

# Clínica e terapêutica da doença de Chagas (\*)

por

Francisco S. Laranja (1), Emmanuel Dias (2) e Genard Nobrega (3)

(Com 31 figuras)

"There seems, on the whole to be a *prima facie* case that American trypanosomiasis may actually be responsible for a good deal of the heart disease which is apparently so common in certain endemic areas in Brazil, Uruguay and the Argentine, and the cause of so many early deaths. The chronic cardiac form of the disease may be a sequel to an acute infection in infancy or the consequence of repeated infection in later life. If this should eventually prove to be the case, then American trypanosomiasis will indeed assume a pathological significance of the first magnitude. The subject is obviously one which urgently requires much further work". (Yorke, pág. 290).

## INTRODUÇÃO

Após descobrir o *Schizotrypanum cruzi* no organismo do inseto transmissor (7), descreve Chagas, em 1909, uma nova entidade mórbida do homem (8, 9), a doença de Chagas ou esquizotripanose, e passa a estudá-la sob os mais diversos aspectos (10 a 22), estabelecendo-lhe a etiopatogenia, traçando-lhe os fundamentos anátomo-patológicos e descrevendo-lhe as principais manifestações clínicas, em uma obra verdadeiramente magistral, monumento científico que representa notável conquista da medicina sul-americana.

Entre 1913 e 1943 a doença foi sendo sucessivamente encontrada na República do Salvador (65, 66), Venezuela (69), Perú (31), Argentina (52), Panamá (50), Guatemala (61), no Uruguai (67), Paraguai (34), Chile (33), México (5), Guiana Francesa (32), no Equador (2), Costa Rica (6), na Colômbia (55), e finalmente na Bolívia (49), em 1943. Recentemente foram com-

---

(\*) Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz, feito no Centro de Estudos da Moléstia de Chagas, em Bambuí, Minas Gerais. Parte deste trabalho constitui o Relatório apresentado ao IIº Congresso Mexicano de Medicina, México, D.F., Novembro de 1947. Dias, Laranja & Nobrega, Medicina, Revista Mexicana, 28 (557):224-236.

- (1) Cardiologista do Instituto dos Industriários, em comissão no Instituto Oswaldo Cruz.
- (2) Chefe da Secção de Inquéritos e Trab. de Campo, D.E.E., Inst. Osw. Cruz.
- (3) Médico do Hospital Evandro Chagas, D.E.E., Instituto Oswaldo Cruz.

provadas (29) no México as primeiras reações sorológicas positivas. Embora não tenham sido ainda assinalados casos de esquizotripanose nos Estados Unidos, é conhecida a existência de triatomídeos infectados em alguns estados daquele país e significativo o fato de ter sido demonstrada a patogenicidade para o homem de amostras de esquizotripano obtidas de triatomídeos do Texas (56). Ademais, foi recentemente verificada (25) a positividade da reação de fixação do complemento para *S. Cruzi* em um habitante do Texas.

A moléstia foi sendo, assim, reconhecida em quase todos os países americanos e em alguns deles a caústica já atingiu cifras bastante expressivas. Os trabalhos de Mazza e colaboradores na M. E. P. R. A. e os de Romaña (64) têm demonstrado fartamente a difusão desta doença no território argentino, já alcançando o número de casos ali verificados pela M. E. P. R. A. a 1.300 (Mazza, 42, 43). No Uruguai, Talice e col. (67) contam também com casuística bastante elevada e no Chile o número de casos tem aumentado rapidamente nestes últimos anos. No entanto, a moléstia não tem recebido dos clínicos a atenção que merece, como causadora de uma cardiopatia aparentemente muito comum nas populações rurais das zonas de endemia. Para fazer-se idéia da incidência desta infecção em certas áreas onde existem triatomídeos infectados, basta mencionar-se que em Bambuí, pequena cidade do interior de Minas Gerais, já foram por nós seguramente diagnosticados mais de 600 casos de moléstia de Chagas. Em inquérito clínico-epidemiológico realizado em populações não selecionadas (trabalhadores da Rede Mineira de Viação) nas vizinhanças de Bambuí, Minas Gerais, por Dias, Laranja e Pellegrino (observações não publicadas) está sendo encontrada, na análise dos primeiros 300 casos examinados, uma incidência média de 38% de positividade da reação de fixação do complemento para *S. cruzi*. Estudando 81 casos de cardioespasmo (megaesôfago), provindos de vários municípios do interior de Minas Gerais e São Paulo, zonas endêmicas de esquizotripanose, encontramos (39) positividade da reação de fixação do complemento com antígeno de *S. cruzi* em 79 casos (97%). Ademais, em 36 dentre os casos positivos verificaram-se alterações eletrocardiográficas, representadas principalmente por bloqueio de ramo direito (16 vezes), extra-sístoles ventriculares (14 v.), bloqueio A-V simples (8 v.) e alterações atípicas do QRS e da onda T (7 v.). Esses achados eletrocardiográficos em conjunto são muito semelhantes aos que têm sido descritos recentemente (28, 38) na cardiopatia crônica da doença de Chagas, parecendo-nos deverem ser interpretados como determinados pela esquizotripanose crônica, presente nos casos de megaesôfago estudados. A literatura brasileira sobre novos casos de moléstia de Chagas tem aumentado rapidamente nestes últimos anos (4, 23, 26, 40, 54, 57, 58, 60). Recentemente, Pondé e col. (59) descrevem 37 casos encontrados na Bahia em pouco mais de um ano de pes-

quisas concluindo que a moléstia parece não ser rara naquele Estado. Só agora começa a avaliar-se a verdadeira importância desta doença, como fator etiológico de cardiopatias crônicas nas populações rurais de extensas zonas do Brasil.

### FORMAS CLÍNICAS

Em suas descrições iniciais (10, 11, 12) Chagas sistematizou as formas clínicas de esquizotripanose em (a) *forma aguda*, compreendendo dois grupos: casos benignos, que usualmente passam ao estado de cronicidade e casos com manifestações nervosas, terminando quase sempre pela morte; e (b) *formas crônicas*, assim sub-divididas: forma *pseudo-mixedematosa*, *mixedematosa*, *cardíaca*, *nervosa* e *formas crônicas com exacerbações agudas*. Sob a denominação de fenômenos meta-esquizotripanósicos incluiu "em um grupo clínico à parte os casos de infantilismo, de bócio antigo e de outras condições mórbidas, consequentes à moléstia". Em 1911 criou (13) mais uma forma clínica, a *supra-renal*. Posteriormente (1916) modificou (15) a sistematização das formas clínicas, suprimindo a forma crônica com exacerbações agudas e substituindo as denominações de forma pseudo-mixedematosa e de mixedematosa respectivamente por forma indeterminada e forma hipotireoidiana. Excluiu também da sistemática o grupo de fenômenos meta-esquizotripanósicos, preferindo discutí-los "como problemas anexos à história clínica da moléstia". Em trabalhos posteriores (17, 18, 21) refere apenas as formas cardíaca, nervosa e supra-renal. Quanto ao problema do bócio endêmico julgava (1934) ainda uma questão aberta, merecedora de estudos mais apurados para esclarecimento definitivo (19). Os estudos realizados por vários pesquisadores não trouxeram apoio ao ponto de vista de Chagas e atualmente a etiologia esquizotripanósica do bócio endêmico não é admitida pela generalidade dos autores. A forma nervosa crônica necessita ser revista. Em nossa casuística de Bambuí não temos tido oportunidade de observar casos com manifestações nervosas, classificáveis na forma nervosa crônica da esquizotripanose.

A falta de confirmação à interpretação etiopatogênica atribuída por Chagas a algumas condições frequentes em certas zonas de endemia chagásica; a ausência de observações clínicas demonstrando as relações entre a infecção esquizotripanósica inicial e as cardiopatias crônicas tão comuns em algumas zonas endêmicas; a evolução clínica benigna na maioria dos casos de infecção aguda, com regressão mais ou menos completa das manifestações e cura aparente do indivíduo; e, finalmente, a complexidade do quadro clínico da infecção crônica, cujas manifestações poderiam ser determinadas por outros fatores etiológicos — todos esses fatos explicam a atitude de dúvida relativamente à realidade das formas crônicas da doença de Chagas, manifestada por diversas autorida-

des que se tem ocupado deste problema. Após admitir que na Guatemala a esquizotripanose não origina regularmente manifestações clínicas tardias (crônicas), julga Reichnow (62) que ainda não foram apresentadas provas de que em outros lugares ocorram essas manifestações crônicas da esquizotripanose: "Es scheint mir nämlich der Nachweis, dass eine chronische Chagaskrankheit vorkommt, in anderen Ländern nirgends erbracht zu sein" (pág. 515). Em magistral revisão crítica da literatura (72) admite Yorke a possibilidade de ser a trypanosomiase americana responsável por grande parte das cardiopatias aparentemente tão comuns em certas regiões endêmicas do Brasil, Uruguai e Argentina, e a causa de tantas mortes precoces. Supõe esse autor que si virem a ser provadas as relações entre a infecção esquizotripanósica e essas cardiopatias das zonas endêmicas assumirá a trypanosomiase uma importância de primeira grandesa na patologia desses países. Para Collier, Fulton e Innes (24) "it seems that the exact relationships of the goitre, oedema and cardiac disease to *T. cruzi* infection still await a clear explanation". Segundo Johnson (36) "The acute form of the infection is common in children and is accompanied by fever, edema, myocardial disturbances, adenitis and anemia. The chronic form is as yet not well defined and as a rule is asymptomatic". Em publicação recente (51) manifestam Moseley e Miller a opinião de que somente no período agudo da infecção é o quadro clínico definido: "it is only during the acute stage of the disease that the clinical picture is diagnostic". Em seu Relatório (43) ao I.º Congresso Panamericano de Medicina (Rio, 1946), assim se expressava Mazza: "Nos referimos en nuestras comprobaciones y en esta exposicion solo a formas primarias o de primer periodo de la enfermedad. No es nuestro proposito estudiar lo adquirido respecto a las formas de segundo y tercer periodo con su mas frecuente resultado la cardiopatia o carditis chagastica, entidad compleja y de todos modos no bien definida clinicamente aun, y cujo analisis seria en extremo complejo. No hay duda que, em determinados casos, reviste particular gravedad la carditis chagastica genuina, pero realmente son muchas las confusiones que reinam sobre su naturaleza y la forma de comprobarla con seguridad".

Essas opiniões traduzem claramente as dúvidas que existem sobre as manifestações da esquizotripanose crônica. Entretanto, a experiência adquirida nestes últimos anos em Bambuí, onde temos acompanhado numerosos casos, trouxe-nos a convicção de que a esquizotripanose crônica encontra expressão clínica essencialmente em uma cardiopatia, bem definida em seus caracteres anatomo-patológicos, clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos, permitindo-lhe individualização segura. Ademais, julgamos que a pesquisa da esquizotripanose só pode ser levada a efeito convenientemente, para determinação da im-

portância social desta moléstia, si se considerarem os casos crônicos, pois estes constituem a imensa maioria dos indivíduos infectados nas zonas de endemia.

Sem recorrer a argumentos de ordem anatomo-patológica sobre as relações entre alterações cardíacas e infecção pelo *S. cruzi*, já estabelecidas desde os trabalhos iniciais de Chagas, Gaspar Vianna e Magarinos Torres, podemos sistematizar da seguinte maneira os fatos principais sobre os quais baseamos nossos pontos de vista neste particular :

a) A cardiopatia crônica da doença de Chagas tem um quadro clínico bem definido, que permite distingui-la das demais cardiopatias crônicas, como se verá no decurso deste trabalho;

b) As características do quadro eletrocardiográfico de um grupo numeroso de casos crônicos de esquizotripanose são particulares, próprias, e não são encontradas em análises de grupos semelhantes de casos de outras cardiopatias;

c) O quadro clínico e este quadro eletrocardiográfico não são encontrados em outros indivíduos das zonas endêmicas, só estando presentes nos indivíduos com esquizotripanose;

d) Finalmente, observações experimentais (Laranja, Pellegrino e Dias (\*)) demonstram que pode reproduzir-se no cão inoculado com *S. cruzi* uma cardiopatia crônica muito semelhante, sob diversos aspectos, á que ocorre em casos humanos de doença de Chagas. As figs. 1 e 2 mostram as modificações radiológicas do coração, as alterações eletrocardiográficas e fonocardiográficas de um cão inoculado com *S. cruzi*. Após vários meses de doença apareceram sinais insuficiência cardíaca congestiva (dispnéia, ascite, ritmo de galope), considerável aumento do coração (em particular das cavidades direitas) e curva eletrocardiográfica de bloqueio de ramo direito.

