiase.

É certo que nas formas nervosas antigas, cujo obito tenha ocorrido em virtude da evolução de processos patojênicos de outros órgãos, nem sempre os parasitos abundam nos centros nervosos, o que torna, não raro,

sua verificação impossível; os processos histo-patológicos, porém, são constantes e, si não conseguimos observar o tripanosoma no tecido nervoso, vamos encontrá-lo no sistema muscular, com maior frequência no miocárdio, ou em outros sistemas. De qualquer modo, embora ausente do sistema nervoso num dado momento da moléstia, e presente em outras regiões orgânicas, o tripanosoma é o fator etiológico incontestável das alterações nervosas observadas.

Insistindo em melhor fundamentar a existência de alterações nervosas crônicas, exclusivamente ocasionadas pelo ataque do protozoário ao sistema nervoso central, atendemos à objeção de alguns pesquisadores que apreciam de modo diverso esse aspecto clínico da tripanosomiase. Assim é que, em recentes trabalhos sobre a etiologia do bocio endêmico, cretinismo, etc., MAC CARRISON refere a existência de alterações da motilidade em cretinos e crêa, por isso, uma modalidade nervosa para essa síndrome de hipo-tireoidismo. Não duvidamos, nem o poderíamos fazer, do rigor de observação daquele pesquisador; e nem podemos contestar a interpretação de MAC CARRISON aos fenômenos nervosos por ele verificados nos casos de cretinismo, que fazem assunto de suas pesquisas. Agora, o que não podemos compreender é a identificação daquele cretinismo nervoso aos casos de diplegia, idiotia, etc., dos quais fazemos a forma nervosa da tripanosomiase.

Como argumento inicial, e por si mesmo decisivo, devemos salientar que muitas de nossas observações, tanto de diplegias quanto de outras afeções orgânicas do sistema nervoso, não foram realizadas em indivíduos com sintomas, nem mesmo atenuados, de cretinismo. São doentes que, apresentando muitas vezes hipertrofia da glandula tireoide, não raro conservando a glandula com aspecto anatomico exterior normal, nada revelam que autorize neles admitir deficiência funcional profunda daquele órgão; e muito menos, a casos tais, poderia caber a classificação de cretinismo. Algumas vezes aparentemente lesada, a glandula tireoide não se mostra

deficiente a ponto de constituir a síndrome de hipo-tireoidismo que seria o cretinismo; e, em muitos diplejicos, nem mesmo leves sinais de hipofunção daquela glandula podem ser reconhecidos. O que observamos nos casos clinicos é a existencia de alterações motoras ligadas a processos histo-patolojicos dos centros nervosos. Estes processos são determinados pelo mesmo fator etiolojico do cretinismo? Mas aqui não existe cretinismo em primeiro lugar; e depois, si nestes doentes temos verificado a infeção por um parasito que se localiza nos centros nervosos, ai ocasionando processos inflamatórios muitas vezes observados, porque ir procurar além, na indecisão de hipoteses patojenicis, interpretação da sintomatolojia? Não podemos compreender, nesse caso, nem mesmo incerteza de opiniões. Sobre a idiotia poderemos apresentar argumentos similares. Os casos de profunda idiotia que temos estudado, representam, em sua grande maioria, consequencia de localizações do parasito nos centros nervosos e de alterações anatomicas por ele ai ocasionadas. Não encontrámos nestes doentes, ás mais das vezes, sinais de cretinismo e nem a função glandular se mostra em apreciavel deficiencia. Essa idiotia é puramente organica, bem distinta daquela que, acompanhando sinais profundos de hipo-tireoidismo, ou melhor, de atireoidia, mereceu de BOURNEVILLE a denominação de *idiotia mixedematosa*.

Ha, em nossas observações, simultaneas com as alterações da intelijencia que caracterizam a idiotia, outras para o lado da motilidade, da sensibilidade, etc. Nossos idiotas são, ás mais das vezes, tambem diplejicos; e essa coexistencia de fenomenos motores, sensitivos, mentaes; etc., constitue outro argumento em favor da natureza organica, devido a processos histo-patolojicos no sistema nervoso, da idiotia. Sem duvida em enfermos da tripanosomiase podemos encontrar gráus diversos de deficiencia mental ligada á hipofunção da tireoide; nestes, porém, outros sinais existem denunciando o hipo-tireoidismo e as alterações da intelijencia nunca atinjam a intensidade que apresenta, nesta moles-

tia, ás mais das vezes, a idiotia organica. Além de que, nos simples debeis mentaes, ou retardados da intelijencia por hipo-tireoidismo, a ausencia de anomalias motoras constitue, em nossa observação, elemento precioso de diagnose diferencial, tornando bem reconhecivel a natureza da deficiencia mental.

O eminente professor KRAUSS, em recente publicação, emite opinião duvidosa sobre a existencia duma fórma nervosa da tripanosomiase do barbeiro. Os fundamentos da indecisão daquele ilustrado pesquisador coincidem, em seus traços geraes, com aqueles apresentados nos trabalhos de MAC-CARRISSON: existencia de alterações nervosas no cretinismo, onde não só a intelijencia, tambem a motilidade, a sensibilidade, e outras funções ligadas ao mecanismo nervoso podem ser comprometidas. E' essa a verificação aproximada dos estudos de SHOLZ sobre o cretinismo e não podemos contestal-a. Examinemos agora nosso caso: localizando-se nas meninges e nos centros nervosos o tripanosoma ai provoca, nas fórmas agudas da molestia, reações inflamatórias que se expressam clinicamente em sinais de meningite ou de meningo-encefalite aguda. As necropsias de taes doentes têm demonstrado, amplamente, os fócios parasitarios na substancia nervosa e os processos histo-patolojicos por eles ai ocasionados.

Nas fórmas cronicas identicas verificações têm sido realizadas: nos centros nervosos, de casos clinicos em que predominavam syndromes nervosas, as necropsias mostram focos de parasitos e processos anatomicos deles resultantes, em completa harmonia com os sintomas revelados pela semiotica. Poderemos, mesmo assim, julgar pouco fundamentadas as relações de causa e efeito referidas como existentes entre o tripanosoma e as alterações nervosas que catarerizam a fórma clinica respectiva? Apesar de nossas verificações respeito ao parasito dos centros nervosos e aos processos inflamatórios por ele determinados, restará possivel a duvida sobre a etio-patojenia das grandes syndromes nervosas que assinalamos na molestia? Si assim fôr, não sabemos onde a evidencia e nem atinamos

com o criterio exato para interpretação dos fatos em patologia.

