

Patogenia da anemia na Ancilostomose (*)

Portadores de parasitos — Relação entre a atividade do helminto e a deficiência de ferro na genese da doença

por

W. O. CRUZ

(Com as estampas LX—LXI)

Este trabalho é o resultado de averiguações, que visam esclarecer as relações existentes entre os portadores de parasitas, a nutrição e o metabolismo do ferro, na ancilostomose.

Desde inicio devemos dizer que o metabolismo do ferro e aqui encarado no ponto de vista restrito da quantidade de ferro ingerida com os alimentos, ou da dóse de ferro inorganico administrada.

Parece-nos evidente que a determinação exata da patogenia de uma doença deva compreender todos os aspetos fundamentais que a definem. Entretanto, no que respeita a ancilostomose, ás interpretações até agora emitidas sôbre a anemia escapa um fato essencial, que vamos aqui considerar.

O fato a que nos referimos, verificado desde as primeiras indagações nesta doença, está relacionado com a estranha possibilidade de uma completa ausencia de sintomas, apesar das mais intensas infestações. Ao que se têm limitado todas as doutrinas neste assunto é a explicar a anemia, sem levar em consideração a existencia de portadores sãos nessa doença.

A existencia de tais portadores indica evidentemente um fator estranho ao helminto na produção da anemia, fator este de tanta importância que, quando ausente, tornará nulo o papel patogenico do helminto.

Como veremos adiante, pensamos estar no metabolismo do ferro a principal perturbação encontrada nesta anemia, e deste modo acreditamos poder explicar clara e talvez completamente o quadro patologico nela dominante. As observações desta nota documentam uma das razões fundamentais em que se baseia a nossa opinião neste assunto.

(*) Recebido para publicação á 25 de Maio de 1934.

De inicio serão referidas as verificações de diversos autores, em diferentes regiões do globo, o que mostrará a grande disseminação dos portadores, como também a importancia deles nos pontos de vista higienico e profilatico. Trataremos a seguir das diversas interpretações deste fato, emitidas por aqueles autores, quasi sempre acordes em salientar o papel da nutrição. Esta nutrição é porém aí considerada de uma maneira geral, como fator predisponente de qualquer doença. Na última parte desta nota, apresentamos observações, nas quais as modificações produzidas por uma continuada administração de ferro, vieram esclarecer as diversas relações entre o parasito, a existencia de portadores e o papel da nutrição na genese da anemia. Assim, no presente trabalho, aspectos diversos, etio-patogenicos, sintomaticos e epidemiologicos da ancilostomose que até agora se encontravam isolados, são entre si relacionados e referidos ao fator patogenico fundamental da propria doença.

I.—PORTADORES DE PARASITOS NA ANCILOSTOMOSE

Uma das primeiras verificações da existencia de portadores de parasitos sem sintomas da doença, foi feita na Alemanha, nos primeiros anos deste seculo. Em minas de carvão, dadas as condições ótimas de ambiente, o desenvolvimento das larvas se fazia em grande escala. Sendo facil a contaminação pela falta de vestimentos dos mineiros, a percentagem de individuos infestados era aí muito grande, entretanto sómente 5 % deles apresentaram sintomas clinicos da doença. Algum tempo depois Schüffner e sua escola na ilha de Sumatra confirmaram este dado. Mais recentemente outros autores apresentaram numerosas confirmações dessa verificação, como veremos a seguir em estudos feitos no Brasil por Smillie (1), da comissão Rockefeller. Retiramos do capitulo « Influence of nutrition on hookworm disease », os seguintes trechos:

« We have already shown that there is considerable variation in individual resistance to hookworm disease. In general, young adults are more resistant than people of 45 or more, and much more resistant than young children. 100 hookworms will produce more severe symptoms and cause a more rapid fall in the hemoglobin in a child of 6 years than in a child of 12 years.

The breaking down of resistance against hookworm infection in any individual is due to numerous associated causes, one of the most important of which is poor and insufficient food ».

De estudo comparativo entre individuos bem nutridos e individuos mal nutridos, chega o autor a resultados bem nitidos. Verificou este autor que um mesmo número de vermes produz diferentes quedas do indice de hemoglobina, conforme a idade do doente. Assim em individuos bem nutridos, com a idade compreendida entre 15 e 39 anos, uma infestação de 500 helmintos produzia uma baixa de hemoglobina até 64 % aproximadamente, enquanto que, a observação de tres individuos mal nutridos tendo uma média de idade de 32 anos, mostrou um indice de hemoglobina de 33 %, ou seja, praticamente metade da observada nos individuos bem nutridos.

São tambem muito concludentes os resultados apresentados em individuos com carencia alimentar. O autor verificou tal fato em cearenses fugidos da sêca do nordeste, em franco depauperamento organico causado pela fome. Comparando com os colonos originarios, diz:

« The quality and quantity of food eaten by original colonists could not by any stretch of the imagination be called a full and balanced ration; it was always very limited, very poor in quality, and very poorly prepared. Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work. The table shows that this group, despite their highly unsatisfactory but comparatively full diet, had a very much higher average hemoglobin than the Cearenses, who had suffered from both hookworm disease and starvation. These few cases, though inconclusive, tend to prove what seems an obvious fact, that as ample food build up resistance against ravages of hookworm disease, starvation markedly increases the effects produced by the worms. Unfortunately, the individual who is heavily infected with hookworm disease is so weakened that he cannot do a full day's work. He is thus unable to earn the food which he so urgently needs to combat the ill effects of the disease ».

Mhaskar e Kendrick (2) em trabalho feito na India, escrevem:

« There is no correlation between the hemoglobin average and the number of hookworm harboured; the presence of anemia is not necessary a sign of heavy infection ».

Como demonstração apresentam o quadro abaixo:

A.			B.		
Hookworms removed	Cases examined	Average hæmoglobin percentage per case, before treatment	Hæmoglobin percentage	Cases examined	Average number of hookworms per case
0	1-10	1	511.0
1-5	6	80.0	11-15
6-10	7	72.5	16-20	1	131.0
11-15	8	70.6	21-25
16-20	7	78.6	26-30
21-25	4	62.5	31-35
			36-40	2	52.5
26-50	13	64.2	41-45	2	198.5
51-75	6	78.3	46-50	4	18.2
76-100	5	67.0	51-55	3	177.3
101-125	4	60.0	56-60	3	123.3
126-150	61-65	2	39.5
151-175	2	75.0	66-70	9	99.3
176-200	1	70.0	71-75	22	78.6
			76-80	10	100.1
201-250	4	73.7	81-85	11	61.2
251-300	86-90	4	100.0
301-350	91-100
351-400	3	68.3			
401-500	1	55.0			
501-600	1	10.0			
601-700	1	80.0			
701-800	1	75.0			
	74	69.8	..	74	92.9

Chandler (3) relata:

« In a study of 100 individuals in the Alipore Central Jail, Calcutta (Indias Britanicas), sixty-seven of whom were infected with hookworm, but only six of whom had more than 1.000 eggs per gr. of faeces, no differences in hæmoglobin percentage between the infected and uninfected individuals can be found ».

No interior do Brasil (Lassance, Estado de Minas-Gerais), Ez. Dias (31) assinalou a presença de portadores de parasitos, quando diz, referindo-se a um determinado grupo de individuos:

« Donde se conclue que mais de 54 % dos doentes estavam tambem acometidos de ancilostomiase, embora não apresentassem sintomas clinicos desta doença, conforme notára o Dr. Chagas ».

Relaciona este fato com a nutrição, quando informa:

« Finalmente, devemos consignar que dos numerosos doentes que vimos, todos êles dispunham de notavel appetite e se alimentavam admiravelmente, o que, com certeza, concorria para o equilibrio sanguineo que verificámos; e, ainda mais, em nenhum dêles teve o Dr. Chagas ocasião de notar a existencia de sopros cardio-vasculares, nem outros sinais clinicos da anemia ».

Smillie e Augustin (4), em Alabama (U. S. A.) assim se referem á relação entre a infestação e a doença:

« Formerly every case of hookworm infestation has been considered hookworm disease, and the public health plan of organization has been to treat every child until he is enterely free from parasites.

Recent studies have shown, however, that the important factor in hookworm disease control is not the incidence but the intensity of infestation from the point of view either of an individual or of a community. The great proportion of persons with hookworm infestation of slight degree suffer no muasurable harm, and should be considered not cases of disease but carriers. Practical experience has shown that hookworm carriers should not, in fact, cannot be controled by treatment, but can best be controlled, and eventually eliminated, by sanitation. Treatment should be used only to reduce the intensity of the infestation in actual cases of hookworm disease to an *economic cure*, i. e., to a carrier state ».

« Hookworm treatment should be employed as a weapon to combat and control true hookworm disease. It should not necessarily be pushed until all persons treated reach the point of microscopic cure ».

« This method or any other method of treatment will not reduce the incidence of infestation for any considerable period of time. Hookworms will not disappear from Southern states until the habits and sanitary customs of the rural people are completely changed ».

Gordon (5), na Africa Occidental, observou a relação entre o número de vermes e a taxa de hemoglobina no sangue, dada no seguinte quadro:

Showing the ten heaviest Ancylostome, Ascaris, and Trichuris infections observed amongst West African natives, and the haemoglobin reading for each case.

ANCYLOSTOME				ASCARIS			TRICHURIS		
Case	Haemoglobin per cent	Number of ova per gm. of faeces	Computed number of Ancylostomes	Case	Hoemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces	Case	Haemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces
44	70	23,100	962	38	80	42,630	20	80	2,230
71	80	21,100	879	74	75	19,500	15	80	1,000
33	80	15,600	650	66	75	17,733	73	75	933
35	85	13,700	570	30	85	17,400	74	75	900
60	90	13,600	567	115	80	10,300	60	90	460
76	85	13,400	558	117	80	9,430	118	75	400
38	80	13,200	550	57	85	9,130	14	80	360
47	70	13,100	546	72	75	8,700	49	90	330
54	90	12,660	527	116	80	4,260	22	85	300
55	70	11,200	466	65	85	4,160	124	85	266

Discutindo os resultados, escreve:

« Thus it appears that roughly two-thirds of heaviest infections and two-thirds of the negative cases fell into the higher hemoglobin group . . . »

« From these facts it seems clear that there is no correlation between intensity of infection in the individual and the hemoglobin reading ».

Este autor, para explicação deste fato, acredita em um fator racial quando diz:

« This tolerance, so far as ankylostomiasis is concerned, would appear to be shared by some, at any rate, of the Indian races ».

ou ainda:

« . . . careful investigation should be made whether ankylostomiasis has any definite pathogenic effect on the race, and if pathogenic effects are noted, what degree of infection they are associated ».

Fülleborn (6), na provincia de Corrientes (Argentina), pesquisou a relação entre o número de ovos de *Necator* nas fezes e a taxa hemoglobina. O resultado chegado por este autor está resumido no quadro abaixo:

Resultado do exame de 493 pessoas, segundo o aparelho e escala de Sahli.

Hemoglobina segundo a escala de Sahli	Porcentagem entre os examinados
Mais de 80	21,7 %
Entre 80 e 71	43,6 %
„ 70 e 61	26,8 %
„ 60 e 51	4,7 %
„ 50 e 41	1,4 %
„ 40 e 31	0,6 %
„ 30 e 21	0,4 %
„ 20 e 11	0,8 %
Sadios (talvez um tanto prejudicados pelos helmintos)	63,3 %
Seguramente prejudicados	6,1 %
Serriamente enfermos	1,8 %

Este quadro mostra que apesar do alto índice de infestação da provincia de Corrientes (98 %), sómente 8 % dos individuos são nitidamente prejudicados pelos parasitos.

Este autor observou que quando ha quéda de hemoglobina é ela proporcional ao número de ovos nas fezes. Depois de 5.000 ovos por gr. de materia fecal a diminuição deste pigmento é já notavel, e entretanto, na maioria dos casos observados em Corrientes, esta diminuição de hemoglobina não se dá mesmo em individuos com 10.000 a 20.000 ovos por gr. (800 a 1.600 parasitos). Como explicação escreve:

« O fato já exposto de que na provincia de Corrientes os jovens de 10 a 20 anos com uma infestação até de 240 uncinarias (2 a 3.000 ovos em uma gr. de fezes), não apresentam nenhuma diminuição de hemoglobina, é um dado muito notavel, pois em outras partes do mundo foi demonstrada uma diminuição de hemoglobina com infestações muito menores. Talvez isto se deva a uma abundante mistura com sangue indio; o que, entretanto, não passa de uma méra suposição. Fatores mais importantes, sem duvida, para impedir que a grande quantidade de uncinarias produza alterações clinicas demonstraveis, são a boa alimentação e a elevada dieta carnea, que consome o povo correntino ».

E conclúe:

« No ponto de vista higienico tem menos importancia o número de individuos infestados que o dos enfermos por ação patogénica das uncinarias, pois é sabido que nem todos portadores de uncinarias são enfermos de uncinariose. Portanto, podem existir regiões com uma alta porcentagem de portadores, sem que os vermes determinem por isso modificações que influam sobre o estado sanitario geral de tais comarcas ».

Um dos exemplos que evidencia muito bem ser a ancilostomose, uma doença regional, é a verificação de graves endemias em zonas relativamente pouco distantes daquelas em que não ha anemia apesar de um alto índice de intensas infestações. Um pouco ao sul de Corrientes, na provincia de Santa Fé, encontra-se uma região bem delimitada, na qual a escassa criação de gado e as pessimas condições de vida dos habitantes, mostram bem como é pouco favoravel o ambiente do local. Referindo-se a esta zona diz R. Quiroga (32):

« La primera noticia de esta enfermedad en fórma endémica remonta al año 1917, comprobándose en Cayastá, un foco grave,

que el consejo general de higiene, combatió con eficacia, conjurando los alarmantes caracteres que adquiria la enfermedad, pero que no pudo ser extirpado totalmente debido, em primer término, a lo rebelde de la misma enfermedad, a las condiciones telúricas, climatéricas, a la desidia de los habitantes, y a factores económicos ».

Quanto á alimentação aí habitual, informa:

« La alimentación de esta gente es escassa, a base de fructas y cereales de la estación, por ejemplo, zaballos, choclos, sandias, melones, etc. . . .

Pocas veces comen carne de vaca, pero siendo muy abundante los peces, especialmente los sábalos, constituye este pez, su plato predilecto ».

Podemos pois concluir que destes numerosos dados, aqui transcritos, fica bem evidente a existencia de portadores de parasitos, sem sintomas, nesta helmintose.

II. — O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA ANCILOSTOMOSE E NA GENESE DAS ANEMIAS.

Dos nematodios parasitos do homem, os que causam maiores danos á saúde são, sem duvida, o *Necator* e o *Ancilostomo*, pela grave anemia que pódem em certos casos ocasionar. Este poder morbigenico foi explicado pela secreção de uma toxina anemiante, propria desses ultimos helmintos. Porém, como ficou dito no inicio desta nota, seja qual fôr o modo de ação desses vermes, outro fator predominante interfere na patogenia dessa doença. E este fator é de tal importancia, que sem sua interferencia desaparece o papel patogenico desses animais, que passam a viver em estado de parasitismo inofensivo no intestino humano, tal como geralmente acontece com outros nematodios.

Varios fatores já foram indicados como tendo uma ação direta ou indireta no mecanismo anemiante da ancilostomose, tais como uma constituição hereditaria, a raça, o clima, a idade, deficientes condições de higiene, o trabalho excessivo e a nutrição.

Alguns dos fatores acima têm uma influencia nas possibilidades de infestação, como a falta de uso de calçado, a idade, (pela natureza da ocupação correspondente ou pelos habitos de vida), a espessura maior da péle nos negros, condições de clima que impeçam a evolução do ovo, etc. . . .

Entretanto, aqui consideramos tão sómente a influencia de determinado fator patogenico em individuos já com uma infestação de gráo sufficiente para provocar uma anemia.

A observação, mesmo rapida, em regiões onde exista a infestação por esses helmintos, demonstra que em algumas delas a anemia atinge individuos de qualquer idade (observamos casos desde 11 meses até 68 anos), de qualquer sexo ou de qualquer raça, ao passo que em outras regiões esses mesmos individuos são apenas portadores de parasitos. Existe, portanto, um outro fator regional que interfere na patogenia da doença.

Não encontramos, nos autores que verificaram as regiões de portadores de parasitos, uma descrição minuciosa do tipo de alimentação da população aí residente. Sómente Fülleborn assinala a abundancia de carne. Isto é explicavel pela importancia secundaria dada á nutrição na genese da anemia ancilostomica, em virtude da falta de uma demonstração experimental relativa a sua ação.

Tivemos oportunidade de ouvir o Dr. C. Romaña, residente em Santa Fé, provincia limitrofe da de Corrientes, sobre a alimentação comum nesta zona. Referindo-se á nutrição aí habitual, informa este colega:

A carne é o alimento ingerido em maior quantidade. Ao contrario da maioria das regiões do Brasil, este alimento é de um custo extraordinariamente reduzido, e portanto acessivel a todas as classes sociais. Este alimento constitue no minimo 50 % das duas, e não raras vezes, das três refeições diarias.

É surpreendente a precocidade da dieta carnea, nos habitantes desta região; crianças, ainda não desmamadas, chupam pedaços de carne, ingerindo o seu suco ou mesmo pequenos fragmentos. A facilidade de obtenção e o custo reduzido deste alimento, são explicaveis por se tratar de uma zona essencialmente pastoril.

De um modo geral, a carne ingerida é preparada por ligeira passagem no fogo, o que altera apenas a superficie do alimento, deixando o centro mais ou menos crú e sangrento. A nutrição é completa com milho cozido, batata doce, laranja, leite e mate.