Tais evidências parecem-nos conclusivas no sentido de fornecerem provas suficientes sobre a realidade da cardiopatia crônica da doença de Chagas, como entidade clínica definida. Tentaremos agora interpretar as manifestações da esquizotripanose ao curso de sua evolução e, assim, formar idéia de conjunto sobre a doença.

As manifestações da fase crônica da esquizotripanose dependem em grande parte da duração da infecção e dos tipos evolutivos que esta assume,

---

(\*) Experimental Chagas Heart Disease. Trabalho apresentado ao IIIº Congresso Interamer. de Cardiologia, Chicago, Junho de 1948. Pellegrino, J. — O eletrocardiograma na doença de Chagas experimental no cão. *Brasil-Médico*, 61, 299-301, 1947.

os quais são ainda incompletamente conhecidos. Embora não se disponha de dados relativos a um número satisfatório de doentes que tenham sido acompanhados durante um período suficientemente longo, desde a fase inicial da infecção, a observação de um grupo numeroso de casos diversos em uma zona endêmica permite-nos formar idéia de conjunto sobre a evolução da esquizo-

A — Antes da inoculação.

B — 9.º mês de doença.

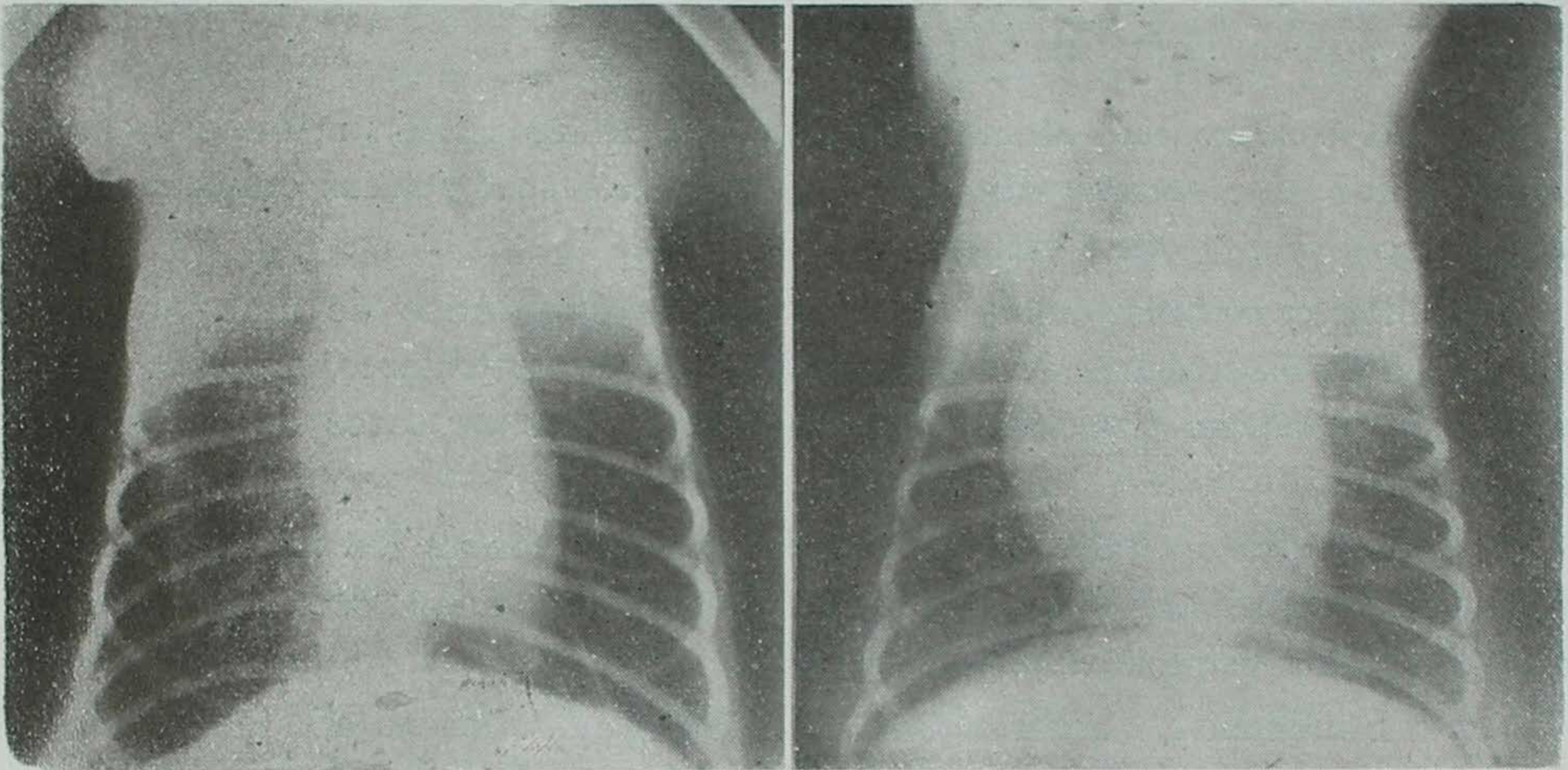


Fig. 1 — CARDIOPATIA CRÔNICA CHAGÁSICA EM CÃO EXPERIMENTALMENTE INFECTADO. Notar o pronunciado aumento do coração (B), particularmente das cavidades direitas.

tripanose e sobre o desenvolvimento de suas manifestações. Êste é um ponto essencial á compreensão da clínica da infecção crônica. Os sintomas e sinais da infecção inicial são em regra transitórios, regredindo parcial ou totalmente após os primeiros meses de doença (geralmente após dois a quatro meses). Alguns doentes morrem durante a fase aguda da moléstia (quase sempre crianças de tenra idade), com manifestações de meningo-encefalite ou de insuficiência cardíaca ou de ambas. Na maioria, porém, evolve a doença de maneira favorável, passando a uma fase de cronicidade mais ou menos assintomática. Mesmo casos que durante a fase aguda mostraram sinais de grave comprometimento cardíaco, com pronunciado aumento da sombra cardíaca, modificações eletrocardiográficas indicativas de alteração miocárdica e sinais de insuficiência cardíaca, podem clinicamente sofrer regressão completa das alterações cardíacas, entrando no período crônico em condição de aparentemente curados. A observação cuidadosa evidencia, contudo, que a maioria desses doentes apresenta elevações térmicas discretas, de caráter geralmente irregular, adenoptias nos grupos superficiais e aceleração de hemosedimenta-

ção; além disso, provas laboratoriais demonstram a presença do parasito no organismo, porém, já não mais em número suficiente no sangue periférico para ser evidenciado pelo exame afresco ou pela gota espessa. Tais doentes constituem grupo que pode ser classificado como *forma crônica indeterminada*. Neles se encontram evidências da infecção (provas laboratoriais), a qual pode mostrar-se ativa (febrícula, aceleração da hemossedimentação, etc.) ou inativa,

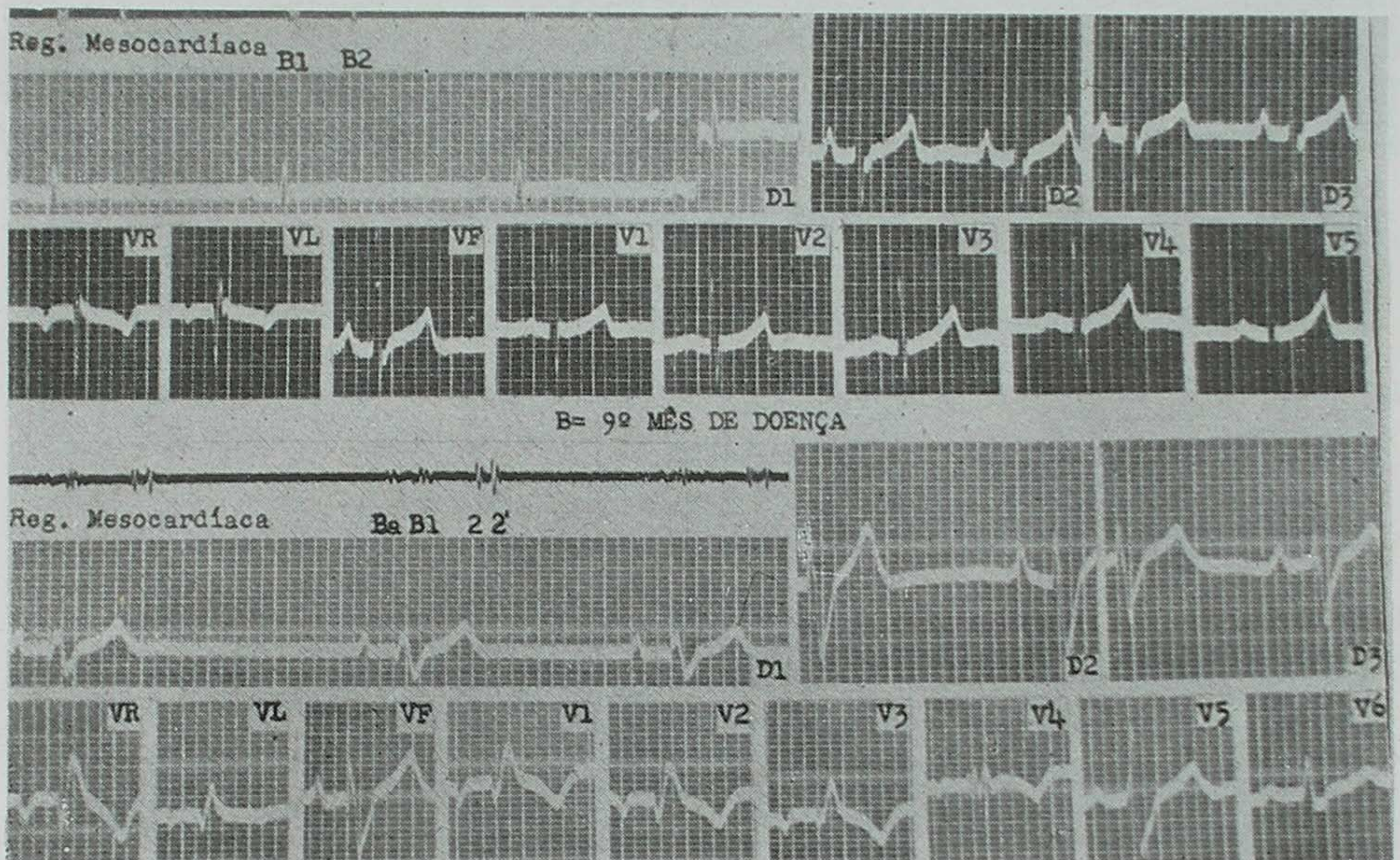


Fig. 2 — CARDIOPATIA CRÔNICA CHAGASICA EM CÃO EXPERIMENTALMENTE INTADO. Notar no E. C. G. feito no 9.º mês de doença (B) o aspecto típico de bloqueio de ramo direito e no fonocardiograma, o aparecimento de uma bulha auricular anormal (galope présistólico), a diminuição da intensidade da 1.ª bulha (B1) e o desdobramento largo da 2.ª bulha (2,2).

mas não estão presentes ainda os sintomas e sinais que individualizam as formas clínicas da fase crônica da infecção, ou, mais precisamente, a cardiopatia crônica, uma vez que é esta a forma clínica por excelência expressiva da esquizotripanose crônica. A forma crônica indeterminada constitui, por assim dizer, uma forma de passagem para a cardiopatia crônica e os doentes nela incluídos podem ser classificados como *cardíacos potenciais*. Possuímos exemplos de doentes com infecção crônica, forma indeterminada, que passaram à forma cardíaca (cardiopatia crônica) (figs. 3 e 4). De outro lado, vários doentes com período agudo conhecido, datando de 2 a 7 anos, não mostram ainda sinais de cardiopatia crônica, embora em alguns deles a infecção se man-

tenha com sinais de atividade. As alterações tradutoras da cardiopatia crônica são geralmente de desenvolvimento tardio, exigindo vários anos para se constituir, à semelhança do que sucede com as alterações cárdio-vasculares da sífilis. A esquizotripanose é uma infecção de longa duração (Chagas), cuja