Cumpra ainda acentuar que nem ao menos constituem os pontos discutidos anomalias patojenicas, inaceitaveis pela ausencia de fenomenos similares. Não; na sífilis vamos encontrar aspetos perfeitamente comparaveis, em grandes síndromes nervosas resultantes da ação do treponema nos centros nervosos. Outras molestias infetuosas, de evolução aguda, podem tambem provocar reações inflamatórias para o lado do sistema nervoso central, daí resultando residuos anatomicos que se expressam em alterações da motilidade, da sensibilidade, da inteliçencia, etc.. Podemos mesmo avaliar como maioria aqueles processos inflamatórios do sistema nervoso, agudos ou cronicos, atribuiveis á ação patojenica dum micro-organismo, bacteria ou protozoário. E porque duvidar dessa propriedade patojenica, tantas vezes verificada, do *Trypanosoma Cruzi*? Porque duvidar, quando justamente este protozoário apresenta a característica biologica essencial de completar seu ciclo evolutivo na intimidade dos tecidos, onde provoca reações intensas?

É de toda conveniencia delimitar os fatos e bem determinar o conceito clinico e patojenico que possuímos sobre ás fórmulas nervosas da tripanosomiase. Descrevendo na molestia alterações nervosas, de nenhum modo incidimos no erro, de considerar como tais, simples feições clinicas do cretinismo; nem poderia acontecer assim, quando verificamos ausentes, de muitas observações, os sinais daquela síndrome de hipotireoidismo. Reconhecemos como fórmulas nervosas aqueles casos com perturbações evidentes da motilidade, da inteliçencia, da linguaagem, etc., expressivas dos processos patojenicos nos centros nervosos. E destes a etiopatogenia vem esclarecida em diversas necropsias que justificam amplamente nossas conclusões.

Na sintomatologia geral da tripanosomiase figuram sinais que denunciam, á evidencia, processos patojenicos nas glandulas de secreção interna. Insuficiencias endocrínicas acentuadas podem, deste modo, constituir a feição predominante de casos cronicos

da molestia, e nestes é possível, não raro, determinar o órgão mais especialmente atingido; ás mais das vezes, porém, o aparelho endocrínico foi simultaneamente afetado em diversas de suas unidades funcionais, daí resultando síndromes mixtas, cuja interpretação exata oferece real dificuldade. Acresce ainda, tornando mais complexos os fenomenos patojenicos, a existencia de correlações funcionais entre os órgãos de secreção interna. Resulta, de tais correlações, que processos patojenicos limitados á determinada glandula, constituem origem de alterações correlativas á distancia, em virtude dessa solidariedade de função entre os departamentos do aparelho endocrínico. Quando verificámos na sintomatologia sinais patognomonicos de processos numa glandula unica, bem determinada, ficamos desde logo esclarecidos sobre o substratum anatomico das anomalias predominantes; si, porém, encontramos no doente, como acontece ás mais das vezes, síndromes pluriglandulares, nesse caso permanecemos indecisos quanto ao órgão inicialmente atingido ou quanto áqueles em que evoluem atualmente processos patojenicos.

Em glandulas de secreção interna temos verificado localizações do tripanosoma, sob aspetos que lhe são habituais, na intimidade dos tecidos; e assim a razão anatomica de algumas síndromes glandulares têm sido demonstrada. Das localizações uma de grande interesse é a que tem lugar nas capsulas supra-renais. Nestes órgãos, em fórmulas agudas e cronicas da tripanosomiase, temos verificado a existencia do parasito e, o que mais significa, temos encontrado lesões histológicas intensas. As alterações de maior monta, até agora observadas, têm constado de processos inflamatórios, agudos ou cronicos, conforme o estadio da molestia. Em doentes agudos verificámos focos de infiltração leucocitaria e outros de hemorragia, mais frequentes na zona cortical; e em fórmulas cronicas já tivemos oportunidade de verificar num caso de asistolia, focos hemorrágicos esparsos na zona cortical, esclerose difusa nesta região e tambem alguns focos aí de infiltração leucocitaria. Estas verificações serão

referidas, com melhores minucias, em estudo especial.

Tanto no homem quanto nos animais de laboratorio, os parasitos são encontrados nas capsulas supra-renais em aglomerações, ás vezes de grande numero de unidades, sob o aspecto de corpusculos leishmaniformes. Só os temos observado na zona cortical; e aliás a zona medular das capsulas tem sido encontrada, no homem e nos animais, com redução de volume consideravel.

Nas fórmias agudas da molestia não distinguimos sinais, acaso existentes, que traduzam as lesões do parenquima supra-renal; e talvez assim seja porque aqueles sinais ficam obscurecidos pelos elementos predominantes duma sintomatologia mais ou menos tumultuosa. Ao em vez disso, em fórmias crônicas encontramos bem caracterizada uma síndrome supra-renal, de modo a autorizar sejam reunidos numa fórmula clinica, a supra-renal, os casos em que sinais daquela síndrome melhor se evidenciam. E nesse ponto temos sancionado nosso criterio pela opinião valiosa do professor MIGUEL PEREIRA, de quem nos veio, para esse aspecto da tripanosomiase, a interpretação clinica inicial, posteriormente confirmada pelas verificações histo-patológicas e pelas pesquisas do parasito nos órgãos supra-renais. Como justa homenagem e grande reconhecimento devemos aqui afirmar que não só devemos ao saber do professor MIGUEL PEREIRA a orientação de trabalhos clinicos; dele nos vieram também facilidades e compensações que avaliamos muito alto.

A síndrome supra-renal se expressa aqui em sinais de insuficiência glandular; de hiper-função nada existe, que tenhamos verificado, em doentes dessa natureza.

Atribuiveis seguramente á lesões dos órgãos supra-renais consideramos a melano-dermia acentuada das mucosas e da pele, assim como uma coloração bronceada especial de muitos doentes, expressiva de alteração do pigmento cutaneo. Em alguns casos tem sido possível verificar essa astenia generalizada e especialmente muscular, a sonolencia exajerada, o emagrecimento rapido,

que podem também constituir, na molestia, expressão clinica de hipo-função das supra-renais; devemos, porém, acentuar a dificuldade, ás vezes encontrada, na interpretação dos ultimos sinais, que bem poderiam corresponder a processos patojenicos de outros aparelhos organicos. E essa dificuldade maior se apresenta quando sindicamos da astenia cardio-vascular, um dos elementos de maior relevo na síndrome de insuficiência suprarenal. Nos doentes, objeto de nossos estudos, fórmias crônicas com alterações que fazem admitir lesões das supra-renais, a cardio-astenia é sempre observada; poderemos, porém, incluí-la entre os elementos da síndrome suprarenal, quando sabemos ser ela constante em todas fórmias crônicas da tripanosomiase e quando a temos reconhecido como devida ás alterações que o parasito determina no musculo cardiaco? Acreditamos mais na concurrencia dos dois fatores, constituindo a insuficiência suprarenal uma condição agravante da astenia circulatória determinada pela fraqueza do miocardio.