O individuo, genuinamente crioulo, alimenta-se quasi exclusivamente de carne; entretanto, com a civilisação, a alimentação tende a ser cada vez mais mixta, até que, no estado atual, a carne constitue aproximadamente metade dos materiais nutritivos.

Um fato importante encontra-se nas características do gado correntino. É um gado de raça inferior, incomparavel ao gado criado no sul do país, onde a raça foi purificada ao mais alto ponto. Apesar

disto, nota-se de maneira bem nitida uma diferença na qualidade da carne proveniente do gado correntino. Esta carne é muito mais saborosa e, aparentemente, muito mais substancial. Esta propriedade é conhecida dos dirigentes das fabricas de conservas, que preferem importar o gado inferior destas regiões do norte da Republica para fabricação de extrato de carne, não só pela questão economica, como também pela melhor qualidade do extrato obtido.

Esta diferença na qualidade da carne está provavelmente na diferente qualidade da pastagem. No sul a alimentação é feita principalmente com alfafa, mas no norte, onde a alfafa é praticamente incultivavel, o gado é criado em campos de vegetação comum. Além disso, o sólo tem diferentes caracteres em Corrientes e no sul do país.

Todos esses pequenos dados mostram a importancia de uma averiguação das percentagens de ferro nas carnes das diversas manadas do gado argentino. Si bem que a quantidade de carne ingerida pelos correntinos deva conter uma quantidade de ferro mais que suficiente para manter normal as reservas deste metal no organismo humano parasitado pelo ancilostomo, uma maior riqueza deste elemento nas substancias nutritivas destas regiões seria uma constatação de real interesse pratico-teorico.

Si bem que feita em uma região diferente (Sul da provincia de Buenos Aires), ha uma observação antiga devida a Darwin (1838), em sua viagem em redor do globo, na qual este naturalista chama a atenção para o tipo de alimentação destas regiões. É o tipo primitivo de alimentação, isto é, uma alimentação dos primordios da colonisação e que atualmente não mais se observa. Entretanto, este fáto é interessante para a compreensão da alimentação correntina e sua evolução através um seculo.

Transcrevemos abaixo a descrição deste autor, para mostrar até que ponto póde chegar a influir no tipo de alimentação, a aquisição facil e economica de um determinado alimento.

Darwin (29) refere-se a este fato do modo seguinte:

« Je puis enfin acheter un peu de biscuit. Depuis plusieurs jours je ne mange absolument que de la viande; ce nouveau régime ne me déplaît pas, mais il me semble que je ne pourrais le supporter qu'à conditions de faire un violent exercice. J'ai entendu dire que des malades, en Angleterre, à qui on ordonne une nourriture exclusivement animale, peuvent à peine, même avec l'espoir de la vie, se résoudre à s'y soumettre. Cepen-

dent les Gauchos des Pampas ne mangent que du boeuf pendant des mois entiers. Mais j'ai observé qu'ils absorbent une grande proportion de gras, qui est de nature moins animale, et ils détestent tout particulièrement la viande sèche, telle que celle de l'agouti. Le docteur Richardson a remarqué aussi que, « quand on s'est nourri exclusivement pendant longtemps de viande maigre, on éprouve un désir si irrésistible de manger du gras qu'on peut en consommer une quantité considérable, même du gras huileux, sans éprouver de nausées »; cela me paraît constituer un fait physiologique fort curieux. C'est peut-être comme conséquence de leur diète exclusivement animale que les Gauchos, comme tous les autres animaux carnivores, peuvent s'abstenir de nourriture pendant longtemps. On m'a affirmé qu'à Tandeeel (Tandil) des soldats ont volontairement poursuivi une troupe d'Indiens, pendant trois jours, sans boire ni manger ».

Daremos, a seguir, os principais dados encontrados na bibliografia do assunto, que nos mostram a relação entre a nutrição e a anemia, salientando as diversas interpretações dos autores.

Em diversos trabalhos vem assinalada a importancia da nutrição no desenvolvimento da larva no organismo parasitado. Assim, do mesmo modo que uma dieta pobre em vitaminas A e B, torna o rato suscetível á infestação com o *Ancilostoma caninum*, as infestações experimentais em cães jovens são muito mais intensas quando estes são alimentados deficientemente. Em nosso ponto de vista, estes fatos não interessam, sendo que ao falarmos de nutrição será sempre relativamente ao individuo já infestado. Também devemos fazer uma ressalva quanto ao modo de alimentação dos ancilostomados graves. É uma noção muito conhecida que nestes doentes ha uma nitida diminuição do apetite, ás vezes mesmo anorexia, com perversão alimentar (o mais das vezes denotada pela ingestão de terra, pano, cal das paredes, pequenos pedaços de madeira, etc. . . .). Quando ha uma anemia intensa, ha sempre uma ingestão de alimentos em quantidade deficiente com uma perversão de apetite, que geralmente mais se acentúa com a progressão da anemia. Nós procuramos encontrar nos autores dados relativos á alimentação dos individuos de determinada região, isto é, a alimentação por assim dizer característica desta região e não a alimentação particular dos casos graves da doença. Suarez (7) descreve a dieta da população de Porto-Rico, como um dos fatores importantes no mecanismo da anemia:

« The Porto Rican peasant breakfasts on coffee and a small

loaf of pale white bread. His lunch consists of a large quantity of polished rice and kidney beans, with scanty vegetables. His dinner is a stew of rice, chick-peas, pumpkin and perhaps one or two tropical vegetables such as *yautia*. Once or twice a week he has the great fortune to eat some salted codfish. This diet has been taken without variation since childhood. Many of these individuals have never had meat, eggs or milk ».

Porto Rico é uma das regiões onde a ancilostomose apresenta alto índice endêmico, e onde uma infestação média é sempre acompanhada de acentuada anemia.

Rhoads e Castle (8) terminam uma nota prévia com as seguintes considerações:

« Since in studying these cases of hookworm anemia deficient diets were found to be the rule and gastric anacidity a frequent finding, as is the case in hypochromic anemias not associated with hookworm, it is suggested that dietary deficiency and gastro-intestinal changes are of major etiological significance ».

As observações deste autor também foram feitas em Porto Rico, onde, como vimos acima, a dieta é deficiente.

Já transcrevemos a opinião de Smillie, sobre a influencia da nutrição na produção da anemia. Este autor explica a deficiencia de uma maneira geral quando diz, referindo-se aos individuos infestados, porém bem alimentados:

« Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work ».

A nutrição quando deficiente é incriminada como um fator de importancia na patogenia da ancilostomose (doença e não infestação), e também, quando abundante, é incriminada de preservar o individuo da anemia. Assim é que Fülleborn (6) se refere a ela, quando diz que por uma dieta excepcionalmente rica em carne os individuos que habitam a região correntina, se bem que intensamente infestados, permanecem sem perturbações morbidas.

A nosso vêr um dos melhores trabalhos modernos sobre a patogenia da anemia ancilostomótica é o do autor holandez Langen (9), publicado em maio de 1933, no qual é feita uma revisão critica das teorias e é dado um papel primordial á alimentação entre as causas gera-

doras da anemia. Citaremos a seguir varios trechos da ultima parte deste trabalho intitulada: A significação da alimentação para o quadro clinico.

« Especialmente a alimentação defeituosa, não a fome em descanso, mas sim a alimentação insuficiente com trabalho, póde produzir anemia. Esta afirmação de Krehl, feita em seu tratado, vale tambem em varios aspetos, como vimos nos capitulos anteriores, para compreensão da anemia e de outras manifestações clinicas da ancilostomose ».

« ... salientando que, quanto á destruição normal do sangue, cabe á alimentação um papel mais importante que ao baço ».

« É tambem claro que a nossa alimentação é, sem duvida, o fator exterior mais importante, pois ela exerce diariamente sua influencia sobre o nosso organismo, e mesmo sobre gerações e gerações. Além disso, nos diversos povos da terra é a alimentação o fator mais variavel na vida humana, e, na minha opinião, ao contrario do que muitas vezes se acredita, tem uma significação mais importante do que os fatores climatericos, salvo no caso de que a alimentação seja indiretamente muito influenciada ou mesmo regulada por estes ».

« Snyders informa que na Costa Oriental (Indias holandezas) as condições de alimentação exercem uma grande influencia. As anemias mais graves, com infestações iguais, são encontradas exatamente nas Emprezas onde são peiores as condições de alimentação ».

« Em Java, onde a ancilostomose é muito disseminada, as características principais da alimentação popular são: preponderancia de hidratos de carbono, percentagem de albuminas um pouco inferior á encontrada na Europa, com predominancia de albuminas vegetais, enquanto que as gorduras e os lipoides estão presentes em escassa quantidade e são principalmente provenientes do reino vegetal. Nas classes mais pobres da população, estas características são ainda mais pronunciadas e é ahi que a ancilostomose apresenta-se de fórma mais grave ».

A nosso conhecimento, este autor foi o unico que procurou quais as substancias que se encontram em deficiencia nesta alimentação e cuja falta ocasiona uma ação perturbadora sôbre o sangue ou sôbre os órgãos hemopoieticos. Como veremos a seguir, incriminou Langen

uma perturbação nas relações entre a colessterina e a lecitina, como produtora da anemia e por conseguinte da doença.

« Fato importante é, como já vimos, que a concentração dessas substancias (colessterina e lecitina) no organismo, é em parte dependente da alimentação. Existindo na alimentação quantidade suficiente destes dois lipoides, fica o quociente (coeficiente lipocitico de Mayer e Schaeffer) facilmente em equilibrio. Se, porém, ha na alimentação uma pequena quantidade das duas (é isso geralmente paralelo), ha uma inclinação para predominar a colessterina, porque as fosfatides (lecitina) são muito mais facilmente atacaveis e participam muito mais nos processos intermediarios de metabolismo do que a colessterina. Na inanição e em animais famintos observa-se o aumento do coeficiente como tambam um aumento na porcentagem de agua dos tecidos e dos orgãos ».

E conclúe:

« Quanto á explicação da anemia da ancilostomose, acreditamos poder concluir que a alimentação póde interpretar muita coisa, que até hoje representara sempre um ponto de discordia entre os diversos pesquisadores ».

De todos os dados até aqui apresentados, podemos concluir que está perfeitamente verificada a existencia de portadores de parasitos, em numero bem maior do que se poderia supor, e que este fato deve ser encarado como dependente da alimentação.

A alimentação por si só póde produzir graves discrasias sanguineas nas crianças (Anemia nutritiva dos lactantes), ou mesmo em adultos (« Tropical nutritional anaemia ») e, em alguns casos, do mesmo tipo anemico que o verificado na ancilostomose (Segundo Rhoads e Castle, acima citados). Vimos, tambem, que a alimentação, quando rica em ferro, impede a instalação do quadro anemico, sendo deste modo explicada a existencia de portadores de parasitos nesta helmintose.

Passaremos em revista, a seguir, o que ha de mais importante entre as condições de alimentação e o aspeto do sangue em diversas outras anemias e no processo normal de formação sanguinea.

Já em 1890 sabia-se da importancia do papel da nutrição na formação sanguinea, como veremos nos seguintes trechos de um trabalho devido a von Hoesslin (10).

« Quasi todos os pesquisadores admitem atualmente que a qualidade de nutrição exerce uma formidavel ação sôbre as con-

dições sanguíneas. Acreditam que com a permanência de uma nutrição insuficiente, especialmente em albuminas, a percentagem de hemoglobina e o número de glóbulos decem de maneira apreciável, sendo que com uma nutrição melhorada voltam novamente ao normal. Supõem os autores que a influencia da qualidade da alimentação sobre as condições do sangue seja tão importante, que podemos, sem receio de erro, atribuir a uma deficiência nutritiva todas as anemias, nas quais se observa uma diminuição de mais de metade na taxa de hemoglobina e glóbulos vermelhos, caso falte uma qualquer outra causa. Talvez seja interessante comparar estas concepções com os fatos clínicos e experimentais, examinando a sua exatidão. Na verdade, encontra-se muito mais casos de anemia em indivíduos mal nutridos. Concluir deste fato, que uma má nutrição seja só por si a causa desta anemia, é tão errado como considerar uma má nutrição como causa da tuberculose pulmonar, sómente pelo fato de se encontrar indivíduos tuberculosos em maior número em indivíduos com condições de alimentação insuficientes. Si uma nutrição insuficiente fôsse a causa única de anemia, seria fatal que em todos os casos de uma mais longa permanência das condições deficientes aparecesse uma diminuição da taxa de hemoglobina, diminuição esta proporcional á insuficiência da alimentação e ao tempo em que esta perdurasse. Ora, os fatos desmentem esta conclusão. Diversos pesquisadores encontraram em uma série de pessoas extremamente emagrecidas, uma média normal, ou quasi normal, das cifras sanguíneas ».

A alimentação é aí considerada de maneira geral; entretanto, a necessidade de se procurar quais as substancias elementares ativas sobre os órgãos hematopoiéticos, aparece no trecho abaixo:

« O unico componente da nutrição, para o qual se verificou uma ação permanente sobre a riqueza em hemoglobina do sangue, é o ferro ».

E em conclusão:

« As pesquisas, feitas até agora, absolutamente não permitem concluir pela existencia de uma influencia direta da *quantidade* de alimentação, e de uma influencia de percentagem de albuminas sobre a formação de hemoglobina; apenas a quantidade total de sangue diminue no caso de má alimentação, tal como acontece tambem com a massa muscular e a massa organica de todo o corpo ».

Os resultados deste autor, no ponto de vista moderno, devem ser tomados como muito incompletos, pois eles consideram somente a quantidade de alimentação. Na verdade, uma alimentação quantitativamente normal ou mesmo uma superalimentação, terá uma influencia diminuta sobre a crase sanguinea, si ela não é também qualitativamente completa. Para exemplificar com o caso da ancilostomose, o valor nutritivo em relação a esta anemia está, a nosso vêr, na maior percentagem de ferro dos alimentos, e a quantidade destes ingerida. Assim, o feijão seco contem 0,072 gr. de ferro, por quilograma de substancia comestivel, enquanto que a carne contem 0,030 gr., entretanto, o peso de carne habitualmente consumida por dia, sendo muito maior que o peso do feijão, compreende-se que este ultimo alimento tenha muito menor importancia que o primeiro.

No ponto de vista do metabolismo do ferro, um quilo de carne por dia equivale a uma alimentação composta de 1 k de beterraba, 1 k de arroz polido, 1 k de couve-flôr, 1 k de banana e dois litros de leite, isto é, a um tipo de alimentação absurdo, tal a quantidade de comestiveis.

A ação nociva de uma dieta, para a formação sanguinea, depende da deficiencia de determinadas substancias essenciaes. Os trabalhos fundamentais neste assunto, que mostraram definitivamente quais as relações entre os diversos componentes da alimentação e a formação da hemoglobina, são devidos aos autores norte-americanos Whipple e Robbins (11, 12, 13 e 14). *

* Devemos, a proposito, insistir em alguns pontos da comunicação feita á Academia Nacional de Medicina pelo nosso eminente mestre Prof. Carlos Chagas, relativas aos nossos trabalhos, afim de contestar conceitos que o Prof. Oscar Clark, aliás com toda elevação e cordialidade, houve por bem emitir.

Não ignoravamos, quando demos publicidade aos resultados iniciais dos nossos trabalhos que o ferro é uma substancia de valor reconhecido, desde remota antiguidade, no tratamento de determinadas anemias. De modo algum pretendemos, ou seja em nossas publicações ou na comunicação acima referida, fazer originalidade de aplicação do ferro no tratamento da anemia ancilostomótica, mas acreditamos ter realizado uma verificação de todo ponto original, interpretando em seu mecanismo exato a patogenia daquela anemia.

De modo algum poderíamos deixar sem contestação a afirmação do Dr. Clark, contida no seu conceito « os trabalhos experimentais de Whipple e Robbins (1928) que são classicos sobre a materia e que esclarecem por completo a patogenia da anemia pela opilação ».

Para evidenciar a ausencia de interpretação destes autores da patogenia da anemia na ancilostomose, bastará de sobra citar o seguinte trecho de um dos trabalhos de Whipple (14): « Pernicious anemia has been shown to be amenable to diet therapy. Why not examine many other obscure anemias and marrow diseases for a possible deficiency factor? »

Daí se verifica que somente havia sido verificada a existencia de uma carencia na anemia perniciosa, sendo que outras anemias, entre elas a da ancilostomose, escaparam por completo á atenção do grande pesquisador norte-americano.

Lembraremos também, para documentar a novidade do nosso ponto de vista, que no trabalho de Witts (1932), publicado trez meses antes do nosso primeiro trabalho, e referido na nossa comunicação á Academia, nem mesmo nele e muito menos no de 1929 referido pelo Dr. Clark, é assunto discutido o da patogenia da anemia na ancilostomose.