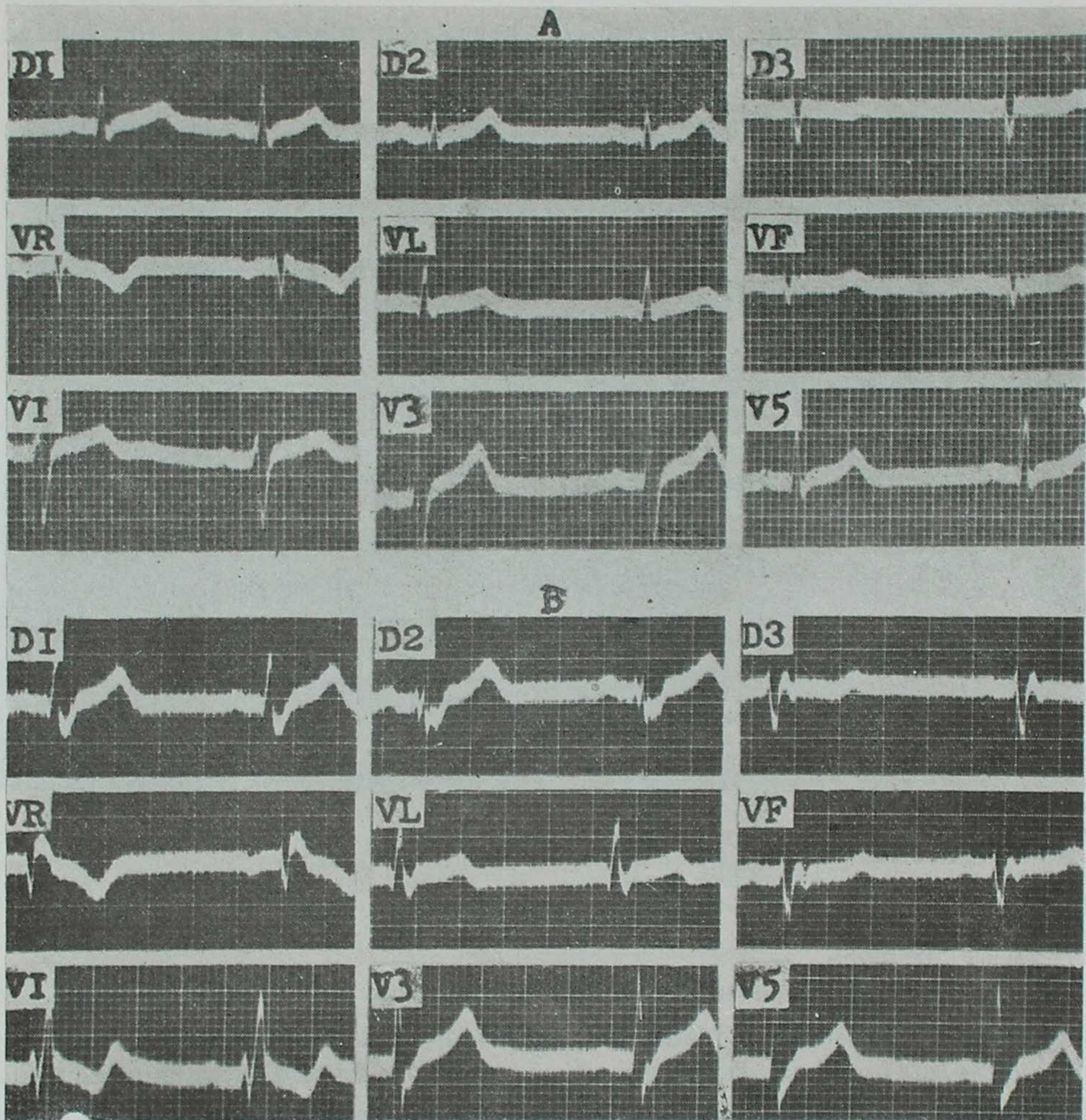


Fig. 3 — Aparecimento da cardiopatia em indivíduo com a forma crônica indeterminada. Traçado A: normal. Nesta ocasião o paciente não apresentava evidências de cardiopatia. Oito meses mais tarde (traçado B) a curva era típica de bloqueio de ramo direito. Caso n.º 286. Homem de 41 anos. Área cardíaca normal. Xenodiagnóstico positivo.

persistência durante 16 anos já pôde ser demonstrada (27) em dois casos conservados ao abrigo de reinfeccções. O estudo da distribuição por idade de um grupo de doentes com a forma crônica indeterminada mostra (fig. 5) pre-



domínio absoluto dos casos nas duas primeiras décadas da vida, sugerindo a importância do fator tempo de infecção no desenvolvimento da cardiopatia

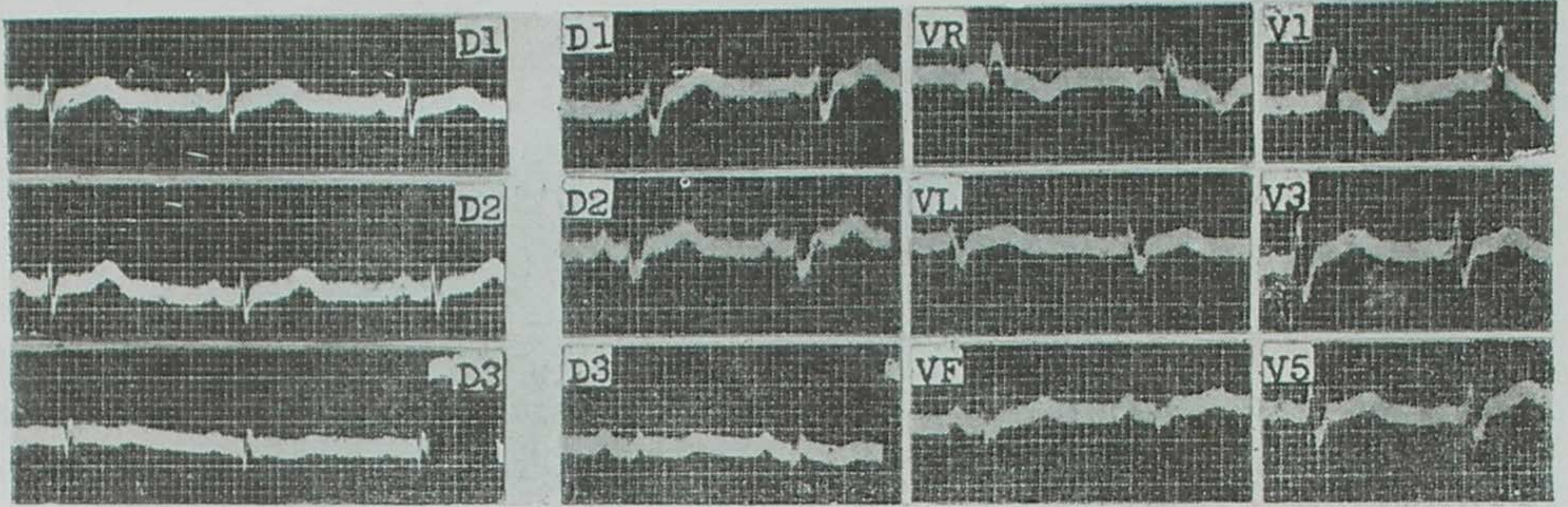


Fig. 4 — Forma crônica indeterminada ativa. Passagem para a cardiopatia crônica. Mulher de 21 anos, sem outra etiologia, xenodiagnóstico positivo. Área cardíaca normal; palpitações e dispnéia irregular; aceleração da hemossedimentação. Em 1945, traçado normal. Em 1946 (traçado B), curva de bloqueio de ramo direito.

crônica. Também devem, naturalmente, interferir outros fatores, em especial o desenvolvimento de alterações artério-escleróticas associadas.

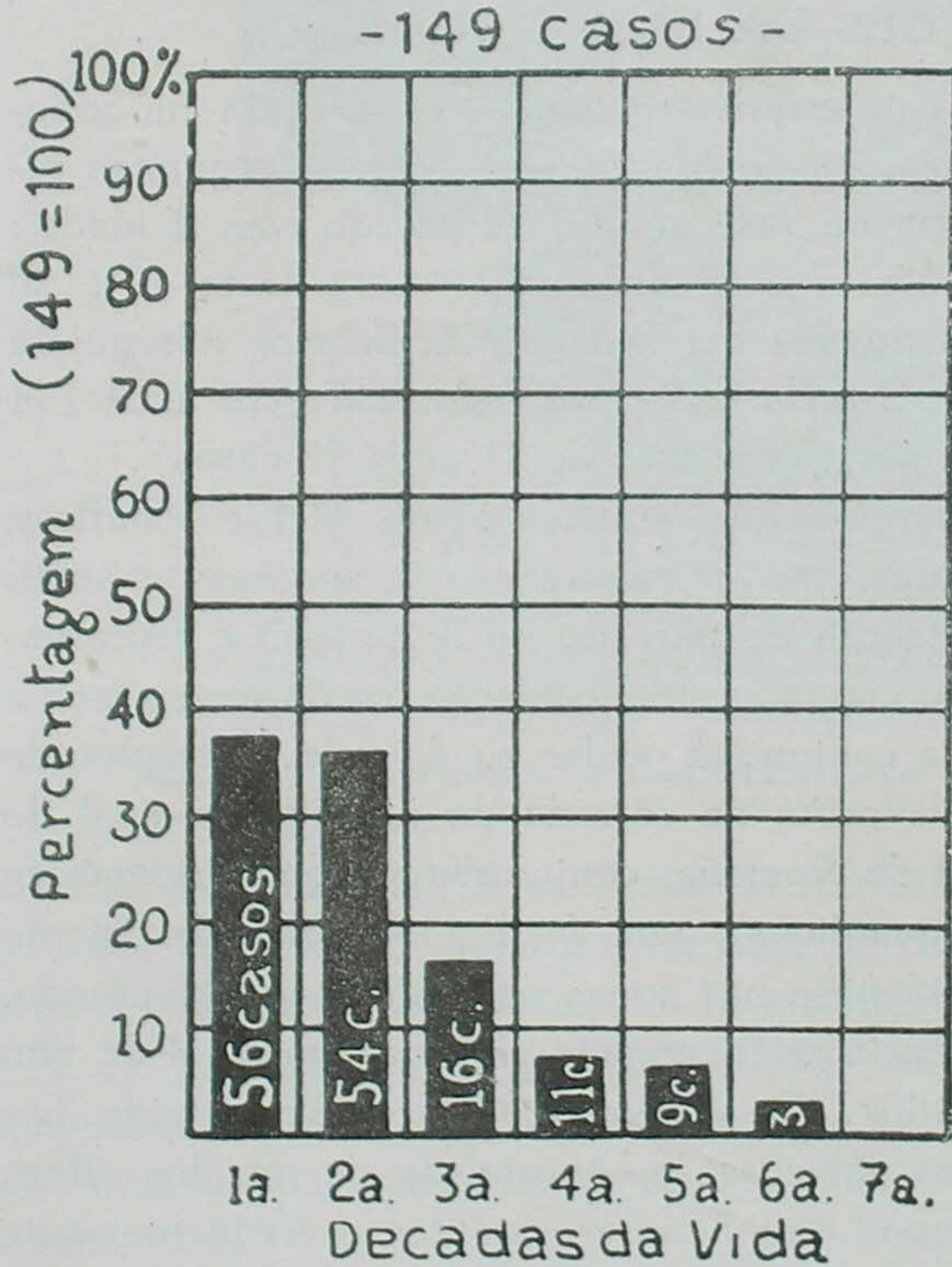


Fig. 5 — Distribuição por idade de um grupo de casos com a forma crônica indeterminada.

De acôrdo, pois, com os conhecimentos atuais podemos sistematizar as formas clínicas da esquizotripanose da seguinte maneira:

A — FORMA AGUDA.

B — FORMAS CRÔNICAS:

1 — Forma indeterminada (cardíacos potenciais)		Ativa
2 — Forma cardíaca (cardiopatía crônica)		Inativa
3 — Forma nervosa ?		