Seja como fôr das dificuldades na interpretação de casos isolados, não podemos recusar a existencia duma feição clinica da molestia em que predomina a síndrome supra-renal; e assim é porque possuímos numero de observações que fundamentam e bem exemplificam a fórmula supra-renal da tripanosomiase. Deste aspecto da molestia será feito estudo minucioso pelo Dr. LEOCADIO CHAVES, que para o assunto voltou mais demorada atenção.

Os órgãos genitais, do homem e da mulher, especialmente os testiculos, ovarios, e utero, têm sido verificados como sede de localização do *Trypanosoma Cruzi*. Em fórmias agudas tivemos observação de orquite, que perdurou algum tempo, depois de desaparecidos os outros elementos agudos e justamente nos testiculos temos encontrado, em necropsias, parasitos ás vezes abundantes. Nem por isso temos podido caracterizar sinais morbidos referiveis a alterações testiculares; e mesmo a orquite, observada num caso agudo, constitue fato isolado, que não autoriza incluir sinais testiculares na sintomatologia, senão

consideral-os como de ocorrência possível.

Essa localização do parasito nos testículos, verificada no homem e em animais de laboratório, poderá ocasionar lesões conducentes á esterilidade ? Era de admitir que assim fosse, que a esterilização no homem pudesse resultar de processos histo-patológicos provocados pelo tripanosoma nos testículos; até agora, porém, nossas observações parecem contrariar essa indução, e, si acaso a função geradora pode ser prejudicada na molestia, sel-o-á raramente. Isso pode indicar que as reações iuflamatorias dos testículos, ás mais das vezes, são bastante atenuadas; quando, ao contrario, houver no órgão maior intensidade de lesões, resultantes de abundancia do protozoario, nesse caso a esterilização poderá constituir consequencia da orquite, como sóe acontecer em outras molestias infetuosas.

Tambem a impotencia genital não figura com frequencia na sintomatologia, o que ainda demonstra a pouca intensidade ou a raridade de processos patojenicos nos testículos.

Nos ovarios humanos só ume vez foi possível verificar a presença do parasito; e as reações inflamatorias, desse caso unico, eram de pequena monta. Em animais de laboratório, os ovarios tem sido encontrados parasitados com maior frequencia e tambem mais acentuados se mostram os processos inflamatorios. Quanto aos dados fornecidos pela clinica, estes indicam a existencia de alterações ovarianas, muito frequentes, senão constantes, nos doentes que apresentam outros sinais da tripanosomiase. Estudos demorados das alterações genitais na mulher foram realizados por especialista de autoridade reconhecida, o dr. HERMENEGILDO VILLAÇA, a quem devemos noções interessantes sobre o assunto. Aquele ginecologista, após haver excluido de suas observações todas as causas de erro, afastando os casos clinicos em que outros fatores poderiam figurar na patojenia das alterações verificadas, conseguiu formular um conjunto de sinais que traduzem a síndrome ovariana dos doentes de tripanosomiase.

Ao contrario do que se passa em outros órgãos de secreção interna, nos quais predominam sinais de insuficiencia funcional, aqui, ás mais das vezes, as anomalias observadas traduzem hiper-função glandular. Entre os sinais mais salientes de hiper-ovarismo figuram a frequencia da puberdade precoce, o exajero de catamenios e a grande prolificidade nas mulheres infetadas. O inicio das menstruações aos 10 ou 12 anos é muitas vezes observado, constituindo ocorrência, talvez mais frequente, nas donzelas com sinais da molestia; e menstruações ainda mais precoces, aos 5 anos num caso e aos 6 anos em dois outros, tivemos ensejo de observar. Mais notavel é a abundancia de catamenios, em donzelas e em mulheres após uma ou multiplas concepções. As regras são em quantidade excessiva e muito prolongadas, perdurando não raro por 8 ou 15 dias; e tambem frequentemente é observada a ocorrência de 2 periodos menstruais no mez. Ao lado desse exajero existe a maior irregularidade nas menstruações relativamente á duração, etc.. Em casos nos quais essas anomalias eram mais notaveis, o dr. VILLAÇA pode excluir, com muito rigor, a interferencia de processos inflamatorios dos órgãos genitais, capazes de as justificar. Sendo assim, na ausencia de lesões apreciaveis, seriam aquelas alterações de natureza puramente funcional?

Ainda expressivo de hiper-função dos ovarios é, talvez, o numero relativamente elevado de concepções. Sem duvida nos campos a fecundidade é sempre maior do que nos centros populosos, devido a fatores varios e discutiveis, entre eles figurando as condições de vida sadia; aqui, porém, existe uma inferioridade organica das mais acentuadas determinada pela infeção. E, apesar disso, temos observação extensa que nos demonstra a frequencia de concepções multiplas nas infetadas, mesmo naquelas cujo estado de saúde é dos mais precarios. A polinatalidade é deste modo a regra nas familias das zonas infestadas; infelizmente, porém, ai existe um fator endemico que faz da poliletalidade familiar uma condição

tambem frequente, mais frequente talvez do que a primeira e neutralizando o beneficio social dela resultante. Essa fecundidade elevada das mulheres ligar-se-á á hiper-função ovariana, que tem, por outro lado, como expressão irrecusavel as alterações menstruais referidas? Não possuímos elementos para afirmação decisiva, pelo que apenas admitimos como possível a relação entre os dois fatos.

Das anomalias genitales, em mulheres com outros sinais da tripanosomiase, poderemos constituir síndrome ovariana de hiper-função. Devemos, todavia, incluir esta síndrome na expressão clinica da tripanosomiase, isto é, possuímos elementos que nos autorizam encarar as perturbações ovarianas como determinadas pela ação patojenica do parasito?

E' um ponto esse da patojenia que não se apresenta, a nosso conceito, com a mesma clareza de outros discutidos. Nos ovarios as pesquisas do parasito têm proporcionado elementos de demonstração deficientes, o mesmo acontecendo quanto aos processos inflamatórios daqueles órgãos. Pelo que, não existem aqui, como acontece relativamente ás anomalias nervosas e cardiacas, ligação immediata verificavel entre a perturbação funcional e as lesões do órgão respetivo.