As experiencias foram feitas em cães, tornados anemicos por três, quatro ou mais sangrias, que colocavam a taxa de hemoglobina em torno de 50 %. Os autores verificaram que a regeneração dependia de modo estrito da alimentação, e usaram o metodo de constatar as diferenças das quantidades de hemoglobina produzida, fazendo, por sangrias convenientes, voltar a taxa aos 50 % primitivos. Assim, em um mesmo periodo de tempo, diversas dietas produziam diferentes quantidades de hemoglobina. Daremos a seguir os diversos alimentos utilizados e as quantidades de hemoglobina produzidas:

Dieta (Grs. por dia)		Hemoglobina produzida no periodo de 2 semanas (Em grs.)
Medronho,	250 — pão, 350	0
Figado de peixe,	150 — pão, 350	0
Pão,	450	3
Pão,	350	3
Leite,	450 — pão, 450	3
Bacalháo,	100 — pão, 300	9
Creme,	100 — pão, 500	10
Manteiga,	100 — pão, 350	10
Peixe fresco,	250 — pão, 300	10
Espinafre,	250 — pão, 400	14
Queijo,	100 — pão, 450	20
Musculo de porco,	300 — pão, 300	20
Verduras,	200 — pão, 300	20
Musculo de boi,	200 — pão, 400	25
Passa,	300 — pão, 350	25
Cerebro,	300 — pão, 300	25
Baço de boi,	200 — pão, 250	25
Musculo cardiaco,	30 — pão, 600	25
Medula ossea em pó	200 — pão, 300	28
Pancreas do porco,	250 — pão, 350	30
Maçã,	250 — pão, 350	35
Ameixa,	250 — pão, 350	35
Damasco,	200 — pão, 300	40
Pecego,	200 — pão, 300	40
Figado de boi	300 — pão, 300	50
Rim de porco,	200 — pão, 350	70
Figado de pinto,	200 — pão, 250	75
Moela de pinto,	300 — pão, 200	85
Rim de boi,	200 — pão, 250	90
Figado de boi,	400	100

Dos elementos inorganicos, os autores experimentaram o ferro, na verdade, em pequena dóse.

Citrato de ferro, 0,25 — pão, 500 — salmão, 50, produziram em uma semana, isto é, em metade do tempo dos dados acima referidos.

20 grs. de hemoglobina, que devem correr por conta de ferro pois a mesma quantidade de pão e salmão produziram 1,2 grs. de Hb. Por ser este o trabalho fundamental á interpretação moderna de alguns tipos de anemia, transcreveremos algumas considerações não relacionadas diretamente com as questões aqui tratadas, mas que trarão uma melhor compreensão geral do assunto. Segundo a interpretação do autor, as experiencias mostram uma importancia primordial do figado e dos rins no metabolismo pigmentar e especialmente no metabolismo da hemoglobina.

« We believe the liver is concerned with pigment conservation and that the liver may be a most important organ in the fabrication of the amino-acid groups, which presumably are the parent substances of the hemoglobin which appears in its finished form within the red corpuscles of the red marrow ».

« It would seem that the kidney was concerned in the conservation of the hemoglobin and that some of the building stones suitable for hemoglobin construction were stored here ».

E quanto á ação do ferro diz:

These experiments appear to separate sharply the iron effect of liver effect ».

Finalizando, mostra Whipple, uma concepção das anemias baseada nestas verificações, isto é, focalisa a importancia da falta de algumas substancias no aparecimento da síndrome anemica.

« *Anemia Problems.* We are convinced that a wrong assumption has seriously hampered the study of certain human anemias. Attention has been focused upon hypothetical toxins which were supposed to destroy red cells *in vivo* and thus bring about the anemia. Because it can be demonstrated that a few types of anemia were due to toxic or parasitic destruction of red cells (septicemia, drugs, malaria), it was assumed that all other forms of anemia must be due to some hemolytic toxin produced in the intestinal tract, kidneys, tumor growth, etc.

It is almost impossible for physicians to give up these hypothetical toxins which they have treasured for many years, about which volumes have been written. Yet let us attempt to put them aside for a moment and look at a large group of interesting anemias as due to the *lack of something*. We may consider the anemias associated with tumors or nephritis or malnutrition and intestinal

disturbances. It may be permissible to assume that in the anemia of cancer cachexia we are dealing with a default of hemoglobin building material which perhaps is absorbed by the more vigorous and rapidly growing tumor cells. Or again, with intestinal stricture or general malnutrition, we may find a severe anemia due to *lack* of materials unabsorbed from the intestinal tract. Again, we may look at the anemia of nephritis as due to faulty conservation of pigment material and we may assume that the diseased kidneys fail in this function as in other excretory ones.

Pernicious anemia is the stronghold of those who believe in toxic red-cell destruction as the essential etiologic factor. A few years ago we ventured the heretical belief that in this much-studied disease there was a *lack* of stroma building material but a great excess of all sorts of pigment and pigment-building material. The important observations of Minot and his collaborators may be interpreted as evidence in favor of a *lack* of a stroma-producing substance so that the pernicious anemia may prove to be a *deficiency disease*. It is difficult to reconcile the prompt remission in pernicious anemia due to liver feeding with a causative agent in the form of an intestinal toxin.

The anemia associated with bothriocephalus infections, which is often called pernicious anemia, has long been cited as the real proof of the toxic etiology of pernicious anemia. Yet when we examine the actual fabric of proof it is indeed a tenuous structure. This evidence has been recently reviewed carefully by Meulengracht (and the interested reader is referred to his paper. He reviews all the known facts and admits that no direct evidence can be furnished for any demonstrable toxic substances in the bothriocephalus anemias, yet he concludes that pernicious anemia is due to an *obscure intestinal intoxication*. One can take each of his admirable deductions and use it with force *to support the theory that pernicious anemia is due to lack of something*.

We believe it will be profitable to reexamine all of these and search for a possible deficiency factor rather than for the elusive toxin. We believe it is not open to debate but may be accepted as established that simple anemias due to loss of blood can best be treated by means of diet therapy. Pernicious anemia has been shown to be amenable to diet therapy. Why not examine many other obscure anemias and marrow diseases for a possible deficiency factor? At least some interesting data will accumulate and

may lead to a better understanding of a puzzling but important disease complex.

Esta ultima pergunta do autor foi respondida por inumeros pesquisadores nos anos subsequentes, tendo Wits (15) recentemente feito uma completa revisao das causas e dos processos intimos de diversas anemias. Deste ultimo trabalho retiramos as seguintes passagens:

« In this second lecture I propose to discuss the anemias which results from disturbances of nutrition and disorder of the alimentary tract. They form a group which impresses both by its size and its unity. It is my opinion that all are of nutritional origin. The normal human diet contains substances which are necessary for the maturation of normoblast into erythrocyte, such as vitamin C, thyroxin, iron, and traces of other minerals. Animal experiments suggest that food substances are also necessary for the development of the megaloblasts from the reticulo-endothelium of the marrow, and their absence leads to aplasia. Anaemia arises whether these substances are not supplied with the diet or whether they are not absorbed in digestion. The anaemia is due to diminished blood formation or anhaemopoiesis, and according to the level at which haemopoiesis is arrested, the marrow may be normoblastic, megaloblastic, or aplastic.

Depois das ideias de Whipple, varias anemias tiveram uma explicação na carencia de principios hematopoieticos, e Wits descreve a anemia nutritiva das crianças como produzida por carencia de ferro, a anemia do escorbuto por deficiencia de vitamina C, anemia nutritiva tropical como sendo o resultado de uma multipla deficiencia, a anemia perniciosa por carencia dos principios ou do principio hematopoietico do figado, as anemias encontradas nas perturbações de secreção gastrica, nas doenças dos intestinos como estenose, ulceras e parasitos, (cita somente a anemia botriocefalica), diarréa gordurosa, doenças do cecum, diarréa quilosa, diarréa pancreatogena, fistula gastro-colica como tambem nas ressecções intestinais, como carencias isoladas ou multiplas, causadas todas por deficiencias de digestão dos principios hematopoieticos; a anemia da pelagra por deficiencia de vitamina B e finalmente a anemia das doenças da tireoide por carencia de tiroxina.

A anemia ancilostomotica, entretanto, não foi considerada neste artigo e na verdade, as ideias mais modernas nesta helmintose ainda giravam em torno das duas classicas doutrinas — teorias toxica e hemorragica.

III. — PATOGENIA DA ANEMIA ANCILOSTOMOTICA

É, em verdade, extranhavel que fatos tão analogos aos observados na ancilostomose, já constatados em 1890, e perfeitamente verificados e explicados por Whipple em 1928, não tivessem levado os pesquisadores a procurar um mecanismo semelhante para a anemia uncinariotica, e a reconhecer quais as deficiencias de alimentação alterando a hematopoiese nessa doença.

A nosso vêr, temos neste caso um exemplo frisante do papel paralisante sôbre o progresso dos conhecimentos, de uma concepção errada, prematura, sem uma base experimental solida, mas que, pela comodidade aparente de explicar certos fatos, tomou um largo incremento entre os tropicalistas e chegou a ser a doutrina mais aceita, nestes ultimos tempos, mesmo entre os especialistas da questão. Queremos referir-nos á uma pretensa existencia de toxinas, que secretadas pelos helmintos, agiriam sôbre o sangue destruindo-o, ou sôbre a medula ossea paralisando-a ou alterando-a profundamente. Autoridades como Langen, Fülleborn, Morawitz, Itami, Flu e mesmo Whipple (16) (toxinas provenientes da flora intestinal), antes de suas pesquisas de 1928, levaram esta doutrina a todos os tratados de Medicina Tropical, o que, por se tratar de uma teoria sôbre a patogenia, contaminou todas as noções relativas a essa verminose.

Esta noção era tão incutida nos espiritos, que o autor japonês Kobayashi (17), em 1929, apesar de constatar o efeito quasi nulo da eliminação dos helmintos sôbre a anemia e verificar a ação surpreendente do ferro nesta doença (o que evidentemente levaria qualquer pesquisador, sem uma idéa preconcebida, á noção de deficiencia de um principio hemopoietico), refere-se á causa da anemia nesta helmintose, em citações como as seguintes:

« ... qui a sa raison probable dans la diminution de l'excitation de l'hématopoiese par les toxines parasitaires d'ou un léger affaiblissement de la capacité régénérative du sang ».

« La resistance des hématies est presque la même qu'avant les cures vermifuges. Par conséquent je suppose que l'influence des toxines continue pendent ce temps ».

Que a toxina permanecesse ativa no organismo, mesmo após eliminação dos helmintos que a secretavam, era uma das muitas hipo-

teses necessarias á manutenção desta teoria. O acumulo de hipoteses é um indicio seguro da falencia proxima de qualquer teoria.

Uma das criticas mais perfeitas, sôbre a teoria toxica, foi feita modernamente por um dos seus antigos partidarios, Langen, um dos que mais têm se preocupado especialmente com a patogenia nesta doença.

« Até certo ponto tem valor a teoria hemorragica, pois ninguém nega que determinada quantidade de sangue se perde pelo intestino, mas as teorias que se baseiam sôbre existencia de toxinas estão todas ainda em pura hipotese; até agora ninguém conseguiu verificar esta substancia que dizem ser a causadora da anemia da ancilostomose ».

« Porém, por bons motivos, cremos que as substancias extraidas do ancilostomo e produtoras de anemia em animais nada têm que ver, pelo menos diretamente, com a anemia observada na ancilostomose ».

« Em nenhuma outra molestia do sangue conseguiu-se até hoje verificar uma substancia semelhante. A idéa de toxina vem da bacteriologia e sem mais exame transportou-se esta idéa para a hematologia ».

« Resumindo a questão da teoria toxica como causa da anemia da ancilostomose, podemos afirmar que ela se baseia exclusivamente em argumentos clinicos, porém ainda não foi fornecida qualquer prova puramente experimental ».

Impressionados ficamos com os resultados de Kobayashi, que pela primeira vez mostrou a pouca influencia para o quadro sanguineo da eliminação dos helmintos parasitos. A cura da anemia independente da expulsão dos vermes, nos fez procurar interpretar os fatos, já observados nesta doença, como provenientes da carencia de uma substancia necessaria á hemo-formação normal.

Encontrando varios fatos, que pela carencia referida podiam ser explicados, e que até então eram obscuros e constituíam ponto de divergencia entre os autores, admitimos em uma nota anterior (18), a titulo de hipotese, uma relação causal entre um fator hematopoiético alimentar em deficiencia e a anemia ancilostomotica. Fomos mesmo levados a crer, por fatos que agora tornaram-se mais numerosos, mais importantes e mais demonstrativos, que não havia uma deficiencia de fatores, mas sim de um unico fator, pelo menos de um unico fator primordial, que acreditáramos ser o ferro.

No mesmo mês de nossa publicação*, foi dado a publicidade o artigo de Rhoads e Castle (8), no qual dizem estes autores que os fatos por eles observados, indicavam como fatores mais importantes na etiologia dessa doença as perturbações gastro-intestinais e uma deficiência de alimentação. Fazem entrar a anemia ancilostomótica nas anemias por deficiência quando escrevem:

« Since it was demonstrated that the intramuscular injection of red blood cells into these patients produced increased blood formation, it is logical to assume that the effect of blood loss produced by the hookworm may be significant as a loss of potential hematopoietic *factors* leading to defective blood formation ».

Ottenberg (19), baseado no trabalho acima, afirma:

« That continued anemias due to simple blood loss is essentially an iron deficiency is now recognized ».

Entretanto, parece-nos que em se tratando da anemia ancilostomótica, na qual um outro ponto de vista muito diverso sempre foi considerado, uma deficiência, uma noção pura e simples de carencia, deveria ter uma documentação mais larga e em mais variados fatos, para

* O Dr. Périssé (« Folha Med. », 1933, 14, 473), referindo-se a um nosso trabalho, afirma que além de confirmarmos as experiências de Kobayashi (o que aliás está expresso na nossa nota), repetimos as de Rhoads e Castle. A minúcia das datas apresentadas relativas aos trabalhos citados, só poderá ser interpretada como uma advertência, por não termos assinalado estes últimos autores. Este ponto deverá ser elucidado convenientemente em vista das conclusões de Ottenberg, a respeito dos trabalhos de Rhoads e Castle.

O artigo em questão foi apresentado em maio de 1932 no « Proceedings of the twenty-fourth annual meeting of the American Society of Clinical Investigation Held in Atlantic » e sómente dado á publicidade em julho do mesmo ano no « Journal of Clinical Investigation ». A publicação deu-se portanto, no mesmo mês da nossa primeira nota, que aliás, foi feita em uma revista semanal, logo na primeira semana do mês (2 julho). Parece-nos evidente que, para efeito de prioridade, só poderá ter valor a data de publicação, pois no caso contrario, não se poderá jamais ter segurança de prioridade em qualquer trabalho. Como exemplo citaremos a justa praxe sempre obedecida em questões de zoologia, unico ramo da ciencia em que se acha regulamentado o assunto de prioridade.

O ponto que julgamos haver assinalado em primeiro lugar é referente á interpretação patogénica da anemia ancilostomótica, que afirmamos e procuramos demonstrar com variados fatos ser de causa carencial (carencia de ferro). O unico autor que interpretou essa anemia como devida a uma carencia marcial foi Ottenberg (1933), baseado no citado trabalho de Rhoads e Castle. Não temos duvida, portanto, em afirmar que o conceito inicial estabelecendo as relações entre a anemia na ancilostomose e a carencia de ferro foi por nós formulado.

Em verdade, Rhoads e nós realizamos pesquisas ao mesmo tempo, sobre o mesmo assunto em regiões diferentes, e chegamos a conclusões, até certo ponto, analogas.

se poder afirmar que, nesta doença, uma perda continuada de sangue provoque uma deficiência essencial de ferro.

De nossos trabalhos, ou dos trabalhos de Rhoads e Castle, de modo algum pôde-se admitir que todas as anemias, devidas a simples perda de sangue, sejam essencialmente atribuíveis a uma deficiência de ferro, e nem tão pouco que a anemia ancilostomótica seja causada tão sómente por uma simples perda continuada de sangue.

Vimos acima a prudência dos conceitos emitidos por Rhoads e Castle, *que não se referem diretamente a uma carencia de ferro*, mas sim a uma carencia de fatores (*fatores e não fator*) potenciais hematopoiéticos.

Também nós admitimos, a título de simples hipótese, que a anemia ancilostomótica, até então tida como efeito de uma ação biológica direta de helmintos parasitos intestinais (toxinas, hemolisinas, destruição do sangue ou da medula ossea, hemorragias, etc. . . .), fôsse encarada como uma simples carencia de uma determinada substância.

Em seguida, procuramos fundamentar a nossa hipótese em verificações experimentais que a autorizassem, verificações estas que se referem:

1.º) — Á histopatologia da medula ossea.

Sabe-se que nas anemias provocadas experimentalmente por carencia de ferro, a medula ossea apresenta-se intensamente hiperplásica, dominando, entre as células da série vermelha, o eritroblasto ortocromático.

Nas anemias provocadas por toxinas, ou anemias devidas a destruição da medula ossea, este órgão apresenta-se com zonas de degenerações hemorrágicas, ou mesmo necrosadas, e com diminuto número de células.

2.º) — Ás modificações sanguíneas, pela eliminação do helminto, sem qualquer outro medicamento.

3.º) — Ás modificações sanguíneas, pela administração de ferro, sem a eliminação dos helmintos.

4.º) — Á influencia relativa dos dois fatores (ferro e helminto).

Este ponto está relacionado com a possibilidade de intensa infestação sem anemia, ou da existencia de anemia com uma pequena infestação ou mesmo sem infestação.

5.º) — Á verificar se uma anemia experimental por carencia de ferro é semelhante a observada na ancilostomose.

6.º) — A verificar se a ação do ferro administrado não é uma ação medicamentosa simples, isto é, uma ação que seja antagônica a do helminto.

Impõe-se, para o estudo deste ultimo ponto, a dosagem do ferro nos órgãos principais de seu metabolismo (baço e fígado).

Em alguns destes pontos fundamentais é que está concretizada a nossa contribuição ao assunto. A histopatologia da medula ossea foi por nós publicada em trabalho anterior (20), os assuntos referidos nos itens 2.º e 3.º fazem parte de estudos em via de conclusão, e do item 4.º é objeto da presente publicação.

Quanto aos assuntos dos itens 5.º e 6.º foram aproveitados pelos autores que deles se ocuparam, para documentar doutrinas inteiramente diversas, não estando relacionados com qualquer noção de carencia. Por isso, pretendemos reuni-los com os fatos por nós verificados, em um artigo de conjunto, após a publicação destes ultimos.