Dada a variedade e transitoriedade das manifestações da infecção aguda, parece conveniente não subdividi-la, afim de não criar numerosas formas clínicas; e sim manter a orientação inicial de Chagas, que apenas separava, sob critério prognóstico, dois grupos de casos, o benigno e o maligno (com meningo-encefalite). É, porém, necessário acrescentar que, sob êsse ponto de vista, a presença da cardiopatía aguda com sinais de insuficiência cardíaca também representa índice de mau prognóstico, ocasionando não raramente a morte mesmo em ausência de manifestações de meningo-encefalite.

### MANIFESTAÇÕES DA FASE AGUDA

Mais das vezes a fase aguda da esquizotripanose é encontrada em crianças ou adolescentes. As comprovações de Mazza (42) dão os seguintes resultados relativamente à incidência da fase aguda, de acôrdo com a idade: com menos de um ano (3%), entre 5 e 10 anos (20,8%) e entre 10 e 20 anos (33%) —. Em 100 casos agudos em Bambuí verificámos a seguinte distribuição por idade: menos de 5 anos (43 casos), entre 6 e 10 anos (34 casos), entre 11 e 20 anos (18 casos), com mais de 21 anos (5 casos).

O início da infecção acompanha-se de sintomas gerais (febre, calafrios, malestar, cefaléia, dores musculares, etc.) e, às vezes, de sintomas e sinais locais, decorrentes estes da penetração do parasito no organismo e representados pelo «sinal do olho» ou pelo chagoma de inoculação, conforme se faça a penetração do parasito através da conjuntiva ocular ou da pele. Interpretado por Romaña (63), como sinal de porta de entrada do parasito, o sinal do olho, comumente designado sinal de Romaña, conjuntivite enquistotripanósica unilateral ou complexo oftalmo-ganglionar, tem facilitado o reconhecimento de numerosos casos de esquizotripanose nas zonas endêmicas, representando, por sua fácil observação e ocorrência relativamente elevada, um sinal de alto valor diagnóstico nos casos agudos. O síndrome ocular é constituído por edema elástico e vermelhidão das pálpebras e conjuntivas de um dos olhos, acompanhado de reação nos grupos ganglionares satélites e frequentemente

(48) de inflamação da glândula lacrimal acessória. Progressivamente o edema palpebral estende-se ao rosto (fig. 6), tornando-se ao mesmo tempo cada vez mais atenuado nas pálpebras. A penetração do parasito por via cutânea



Fig. 6 — *Edema palpebral e da face em caso de infecção aguda.* (edema local, de porta de entrada do parasito).

traduz-se por formação de uma lesão local endurecida, de coloração vermelho-violácea, ligeiramente dolorosa, circunscrita por uma zona edemaciada, assumindo o conjunto o aspecto de um furúnculo, que não chega à fase de supuração. É o chagoma de inoculação. Sua localização mais frequente é nos membros ou no rosto (fig. 7). Os gânglios tributários da região mostram-se logo aumentados, sobressaindo-se no grupo de um deles pelo seu maior volume.

Os sinais de porta de entrada em muitos casos não se manifestam ou não são observados, por terem duração muito breve ou por serem discretos, não chegando a despertar a atenção. Observámos sinais de porta de entrada em

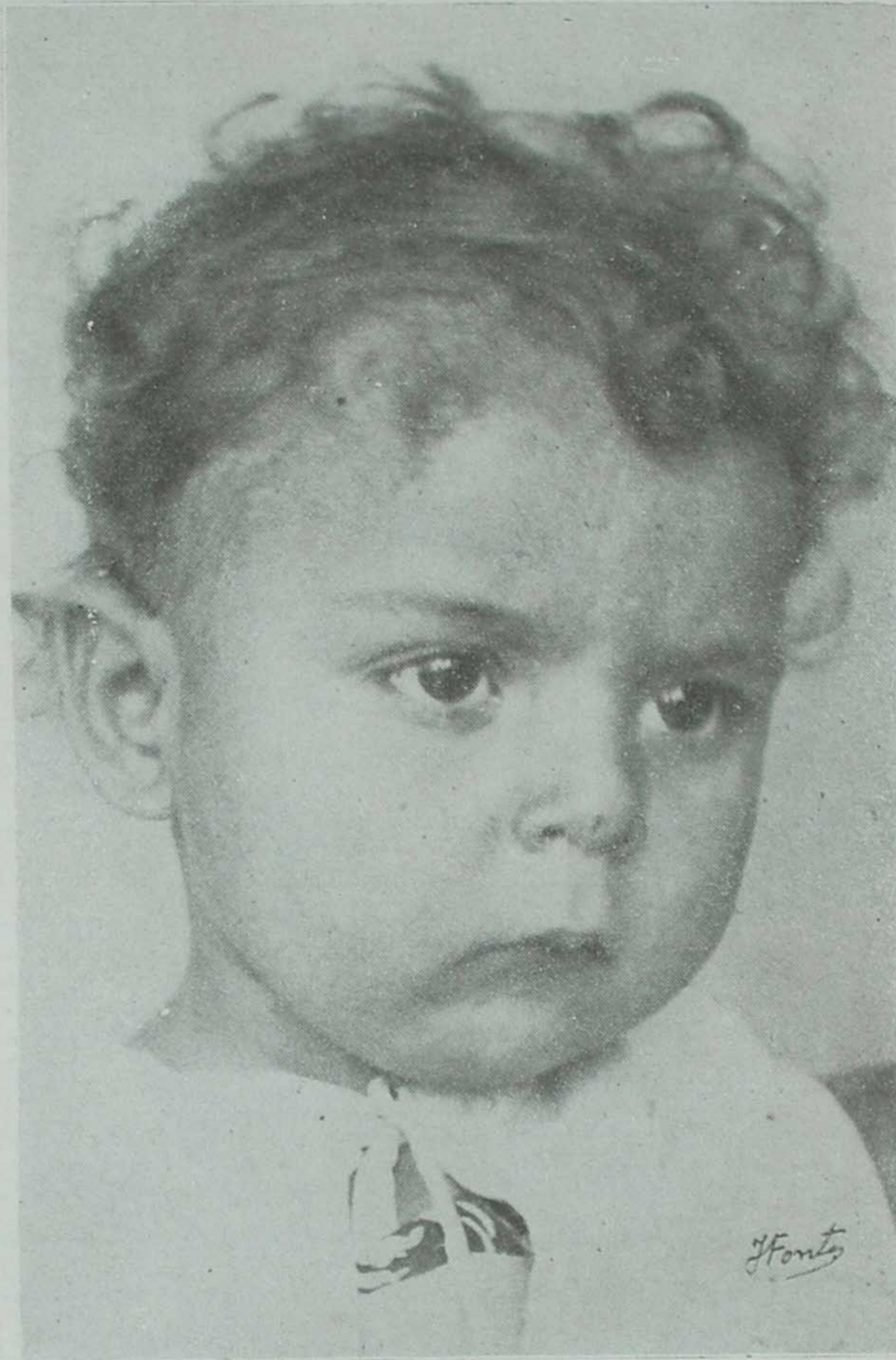


Fig. 7 — Chagoma de inoculação.

77 dentre 100 casos agudos, sendo ocular em 48 e cutânea em 29 casos. Nos restantes 23 casos agudos a porta de entrada do parasito era inaparente.

A febre, geralmente pouco elevada, oscila entre  $37^{\circ}5$  e  $39^{\circ}$ , podendo em crianças atingir a  $40^{\circ}$  nos primeiros dez ou quinze dias da doença (fig. 8). De acôrdo com Chagas (16), há relação constante entre o número de parasitos no sangue e o gráu de elevação térmica, encontrando-se temperaturas mais elevadas nos doentes com infecção mais intensa, os quais representam

casos de maior gravidade. Para Villela (70) a gravidade da moléstia em alguns casos vai de par com a exagerada elevação da temperatura, porém, em outros a evolução para o exito letal se faz com elevações relativamente mo-



Fig. 8 — Curva térmica em um caso agudo, entre o 8.º e o 37.º dias de doença. Os sinais + e - significam respectivamente positividade e negatividade da pesquisa do parasito no sangue em exame a fresco.

deradas, não havendo, pois, regularidade, observação esta que o estudo dos nossos casos nos leva a confirmar. A febre não obedece a nenhum tipo definido (70), não existindo uniformidade nem características nos aspectos da curva térmica da tripanosomíase aguda (16). Mais das vezes de tipo remittente ou contínua nos primeiros dias, torna-se ela irregularmente remittente,

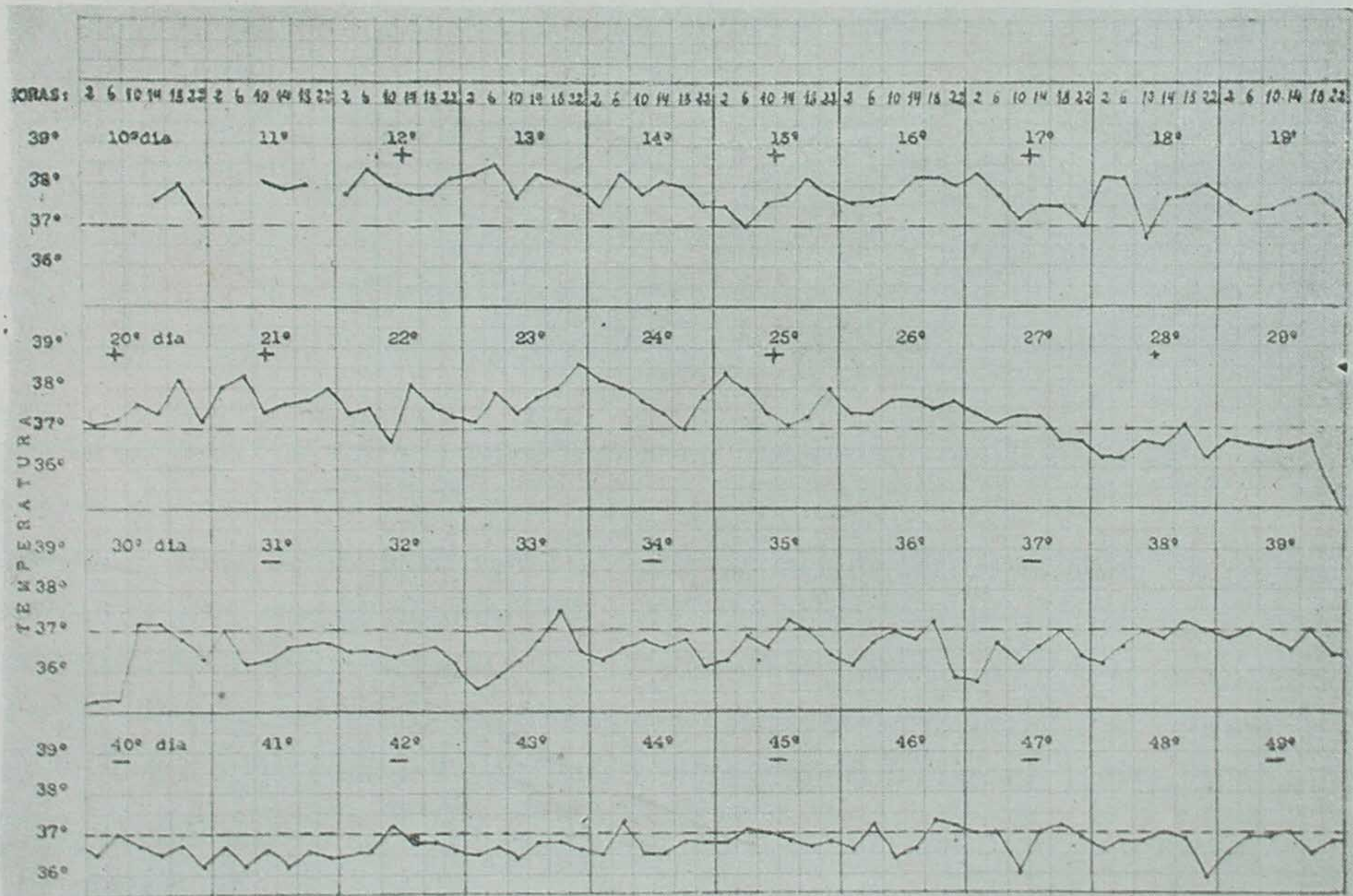


Fig. 9 — Desaparecimento da febre após a 4.ª semana de doença. A elevação térmica foi sempre moderada, não atingindo 39º, apesar de ser um caso grave. Caso 456 de Bambuí. (+ exame a fresco positivo, - exame a fresco negativo). Ver figs. 11, 14 e 15.