Mais aceitavel nos parece interpretar os fenomenos ovarianos como devidos ás correlações existentes entre os ovarios e outras glandulas de secreção interna, especialmente a tireoide. Nos doentes em questão as alterações da tireoide foram sempre observadas: eram casos que apresentavam hipertrofia da glandula, com anomalias funcionaes mais ou menos intensas, quasi sempre traduzidas em hipo-tireoidismo; e muitos dos doentes estudados, talvez a maioria, mostravam bocios antigos, com dejenerações profundas do órgão. Conhecidas as relações de antagonismo funcional entre tireoide e ovarios, poderemos interpretar as alterações genitales de acordo com esta doutrina fisiologica? Resultariam simplesmente das perturbações tireoidianas, como anomalia fisio-patologica correlata, a síndrome ovariana discutida? Si assim for,

ficará ao arbitrio das opiniões relativas á etiologia do bocio endemico a interpretação dos fenomenos genitales dos doentes cronicos de tripanosomiase. Como, porém, sobre o assunto temos convicção bem estabelecida, incluimos a síndrome ovariana no quadro sintomatico da molestia, deixando sua interpretação patojenica indecisa, até que estudos mais minuciosos possam esclarecê-la.

No utero, como tem acontecido em outros órgãos de fibras musculares lisas, o parasito foi observado em 2 autopsias, de casos agudos; nenhum sinal clinico, porém, conseguimos determinar como atribuível seguramente a essa localização e nem possuímos conhecimentos definitivos sobre os processos histo-patologicos ocasionados no órgão pela ação do parasito.

Á historia clinica da tripanosomiase ligam-se estados morbidos que representam consequencias mais ou menos remotas dos processos patojenicos daquela molestia. Localizando-se o parasito em órgãos de função morfojenetica bem demonstrada, e ajindo sobre sistemas organicos importantes na fase do desenvolvimento, não surpreende que a tripanosomiase, no seu quadro clinico, apresente síndromes distroficos acentuados, de feição variavel com a natureza dos processos que lhes constituem origem.

Em unidades do aparelho endocrinico referimos a occorrença de processos histo-patologicos, ora diretamente ligados á presença do parasito, ora á ação de suas toxinas. Além das síndromes glandulares immediatas, dali resultantes e já referidas, outras existem tardias que traduzem, de algum modo, residuos anatomicos ou funcionais dos processos admitidos. É sob aspeto de grandes distrofias que se apresentam, ás mais das vezes, tais síndromes; e é assim devido á influencia predominante do sistema endocrinico sobre o equilibrio trofico e sobre o desenvolvimento organico.

Como distrofias glandulares, ligadas á tripanosomiase, consideramos o *infantilismo*, o *hipo-tireoidismo infantil adquirido* e outros estados, nem sempre facilmente classificaveis, que se traduzem numa inferioridade fisica e

numa deficiência mental apreciáveis. O infantilismo é, desse grupo, a condição melhor caracterizada. De grande frequência nas zonas infestadas, este infantilismo endêmico apresenta feições clínicas variáveis e graus também diversos, sendo observado, ás mais das vezes, em indivíduos que revelam outros sinais da tripanosomiase.

Como classificá-lo, no ponto de vista etiopatogênico? Será uma distrofia puramente tireoidiana ou será pluriglandular? E encontramos, na análise dos processos patogênicos, elementos que autorizem incluir o infantilismo entre as síndromes tardias da molestia?

O aspecto evolutivo da infecção e as localizações principais do protozoário fundamentam, desde logo, a ocorrência de condições distróficas, entre elas a do infantilismo. Iniciada, ás mais das vezes, nos primeiros tempos de vida extra-uterina, a infecção afeta os sistemas na fase de sua organização e, permanentemente através todo o desenvolvimento, não poderá deixar de ocasionar alterações morfológicas de importância; tanto mais quanto dos órgãos principalmente atingidos alguns exercem função preponderante nos processos gerais de morfojenia: vimos alterações da glândula tireoide, das capsulas suprarenaes e verificámos também localizações do protozoário nos órgãos genitais.

De tais processos não devem resultar, dada sua longa permanência, perturbações intensas do desenvolvimento? Na etiopatogênica do infantilismo figuram processos infecciosos nem sempre de ação patogênica tão intensa quanto o é a da tripanosomiase. A sífilis, adquirida ou hereditária, é uma causa irrecusável daquela síndrome; e, pela melhor doutrina, no infantilismo luetico hereditário constituem razão predominante as alterações do aparelho endócrino. Do mesmo modo o impaludismo, adquirido nos primeiros tempos de existência e perdurando por largos anos, conduz a um estado de infantilismo cuja morfologia é de todo ponto comparável á do infantilismo hipotireoidiano. E também a tuberculose infantil, quanto outras infecções de marcha crônica, atuando na fase do desen-

volvimento, podem figurar na etiologia daquela síndrome. Si assim é, sobram razões para admitir o infantilismo como ocorrência frequente na tripanosomiase, cujos processos patogênicos mostram intensidade pelo menos igual, senão maior, á das infecções referidas.

Além de que, a tripanosomiase, em sua fase crônica, quando o parasito definitivamente se localiza nos tecidos, atua sobre o metabolismo orgânico de modo permanente, sem reações tumultuosas, por tempo indefinido; e aliados estes aspectos patogênicos ás localizações do protozoário nas glândulas de secreção interna, nos centros nervosos, considerando ainda o início da molestia, ás mais das vezes, nos primeiros mezes de vida, não pode surpreender, senão constituir fato de lógica irrecusável, que alterações distróficas figurem entre as consequências da tripanosomiase. Nem argumentamos por hipóteses: a observação clínica vem confirmar nosso ponto de vista, quando demonstra o caráter endêmico do infantilismo nas zonas de barbeiros, e quando verifica, simultaneamente com a síndrome morfológica, outros sinais da tripanosomiase.

Mais ainda: entre nossos doentes alguns existem que foram acompanhados desde a fase aguda da molestia, ocorrida nos primeiros mezes de vida, durante alguns anos; pois bem, nestes, ao lado da evolução de outros sintomas, foi possível verificar alterações morfológicas que deles fizeram indivíduos *retardados*, no desenvolvimento físico e mental. A síndrome completa dependerá da maior intensidade do ataque infeccioso? Ou traduzem os casos de infantilismo total a ação do parasito na vida intra-uterina? Esse ponto último se relaciona com a herança da molestia, problema ainda em estudo e, até agora, sem solução decisiva. Temos, é certo, elementos que nos levam a admitir a transmissão hereditária da tripanosomiase, o que aliás bem se acorda com a presença do protozoário nos órgãos geradores; da experimentação, porém, não tivemos ainda a necessária prova definitiva. E dada a probabilidade da infecção intra-uterina, do embrião ou do feto, seria muito de aceitar, para os casos

mais acentuados de infantilismo, essa gênese hereditária.