OBSERVAÇÕES

As observações que se seguem são de casos de ancilostomose, com intensa anemia e intensa infestação, transformados, mediante administração continuada de ferro, em portadores de parasitos. Apesar de continuarem intensamente infestados, nestes individuos havia desaparecido toda e qualquer perturbação da saúde.

Nesta questão, julgamos de maior importancia, para o valôr do resultado, a demora da observação do que um grande número de casos apenas acompanhados durante curto praso. Daí o termos escolhido sómente cinco doentes, mas prolongado o estudo de 5 meses a um ano.

Por se tratar de casos perfeitamente caracterizados clinicamente, julgamos dispensavel um exame minucioso e completo anterior ao tratamento, tal como foi feito após a cura da anemia.

Dêstes cinco casos, dois eram de ancilostomose pura, outros dois apresentaram a reação de Wassermann positiva e o último era um caso mixto de ancilostomose e malaria maligna, que durante a observação adoeceu gravemente com uma pneumonia lobar.

Os resultados, semelhantes, em todos estes casos, mostram que a anemia ancilostomotica é corrigida pelos sais de ferro, mesmo na intercorrencia de outras doenças, e ainda com a permanencia do helminto

no intestino. A reparação, por vezes integral, do sangue efetivou-se em tais condições.

Observação n. 1:

Manoel, 11 anos.

Exame do doente (26-9-32): — Chegou ao hospital em estado de adiantada fraqueza. Mucosas visíveis inteiramente descoradas, grande edema das palpebras e membros inferiores (Ver figs. 1 e 2). Sopro mesosistólico audível em toda área cardíaca. Fígado e baço não aumentados de volume. Geofagia.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de necator e de ascaris.

Exame do sangue: — Ver quadro I na data 26-IX-32.

Este doente foi conservado em uma dieta pobre em ferro (arroz, macarrão, batata e leite), e medicado com ferro reduzido na dose de 3 grs. diárias. Com 11 dias de tratamento o edema desaparecera quase completamente (Figs. 3 e 4), e o sangue apresentara já sinais de regeneração (ver quadro 1 na data 8-X-32). Com 2 meses de tratamento (28-XI-32), apresentava um aspecto sanguíneo bastante melhorado, permanecendo apenas ligeira anemia; apesar disso, notou-se o desaparecimento completo do edema, da perversão do apetite (geofagia), e de qualquer sensação subjetiva de doença.

Permaneceu neste estado, melhorando ainda mais, durante 3 meses (2-III-933), apesar de uma dieta incompleta e da permanência dos parasitos no intestino como demonstra o exame de fezes abaixo.

Exame de fezes (2-III-933): Numerosos ovos de necator e de ascaris.

Pesquisa de sangue nas fezes (Reação de Weber): positiva.

Na verdade, este caso não pode ser considerado como uma transformação de um doente em um portador de parasitos, pois as cifras sanguíneas não são completamente normais. Entretanto, as modificações intensas, principalmente o desaparecimento rápido do edema e a permanência durante 3 meses de um aspecto sanguíneo pouco abaixo do normal, apesar da dieta incompleta, trazem uma forte documentação para o mecanismo patogênico desta helmintose.

Quadro 1

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
11 dias	26-9-32	1,34	13	1,8	7	52	13,4	25	Ferro reduzido, 3 grs. diarias. Dieta incompleta
2 mezes	8-10-32	2,22	34	4,7	—	—	21,2	—	
	28-11-32	3,75	69	9,5	30	80	25,2	32	
3 mezes	2-3-33	4,82	81	11,2	37	77	23,2	30	

Observação n.º 2:

Benidita, 10 anos.

Exame da doente: — Fraqueza geral muito acentuada. Mucosas visíveis descoradas totalmente. Edema das palpebras, face e membros inferiores. Sopro mesosistólico audível em toda área cardíaca. Dispneia de esforço. Inapetência. Geofagia. Constipação. Baço e fígado não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de ancilostomo.

Reação de Wassermann: — Positiva.

Exame do sangue: — Ver quadro II na data 25-IX-933.

Quadro 2

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
1 mez e 10 dias	25-9-33	2,52	20	2,7	14	56	10,9	20	Sulfato ferroso amoniacal, 1 gr. diaria. Dieta sem carne.
	4-11-33	4,10	69	9,5	31	76	23,2	30,5	
2 mezes	3-1-34	4,78	78	10,7	34	71	22,5	32	Idem. Dieta comum
		3-4-34	4,74	77	10,6	35	74	22,4	
3 mezes	3-5-34	4,10	65	9	33	80	21,9	27	Idem 0,05 gr. diarias. Dieta comum
1 mez	12-6-34	4,70	74	10,2	36	77	21,8	28,5	Idem 1 gr. diaria.

No primeiro período de tratamento a doente foi conservada em uma dieta comum, porém, sem carne. Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na dose de 1 gr. diaria. No segundo período (de 4-IX-933 a 3-IV-934), a dieta foi completa. Após um mês e dez dias de tratamento, o aspecto do sangue de muito se modificou, apresentando somente uma baixa di-

minuta das cifras normais. Este aspeto foi melhorado e depois conservado durante 5 meses. No terceiro periodo (4-I a 3-IV-934) foi administrado somente 0,2 gr. de sulfato ferro amoniacal. No quarto periodo (4-IV a 5-V-934) foi administrado 0,05 gr. do mesmo sal e no ultimo periodo (3-V-934 a 12-VI-934) novamente 1 gr. diaria.

Observação n.º 3:

Charneca, 55 anos.

Exame do doente: — Grande edema dos membros inferiores. Mucosas visiveis completamente descoradas. Sopro mesosistolico audivel em todos os focos. Ritmo de galope. Figado não aumentado de volume. Baço palpavel.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de necator e de ascaris.

Reação de Wassermann: — Negativa.

Pesquisa de hematozoarios: — Presença de aneis de plasmodium falciparum.

Exame do sangue: — Vêr quadro 3 na data 16-VI-933.

No primeiro periodo de observação (16-VI-933 a 11-IX-933), foi administrado cloridrato de quinino e sulfato ferroso amoniacal, nas doses respetivamente de 1,5 a 0,4 grs. diarias. Neste periodo o doente foi acometido de uma forte pneumonia lobar. No fim deste tempo (aproximadamente 3 meses), suspendeu-se o quinino, e as medicações sintomaticas da pneumonia, pois este doente achava-se curado das doenças que exigiram tal medicação. O exame de fezes, entretanto, mostrou ainda a permanencia de um número de helmintos consideravel.

O sulfato ferroso amoniacal foi administrado na dose de 0,4 gr. por dia até a data de 20-VII-933, depois do que passou a ser de 0,8 gr. por dia. Com esta última dosagem, mantiveram-se as cifras sanguineas normais durante 5 meses e 20 dias, depois do que a observação não pode continuar, porque o doente exigiu alta.

Quadro 3

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
3 mezes	16-6-33	1,51	16	2,2	9	59	14,4	24,5	Sulfato ferroso amoniacal, 0,8 grs. diarias. Dieta comum
	11-9-33	4,39	67	9,2	31	70	21	29,5	
5 mezes e 20 dias	2-3-34	5,15	82	11,3	38	74	22	30	

Observação n.º 4:

Oscar, 8 anos.

Exame do doente (1-IX-933): — Mucosas visíveis descoradas. Edêmas das palpebras e dos membros inferiores. Sôpro mesosistólico. Batimentos dos vasos cervicais. Fígado e baço não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Numerosos ovos de ancilostomo e raros de tricocefalo.

Reação de Stern (Sifilis): — Positiva.

Exame do sangue: — Vêr quadro 4, na data 31-VIII-933.

Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na dóse de 1 gr. diaria, conservando-se o doente em uma dieta completa, habitual. Após 21 dias de tratamento, apresentou um aspeto sanguineo proximo ao normal, completo desaparecimento dos edêmas e magnifica disposição geral. Este aspeto foi conservado ate 28-XII-933 (aproximadamente tres meses), depois do que administrou-se sómente 0,2 gr. de sulfato ferroso amoniacal, isto é, uma dóse cinco vezes menor que a inicial. Apesar disso, o aspeto hematologico conservou-se até 3-IV-934 (3 meses e cinco dias). No periodo seguinte (4-IV-934 a 4-V-934), administrou-se sómente 0,05 gr. de sulfato ferro amoniacal. No ultimo periodo administrou-se novamente 1 gr. do mesmo sal de ferro (5-V-934 a 12-VI-934).

Quadro 4

	Data	Ht. mmc.	Hb. ‰	Hb. grs. 100 cc.	Hema- tocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Satura- ção		
21 dias	31-8-33	2,53	23	3,2	14	56	12,7	23	Sulfato ferroso amoniacal, 1 gr. diaria. Dieta comum.	
	22-8-33	3,96	72	9,9	33	83	25,1	30		
3 mezes	28-12-33	4,70	79	10,9	35	75	23,2	31		Idem 0,2 grs. diarias. Dieta comum.
	3-4-34	4,78	77	10,6	36	75	22,2	29,5		
3 m. 5 dias	3-5-34	4,55	70	9,6	35	77	21,2	27,5		Idem 0,05 grs. diarias. Dieta comum
1 mez	12-6-34	4,46	76	10,5	35,5	80	23,6	30		
1 mez e 10 dias									Idem 1 gr. diaria.	

Observação n.º 5:

Arnaldo, 25 anos.

Exame do doente (3-VI-933): — Fraqueza geral. Tonteiras, Cefaléa. Mucosas visíveis descoradas. Sôpro mesosistólico. Baço e fígado não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Presença de numerosíssimos ovos de ancilostomo.

Reação de Wassermann: — Negativa.

Exame do sangue: — Ver quadro 5 na data 3-VI-933.

O primeiro periodo de observação foi feito conservando-se o doente em uma dieta habitual. Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na d6se de 0,6 gr. por dia. Este periodo 6 compreendido entre os dias 5-VI-933 a 5-IX-933 (3 meses), ap6s o qual o aspeto sanguineo e o estado geral do doente p6de ser considerado como praticamente normal. O segundo periodo vai de 6-IX-933 a 29-XI-933 (dois meses e treze dias), no qual 6ste aspeto normal foi conservado apesar da permanencia dos vermes. O terceiro periodo vai de 30-XI-933 a 3-IV-934 (4 meses), no qual 6ste mesmo aspeto normal foi conservado s6mente com a administraç6o de 0,3 gr. de sulfato ferroso amoniacal. No 6ltimo periodo (4-IV-934 a 14-VII-934), portanto, 3 meses e 10 dias, foi suspensa a administraç6o de ferro e conservado o paciente em uma dieta rica neste metal (2 bifes mal passados e um ovo por dia al6m da dieta habitual).

Quadro 5

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturaç6o	
3 mezes	3-6-33	3,40	30	4,1	17	50	12,2	24	Sulfato ferroso amoniacal, 0,6 grs. diarias. Dieta comum.
	5-9-33	4,88	83	11,4	38	78	23,4	30	
2 mezes e 13 dias	29-11-33	4,85	88	12,1	36,5	75	25	33	Idem 0,3 grs. diarias. Dieta comum.
4 mezes	3-4-34	4,84	94	13	38	79	26,5	34	
3 mezes e 10 dias	14-7-34	4,95	94	13	41	83	26,2	32	Sem medicaç6o marcial. Dieta rica em ferro.

EXAME RADIOLOGICO E ELETROCARDIOGRAFICO

(Contribuiç6o devida ao Dr. E. Chagas).

Nas obs. 1, 3 e 5 foram feitos exames antes e depois do tratamento, enquanto que nas obs. 2 e 4 foi feito s6mente um s6 exame durante o periodo de manutenç6o da cura.

Obs. 1: — Manoel.

Teleradiografia a trcs metros (Torax): — Grande aumento da area cardiaca. Dilataç6o de todas as cavidades do coraç6o. Diametro longitudinal 14,5. Diametro transversal 13,0. Coraç6o globoso. Alargamento

do pediculo vascular da base. Pulmões de aspecto anatomoradiologico normal (1-X-932) (Fig. 5). Consideravel diminuição da área do coração. Diametro longitudinal 11,0. Diametro transversal 10,5. Pediculo vascular da base normal. Pulmões de aspecto anatomoradiologico normal (24-X-932). Aumento muito discreto da área cardiaca. Diametro longitudinal 11,0. Direita. Pulmões de aspecto anatomoradiologico normal (1-XI-933) (Fig. 7).

Electrocardiogramas (27-IX-932): — Taquicardia total. Voltagem muito baixa da onda T nas três derivações. Preponderancia electrica do ventriculo esquerdo (Fig. 6).

28-IV-933: — Preponderancia electrica do ventriculo esquerdo. Onda T normal (aumentada mesmo). Aritmia total respiratoria (Fig. 8).

Conclusão: — Os primeiros exames revelam uma dilatação cardiaca consideravel acompanhada de deficiencia funcional revelada pelo electrocardiograma. Os exames ultimos mostram a existencia de uma distonia vagosimpatica com boa função do coração.

Obs. 2: — Benidita.

Teleradiografia a trcs metros (Torax): — Mostra um coração globoso com aumento sensivel de todos os diametros (longitudinal 12,0 e transversal 10,5). O bordo esquerdo do coração (contorno correspondente ao ventriculo, é sobremodo acentuado). Os pulmões têm o aspecto anatomoradiologico normal.

Electrocardiograma: — Ritmo auriculo-ventricular concordante e homotopico. Condução normal. Leve deformação da linha S-T II. Taquicardia total.

Conclusão: — Dilatação cardiaca. O significado da deformação da linha S-T é obscuro nas crianças.

Obs. 3: — Charneca.

Teleradiografias a trcs metros (Torax): — A primeira (30-VIII-933) mostra um alongamento consideravel da aorta que é tambem opacificada e moderadamente dilatada. O coração tem a fórmula achatada com aumento de diametro transversal (13,5). O seio costo-frenico esquerdo é velado mas não ha signal de derrame liquido. A segunda mostra (12-III-934) os mesmos sinais relativos á aorta e o coração com a fórmula não mais achatada e os diametros normais (longitudinal 14,5 e transversal 12,5). Os pulmões têm o aspecto anatomo-radiologico normal neste segundo exame.

Electrocardiogramas: — O primeiro (30-VIII-933) mostra um ritmo auriculo-ventricular concordante e homotopico taquicardico com condução

normal e leve preponderancia electrica do ventriculo esquerdo. O segundo (12-III-934) é perfeitamente comparavel ao primeiro, sendo que a taquicardia diminuiu de intensidade, embora persistindo.

Conclusão: — Trata-se de um caso de esclerose aortica (Lues). As modificações do diametro transversal observadas ao primeiro exame nada têm de significativo de qualquer processo miocardico, visto que, nesse momento, o diafragma recalrava consideravelmente o coração para cima. Os sinais electrocardiograficos estão de acôrdo com o processo aortico.

Obs. 4: — Oscar.

Teleradiografia a trcs metros (Torax): — Aumento muito discreto de todos os diametros do coração. Diametro longitudinal 9,5 e transversal 8,8.

Electrocardiograma: — Ritmo auriculo-ventricular concordante e homotopico. P-R-II = 0,16, R-T-II = 0,32, R-S-II = 0,06.

Conclusão: — Leve aumento global do coração (dilatação?).

Obs. 5: — Arnaldo.

Teleradiografia a quatro metros (Torax): — A primeira (5-IV-933) mostra um alongamento da aorta que não é nem opacificada nem dilatada. O coração tem o contorno esquerdo (porção correspondente ao ventriculo esquerdo) levemente acentuado (aumento do ventriculo esquerdo). O diametro longitudinal é elevemente aumentado (13,5). Os pulmões têm o aspeto anatomoradiologico normal. A segunda (12-III-934) tem o mesmo aspeto que a primeira.

Electrocardiogramas: — O primeiro (24-IV-933) mostra um ritmo auriculo ventricular concordante e homotopico taquicardiaco. A condução é normal e ha uma pequena deformação do espaço S-T-I, II, III. O segundo tem o mesmo aspeto do primeiro.

Conclusão: — Esclerose aortica e possivel esclerose miocardica inicial. Os sinais cardiacos radiologicos e electrocardiograficos falam em favor de um processo cronico cardio-aortico.

No quadro VI resumimos as observações dos quatro ultimos casos, feitas nos periodos de manutenção da cura pelo ferro, isto é, no periodo durante o qual os pacientes podem ser considerados como portadores de necatores. Este quadro deve ser interpretado de maneira muito superficial, pois os dados apresentados como normais, o são de um modo muito geral; êles compreendem as cifras mais baixas normais na mu-

lher e as mais altas normais no homem. Os dados apresentados como característicos da ancilostomose, são os encontrados por nós ou por varios outros autores, nos casos de maior gravidade.

Os metodos empregados nos exames descritos no quadro VI são citados a seguir.

A numeração das hematias e leucocitos foi feita com pipeta de contagem comum e camara de Neubauer. A hemoglobina foi dosada no aparelho de Sahli, transformando-se êste pigmento com acido cloridrico decinormal, em cloridrato de hematina. O hematocrito empregado, foi o microhematocrito de Van-Allen, com a técnica aconselhada por êste autor. Os indices fôram calculados segundo as publicações de Wintrobe. A numeração das plaquetas foi obtida, verificando-se a relação numerica com as hematias em esfregaços. Para a determinação da contagem especifica dos leucocitos, observou-se em cada doente, 400 destas celulas. O tempo de coagulação foi tomado colocando-se o sangue em vidro de relógio e verificando-se de trinta em trinta segundos a formação de coagulo; o tempo de hemorragia foi observado segundo a técnica de Ducke, e a viscosidade com o viscosimetro de Hess. Na resistencia globular, empregamos um processo especial, do qual daremos descrição detalhada em outro trabalho. Na verificação da percentagem de reticulocitos, usámos a coloração vital com azul cresil brilhante, e em seguida corámos com o May-Grünwald. A dosagem de proteínas foi feita com a técnica de Reiss, com refratometro de Abbe-Zeiss e a dosagem de lecitina com um metodo mixto (Extração com técnica de Bloor e dosagem do fósforo pela técnica de Fiske e Subbarow). A lecitina foi calculada pelos valores em fosforo. O número de ovos nas fézes foi verificado pelo processo de Stoll.