com exacerbações vesperais. Mazza assinala (44) a frequente ocorrência de duplas ou triplas elevações térmicas em um nictêmero, conferindo à curva caracteres de grande analogia com os que apresenta a leishmaniose visceral. Em nossos casos o tipo mais frequente de curva térmica é o remitente irregular, ou regular com exacerbações vesperais. Muito variável também é a

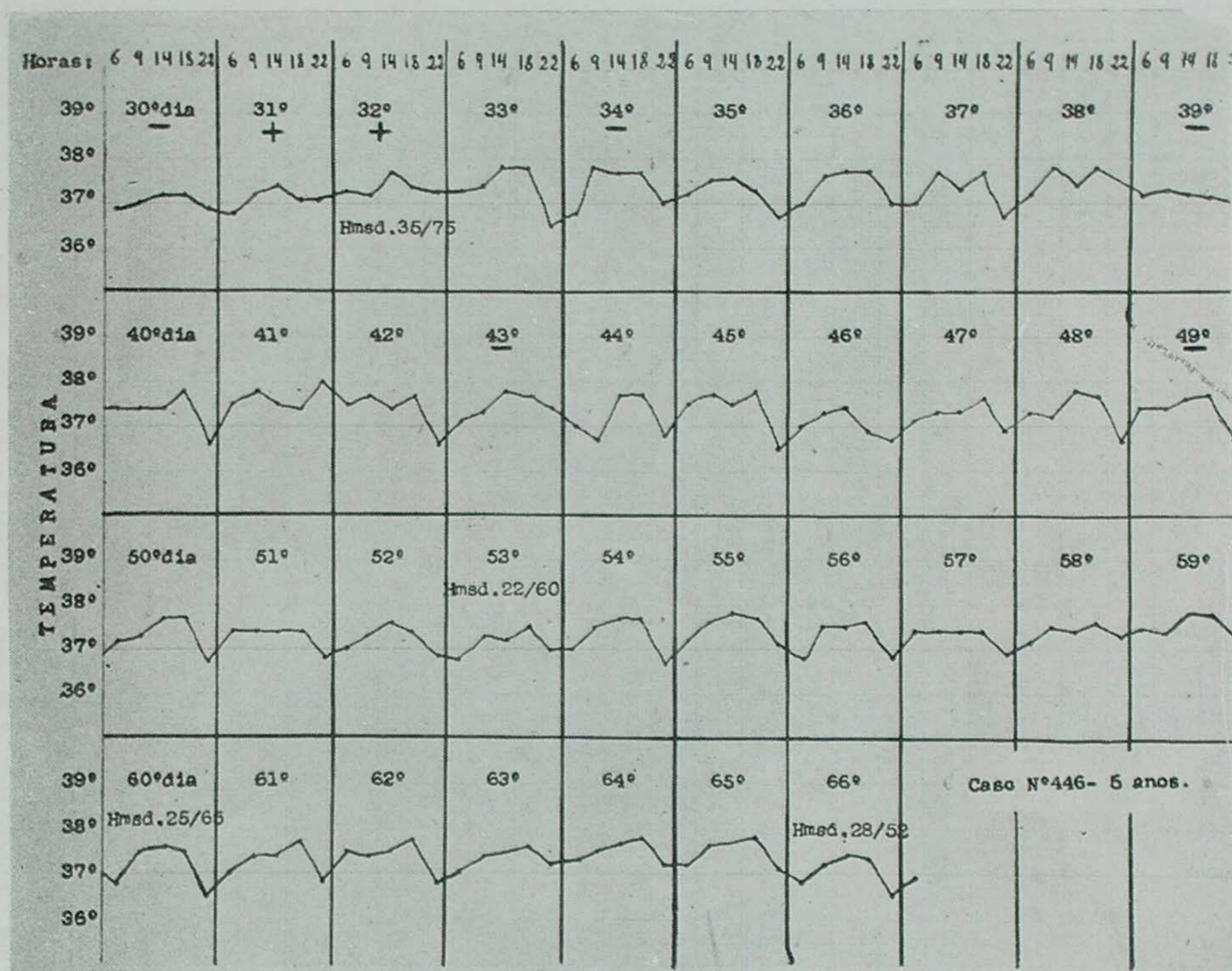


Fig. 10 — Persistência da febre na 10.ª semana de doença. A partir da 5.ª semana o exame a fresco foi sempre negativo. Cardiopatia aguda com derrame pericárdico. Hmsd=hemose-dimentação (a primeira cifra refere-se a 1.ª hora e a última, a 2.ª hora).

duração do período febril. Algumas vezes a febre desaparece após as quatro ou cinco primeiras semanas da doença (fig. 9), quando já não mais são vistos parasitos no sangue em exame a fresco. Frequentemente, porém, persiste uma temperatura sub-febril durante várias semanas após tornar-se negativa a pesquisa sistemática do parasito no sangue em exame a fresco (fig. 10).

Chama a atenção em muitos casos agudos a presença de um *edema generalizado* (fig. 11), duro, elástico, moderado ou pronunciado, de distribuição mais ou menos regular, porém, mais acentuado no dorso dos pés, nas coxas e no rosto, e mais ou menos influenciável pela ação da gravidade. A natureza

dêste edema tem sido discutida e sua patogenia é ainda obscura. Chagas o interpretou como uma infiltração mucóide dos tecidos subcutâneos e o identificou ao mixedema. Villela chama a atenção para o valor diagnóstico dêste "mixedema" agudo febril generalizado, como um dos sinais mais curiosos e interessantes da doença. Para Mazza (41) "... anátomo-patologicamente este anasarca es por completo distinto del que invade a los cardíacos o aflige a los hipotoroideos, poseyendo caracteres "sui generis" podriamos decir; ... es semejante a formas atenuadas o incipientes de elefantiasis, pero sin llegar a francos fenómenos degenerativos ni presentar proliferación célula fibrosa. Por otra parte la lesión chagásica no es asimilable a los edemas mecánicos hidrostáticos, ni a los neurotróficos. Trata-se de un simple fenómeno metabólico, tendencia hacia transformación em sol de un colóide gel, es decir, edema por aumento de la tensión de imbibición del colágeno ...". Para Talice o edema chagásico é de origem linfática, não renal nem tireoidêo. Collier e col. (24) concluem que o edema observado em ratos inoculados com *S. cruzi* não é de origem tireoidiana: "The absence of changes in the thyroid of these mice excludes the mouse-condition from being true myxoedema. It might be caused by some cardiac dysfunction or obstructive mechanism involving the lymphatics, but it seems that it could more easily be brought into with the common inflammatory oedema which occurs not only in trypanosomiasis but in many other protozoal, bacterial and virus conditions".

Ao discutir-se a patogenia do edema dos casos agudos da moléstia de Chagas cremos necessário distinguir dois fenômenos diferentes: a) o edema local, que se origina no ponto de penetração do parasito no organismo (edema palpebral e edema do chagoma de inoculação); e (b) o edema generalizado, a anasarca ou "mixedema". Êste é mais tardio e mais duradouro que o primeiro e parece-nos obedecer a uma patogenia diferente. Em muitos casos ambos os tipos de edema coexistem em um mesmo doente, apresentando-se a anasarca como aparentemente devida à generalização do edema local. Mas qualquer deles pode estar isolado: em alguns doentes só aparece o edema local e em outros só se observa o edema generalizado, não precedido por sinais de porta de entrada. Além disso, a frequência com que o fenômeno ocorre isoladamente parece variar. Assim, na casuística de Talice o edema local figura em 97% dos casos ao passo que o edema generalizado só está presente em 7% dos casos. Já em Lassance as observações de Chagas e de Villela sugerem que o edema generalizado aparece em quase todos os casos agudos, é quase constante. Ademais, os caracteres semiológicos são diversos: o edema local acompanha-se de vermelhidão, coloração vermelho-violácea ou

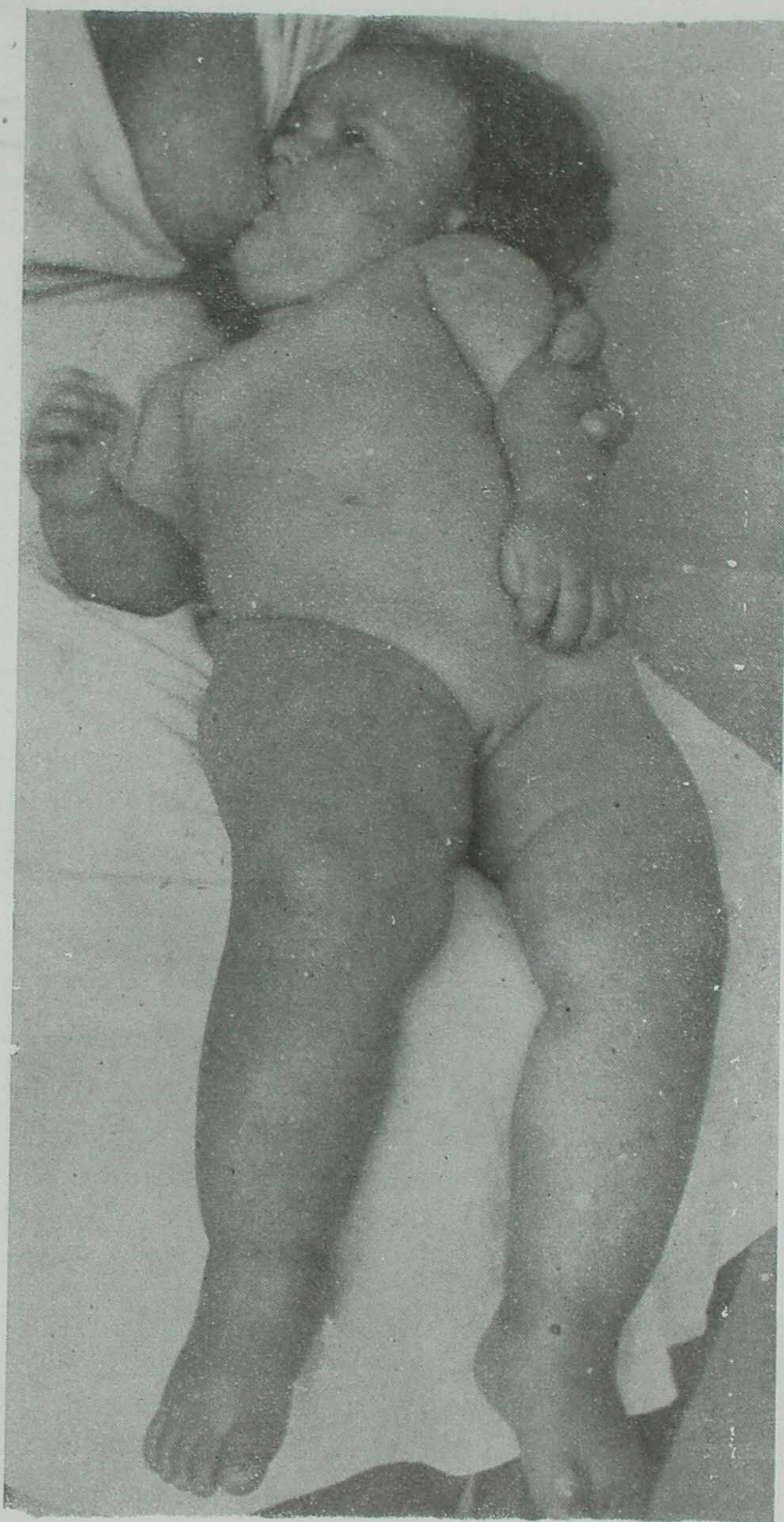


Fig. 11 — *Edema generalizado em um caso agudo.* Menina de 15 meses. Caso n.º 456. Cardiopatia aguda com derrame pericárdico (punção) abundante. Proteínas totais do plasma 4,82% ; albuminas 2,62; globulinas 2,11; fibrinogenio 0,09. Ausência de albuminuria.