Levada em conta a frequência e a intensidade das alterações tireoidianas, poder-se-ia querer ligar esse infantilismo exclusivamente à deficiência daquela glandula; cumpre porém, salientar que outros órgãos de papel verificado na evolução morfológica, entre eles principalmente os testículos, os ovários, as capsulas supra-renais, apresentam-se atingidos, às vezes profundamente. E sendo assim, não podemos compreender a síndrome senão como resultante da ação convergente de diversos processos, todos capazes de perturbar evolução normal do organismo. Será, pois, um infantilismo pluriglandular e, aliás, esta interpretação se nos apresenta como a única perfeitamente harmonica com os fatos clínicos, nos quais verificamos tipos morfológicos, que se furtam à classificação de infantilismo tireoidiano puro. Pelo que, o infantilismo deverá figurar entre as consequências da tripanosomiase, como resultante de lesões do aparelho endócrino, mesmo para aqueles que das alterações tireoidianas quizerem fazer um capítulo independente da molestia.

Condição distrofica representa também o hipo-tireoidismo infantil adquirido, de grande frequência nas regiões assoladas pela molestia. Neste grupo figuram crianças com sinais evidentes de deficiência funcional da tireoide. Apresentam tais doentes, às mais das vezes, infiltração mixedematosa diminuta, generalizada ou limitada a dadas regiões, especialmente à face. Neles o desenvolvimento físico é retardado, em desproporção com a idade, a inteligência rudimentar, havendo em alguns absoluta parada da evolução mental; e, por outro lado, não raro encontramos, limitadas a determinados sistemas, anomalias morfológicas que bem atestam processos distrofos. Esses retardados (*arriérés*) experimentam muitas vezes, com o tempo, melhoras apreciáveis; nunca, porém, atingem condição orgânica normal, sempre permanecendo, quando nada, num estado de inferioridade física e mental durante toda a existência. Embora comparáveis, sob certos aspectos, aos cretinos, a classificação de cretinos seria ina-

plicável aos doentes desta natureza, que não apresentam os caracteres essenciais daquela síndrome. Ficam, considerado o grau de hipo-tireoidismo, muito aquém dos cretinos típicos, o que justamente constitui, pela generalidade do fato, a melhor característica dessa condição na molestia.

Sobre a etiologia do bocio endêmico nas regiões do Brasil assoladas pela tripanosomiase, pairam ainda indecisões no conceito de alguns pesquisadores. Constitue a hipertrofia endêmica da glandula tireoide, nas zonas infestadas pela triatoma, uma consequência da infecção? Ou representa o bocio endêmico simples condição simultânea, atribuível a outro fator etio-patojênico? É essa a questão discutível e que absolutamente independe da concepção adquirida e formulada sobre a *fisionomia clínica geral da tripanosomiase*. Insistimos nesse ponto: a etiologia do bocio endêmico, nas zonas de barbeiro, poderá ser discutida e nossa opinião recusada, de acordo com a orientação de doutrinas; a expressão clínica da tripanosomiase, porém, o conceito que temos emitido sobre suas diversas modalidades sintomáticas, isso não oferece margem a dúvidas, porque vem fundamentado nos melhores elementos de experimentação, de observação clínica e de verificação anatômica.

Vamos referir os principais argumentos que nos levam a constituir do bocio endêmico, nas regiões onde grassa a tripanosomiase, uma consequência da infecção:

No ponto de vista patojênico o argumento dominante, que, a nosso ver, tem quasi o valor duma demonstração experimental, é oferecido pelo mixedema dos casos agudos da molestia. Este mixedema, caracterizado não só pela infiltração mucoide do tecido sub-cutâneo, mas ainda pela queda de pelos, descamação epidérmica, etc., é demonstrativo do ataque do protozoário à glandula tireoide. Nem constitui ele, nas formas agudas, uma síndrome de exceção; é, ao contrário, um fenómeno constante, talvez muito atenuado em alguns casos, porém sempre verificável, o que lhe dá valor máximo no ponto de vista da interpretação patojênica que

procuramos justificar. O mixedema é equivalente patológico de lesão anatômica ou de alteração funcional da tireoide; além de que, aquela lesão tem sido demonstrada em autópsias, assim como a localização do parasito que a pode determinar. Não podemos compreender razoavelmente os fenômenos fisiopatológicos dos casos agudos, senão admitindo ação específica da infecção sobre a glândula tireoide. E si assim é, si em sua fase aguda a infecção atinge, de modo mais ou menos intenso, o parenquima glandular, não nos devem surpreender as alterações consecutivas, que se traduzem em esclerose e processos degenerativos diversos, observados nos bócio crônicos. Cumpre ainda salientar que a tripanosomiase constitui uma infecção crônica de longa duração, atuando de modo permanente sobre o organismo, provocando dos sistemas orgânicos afetados processos reacionais e degenerativos diversos, conforme a natureza do tecido atingido. Nem diferem essencialmente das da tireoide as reações que se passam em outros órgãos: no fígado, na fase aguda da infecção, verifica-se esteatose intensa. Quando a molestia se cronifica e vamos, anos depois, conhecer as condições anatómicas daquele órgão, aí verificamos escleroses intersticiais que traduzem justamente reações demoradas contra uma causa irritante permanente. O mesmo raciocínio é aplicável às miocardites crônicas, resultantes de fenômenos agudos para o lado do miocárdio, ocorridos na primeira fase da infecção e duma ação permanente do protozoário sobre o músculo cardíaco. Também comparáveis às referidas são os processos histopatológicos do sistema nervoso.

Poder-se-ia alegar que o mixedema dos casos agudos apenas significa uma condição de mioprajia tireoidiana hereditária. Já respondemos a esta objeção, que atrás nos propuzemos. Depois, si exclusivamente á infecção pelo tripanozoma coubesse aquele papel, de revelar a mioprajia preexistente da glândula, então seríamos levados, por isso mesmo, a reconhecer uma ação específica do parasito sobre a tireoide. Argumento patojênico

também de incontestável valor é o fornecido pela presença simultânea de sinais tireoidianos na grande maioria dos doentes de tripanosomiase, não importa a forma clínica sob que se apresentam.

Ao lado de síndromes nervosas e cardíacas, podemos sempre verificar sinais, muito atenuados às vezes, outras bem evidentes, que denunciam alterações da glândula tireoide. A hipertrofia do órgão é observada na quasi totalidade dos doentes; não raro, porém, o aumento de volume é diminuto, tornando-se necessário pesquisá-lo pela apalpação ou determinando ao doente movimentos de deglutição.

E nos casos em que hipertrofia aparente não existe, seriam ainda de suspeitar alterações leves do parenquima, sem exibição anatômica suficiente. Isso não importa em afirmar que a hipertrofia ou que lesões da tireoide constituam elemento constante na molestia; apenas referimos, diante de numerosos fatos de observação, a grande frequência da afeção do órgão, não excluindo a possibilidade de casos clínicos em que a tireoide tenha escapado a processos patojênicos. E aliás, em doentes adultos, numa relação porcentual mínima, temos verificado ausência de hipertrofia da tireoide, apesar de evidenciar-se a infecção por outros sinais.