INTERPRETAÇÃO

Na *Obs. 1*, a medicação marcial em grandes doses produziu em 11 dias uma notavel melhora no estado geral e principalmente nos edêmas (ver figuras): com 2 meses e 11 dias provocou a cura clinica do doente e a manteve por mais três meses. O exame de fezes mostrou que no decurso da observação o número de parasitos não diminuiu.

Na *Obs. 2*, a administração do sulfato ferroso amoniacal, na dose de 1 gr. diaria, produziu a cura clinica em 1 mês e 10 dias, conservando este estado por mais 2 meses. Uma dose cinco vezes menor (0,2 gr. por dia) manteve ainda as cifras sanguineas durante mais 3 meses. A administração de uma dose quatro vezes menor que a ultima (0,05 gr. por dia), apesar de evitar uma queda brusca dos indices hematicos

Quadro 6

	Edade (anos)	Hematias mmc. (Milhões)	Hemogl. em grs.	Hematocrito o/o	Índices			Leucocitos mmc. (mil)	Plaquetas mmc. (mil)	Contagem específica					Tempo de coagulação (minutos)	Tempo de hemorragia (minutos)	Viscosidade	Resistencia globular			Eritrocitometria. (Diámetro em micra, resultado por cento)						Reticulocitos o/o	Proteínas no sôro grs. por mil	Lecitina no sôro	No de ovos por gr. de fezes	Numero de ancilostomos eliminados	Tempo de cura pratica	Tempo de manutenção com grandes doses de ferro	Idem com pequenas doses de ferro	Idem com dieta rica em ferro
					Volume, uc.	Hemogl. yy	Saturação, o/o			Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Monocitos	Basofilos				Minima	Media	Maxima	5,17	6,08	6,88	7,56	8,22	8,80									
NORMAL		4,4-5,3	11-13	35-44	80-87	24-26	30-32	6,5-7,5	200-300	66	24	1,5	8	0,5	4'-6'	2'-3'	3,5-4,5	44	36	24	—	2	11	77	9	1	0,5-2	7,5-8	220-340	—	—	—	—	—	—
Obs. 2 - Benedicta	10	4,75	11	37	78	23,2	30	12,0	125	37	9	48	6	—	5' 30"	2' 30"	3,1	40	36	22	—	2	22	72	4	—	1	7,5	350	30.000	730	1 m. e 10 dias	5 meses	3 meses	—
Obs. 3 - Charneca	55	5,15	11,3	38	74	22	30	7,2	136	39	17	36	8	—	6' 30"	1' 45"	3,9	44	36	20	—	1	18	72	8	1	0,6	7,3	260	25.000	—	3 meses	5 m. e 20 dias	—	—
Obs. 4 - Oscar	8	4,60	11	36	78	24	31	7,6	212	55	17	24	4	—	3' 30"	2' 30"	3,6	42	36	20	—	9	40	49	2	2	2,2	8,2	225	26.000	1.025	21 dias	3 meses	—	—
Obs. 5 - Arnaldo	25	4,85	12,2	38	78	25,2	32	6,9	150	67	14	12	6	1	4' 30"	4'	3,6	42	36	22	—	1	10	73	12	4	1,4	8,3	220	40.000	Ainda não se administrou vermifugos	3 meses	2 m. e meio	4 meses	3 meses e 10 dias
Casos graves de ancilostomose		1,5-2,5	2-4	7-15	50-60	10-14	20-22	6,5-10.		58	14	20	8	—	4'-6'		2-3	44	32-28	14	4	34	33	26	2	1	2-5	6-6,5	50-70	5 000 em deante	—	—	—	—	—

não conseguiu mante-los durante 1 mês. A administração de 1 gr. durante mais um mês elevou as cifras sanguineas ao estado anterior. A contagem de ovos nas fezes feitas em 21-II-934, 4-V-934 e 13-VI-34, não mostrou grandes variações, acusando a cifra de 35.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 3*, a administração de 0,8 gr. de sulfato ferroso amoniacal, na intercorrencia de duas outras entidades morbidas (malaria e pneumonia), conseguiu elevar as cifras sanguineas e produzir a cura clinica da ancilostomose em 3 meses, e conservou este estado durante 5 meses e 20 dias. O exame de fezes mostrou sempre grande quantidade de ovos de ancilostomo; a contagem feita em 3-2-934 revelou 25.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 4*, a administração de 1 gr. de sulfato ferroso amoniacal produziu a cura sanguinea em 21 dias e a conservou durante mais 3 meses. Uma dose cinco vezes menor (0,2 gr. diarios), tambem conservou o mesmo estado por mais 3 meses, porém a dose de 0,05 gr. diarios não conseguiu manter as cifras hematicas durante um mês, evitando entretanto uma baixa muito pronunciada. Novamente a administração de 1 gr. do mesmo sal, que faz voltar o estado do sangue á condição anterior. A contagem de ovos nas fezes (3-II-934, 4-V-934 e 13-VI-934) mostrou uma cifra pouco variavel em torno de 26.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 5*, a administração 0,6 gr. de sulfato ferroso amoniacal produziu a cura clinica da doença em 3 meses e a conservou durante mais 2 meses e 13 dias. A metade da dose (0,3 gr. diaria), conservou o aspeto hematologico normal por mais 4 meses, depois do que suspendeu-se a medicação marcial e conservou-se o paciente em uma dieta rica em ferro (dois bifes mal passados e um ovo por dia, além da dieta habitual), sendo observada a manutenção do estado normal do sangue e da saude por mais 2 meses e 8 dias. Este doente continua em observação. A contagem de ovos de ancilostomo nas fezes (3-II-934, 5-II-934, 4-V-934, 5-V-934, 19-V-934 e 13-IV-934) deu uma média de 40.000 ovos por grama de fezes.

Em conclusão, foi possivel verificar que o sulfato ferroso amoniacal na dose de 0,6 gr. diarias já é eficiente para o adulto; na dose de 0,3 gr. mantém no adulto o estado hematico apesar de intensa infestação helmintica; na dose de 0,2 gr. mantém este estado hematico normal na criança; na dose de 0,05 gr. diarios não é eficiente para manter na criança o estado higido. A substituição da medicação marcial por uma dieta rica em ferro é perfeitamente possivel após a normalisação do sangue, para manter o estado higido, mesmo em adultos.

A interpretação do quadro VI, onde se encontram resumidos os dados das quatro últimas observações, nos faz ver varias importantes modificações operadas no sangue pelo ferro assimilado, apesar da permanencia da atividade do helminto parasito.

A primeira verificação é relativa á qualidade da hematia produzida após a administração de ferro. Os indices que nos mostram o volume, a quantidade de hemoglobina e a concentração desta substancia em uma hematia, demonstram que esta celula é formada com caracteres normais (talvez ligeiramente diminuidas no volume). O número destas hematias por milimetro cubico e a percentagem em hemoglobina estão sempre muitissimo proximos ou mesmo dentro dos limites normais. O número das plaquetas está ligeiramente diminuido, porém sem uma baixa realmente notavel, isto é, patologica. O tempo de coagulação e de hemorragia, e a viscosidade do sangue estão sempre entre os limites normais e em raros casos quasi normais. A mensuração do diametro das hematias mostrou uma formula muito proxima á normal nas Obs. 2, 3 e 5, enquanto que na Obs. 4 verificou-se ainda uma ligeira tendencia a microcitose. A resistencia das hematias á soluções hipotonicas de cloreto de sodio, que na ancilostomose está sempre aumentada, mostrou nêstes individuos cifras inteiramente normais.

Acima relatamos a importancia dada por Langen a um disturbio no metabolismo dos lipoides e gorduras, na genese da anemia. Como vimos antes, êste autor assinala que estas substancias no organismo dependem de modo estrito da alimentação. Uma carencia de uma destas substancias na alimentação, vem sempre acompanhada de uma carencia da outra. Porém como a lecitina, rapidamente se transforma nos processos metabolicos, enquanto que a colessterina permanece estavel, a pobreza destas substancias nos alimentos, provoca sempre uma carencia simplesmente de lecitina.

Langen observa que no sangue da ancilostomose o coeficiente lipocítico está sempre aumentado, devido a deficiencia de lecitina.

O. Oliveira (27), citando um trabalho de J. Villela, publica os seguintes resultados:

Quadro 7

	N.º de Casos	Hb o/o	Ext. lipoidico total (o/o em 100 cc. de sangue total)	Ac. gordurosos	Colesterolina	Coef. lipocítico
NORMAL	8	80	0,392	0,281	0,111	0,39
ANCILOSTOMOSE	9	—	0,290	0,174	0,120	0,69

Tal como observa Langen, o trabalho de J. Villela mostra que a colessterina do sangue está aproximadamente normal na ancilostomose, enquanto que, os acidos gordurosos (tal como a lecitina) diminuem, o que faz modificar a constante lipocitica de 0,39 para 0,69.

Queremos assinalar que o coeficiente lipocitico de Mayer e Schaeffer é dado pela relação $\frac{\text{colessterina}}{\text{lecitina}}$ ou pela relação $\frac{\text{colessterina}}{\text{acidos graxos livres}}$, e como a colessterina não varia no sangue ancilostomado, pode-se dósar a lecitina ou os acidos graxos para a verificação do coeficiente acima citado.

O Dr. G. G. Villela, a quem muito agradecemos, dosou a lecitina no plasma dos nossos doentes. Segundo os dados apresentados por numerosos autores, os valores normais de lecitina no plasma são de 175 a 350 mgrs. Os resultados de nossos casos variam de 220 a 350 mgr.

Achamos dispensavel dósar a colessterina nestes casos, pois, como ficou dito acima, esta substancia não sofre alterações quantitativas nesta anemia, bastando a verificação da lecitina, para se poder concluir que apesar da permanencia dos vermes o coeficiente lipocitico volta ao normal; mostrando, assim, que esta alteração é dependente da anemia.

A mesma verificação foi feita quanto á percentagem de proteínas no sôro. Sómente em um doente (Obs. 3) fizemos um exame antes do tratamento. De 6,4 grs. por mil passou a ter no periodo de manutenção 7,3 grs. Nos outros três doentes observamos no periodo de manutenção cifras normais, o que indica um aumento provavel das proteínas totais. Acreditamos que antes do tratamento estes doentes apresentassem uma baixa de proteínas no sôro, baseados em trabalho de G. Villela e C. Teixeira (28), que assinalam sempre uma diminuição nos casos de edêma, sintoma êste sempre presente nos nossos doentes.

Posteriormente, em lugar mais oportuno, comentaremos êste resultado, pelo qual fica bem evidenciado que uma baixa de proteínas no sôro de doentes ancilostomados também é proveniente de carencia de ferro, e não uma causa primaria na genese da anemia.

O exame radiologico do coração, e os electrocardiogramas, foram executados e interpretados pelo Dr. E. Chagas, a quem agradecemos. Excluindo as alterações devidas á sífilis, sómente na Obs. 2, observou-se ainda uma dilatação cardiaca, nos outros três casos verificou-se uma regressão completa ou quasi completa (Obs. 4) das alterações dêste orgão.

Estes são os resultados, que devemos imputar a uma ação direta ou indireta (por formação de hemoglobina) do ferro administrado.

Quanto aos leucocitos, observámos em três casos uma cifra por mmc. dentro dos limites normais, enquanto que em um caso (Obs. 2) notamos uma franca leucocitose. A contagem especifica nos revelou uma

taxa de monocitos normal como tambem de basofilos, porém, notou-se uma diminuição da percentagem dos neutrofilos e principalmente de linfocitos e um aumento por vezes muito consideravel da percentagem de eosinofilos. Este aspecto, aliás, é o encontrado nos casos graves da doença. Tal fato evidencia uma ação direta propria do helminto.

Queremos deixar aqui assinalada uma resposta a um possivel erro de interpretação de nossas opiniões, formuladas em outros artigos. Não é um ponto que afirmamos de modo absoluto que esta eosinofilia seja causada por uma ação local ou por uma ação geral de origem toxica, mas quando negamos a existencia desta substancia, ou a falencia da teoria toxica, queremos apenas dizer que não ha *qualquer toxina produtora de anemia*. Portanto, afirmamos apenas a inexistencia de venenos que agissem sôbre as hematias, ou de maneira geral, sôbre os elementos da série vermelha. Que haja toxinas, ou substancias estranhas ao organismo especificas ao ancilostomo (e os fenomenos alergicos parecem indicar isto), que tenham ação sôbre a série branca, produzindo uma maior formação de eosinofilos, êste fato não indica, e muito menos documenta uma teoria toxica da anemia. Queremos assinalar tambem, que uma eosinofilia não tem qualquer relação conhecida com anemia e é observada nos mais diferentes casos de macroparasitismo, nos quais não ha qualquer perturbação nos elementos da série vermelha.

Em todos os cinco casos, após o tratamento marcial, mesmo quando a recuperação sanguinea era ainda incompleta (hemoglobina com 60 %), nunca observámos qualquer perturbação da saúde (e por isso em alguns casos, consideramos o inicio da manutenção da cura quando os doentes apresentam esta taxa de Hb), nem mesmo disturbios digestivos ou de origem nervosa, já assinalados em outras helmintoses (ascaridiose, tricocefalose). Na evolução da cura, fôram a pouco e pouco desaparecendo a cefaléa, as tonteiras, a sensação de batimentos na cabeça, a fraqueza geral, a indisposição ao trabalho, o edêma, a anorexia e até mesmo, fato estranho, a geofagia. A anorexia de acordo com os resultados referidos, é mais efeito da anemia do que causa primaria da mesma, e este fato parece mostrar que a infestação pelos helmintos e as perturbações gastro-intestinais que as mesmas acarretam, não têm ação apreciavel sôbre o apetite, que depende tambem da baixa de hemoglobina.

Uma duvida nos ocorreu sôbre a inocuidade de uma administração de ferro em um tão largo tempo. É sabido que êste medicamento em pequenas doses produz constipação, e que em grandes doses (Ferro reduzido, 3 grs. diarias), ao contrário, produz diarréa. Nós observamos, somente no inicio da administração do ferro reduzido em grandes doses, diarréa e colicas intestinais por vezes violentas. Tal, porém, não acon-

teceu com o sulfato ferroso amoniacal, que na dóse de 1 gr. diaria, não produz qualquer das perturbações entericas assinaladas. Não observamos tambem qualquer efeito danoso do ferro, motivado pelo emprêgo tão continuado. Não se verificando, durante os 10 meses de observação, qualquer anomalia provocada por este medicamento, acreditamos muito provavel, que tal substancia possa ser administrada continuamente, por tempo indeterminado.

DISCUSSÃO

Desde as nossas primeiras observações, sabemos que o repouso e a dieta habitual do hospital em que trabalhámos não têm nenhuma influencia paralisante sôbre o progresso da anemia ou sôbre a vitalidade do helminto parasito. Logo, todas as modificações, tanto do quadro hematico como as de ordem geral, devem ser direta ou indiretamente causadas pela assimilação do ferro administrado ao organismo doente.

É de toda evidencia, e os nossos resultados assim levam a concluir, que a grande maioria dos sintomas clinicos da ancilostomose são decorrentes da anemia, não só porque eles aparecem em qualquer outra anemia de causas diferentes, como tambem dependem diretamente da taxa de hemoglobina, pois vão desaparecendo progressivamente com a cura da discrasia sanguinea.

Nos nossos casos, após a regeneração do sangue, os mais variados exames fôram feitos, com resultados proximos aos normais ou mesmo normais. Nestes doentes a ação patogenica do ancilostomo e a sensação subjetiva da doença haviam inteiramente desaparecido, e êles apresentavam ótima disposição ao trabalho, ou no caso de crianças, ás diversões, tal como acontece nas infestações de macroparasitos inofensivos.

Conseguimos, desta maneira, transformar experimentalmente os doentes em simples portadores de ancilostomo, e assim esclarecer o papel preponderante da alimentação na genese da anemia. Na verdade, analisando-se o tipo de nutrição assinalado pelos autores aqui transcritos, vê-se que nas zonas onde se observam grandes anemias, onde a doença realmente existe, a alimentação é constituída por substancias pobres em ferro, e de outro lado, nas zonas onde ha infestações intensas, sem a síndrome anemica, a alimentação ingerida contém uma grande quantidade deste metal.

Que a nutrição tem uma grande influencia, não só nesta helmintose como tambem, de uma maneira geral, em todo metabolismo sanguineo, é fato constatado por diversos autores. O resultado mais evidente das nossas cinco observações é que a substancia da nutrição que age sôbre o sangue e contraria os efeitos do ancilostomo é o ferro.

Nós não tentámos modificar o quadro sanguineo na ancilostomose,

de início, com uma dieta rica em ferro. Esta tentativa seria certamente negativa, porquanto, o organismo na ancilostomose está, a nosso vêr, em um estado de carencia marcial, isto é, com as reservas de ferro de tanto diminuidas ou mesmo esgotadas que a quantidade de ferro dos alimentos, seria insuficiente na fase inicial da nossa experiencia. Daí a necessidade de uma administração massiça de ferro, e não de miligramos contidos mesmo nas mais ricas alimentações. O caso será diverso depois de recuperada a reserva, porque então as doses de ferro necessarias vão progressivamente diminuindo e mesmo uma dieta rica em ferro impedirá o desequilibrio do metabolismo. Os casos estudados fundamentam o fato referido de modo nitido, e aliás é desse modo que se deve interpretar a existencia de simples portadores, cuja dieta é sempre rica em ferro.