com tonalidade levemente cianótica, há ligeiro aumento da temperatura local e em regra é discretamente doloroso, caracteres êsses que sugerem sua natureza inflamatória; o edema generalizado é acompanhado de diminuição da temperatura cutânea, de palidez ou tonalidade cianótica da pele, não é doloroso e, em alguns casos, sofre a influência da ação da gravidade. Êsses fatos sugerem patogenia diversa para os dois fenômenos. Em vários casos agudos com edema generalizado em que realizámos dosagens sistemáticas das proteínas no sangue, encontrámos dados de interesse para a interpretação da patogenia desta anasarca: a) diminuição da fração serina, que se normalisa com a regressão do edema; b) diminuição do fibrinogênio; c) aumento frequente das globulinas; d) as proteínas totais do plasma podem estar diminuídas, á custa da redução da fração serina, ou estar normais, o aumento das globulinas compensando a redução das albuminas. Com a regressão dos edemas observam-se aumento das albuminas, diminuição do teor em globulinas e normalização da proteinemia total. Em vários casos agudos não edemaciados não temos encontrado essas alterações das proteínas sanguíneas. Isto sugere que o edema generalizado, observado no período agudo da moléstia de Chagas, obedece fundamentalmente a um mecanismo de diminuição da pressão osmótica do sangue por hipoproteinemia. A redução eletiva da fração serina e do fibrinogênio e o frequente aumento das globulinas sugerem que alterações hepáticas da infecção inicial sejam responsáveis pelo desequilíbrio do metabolismo proteico. É provável que a carência crônica alimentar em elementos proteicos, comum em certas regiões, seja também importante, explicando a diferente frequência com que é observada a anasarca em casos agudos, relativamente ao que sucede em outras regiões. Embora em alguns casos se encontre albuminúria, esta, além de não ser constante, é geralmente discreta ou moderada, não podendo explicar-se a hipoproteinemia por perda de albumina através do rim. Uma vez que é comum estarem presentes sinais de cardiopatia em casos agudos com edema generalizado é de supor-se que a insuficiência cardíaca seja um dos fatores que originam êsse edema. Quando há outros sinais de insuficiência cardíaca com congestão passiva torna-se evidente a importância deste fator na gênese do edema; porém, em muitos casos é difícil decidir se existe ou não congestão passiva. Em um único caso edemaciado (e com cardiopatia) em que pudemos medir a pressão venosa, esta se mostrou normal. Compreende-se que em casos de hipoproteinemia, mesmo gráus ligeiros de elevação da pressão venosa possam ter grande importância, ou mesmo influência decisiva, na formação do edema. Não dispomos ainda de dados que permitam formar juízo definitivo sobre a verdadeira importância

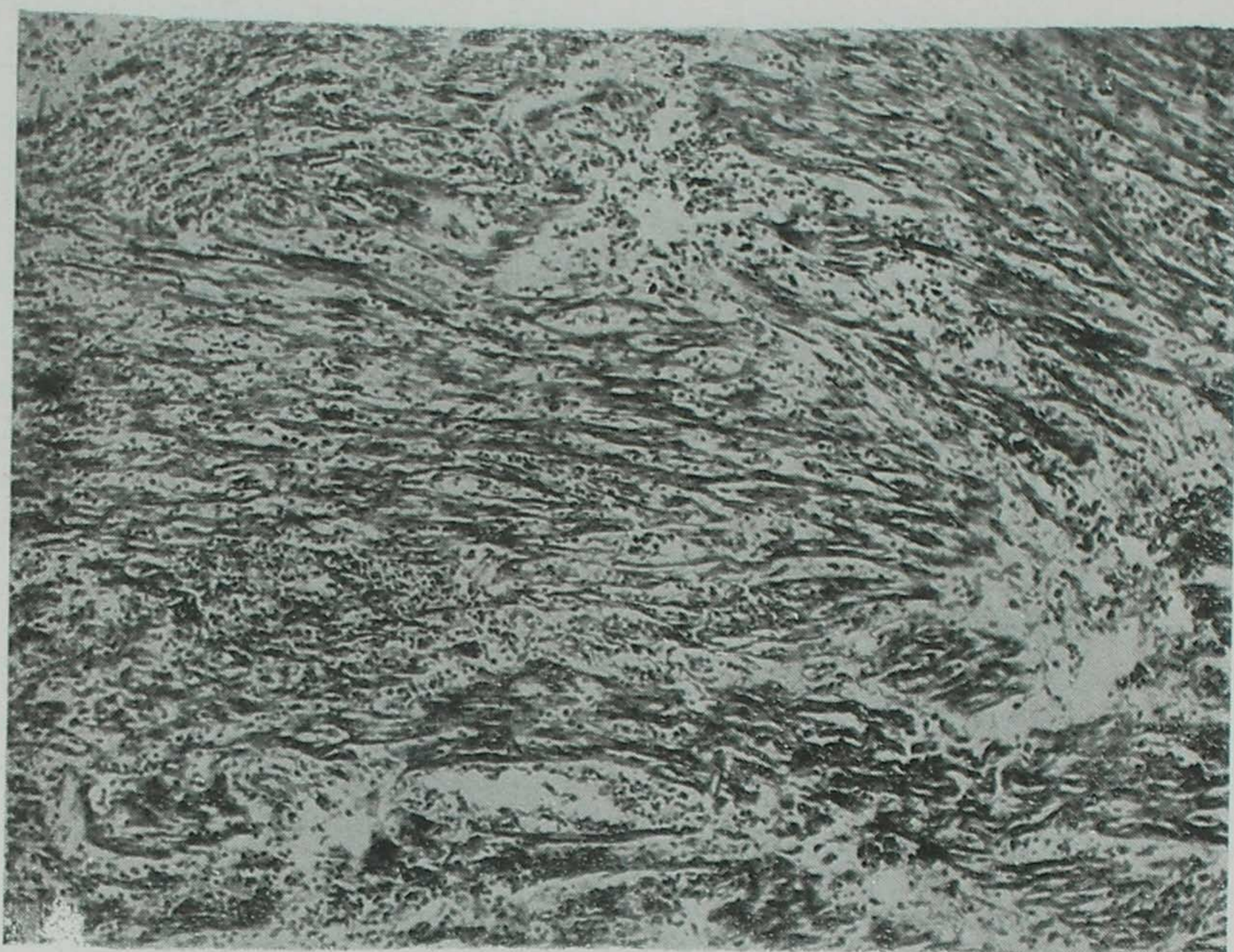


Fig. 12 — *Miocardite aguda*. Intensa infiltração intersticial e destruição das fibras musculares, que se mostram separadas. Com mais forte aumento (B) observam-se fenômenos degenerativos das fibras (deg. ceróide) e aglomerados parasitários (formas de *leishmânia* do *S. cruzi*) no interior das fibras miocárdicas. Menina de 5 anos. Morte no 21.º dia de doença em insuficiência cardíaca congestiva e fenômenos convulsivos. ECG na fig. 16.

do fator insuficiência cardíaca na formação do edema generalizado da fase aguda da esquizotropanose. Em resumo, portanto, na fase aguda da moléstia de Chagas podem ocorrer dois tipos de fenômenos edematosos: a) o edema local (de porta de entrada do parasito) cujos caracteres sugerem seja de na-

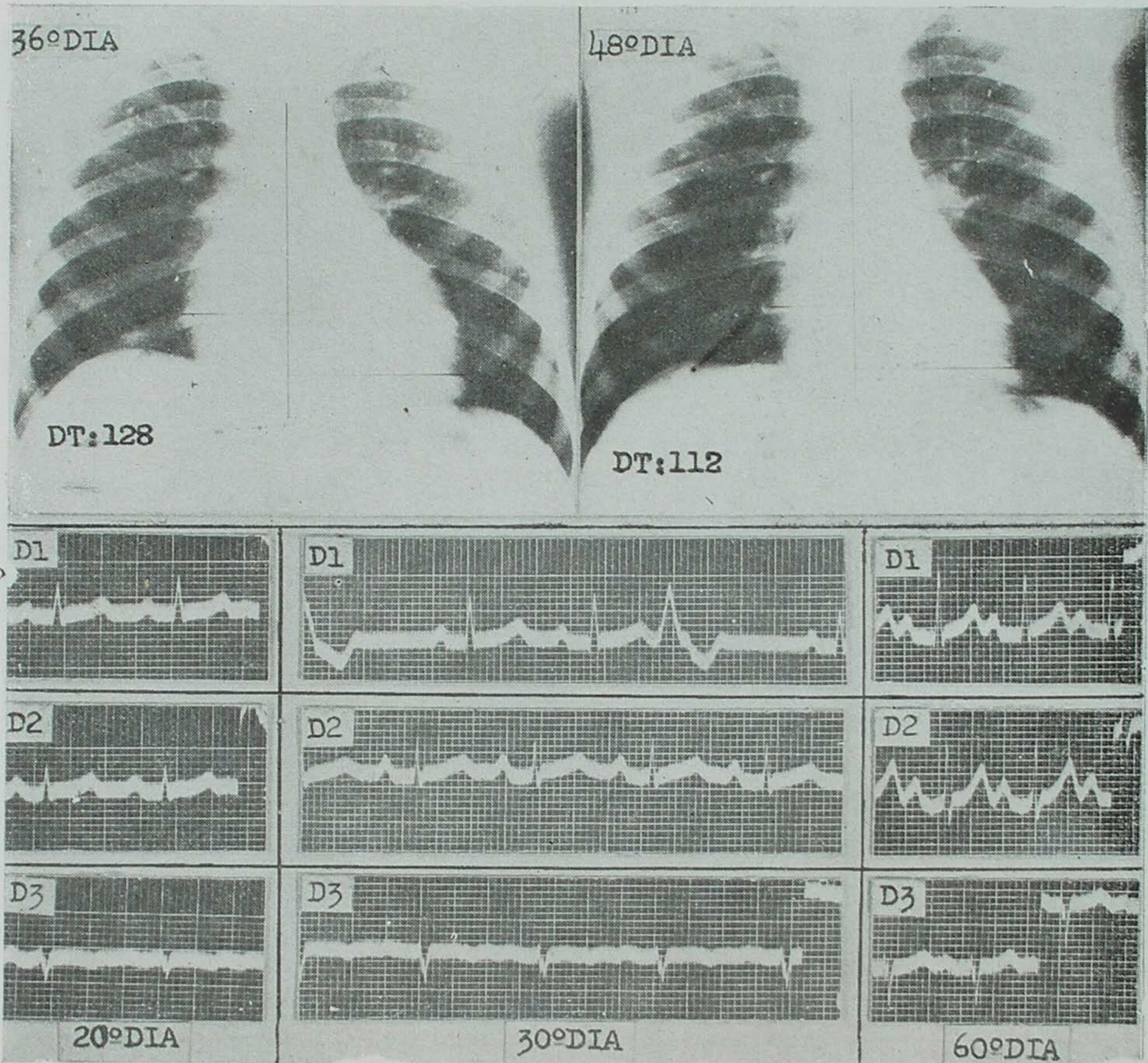


Fig. 13 — Aumento a área cardíaca e alterações eletrocardiográficas na fase aguda. Caso n.º 448. O DT atinge o máximo (128 mms) na 4.<sup>a</sup> semana de doença (+ 24% pela tabela de Ungerleider e Clark) e volta ao normal na 7.<sup>a</sup> semana. O eletrocardiograma evidenciou aumento do F-R a partir da 3.<sup>a</sup> semana, o qual persistiu até o 5.<sup>o</sup> mês de doença. Na 5.<sup>a</sup> semana apareceram extra-sístoles ventriculares unifocais.

tureza inflamatória; e b) o edema generalizado, em cuja formação desempenha papel fundamental, provavelmente na maioria dos casos, o fator diminuição de pressão osmótica do sangue, pela redução das albuminas do plasma. Independentemente, Gotta (35), estudando um caso agudo de moléstia de Chagas,

encontrou diminuição das albuminas do sangue, sugerindo também que a hipoproteïnemia possa ser um fator ligado à patogenia do edema chagásico.