Nas condições epidemiológicas e geográficas do bócio e da tripanosomiase encontramos outros fundamentos para nossa convicção: Nas regiões em que temos estudado a tripanosomiase, o bócio é sempre verificado, com a constância referida, nos indivíduos que habitam domicílios infestados pelo inseto transmissor.

Esta regra, em nossas pesquisas, não sofreu até agora uma única exceção. Mais significativo é o fato de não apresentarem hipertrofia da glândula tireoide, em zonas onde o bócio e a tripanosomiase grassam intensamente, aquelas pessoas que residem em casas bem tratadas, livres da infestação pela triatoma. Em Lassance, sede de nossos estudos, temos desse ponto exemplos de sobra: crianças e adultos da região, habitando cafús onde abundam os barbeiros, todos

mostram a glandula hipertrofiada. E mesmo em recém-chegados, vindos de zonas indenes, foi-nos possivel verificar aumento de volume da tireoide, quando habitavam domicilios invadidos pelo inseto. Ao contrario, grande numero de crianças que permaneceram em Lassance, 4,5 ou mais anos, sempre residindo em casas confortaveis, nas quaes não era encontrado o barbeiro, nunca mostraram a tireoide lesada; e o mesmo em relação a pessoas adultas, vindas de zonas livres da molestia.

Entretanto, a agua de serventia era uma unica, a dum pequeno rio em cujo vale existe grande numero de habitações rejionaes, todas infestadas e onde o bocio é constante. As condições geraes de vida, e especialmente de alimentação, eram identicas, nenhum outro fator existindo, senão o barbeiro, para explicar a occurencia do bocio em determinados domicilios, com sua exclusão de outros. Nem se poderá alegar ser necessaria longa permanencia na zona, para que a hipertrofia glandular tenha lugar; não se poderá alegar isso porque as crianças de um e dois anos, dos domicilios com barbeiros, já mostram aumento apreciavel da tireoide e aquelas que escapam ao bocio, devido a condições favoraveis de habitabilidade, permaneceram na rejião até 4 ou mais anos. Não poderemos, tão pouco, admitir a herança como fator exclusivo do bocio endemico: em individuos recém-chegados, vindos de rejões não bocijenicas, e até mesmo em europeus, verifica-se, quando possivel a infeção pela triatoma, o aparecimento do bocio; e o mesmo observamos em crianças, cujos projenitores não apresentam bocio.

De alta valia são os fatos que concernem a distribuição da molestia nos campos e nas cidades. Em zonas infestadas, de alto indice endemico, temos realizado observações que demonstram ser o bocio relativamente raro nos centros populosos, onde as casas, melhor construidas, não oferecem abrigo ao inseto; e tambem rara é ai a molestia, traduzida em outros sinais. Ao contrario nos campos, onde os domicilios humanos constituem ninhos abundantes de barbeiros, o

bocio é frequentissimo, tanto quanto as expressões clinicas da tripanosomiase. Como dos melhores exemplos desse fato temos, em Minas Geraes, entre outras, as cidades de Curvello, Diamantina, Sete Lagoas e Pirapora, situadas em zonas assoladas pela *Triatoma megista*. Estas cidades seriam grandes fócios da molestia, si nelas as residencias humanas pudessem ser invadidas pelo hematofago; isso, porém, não acontece e, no perimetro urbano, só nos domicilios de construção primitiva vamos encontrar o inseto. Nas populações rurais, ao contrario, mesmo nas cafuas mais proximas das cidades, o barbeiro existe em abundancia. O mesmo se verifica, nos lugares citados, relativamente ao bocio e aos outros sinais da tripanosomiase, abundantes entre os habitantes das cafuas, na população rural sobretudo, e de pequena frequencia nas populações urbanas. Porque assim é? Nas cidades e nos campos a organização geologica é a mesma e identica a constituição quimica da agua. Tambem a natureza da alimentação, os habitos gerais de existencia não apresentam variantes entre as populações pobres dos campos e a das cidades. O que ai existe, como fator apreciavel, é a presença do inseto em abundancia nas habitações rurais, ao passo que das vilas e das cidades, de casas menos primitivas, vai ele desaparecendo. E quando observamos o que se passa em pequenas povoações do interior, nas quais muitas vezes a totalidade dos domicilios é constituída de cafuas, verificamos aspeto epidemiologico identico ao dos campos: são ai infestadas todas as habitações pelo barbeiro e apresentam os habitantes sinais da tripanosomiase com a presença simultanea de hipertrofia tireoidiana.

Nos dados, até agora adquiridos, sobre a distribuição geografica do barbeiro e do bocio endemico vamos encontrar novos elementos falando em favor das relações de causa e efeito que discutimos. O bocio endemico não constitue, no Brazil, uma anomalia subordinada a aspetos topograficos especiais, nem a condições necessarias de altitude. É ele verificado em rejões montanho-

sas quanto nos vales de grandes e pequenos rios, sendo ainda encontrado em pequenas altitudes, até mesmo proximo das costas do mar. Mais frequente, como intensa endemia, nas zonas do interior do Paiz, ai é o bocio observado mesmo em lugares baixos, independente da constituição do sólo, da natureza das aguas e de qualquer outro fator cuja influencia possa ser determinada. O que ha de mais saliente, nesse ponto, é a difusão extrema do bocio, cuja endemia não apresenta fócios limitados, mas é observada em vastas extensões territoriais, mais ou menos intensa nas diversas rejiões. Com a distribuição da tripanosomiase, e mais especialmente, da *Triatoma megista*, fatos identicos se verificam. O hematofago é encontrado, mais abundante, em rejiões do interior do Paiz, dominando sobretudo nas populações rurais; e nenhuma dependencia existe tambem aqui entre condições de altitude, de topografia e a endemia da molestia.