Flagrantes analogias mostram que a mesma influencia do ferro alimentar é verificada em doenças de outros animais. Assim, Aston (21), na Nova Zelandia, Orr (22) e Gunn (23), no sul da Escossia, Dickinson na Tasmania, Neal e Becker (25) na Florida, demonstraram que certo gráo de anemia nos carneiros e nos bois é consequencia de uma deficiencia do ferro alimentar, por carencia dêste elemento nos vegetais, carencia esta devida á pobreza de ferro no sólo de determinadas pastagens. Os animais que aí vivem, alimentando-se de hervas que possuem uma escassa quantidade de ferro, apresentam uma anemia, com características semelhantes ás observadas na ancilostomose. Encontramos, pois, nestes casos, exemplo de uma anemia consequente á carencia nos alimentos habituais de um fator hematopoiético.

Na ancilostomose, em que, a nosso vêr, interfere o mesmo fator patogenico, tambem se observa, como acontece na anemia dos bovinos, uma distribuição regional. Nas regiões infestadas, sem anemia, existe sempre uma alimentação rica em ferro, tal como sempre um sólo rico em ferro nas regiões onde o gado vive em condições higidas. Ao contrario, a anemia ancilostomotica é observada sómente em regiões onde a nutrição é deficiente nêste metal, tal como acontece com a anemia daqueles herbivoros.

Os fatos apresentados no presente trabalho mostram, pois, que os helmintos, agentes etiologicos primarios da ancilostomose, podem viver no homem no estado de simples parasitismo inofensivo, ou podem ser reduzidos a êste estado pela administração de ferro ao homem infestado e doente, com o desaparecimento progressivo de todos os sintomas observados clinicamente.

Considerações essenciais, referentes especialmente ao mecanismo intimo da genese da anemia na ancilostomose e indicações praticas correlatas.

Da importancia, não só dos fatos aqui apresentados e das verificações por nós realizadas, como ainda de varios outros aspetos reconhecidos nessa verminose, nos veio a concepção de um mecanismo diferente dos até então aceitos na genese da anemia. Havendo admitido (18) uma carencia marcial como causa fundamental da anemia, acreditamos agora que o principal fator ocasional desta carencia esteja em uma deficiencia alimentar. De inicio, teremos que responder e documentar duas perguntas essenciais, que imediatamente ocorrerão:

- 1) — Póde uma nutrição deficiente provocar por si só uma anemia no homem, de aspeto hematologico identico ao da ancilostomose?
- 2) — Sendo uma deficiencia alimentar o fator preponderante na genese da anemia ancilostomotica, como interfere a infestação helmintica?

Já citamos, antes, uma anemia infantil causada por uma simples ingestão deficiente em ferro (Anemia alimentar dos lactantes). Rhoads e Castle (8) encontram em adultos anemias microcíticas, hipocromicas, tal como a observada na ancilostomose, de origem puramente nutritiva. Witts (15), assinala como anemias provocadas por alimentação deficiente, além da anemia dos lactantes, a anemia escorbútica e a « Tropical nutritional anemia ». Estas anemias, observadas em adultos, requerem, entretanto, um minucioso estudo para a exclusão de qualquer outra causa. Porém, na propria ancilostomose, em certos casos, as graves anemias associadas a diminutas infestações, parecem indicar a possibilidade de uma causa alimentar simples, pois aí a ação helmintica deve ser praticamente nula.

Entretanto, todos os casos de alimentação deficiente não são invariavelmente acompanhados de anemia. Sabe-se tambem que é difficil anemizar por esse processo qualquer mamifero adulto. Tal não se dá com as aves, como demonstraram Cook e Harmon (26) na galinha. Este animal não tem a propriedade de armazenar o ferro, e quando em postura observa-se nêle uma grande diminuição da taxa de hemoglobina. Estes fatos sugerem que nos animais mais diferenciados, ha um equilibrio estavel no metabolismo do ferro, pela possibilidade de armazenar êste metal nos órgãos (baço principalmente), e utiliza-lo nos casos de qualquer perturbação no metabolismo desta substancia.

Nas aves, unicamente o material destinado aos ovos, provoca uma carencia marcial e uma anemia consequente; nos bovinos já é necessaria uma longa permanencia em regiões pobres em ferro para se observar o mesmo efeito, enquanto que no homem as abundantes reservas esplenicas deste metal pódem mesmo impedir, em muitos casos, o aparecimento da anemia.

Podemos assim responder afirmativamente á primeira pergunta, mas devemos acrescentar que uma anemia de causa puramente nutritiva não é observada com frequencia. Entretanto, quando no organismo humano a ação de um fator, mesmo de ação minima, vem somar-se á deficiencia alimentar em ferro, verificam-se sempre graves anemias.

Varios são os fatores que pódem interferir no metabolismo do ferro. Uns dificultando ou mesmo impedindo a assimilação (ação do alfa-piridil quando misturado aos alimentos, perturbações na secreção cloridrica no estomago, lesões do intestino delgado, perturbações físico-quimicas da zona justa pilorica), outros eliminando da economia grandes quantidades dêste metal (hemorragias, secreção exagerada de liquidos organicos ricos em ferro, hemoglobinuria) e outros ainda perturbando o metabolismo intermediario e provocando assim uma deficiencia no aproveitamento do ferro armazenado no organismo (deficiencia de cobre, e provavelmente certas perturbações endocrinas).

Pelo que ficou dito acima, nós acreditamos que na ancilostomose nenhum dêstes fatores pode ser considerado como fator único da carencia de ferro, que julgamos existir. A causa principal de tal carencia reside na deficiencia de ferro ingerido com os alimentos. Porém, examinando as atividades biologicas do *Ancilostomo* e *Necator*, encontraremos alguns pontos de contato, entre elas e o metabolismo do ferro no organismo, e então compreenderemos facilmente a sua ação na genese da anemia, isto é, interpretamos o mecanismo de ação da infestação helmintica.

Assim, além de uma ação comum a todos macroparasitos intestinais, ocorrem lesões particulares devidas a êste helminto na parede do intestino delgado, o que muito provavelmente provoca uma perturbação na assimilação dos alimentos, ao que vem se somar, tambem, as pequenas hemorragias aí produzidas.

Esta absorção deficiente trás como consequencia um menor aproveitamento do ferro contido nas substancias nutritivas e de seu lado as pequenas hemorragias, processando-se por longo tempo, drenam para fóra do organismo o ferro contido na hemoglobina.

Nas regiões tropicais e sub-tropicais, onde o clima é inteiramente favoravel ao desenvolvimento desses helmintos, ou mesmo nas zonas frias, quando as condições de temperatura e humidade o permitirem,

esses fatores adquirem importancia mais acentuada na genese da doenca. Compreenderemos, então, que na grande maioria das vezes, em organismos predispostos á uma carencia por uma alimentação defeituosa, com o metabolismo do ferro processando-se no extremo limite compativel com a normalidade, qualquer causa danosa que repercute sôbre este metabolismo (nas regiões tropicais a infestação pelo ancilostomo é uma das principais) faz com que se instale nestes individuos a síndrome anemica.

Na grande maioria, sinão na totalidade dos casos graves, encontra-se mesmo antes do inicio da doenca um tipo de alimentação deficiente, contendo quantidades insignificantes de ferro. Este fato, constatado por diversos autores e principalmente por Langen, nós o observamos sempre em todos os casos de que tivemos conhecimento direto.

De outro lado vimos que é para uma alimentação rica em ferro que se voltam os pesquisadores, quando procuram verificar quais as causas determinantes da resistencia ao processo anemico, encontrada nos portadores de parasitos.

É importante anotar que não pretendemos eliminar ou negar a ação do ancilostomo, o que seria evidentemente absurdo, mas queremos apenas firmar o conceito de que a alimentação deficiente em ferro excede de muito em importancia a qualquer dos processos patogenicos atribuveis á ação direta do helminto (hemorragias, lesões intestinais, toxinas hipoteticas, etc. . . .).

Assim é porque os fatores que interferem na genese da anemia na ancilostomose, um deles, alimentação deficiente em ferro, poderá determinar anemias independente da ação dos outros fatores ligados a infestação helmintica, ao passo que esta ultima por si só, conforme o demonstra a ausencia de sintomas em simples portadores, não determina qualquer gráu de anemia.

As experiencias aqui apresentadas, finalmente, vêm, mostrar de modo seguro a influencia preponderante da alimentação, e nesta a influencia exclusiva do seu conteúdo em ferro, quando verificámos que mesmo com uma dieta incompleta, a administração de ferro cura a doenca; e que, tambem, depois de recompostas as reservas organicas dêste metal, basta uma dieta rica nêste elemento, para a manutenção do estado hígido.

Uma ressalva importante aqui se impõe. Quando dizemos que a alimentação é um fator preponderante na genese da síndrome anemica da ancilostomose, consideramos a grande maioria dos casos (casos cronicos). Evidentemente, as perturbações causadas pela penetração ou pela imigração das larvas no interior do organismo, ou nos casos agudos da doenca, nos quais ha uma infestação massiça (principalmente em

crianças), nesses casos excepcionais, a doença toma uma forma particular, que nada tem que vêr com o classico aspeto de cronicidade desta helmintose. Sómente nêstes casos raros póde-se atribuir ao ancilostomo uma ação direta e exclusiva.

Mas si assim é, como se poderá compreender que de longa data toda a patogenia da ancilostomose tenha sido interpretada pela ação de fatores resultantes da atividade direta dos helmintos?

Uma curta recapitulação historica nos virá em auxilio, para elucidar esse ponto. A doença, que depois se chamou ancilostomose, era primitivamente denominada Hipoemia interpropicial, doença provavelmente conhecida desde os egipcios, mas que só teve a sua etiologia esclarecida em 1838, quando Dubini, na Italia, descobriu nas fézes de alguns individuos ovos de um helminto parasito, que denominou *Uncinaria duodenale*.

Como a eliminação dêste parasito curasse a anemia, foi êle considerado o agente da doença, atuando por processos diretos. Entretanto, nêstes casos de cura, de modo algum administravam-se medicamentos vermícidas isoladamente. Depois que se verificou que na molecula de hemoglobina entrava o ferro como um dos constituintes, em todas as anemias êste metal foi aconselhado como medicamento. Os ótimos resultados dêle na clorose, fizeram com que os clinicos o empregassem em uma larga escala, e assim seguramente sempre o usaram na ancilostomose.

Si Dubini e depois os autores que confirmaram o seu trabalho (Perroncito e Wucherer) tivessem pesquisado os ovos dêste helminto numa das zonas de portadores de parasitos, o estado hígido dos individuos certamente muito lhes abalaria a convicção relativa á etio-patogenia da hipoemia tropical. Agora, si êstes autores tivessem o cuidado de eliminar os vermes, evitando qualquer administração de sais de ferro, de modo algum poderiam assegurar, como fizeram, que a causa da anemia estivesse exclusivamente nêste parasitismo helmintico.

Até aqui a cura da anemia ancilostomotica foi obtida por um fator julgado secundario no processo terapeutico desta helmintose. O ferro era considerado, tal como o arsenico, um bom excitante dos órgãos hemopoieticos ou das trocas organicas, de uma maneira geral. A idéa de que o helminto atuasse por ação direta na genese da anemia, fazia com que os vermífugos fôsem empregados no inicio e á eliminação dos vermes eram atribuidos todos os fenomenos regenerativos. Entretanto, esta doutrina não está de acôrdo com os numerosos e importantes fatos verificados nesta doença, que indicam, tal como os fatos aqui apresentados, que o mecanismo fundamental da anemia depende de um fator estranho ás atividades do helminto parasito. Uma deficiencia em

ferro no organismo se traduz sempre por uma anemia, de caracteres identicos á observada na ancilostomose, enquanto que, mesmo uma infestação intensa, quando não ha tambem uma deficiencia marcial, não provoca nenhuma perturbação organica. Nêsse conceito, será mais razoavel reconhecer na ancilostomose uma doença de carencia, e não doença produzida por toxinas ou hemorragias, tal como foi considerada agora.

Finalmente, resumindo, diremos que a carencia de ferro no organismo — fator ocasional da doença — é provocada principalmente, como aqui documentámos, pela alimentação deficiente. Os agentes etiologicos, atuando pelas suas atividades biologicas, são o *Ancilostoma duodenale* e o *Necator americanus*.

A nítida compreensão da importancia dêste modo de considerar a genese da doença, reside principalmente nas grandes modificações que devem ser introduzidas nos metodos profilaticos e terapeuticos desta anemia.

Já assinalámos a importancia excepcional dêstes fatos na profilaxia (18) e na terapeutica (30) da ancilostomose. No método de tratamento aconselháramos a administração de ferro antes da aplicação dos vermifugos, sendo que esta modificação é de uma importancia vital nos casos graves da anemia. Aqui queremos tambem, mais uma vez, insistir na substituição dos métodos profilaticos classicos pela aplicação continuada de ferro nas zonas de ancilostomose. É evidente, que no homem a mudança de zona não póde curar a doença, tal como acontece com a acima citada anemia do gado. Estes herbivoros estão em uma dependencia mais estrita com o ambiente, sendo que a quantidade maior de ferro alimentar é já suficiente para a cura sanguinea. No homem tal não acontece, sendo que para normalisar as reservas de ferro, grandes quantidades dêste metal deverão ser administrados; porém, como demonstramos no presente trabalho, após a normalisação das cifras sanguineas a quantidade de ferro necessaria á manutenção é incomparavelmente menor. Assim, após uma administração de ferro terapeutico (grandes doses), seguir-se-á uma administração de manutenção (pequenas doses), o que tornará facil e práctico o emprêgo desta substancia na profilaxia.

É bem possivel que estas ultimas noções sôbre a causa intima da anemia ancilostomotica, considerando a nutrição como fator mais importante que o parasitismo helmintico, tenham uma difficil aceitação entre os pesquisadores, ou mesmo que sejam consideradas como exagero. Porém, como reúnem e explicam numerosos fatos controvertidos, trazendo clareza ao assunto e assim possibilidades de novas aquisições, e como tambem porque as considerámos bastante uteis á interpretação correta

da etiopatogenia da hipoemia intertropical, não hesitamos um só momento em aqui externa-las.

SUMARIO

Recapitulamos, neste trabalho, os principais dados que documentam a existência de portadores de parasitos na ancilostomose, o papel da nutrição nesta doença e nas anemias em geral, e também as diversas concepções sôbre a patogenia dessa verminose.

Apresentamos cinco casos de ancilostomose com graves anemias (Hb. de 13 a 30 %), curados e assim conservados mediante diaria administração de ferro, durante longo tempo (3 a 10 meses), apesar da persistencia de infestações muito intensas (25 a 40 mil ovos de ancilostomo por gr. de fezes).

No periodo da manutenção fôram feitos diferentes exames, que mostraram quasi sempre cifras normais ou muito proximamente normais, persistindo, entretanto, uma intensa eosinofilia no sangue periferico.

Fica assim constatado quais as perturbações corrigidas pelo ferro e quais as derivadas de uma ação direta do verme parasito.

Discutimos, finalmente, a pouca ação dos processos diretos resultante da atividade do helminto, em relação á influencia preponderante da alimentação, salientando-se nesta última a importancia essencial da riqueza em ferro.

CONCLUSÕES

- 1) — É um fato, suficientemente documentado, haver, em determinadas regiões do globo, individuos intensamente infestados pelo *Ancylostoma duodenale* e pelo *Necator americanus*, sem qualquer perturbação sanguinea, ou alteração da saude de uma maneira geral.
- 2) — O fator que impede a anemia encontra-se na alimentação habitual a estas regiões.
- 3) — Conseguimos, mesmo em um individuo com 40 mil ovos de ancilostomo por gr. de fezes, elevar a porcentagem de hemoglobina de 30 para 90 %, e aí conserva-la durante 10 meses. Para isso, empregamos um sal de ferro, em doses progressivamente diminuidas, até substituí-lo por uma dieta rica neste metal.

- 4) — Esta última aquisição vem mostrar que na alimentação, acima referida, a substancia nutritiva ativa é o ferro.

Uma alimentação rica em ferro, quando as reservas organicas dêste metal não estão esgotadas, mantém o estado lígido, apesar de intenso parasitismo intestinal pelos helmintos. Ao contrário, sabe-se que uma alimentação pobre em ferro, póde, em determinadas condições, produzir no homem, por si só, uma anemia em tudo semelhante á observada na ancilostomose.

- 5) — Devem ser considerados como dependentes da anemia não só todos os sintômas de longo tempo a ela atribuidos (perturbações cardiacas e circulatorias, dispnéa, anorexia, abundancia de urina emitida, a palidez da péle e mucosas, a febre, a cefaléa, a indisposição ao trabalho, as vertigens, os edêmas, a fraqueza geral e até mesmo a geofagia) como tambem as perturbações quimicas do plasma (diminuição das proteínas, dos acidos gordurosos e da lecitina).
- 6) — Os resultados apresentados mostram que o fator primordial na genese da anemia na Hipoemia intertropical, depois denominada ancilostomose, está em uma deficiencia alimentar, que produz uma carencia de ferro no organismo, da qual resulta a síndrome hematica, que, por sua vez, determina os principais sintômas da doença.
- 7) — Apesar de serem os helmintos imputados como unico agente etiologico da ancilostomose, a ação direta dos mesmos, na genese da anemia, é de resultados muito diminutos e sempre bastante inferiores aos da ação preponderante da deficiencia alimentar.