Quase constantes desde as primeiras semanas da infecção aguda são as *linfadenopatias*. Às vezes é uma verdadeira adenopatia generalizada dos grupos superficiais; outras vezes só alguns deles mostram fenômenos reacio-

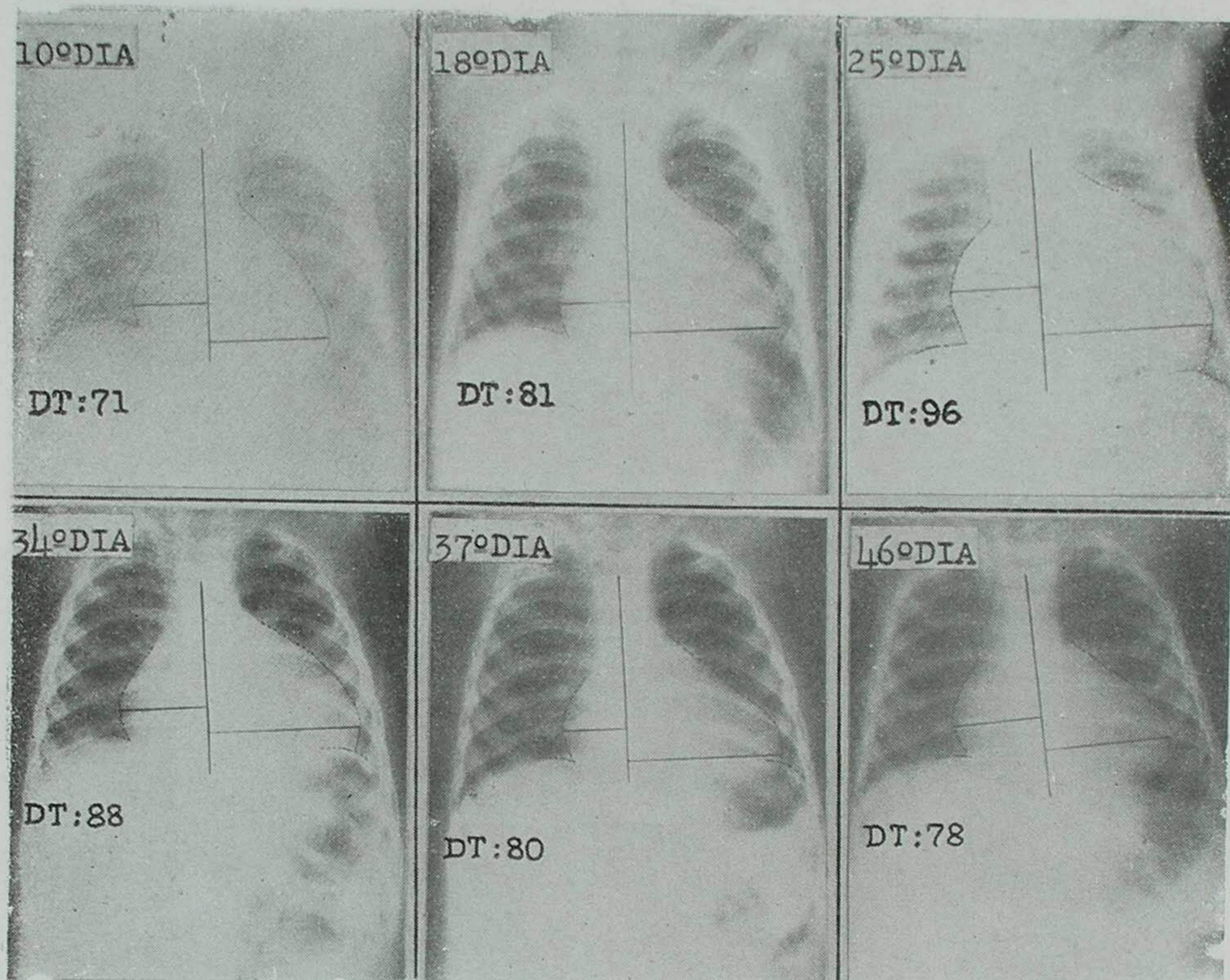


Fig. 14 — Aumento da área cardíaca durante a fase aguda. Caso n.º 456. Rápido desenvolvimento de aumento pronunciado da sombra cardíaca, particularmente para a esquerda, devido a derrame pericárdico (transudato). No 46.º dia de doença a sombra cardíaca tornava-se praticamente normal. ECG na fig. 15.

nais, traduzidos por alteração de sua consistência e aumento de volume, mais pronunciado em um gânglio do grupo. São adenopatias transitórias, que em regra persistem durante vários meses após o desaparecimento das manifestações da fase aguda. Na maioria dos casos há também *esplenomegalia* de grau moderado. O fígado em regra mostra-se aumentado de volume. Comumente a *hepatomegalia* é discreta ou moderada, podendo em alguns casos atingir a proporções bastante notáveis (são estes provavelmente casos em que coexiste congestão passiva do fígado).

De importância especial no quadro clínico do período agudo da esquizotripanose são as *manifestações nervosas* e cardíacas, especialmente por sua significação prognóstica." As primeiras são representadas por sintomas ora

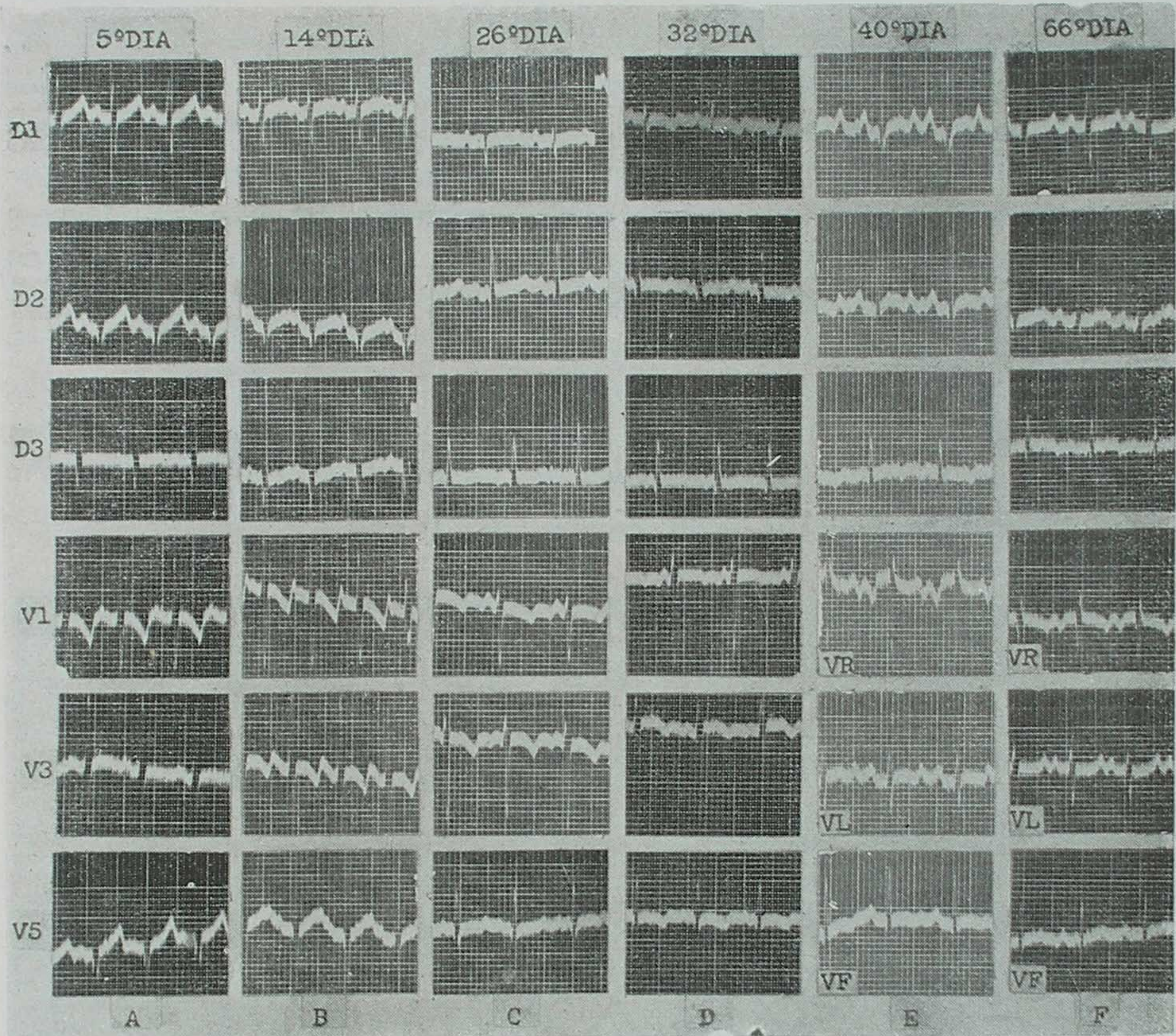


Fig. 15 — Alterações primárias transitórias da onda T no período agudo da esquizotripanose. Caso n.º 456. A partir do 14.º dia manifestaram-se alterações da onda T, que se tornou negativa em D1 e V5 no 32.º dia. Dêste dia em diante houve regressão progressiva das alterações de T, com normalização do eletrocardiograma.

isolados, ora coordenados em franco síndrome meningítico. Notam-se vômitos repetidos, fáceis, sem estado nauseoso precursor, cefaléia, agitação, estrabismo, movimentos oculares convulsivos e as convulsões gerais, que nunca faltam nestes casos (70). "Uma vez evidenciados os sinais de fregmáxia dos centros nervosos, é bem curto o prazo de sobrevivência, morrendo os doentes, às mais das vezes, em nossa observação, dois ou três dias depois de reconhecido o ataque ao sistema nervoso" (16). Uma revisão dos casos agudos fatais encontrados

na literatura (37), mostra que mais das vezes a morte no período agudo é precedida por manifestações convulsivas da criança e que nesses casos à autópsia encontram-se constantemente sinais de extensa e grave miocardite aguda, além da presença, na maioria dos casos, de lesões no sistema nervoso central.

*Alterações cardíacas* são demonstráveis clinicamente na maioria dos casos agudos e na autópsia são encontradas de maneira constante nos casos que morrem neste período da infecção (fig. 12), ainda que em vida do paciente as manifestações clínicas de comprometimento cardíaco não tenham chamado particularmente a atenção (37). Uma vez que a infecção aguda incide particularmente em crianças de baixa idade, são mais ou menos precários os dados anamnésicos relativamente aos sintomas circulatórios. A criança cansa-se facilmente, tem tendência a permanecer no leito ou no colo, torna-se irritada, chorando frequentemente. Nos casos mais graves pode haver dispnéia permanente, com ortopnéia e crises paroxísticas noturnas. Ao exame físico destaca-se em importância a presença de ritmo de galope, bas-