Esta, quanto ao bocio, nunca é verificada em determinados fócios, limitados a pequenas rejiões; difunde-se, ao contrario, nas zonas infestadas, por toda a parte, e atinge, ás mais das vezes, vastas extensões geograficas. Nas rejiões do interior onde temos verificado a existencia do bocio endemico, nunca deixamos de encontrar o hematofago, transmissor da tripanosomiase e de constatar, nos habitantes, sinais da infeção. Isso tem acontecido especialmente no Estado de Minas Geraes, onde mais demoradas têm sido nossas observações desse assunto. Por outro lado, nos dados até agora fornecidos pelas excursões científicas do Instituto Oswaldo Cruz e por informações mais ou menos dignas de fé, em todas as rejiões observa-se a existencia simultanea da endemia de bocio e da triatoma transmissora da tripanosomiase. Dizem assim as observações do dr ASTROGILDO MACHADO nos Estados de Goyaz, e Matto-Grosso, as dos drs. ARTHUR NEIVA e BELISARIO PENNA na Bahia, Piahy e Goyaz, as dos drs. ADOLPHO LUTZ e ASTROGILDO MACHADO nos Estados de Minas e Bahia. Estes ultimos pesquisadores, no bem elaborado relatorio

sobre a excursão realizada, ao lado de outras importantes noções sobre a epidemiologia, das zonas percorridas, rejistram a diminuição da tripanosomiase e da *Triatoma megista*, á medida que se caminha para as fronteiras de Minas Geraes, com o Estado da Bahia; e rejistram tambem, com toda nitidez, a diminuição do bocio quando se dece o rio S. Francisco, isto é, nas mesmas rejiões em que verificaram fato identico para a *Triatoma megista*. Numa certa zona, segundo aqueles observadores, o bocio desaparece praticamente, *nas pessoas que não saíram do lugar*. Fica bem claro o perfeito acordo ai existente entre a distribuição geografica do bocio e a da triatoma, especialmente da *Triatoma megista*, que aqueles experimentadores reputam, com toda razão, o principal transmissor da molestia.

E' questão ainda indecisa, que depende de novas observações, saber si o bocio, observado em diversas rejiões do Brazil, depende sempre do mesmo fator etio-patojenico e determina identicas alterações fisio-patológicas. Desse assunto, até agora, não temos cuidado com a necessaria extensão; e, por isso mesmo, julgamos possivel a diversidade etiologica do bocio em diversas zonas do Paiz.

Aliás não se relaciona essencialmente esse problema com nossos trabalhos: procuramos concluir de observações diretas, de argumentos patojenicos e epidemiologicos que se referem ao bocio endemico em determinadas rejiões onde grassa a tripanosomiase. Si outro fator etio-patojenico figura nas endemias de bocio, em rejiões diversas das que conhecemos, é um ponto a esclarecer, sobre o qual não podemos emitir juizo pela ausencia de observações necessarias. Podemos, por outro lado, identificar ao da Europa o bocio de algumas zonas do Brazil, especialmente o observado nas rejiões mais proximas das costas maritimas? É tambem possivel que sim. Quanto ao bocio endemico que reputamos consecuencia da infeção pelo tripanosoma, entre este e o bocio europeu não ha negar diferenças apreciaveis, sobretudo no ponto de vista das consecuencias fisio-patológicas.

Sem duvida, aspetos similares aî existem, maxime nas condições anatomicas e histo-patologicas, o que bem se compreende, porquanto um mesmo orgão não poderá reagir por processos essencialmente distintos á diversas causas irritantes. A hepatite, a miocardite, a encefalite, representam reações inflammatorias, cujo processo histo-patologico geral não pode variar em sua essencia, senão apresentar modalidades comparaveis, com o fator etiologico. O mesmo deveremos admitir para a tireoidite e para as dejenerações dela resultantes.

Nos aspetos fisio-patologicos do bocio europeu encontrámos carateristicas que faltam ao bocio endemico, ligado á tripanosomiase. Assim, aqueles estados de atireoidia conjenita, que se expressam na idiotia mixedematosa de BOURNEVILLE, condição morbida em que se verifica ausencia de toda vida de relação, em que a intelijencia permanece inicial, sem qualquer evolução, em que a infiltração mucoide do tecido subcutaneo atinje gráu maximo; esse estado, que expressa insuficiencia profunda, ou melhor, ausencia de função da glandula tireoide, é observado com frequencia relativa nas rejiões bocijenicas da Europa, ao passo que entre nós, apesar das endemias de bocio serem de excecional intensidade, nunca o verificamos assim tão acentuado. Possuimos observações de hipotireoidismo, ás veses em gráu bastante intenso; nunca chegam, porém, nossos doentes á deficiencia tireoidiana que transforma o individuo num organismo apenas vejetativo, que o leva ao estado comparavel á hibernação. E entretanto, a endemia do bocio, nas rejiões estudadas, é tambem secular, perpetuando-se em gerações sucessivas, o que deveria determinar, caso houvesse identidade do fator etiologico, condições de insuficiencia glandular profunda comparaveis ás que se observam no bocio europeu.

A idiotia, conforme referimos, é muito frequente nas rejiões infestadas pela molestia; tal idiotia, porém, é de natureza *organica*, determinada pelas localizações do tripanosoma no sistema nervoso central. Os idiotas desta categoria são ao mesmo tempo, ás mais das vezes, diplejicos, ou apresentam monoplejias

denunciando a afecção dos centros motores. Nenhuma relação existe, entre essa idiotia e aquela determinada pela deficiencia funcional profunda da tireoide, a idiotia mixedematosa, cuja patojenia é perfeitamente distinta da que atua na idiotia organica. Pelo que, quando afirmamos, baseados em grande numero de observações clinicas, a grande frequencia da idiotia organica e a raridade da idiotia mixedematosa, falamos de sindromes distintas e não incidimos em contradição. Poder-se-á, sem duvida, verificar sinais de hipotireoidismo nos doentes afetados de idiotia organica; a insuficiencia glandular, porém, mostra-se demasiado atenuada para explicar a profunda alteração da intelijencia; e além disso, na ausencia de sinais expressando ataque ao sistema nervoso central, os hipotireoidianos apenas revelam pequenos gráus de deficiencia mental, que não poderiam merecer a classificação de idiotia.

O cretinismo que constitue, ás mais das vezes, no conceito dos melhores observadores, um hipotireoidismo hereditario, ou póde traduzir um estado de insuficiencia tireoidiana adquirida, não se apresenta entre nós, nas zonas de bocio endemico e de tripanosomiase, com as carateristicas acentuadas com que os descrevem os pesquisadores europeus; e nem o verificámos com a frequencia habitual nas rejiões bocijenicas da Europa. Tipos verdadeiros de cretinismo apareceram muito raramente em nossas observações, a menos que pudessemos dar aquela classificação a simples retardados da intelijencia e do desenvolvimento fisico, a estados cretinoides atribuveis não só á hipo-função tireoidiana, mas á ação converjente de diversos fatores.

Poderíamos encontrar ainda, no estudo das alterações fisio-patologicas ocasionadas pelo bocio endemico das rejiões de barbeiros, outros elementos que o diferenciam do bocio europeu e que, desse modo, denunciam diversidade de fatores etio-patojenicos; desse assunto, porém, maiores minudencias veem referidas em publicações dum outro colaborador destes trabalhos.

Aqui, finalizando este capitulo, queremos insistir na concepção clinica adquirida sobre

a tripanosomiase e especialmente nas relações que admitimos entre o bocio endemico e a infecção pelo tripanosoma:

A tripanosomiase é uma molestia autonoma, de evolução ora aguda ora cronica, caracterizada por sintomatologia bem determinada e bem fundamentada em lesões histopatologicas.