BIBLIOGRAFIA

- 1) — SMILLIE, W. — Studies on hookworm infection in Brasil, 1918-1920. — Mon. Rockefeller Inst. Med. Res., XXX, 1922, n.º 17.
- 2) — MHASKAR & KENDRICK — Anti-hookworm campaign in the tea states of Madras. — Ind. J. Med. Res., 1923-24, 11, 52.
- 3) — CHANDLER, A. — The measure of hookworm infection in communities. — An. Trop. Med. Parasit., 1925, 19, 191.
- 4) — SMILLIE & AUGUSTINE — Intensity of hookworm infestation in Alabama. — J. Am. Med. Ass., 1925, 85, 1958.
- 5) — GORDON, M. — The effect of ancylostome, ascaris and trichuris in-

- fections on the health of the West African native.
— *A. Trop. Med. Parasit.*, 1925, 19, 429.
- 6) — FUELLEBORN — La anquilostomiasis en la Provincia de Corrientes.
— *A. Dep. Nac. Hig.*, 1927, 33, 35.
- 7) — SUAREZ, R. — Clinical aspects of uncinariasis. — *Puerto Rico J. Pub. Heal. & Trop. Med.*, 1933, 8, 299.
- 8) — RHOADS & CASTLE — Observations on the etiology and treatment of the anemia of hookworm disease. — *J. Clin. Inv.*, 1932, 9, 809.
- 9) — LANGEN, C. — De Oorzaak der Anaemie bij Ankylostomiasis. — *Gen. Tijd. v. Neder. Ind.*, 1933, 73, 592.
- 10) — HOESSLIN — Ueber den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. — *Muen. Med. Woch.*, 1890, 37, 654.
- 11) — WHIPPLE, G. H. & ROBBINS, R. — Blood regeneration in severe anemia. — *Am. J. Phys.*, 1925, 72, 395.
- 12) — IDEM — *Am. J. Phys.*, 1926-1927, 79, 260.
- 13) — IDEM — *Am. J. Phys.*, 1927-1928, 83, 60.
- 14) — WHIPPLE, G. H. — Hemoglobin construction within the body as influenced by diet factors. A consideration of anemia Problems. — *Am. J. Med. Sc.*, 1928, 175, 721.
- 15) — WITTS, L. — The pathology and treatment of anaemia. — « *The Lancet* », 1932, 1, pags. 495, 549, 653.
- 16) — WHIPPLE, G. H. — The presence of a weak hemolysin in the hookworm and its relations to the anemia of Uncinariasis. — *J. Exp. Med.*, 1909, 11, 331.
- 17) — KOBAYASHI, T. — Sur les phénomènes régénératifs des hématies dans les anémies de l'ankylostomiase. — *Le sang*, 1929, 3, 129.
- 18) — CRUZ, W. O. — Hypothese sobre a pathogenia da anemia na ankylostomose. Papel preponderante da deficiencia de ferro no organismo. — *Bras. Med.*, 1932, 46, 593.
- 19) — OTTENBERG, R. — Reclassification of the anemias. — *J. Am. Med. Ass.*, 1933, 100, 1303.
- 20) — CRUZ, W. O. — Da medulla ossea na ancilostomose. — *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1933, 27, 423.
- 21) — ASTON — Bush-sickness investigation. Five years' work at the Mamaku demonstration farms. — *New Zeal. J. Agr.*, 1924, 28, 215.
- 22) — ORR & HOLM — The influence on animal health of minerals in diet. The mineral deficiencies of pastures in Kenya colony and their effects on grazing animals. — *Econ. Advisory Council Com., Rpt. 6, ano 1931.*
- 23) — GUNN — Pasture investigation in Kenya. Notes on « Nakuruitis », — *Kenya Colony Dep. Agr. Bul.*, 1928, 24, 2.