As lesões da tireoide são denunciadas, de modo quasi constante, nas fórmulas agudas da molestia pelo mixedema; e nas fórmulas cronicas a hipertrofia daquela glandula constitue fato de observação tambem muito frequente. O bocio endemico, nas zonas infestadas pela tripanosomiase, é condição simultanea ou um elemento da infecção, segundo nosso conceito? Seja como fôr, a concepção clinica da molestia não depende desse ponto, que será, quando muito, um problema discutivel, anexo á historia clinica da tripanoso-

miase. A nosso ver, o bocio endemico tem esclarecida sua etio-patojenia, confôrme ai deixámos argumentado.

Em publicações que se seguem vamos estudar, de modo mais minucioso, as formas clinicas da tripanosomiase, aproveitando o material de demonstração adquirido em zona de elevado indice endemico.

Aqui, ao concluir este capitulo introductivo, devemos salientar a orientação, nestes trabalhos, de nosso mestre dr. OSWALDO CRUZ, de quem nos vieram todos os ensinamentos e a quem coube organizar e guiar os serviços de pesquisas clinicas e experimentais, instalados em Lassance.

Obtivemos recursos materiais para a realização de nossos estudos, graças principalmente á ação patriótica de nosso eminente patricio, o Snr. deputado CAMILLO PRATES, a quem deixamos afirmado nosso reconhecimento e a quem rendemos justa homenajem.



Explicação das estampas 4 e 5.**Estampa 4.**

Fig. 1—Corte de musculo cardiaco de um caso cronico de tripanosomiase, cujo obito teve lugar numa crize de asistolia. Grandes aglomerações de corpusculos leishmaniformes, no interior de fibras cardiacas.

Fig. 2—Corte de cerebro de um caso agudo, com manifestações meningo-encefalicas. Mostra uma aglomeração de parasitos e um fóco de infiltração.

Fig. 3—Corte de cerebro de uma caso falecido com meningo-encefalite aguda. Mostra uma celula da nevroglia em cujo plasma são vistos diversos parasitos.

Fig. 4—Corte de cerebro de um caso agudo com fenomenos nervosos. Fóco de infiltração, em torno de uma celula da nevroglia parasitada.

Estampa 5.

Fig. 1—Corte de coração de um caso agudo da tripanosomiase. Mostra fenomenos intensos de miocardite.

Fig. 2—Corte da glandula tireoide de um caso agudo de tripanosomiase. Parasitos no epitelio vesicular. Uma das celulas da vesicula da glandula tireoide foi destruida pelos parasitos que se multiplicaram no seu interior, escapando-se posteriormente.

Nota.

Estampa 5.

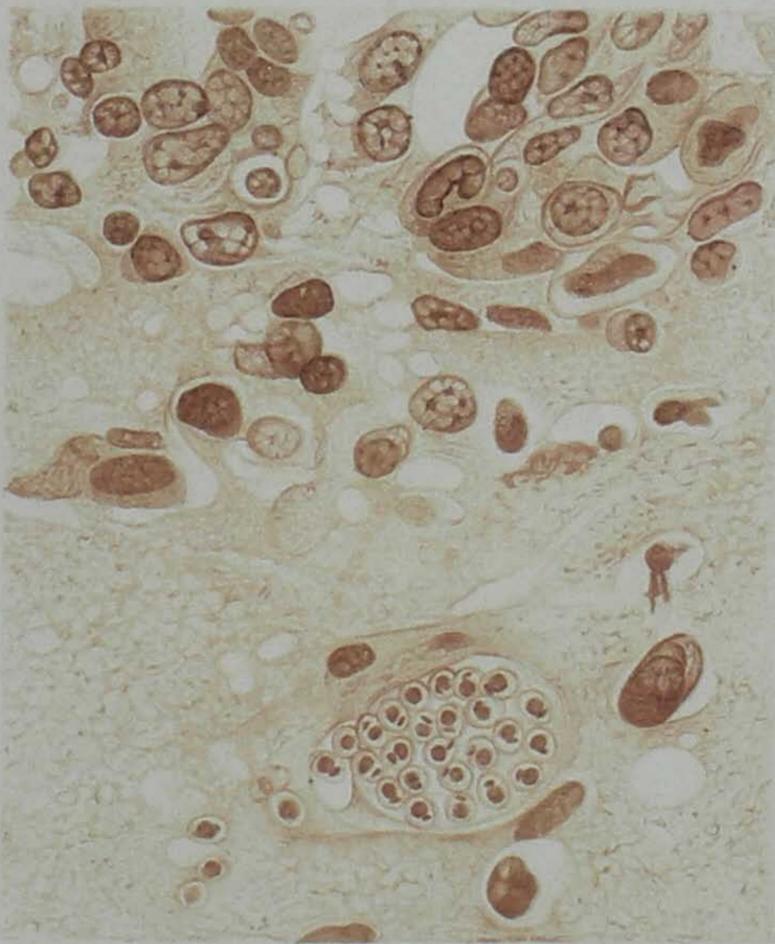
Fig. 3. — Corte da glandula tireoide (outro ponto do mesmo orgão representado na Fig. 2, Est. 5) de um caso agudo de tripanosomiase.

Nodulos constituídos por celulas de nucleo rico de cromatina e densamente agrupadas. Em torno de alguns, o septo conjuntivo mostra-se espessado.





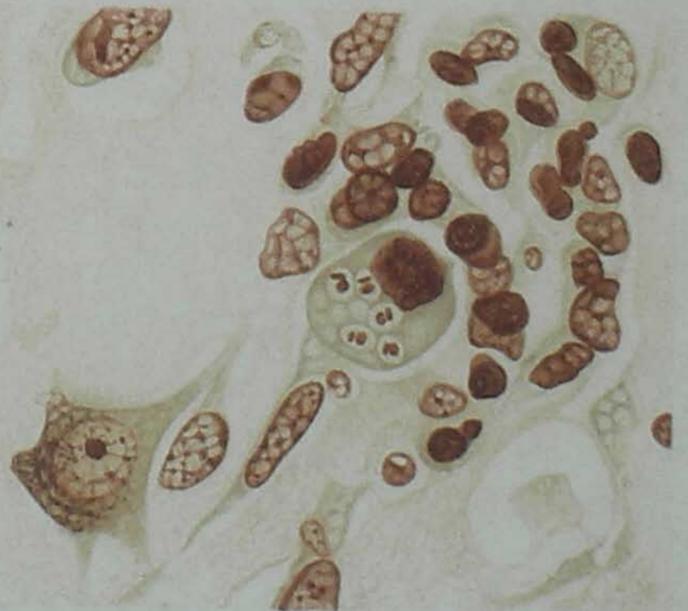
1



2



3



4



1



2



3