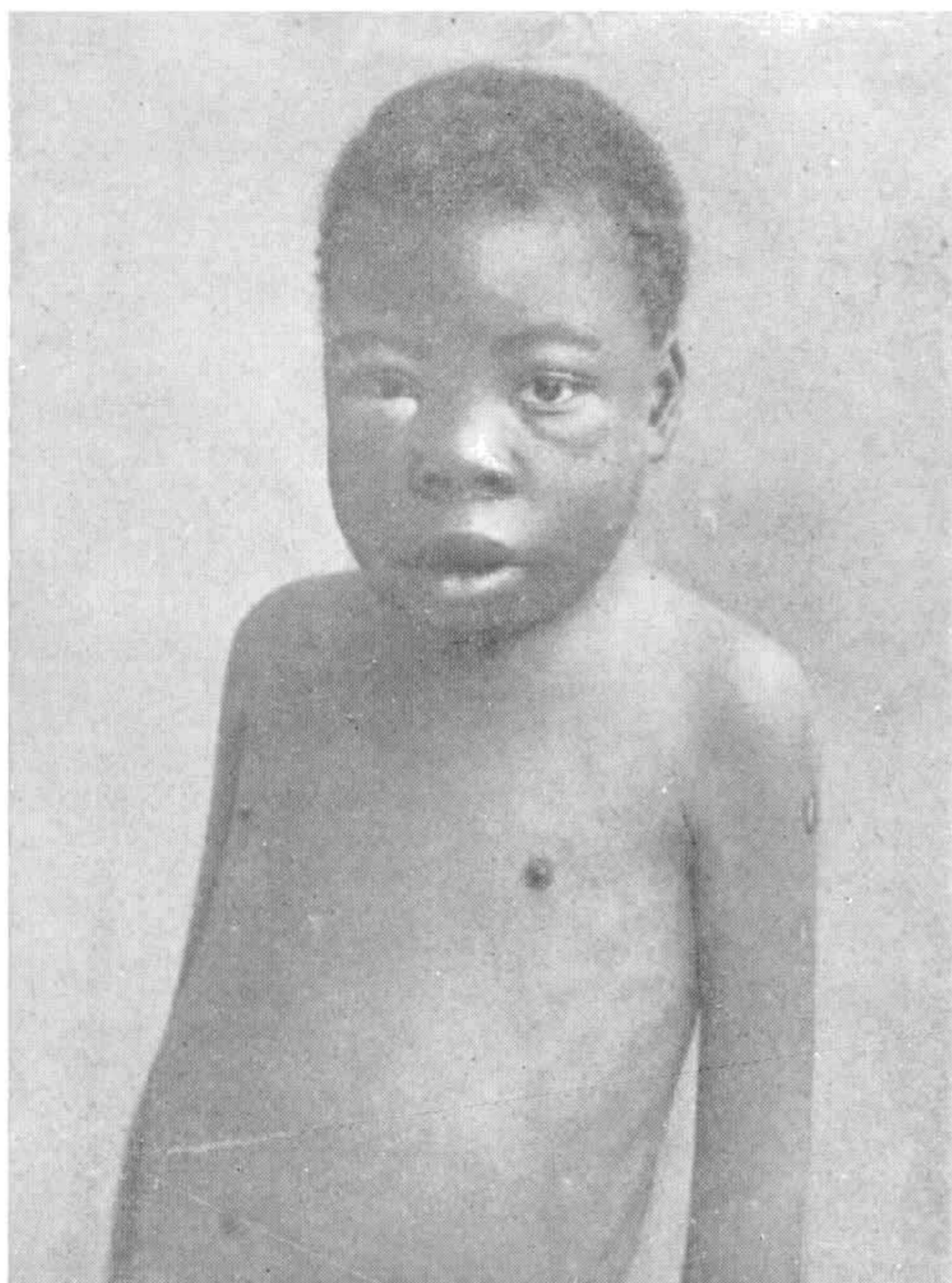


Fig. 1

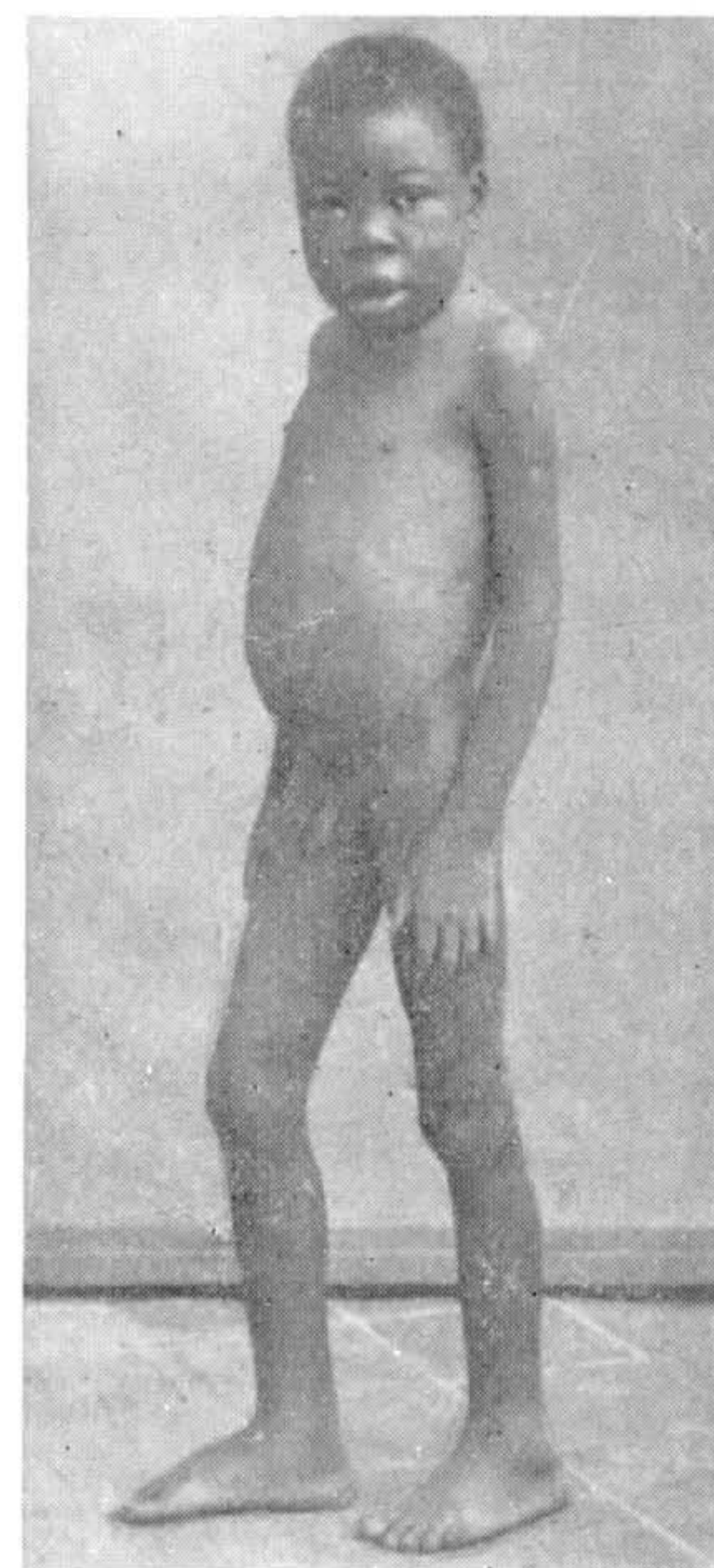


Fig. 2

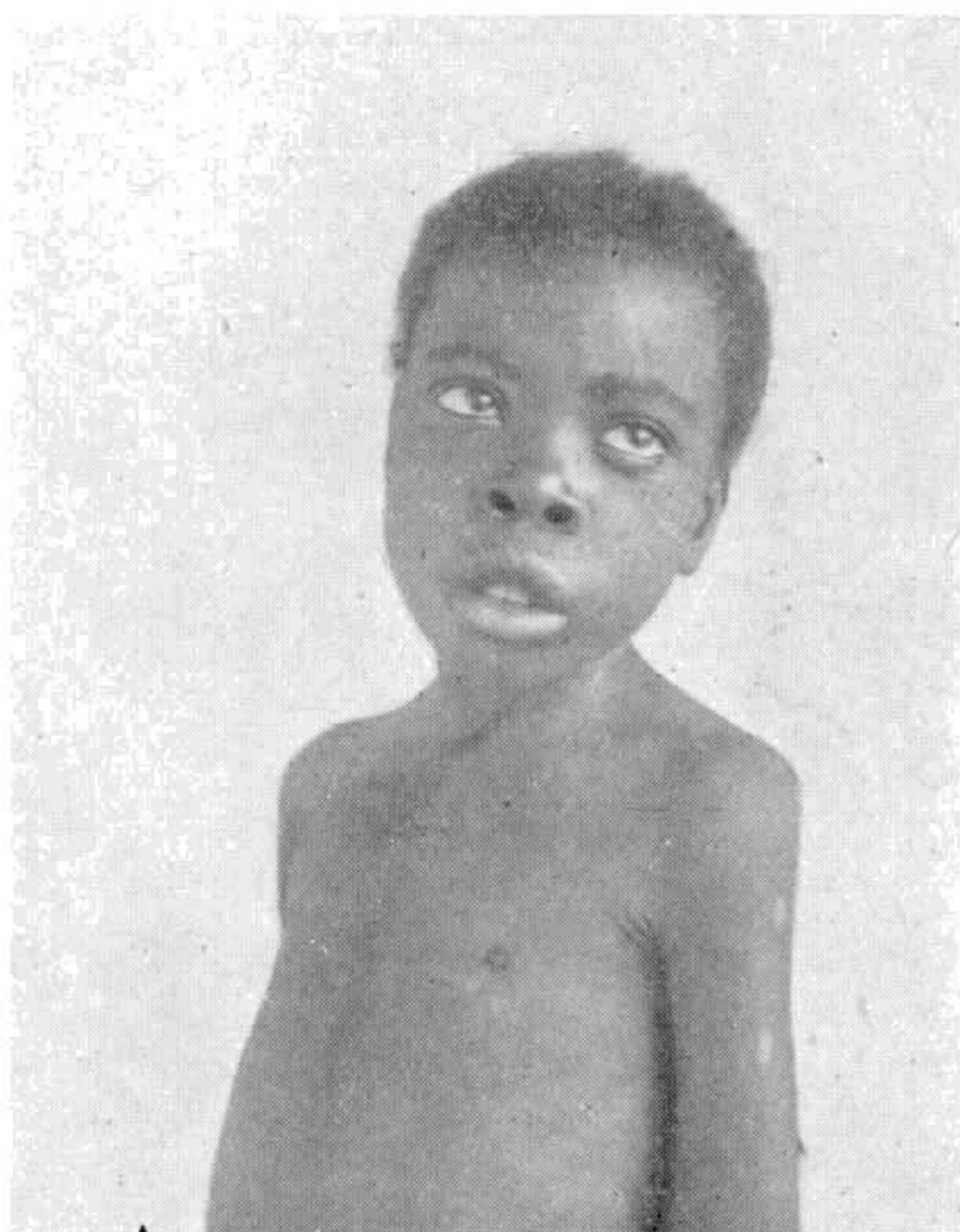


Fig. 3

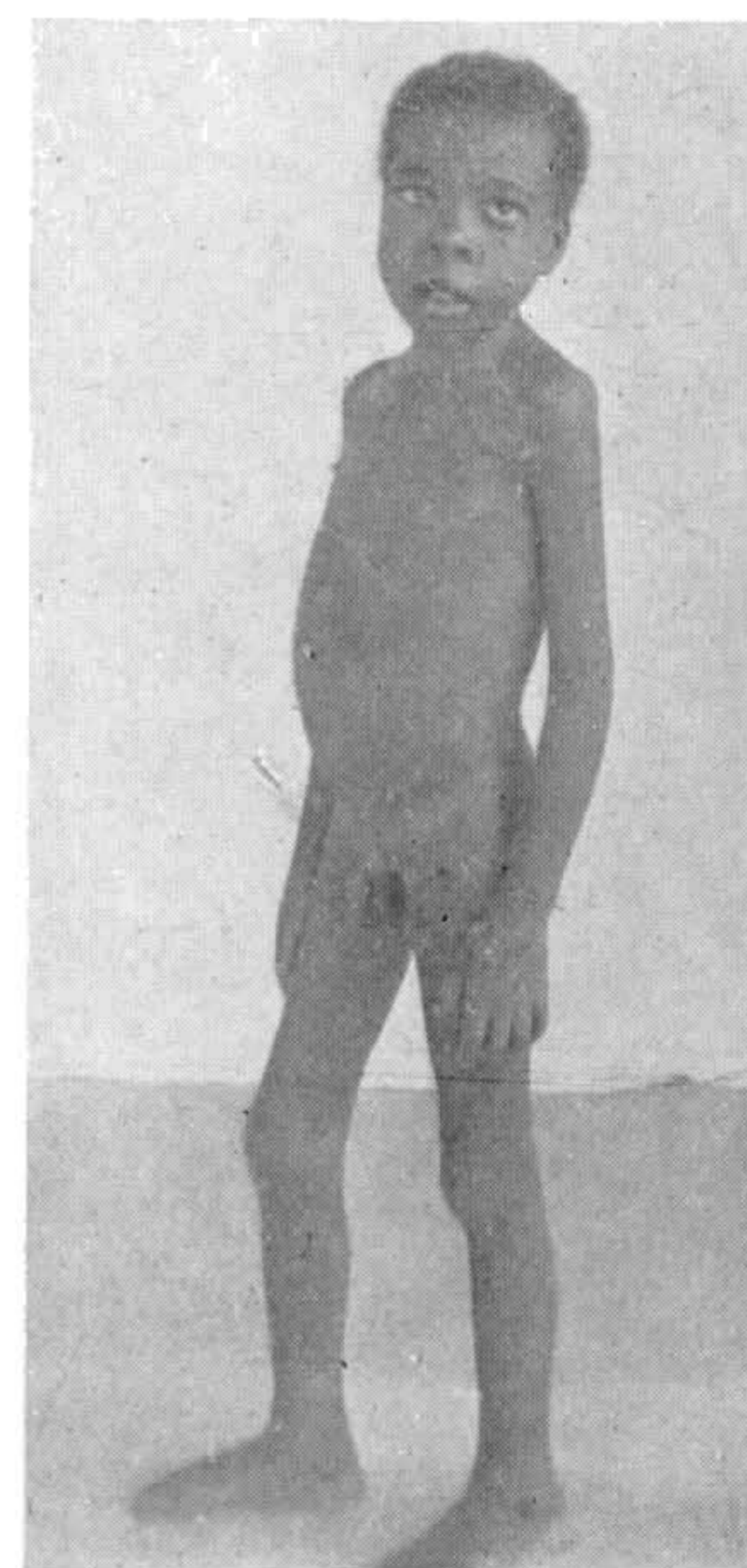


Fig. 4

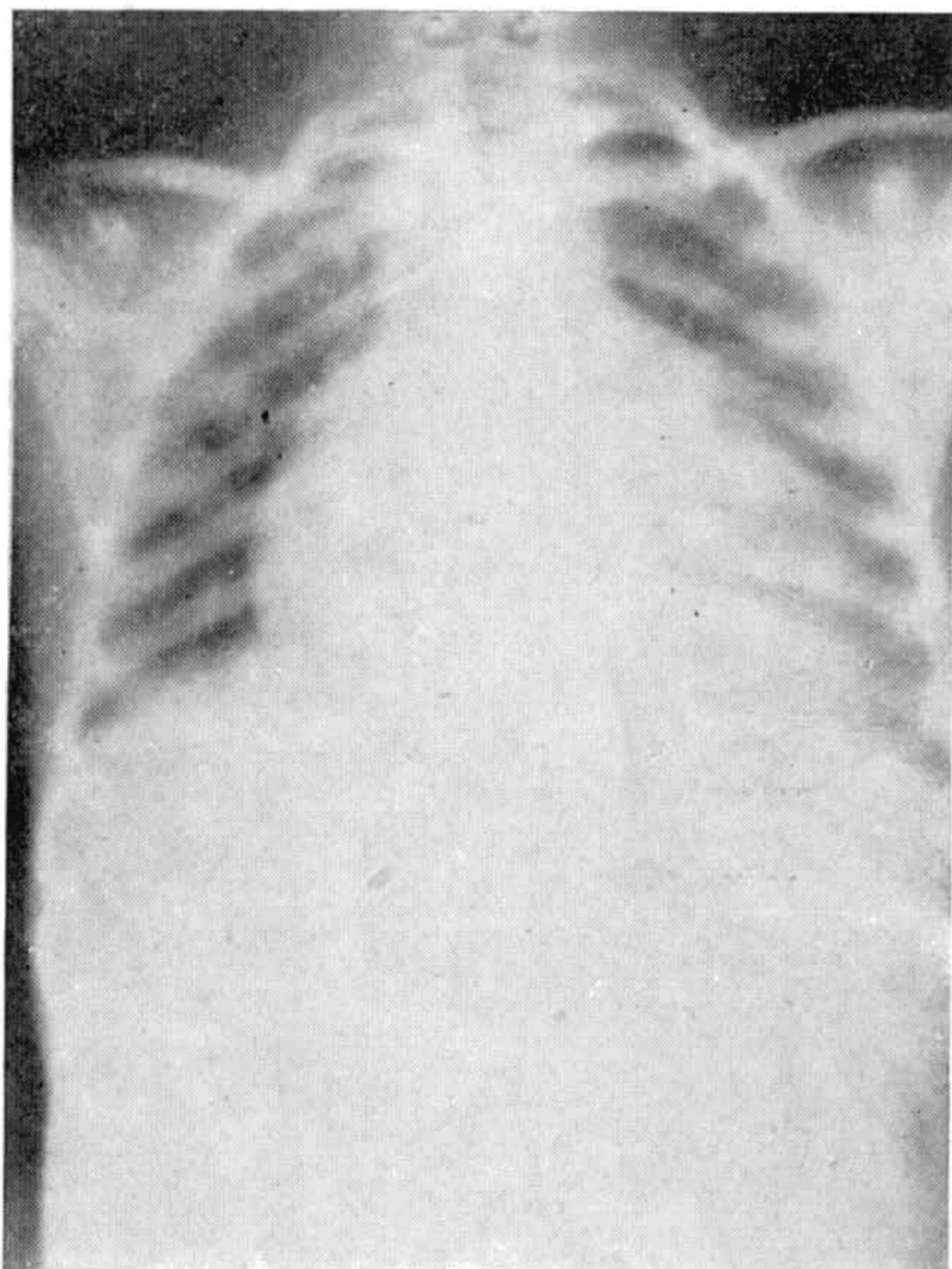


Fig. 5

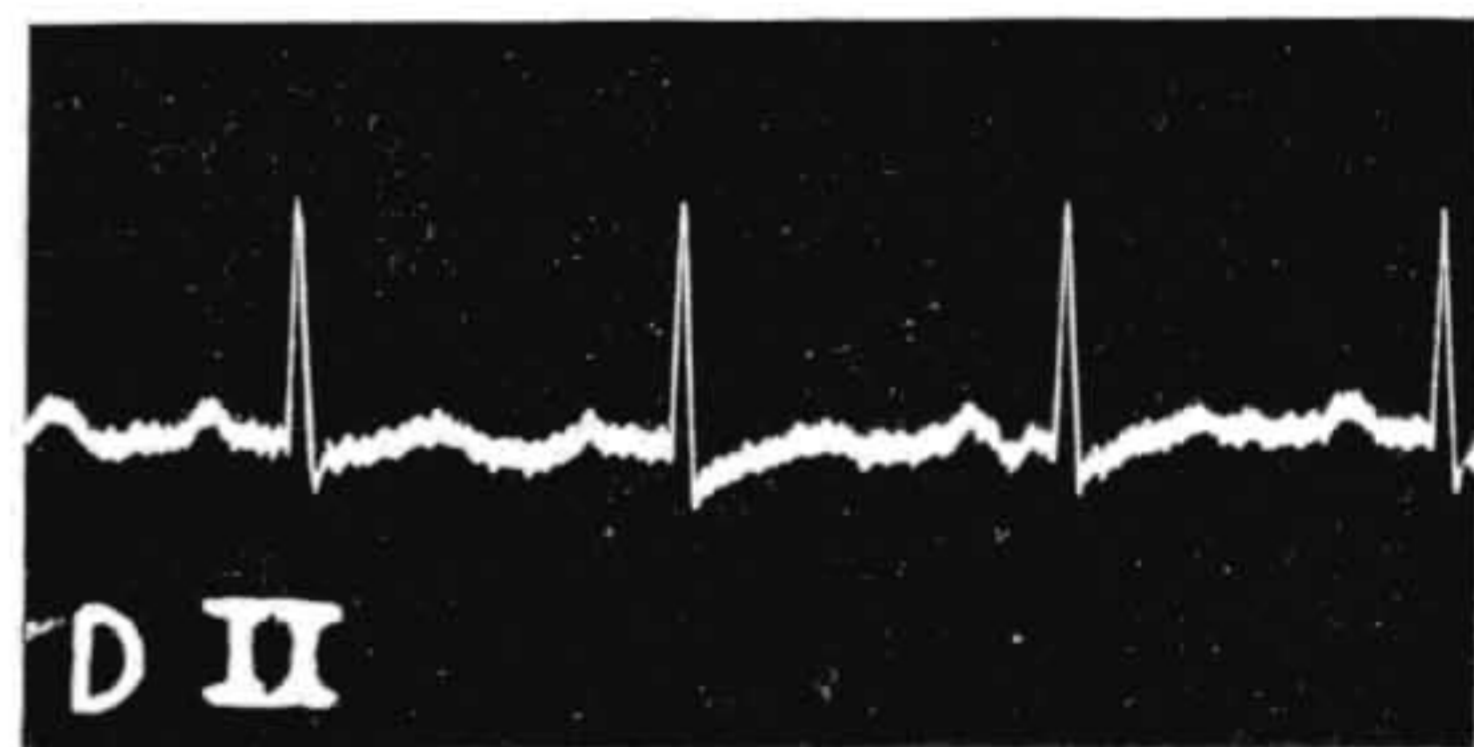


Fig. 6

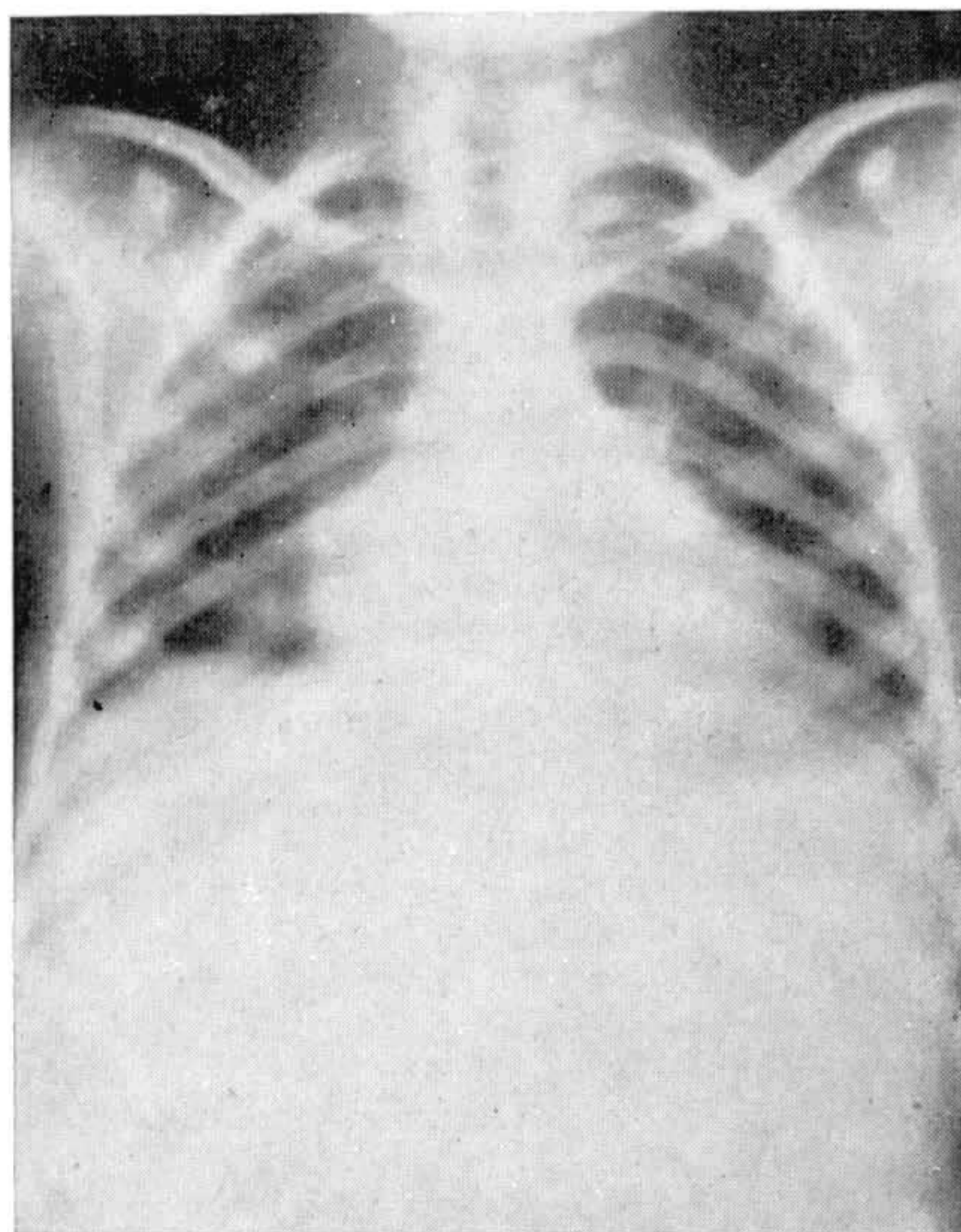


Fig. 7

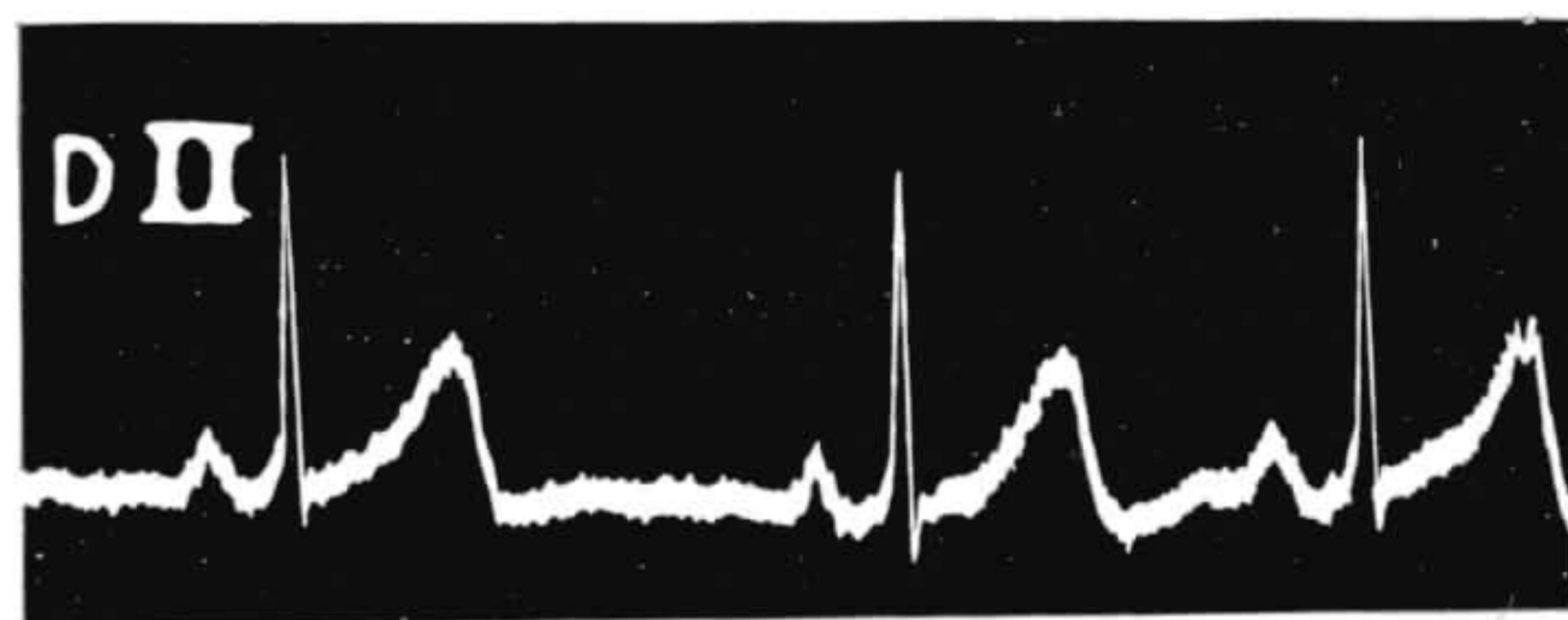


Fig. 8

- 24) — DICKINSON — King island « coasty » disease. — Aust. Vet. J., 1927, 3, 82.
- 25) — NEAL & BECKER — The composition of feedstuffs in relation to nutritional anemia in cattle. — J. Agr. Res., 1933, 47, 249.
- 26) — COOK & HARMON — Regulation of hemoglobin level in poultry. — Am. J. Phys., 1933, 105, 407.
- 27) — OLIVEIRA, O. — Pathogenia dos edemas na ancylostomose. — E. Med., 1923, 4, .9
- 28) — VILLELA G. & TEIXEIRA, C. — Proteinas do plasma na ancylostomose. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1930, 23, 41.
- 29) — DARWIN, C. — Voyage d'un naturaliste. — 2.^a edição, pag. 125.
- 30) — CRUZ, W. O. — Therapeutica da ancylostomose. — O Hospital, 1933, 5, 471.
- 31) — DIAS, EZ. — Molestia de Chagas. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1912, 4, 34.
- 32) — QUIROGA, R. — La anquilostomiasis en Santa Fé. — 3.^a Reun. de la Soc. Arg. Pat. Reg. d. Norte, 1927.

EXPLICAÇÃO DAS ESTAMPAS LX — LXI.

ESTAMPA LX

- Figs. 1 e 2 — Obs. 1, Manoel, 11 anos. Grande edema da face e extremidades inferiores. Acite.
- Figs. 3 e 4 — O mesmo doente após 11 dias de tratamento com ferro, sem eliminação dos helmintos parasitos.
- Não são perfeitamente comparáveis as figs. 1 e 3, pois a fotografia foi tomada de distancias um pouco diferentes, entretanto, pode-se observar com nitidez o desaparecimento quasi completo dos edemas.

ESTAMPA LXI

- Fig. 5 — Radiografia do mesmo caso, tomada antes do tratamento. Observa-se um grande aumento da área cardíaca, com dilatação de todas as cavidades do coração. Diâmetro longitudinal, 14,5; diâmetro transversal, 13.
- Fig. 6 — Eletrocardiograma tomado antes do tratamento. Taquicardia total. Voltagem muito baixa da onda T. Preponderancia elétrica do ventriculo esquerdo.
- Fig. 7 — Radiografia tomada após 23 dias de medicação marcial, sem eliminação dos helmintos do intestino. Consideravel diminuição da área cardíaca. Diâmetro longitudinal 11; diâmetro transversal, 10,5.
- Fig. 8 — Eletrocardiograma tomado depois do tratamento marcial. Preponderancia elétrica do ventriculo esquerdo. Onda T normal (aumentada mesmo). Aritmia total respiratoria.