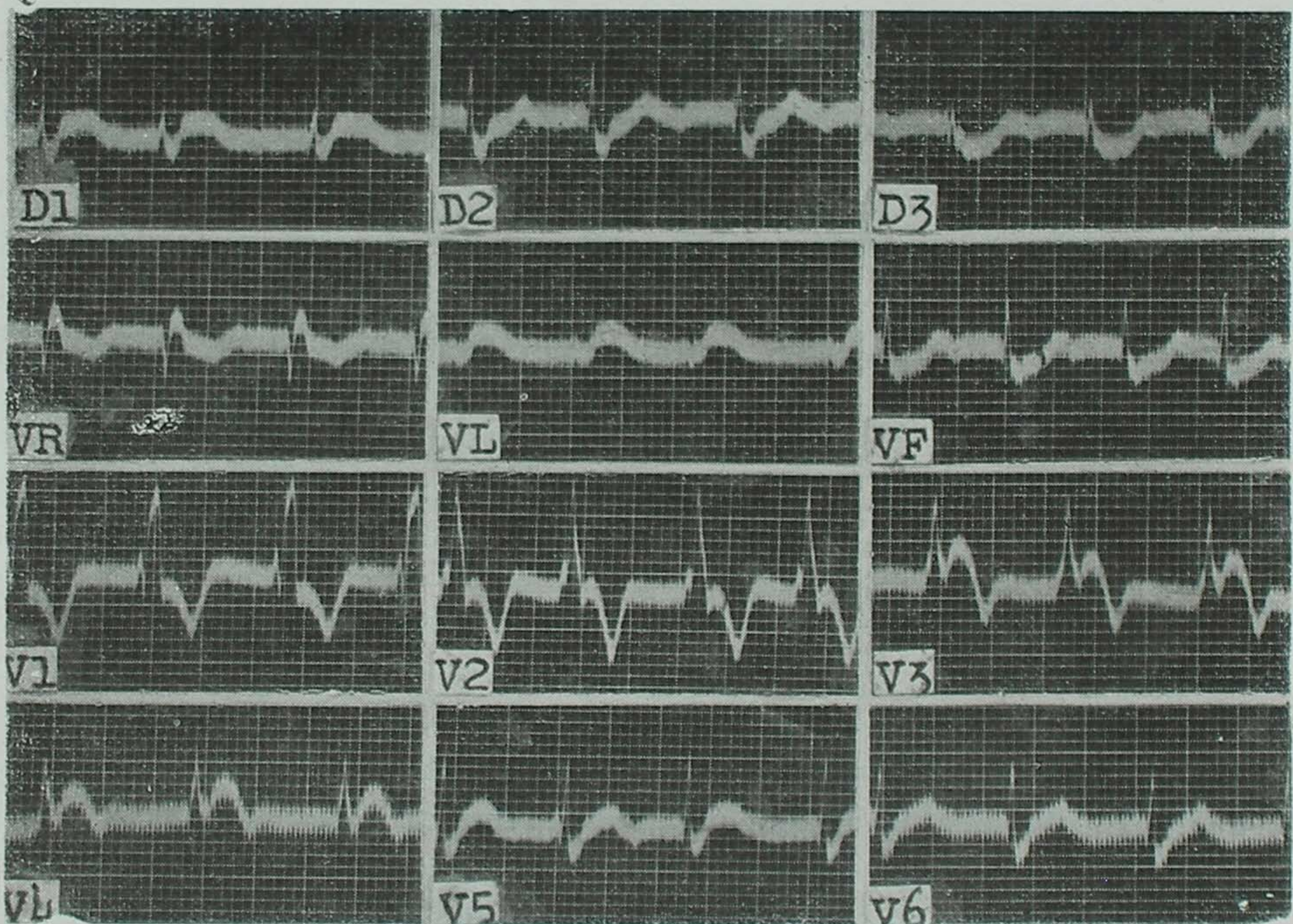


Fig. 16 — Curva de injúria em um caso de cardiopatia aguda esquizotripanosíca. Supra-desnivelamento de ST em D1, VL, V3 e V4; infra-desnivelamento em D3, VF. Curva de bloqueio de ramo direito. A autópsia encontrou-se miocardite aguda específica de extraordinária intensidade; artérias coronárias anatomicamente integras.

tante frequente em casos de cardiopatia aguda. Pela percussão em alguns casos constatam-se sinais de aumento do coração, porém na maioria das vezes este é de grau moderado, só demonstrável pelo exame radiológico. A hipotensão arterial falta em muitos casos de cardiopatia aguda não acompanhada de insuficiência cardíaca. As cifras tensionais na maioria dos casos situam-se dentro de limites normais, podendo, porém, sofrer uma pequena elevação após passada a fase aguda da moléstia. Geralmente é mais nítida a redução da pressão diastólica nas primeiras semanas da infecção, o que determina certo aumento da pressão diferencial. Uma hipotensão arterial marcada só está presente em casos graves, acompanhados de insuficiência circulatória. Também a taquicardia, usualmente desproporcional ao grau de elevação térmica conforme assinalou Chagas e cujo valor diagnóstico foi realçado por Mazza (43), não parece ter a significação e a importância diagnóstica que se lhe tem procurado atribuir, como um dos sinais mais constantes de comprometimento miocárdico na fase aguda da moléstia. Ela é discreta ou pode mesmo faltar em alguns casos de infecção aguda que mostram sinais indiscutíveis de cardiopatia, tais como aumento do coração e alterações eletrocardiográficas. Por outro lado, encontra-se taquicardia, às vezes acentuada, de 140 ou 150 por minuto, em crianças que não mostram outras evidências de cardiopatia aguda. Ademais, a aceleração cardíaca da fase inicial da esquizotripanose muitas vezes se manifesta ou se torna mais intensa no período de declínio das manifestações infectuosas agudas, quando a febre e as outras manifestações agudas já se estão atenuando. Verifica-se, assim, que a aceleração cardíaca é mais comum e acentuada quando os sinais da cardiopatia aguda (dilatação cardíaca, alterações eletrocardiográficas) já estão em regressão ou já desapareceram completamente. Não nos parece, portanto, que a taquicardia deva ser considerada como sinal importante de cardiopatia na fase aguda da esquizotripanose. Nos casos mais graves podem encontrar-se sinais de congestão visceral passiva, no fígado e nos pulmões. Esta é geralmente mais pronunciada no fígado, traduzindo-se por aumento progressivo de volume do órgão e sensibilidade dolorosa à pressão. A hepatomegalia progressiva só deve ser considerada sinal de insuficiência cardíaca quando coexistir com outras evidências de cardiopatia ou outros sinais de insuficiência cardíaca, porque na fase aguda é bastante comum a presença de hepatomegalia, atribuível à infecção em si e não relacionada com a presença de cardiopatia. A congestão hepática passiva, portanto, associa-se a hepatomegalia infectuosa. Para o diagnóstico da cardiopatia aguda da esquizotripanose adquirem importância especial os métodos radiológico e eletrocardiográfico, particular-

mente quando praticados de maneira seriada, sendo muitas vezes os únicos a proporcionar elementos seguros para o diagnóstico. Por exames radiológicos periódicos pode demonstrar-se aumento do coração na maioria dos casos agudos. Dessa maneira Aguirre e Gimenez (1) encontram cardiomegalia em 86% dos 61 casos agudos por eles estudados. O aumento cardíaco (figura 13) pode ser moderado ou pronunciado. A sombra cresce para ambos os lados, de maneira mais ou menos simétrica. Não raro o crescimento para a esquerda predomina. Comumente o aspecto da silhueta sugere a existência de derrame pericárdico (fig. 14). Em um caso obtivemos por punção pericárdica líquido que possuía caracteres de transudato. É bem provável que a presença de líquido no pericárdio seja uma ocorrência bastante comum em casos agudos com aumento da sombra cardíaca. O aumento da área cardíaca que ocorre na fase aguda da esquizotropanose, é em regra reversível, voltando a sombra ao normal, ou próximo a êle, poucas semanas ou poucos meses após a regressão dos fenômenos infectuosos agudos. As alterações eletrocardiográficas mais comuns na cardiopatia aguda são o aumento do espaço P-R (fig. 13) e as alterações primárias da onda T (fig. 15), especialmente em D1 (baixa voltagem, bifasismo ou inversão). Menos frequentemente aparecem extra-sístoles ventriculares (fig. 13) ou bloqueio A-V do 2.º grau, sendo pouco comuns e só encontrados em casos particularmente graves os bloqueios intraventriculares (ramo direito) e os denivelamentos discordantes de S-T (curva de injúria) com alterações da onda T (fig. 16). Exceptuando-se estas últimas alterações (bloqueios intra-ventriculares e curva de injúria), que só foram encontradas em nossos casos agudos fatais, as modificações do eletrocardiograma, em particular as alterações primárias da onda T, são reversíveis, podendo, entretanto, persistir durante vários meses o prolongamento do espaço P-R. Elas são geralmente precoces, manifestando-se já na 3.ª ou 4.ª semanas da doença. Os graus avançados de bloqueio aurículo-ventricular ou intra-ventricular, bem como os distúrbios da formação do estímulo, tão comuns na cardiopatia crônica, não foram encontrados em nossos casos de cardiopatia aguda (exceptuadas as extra-sístoles ventriculares ocasionalmente presentes, e o bloqueio de ramo direito, encontrado em raros casos de cardiopatia aguda fatal). Os achados eletrocardiográficos na cardiopatia aguda são, pois, bem diferentes, no conjunto, dos que se encontram na cardiopatia crônica da moléstia de Chagas.

*Manifestações digestivas*, tais como diarréia e vômitos, são bastante frequentes. É comum que as crianças com infecção aguda apresentem bron-



quite com fenômenos catarrais mais ou menos acentuados, mas não sabemos se essas manifestações são devidas a infecções associadas. Na esquizotripanose aguda têm sido descritos diversos *síndromes exantemáticas*, estudados minuciosamente por Mazza (47) sob a designação genérica de esquizotripânides.

Dentre os *dados laboratoriais* devem mencionar-se a leucocitose com linfocitose, a aceleração da hemossedimentação e o desvio para a direita da faixa de coagulação na reação de Weltmann. Ezequiel Dias (30) fez os primeiros estudos hematológicos sobre a esquizotripanose, descrevendo leucocitose moderada com pronunciada linfocitose nos casos agudos. Tais achados tem sido confirmados em nossa casuística. A linfocitose da fase aguda pode atingir a 70 ou 80%, diminuindo progressivamente com o evoluer da infecção inicial. É de regra encontrar-se em casos agudos aceleração da hemossedimentação, o que também pode suceder em casos crônicos ativos. O desvio para a direita na faixa de coagulação da reação de Weltmann (reação produtiva) esteve presente em todos os nossos casos agudos em que a reação foi feita repetidamente (9 casos). O alargamento da faixa de coagulação foi sempre pronunciado, atingindo o 9.º e ocasionalmente o 10º tubo. Em alguns casos crônicos, ativos pode também encontrar-se desvio para a direita da reação de Weltmann, embora não tão acentuadamente como em casos agudos. Nos casos estudados, agudos e crônicos, não ocorreu desvio para a esquerda da reação de Weltmann (reação exudativa); êste comportamento pode ter importância para o diagnóstico diferencial, em alguns casos, com a cardite reumática.

O *diagnóstico etiológico* da esquizotripanose aguda é feito usualmente sem dificuldade pelo exame de sangue a fresco, pois nesta fase da infecção o número de tripanosomas é grande no sangue circulante. Uma ou duas gotas de sangue são colocadas entre lâmina e laminula e levadas ao microscópico, denunciando-se os tripanosomas pelos seus vivos movimentos entre os globulos. Nos casos em que o grau de parasitemia é intenso encontram-se facilmente tripanosomas pelo exame a fresco, porém, em outros casos é necessário examinar várias lâminas ou mesmo repetir o exame durante dias sucessivos, para obter-se resultado positivo. Após as primeiras quatro a oito semanas de infecção o número de parasitos no sangue circulante é em geral pequeno e o exame a fresco se torna negativo. O xenodiagnóstico ou a inoculação em animais constituem, então, os métodos de demonstração do parasito no organismo. A reação de fixação do complemento para *S. cruzi* pode, ocasionalmente, ser negativa nas primeiras semanas da infecção. Recente-

mente Muniz descreveu (53) os resultados da aplicação da reação de precipitina a casos de esquizotripanose. Encontrou 100% de positividade em 33 casos agudos e somente 18% de positividade em 211 casos crônicos de Bambuí. Na reação é utilizada a técnica do anel. Ao sôro a estudar, completamente límpido, e não hemolisado, junta-se, em um pequeno tubo de 3 mms. de diametro, igual quantidade (0.1 cc) de precipitinogeneo, deixando-o escorrer lentamente pelas paredes do tubo para formar uma camada distinta acima daquela constituída pelo sôro. Nos casos positivos forma-se no fim de poucos minutos (positividade + + + + ) um anel esbranquiçado na zona de contato; nos sôros de menor atividade precipitante a reação se processa em 10 a 20 minutos ( + + + ) ou após 30 minutos ( + + ). Em sôros normais não há formação de anel. Pela experiência até aqui adquirida tem-se a impressão de que esta reação constitue valioso recurso para o diagnóstico sorológico da esquizotripanose em sua fase aguda, podendo, porém, ser positiva em alguns casos crônicos. A positividade da reação de precipitina juntamente com um quadro clínico sugestivo, constituem fortes evidências para o diagnóstico de esquizotripanose aguda; a demonstração direta do parasito pelo exame a fresco ou pela gota espessa representam, contudo, os métodos decisivos para o diagnóstico etiológico na fase aguda da moléstia de Chagas.

No *diagnóstico diferencial* devem considerar-se diversas outras condições mórbidas, com as quais são possíveis confusões. Em primeiro lugar as infecções: malária, febre tifóide, sífilis. Condições oculares agudas podem ser confundidas com o complexo oftalmo-ganglionar: terçoes, erisipela da face, traumatismo, etc. Nos casos com edema generalizado e sem porta de entrada aparente deve fazer-se o diagnóstico diferencial com as nefroses, as neírtes agudas e especialmente com a edematose carencial de crianças. Esta última condição, a distrofia pluricarencial hidropigênica, é comum nas populações pobres das zonas rurais onde grassa a endemia chagásica e em sua exteriorização clínica assemelha-se, sob diversos aspectos, a casos de esquizotripanose aguda com edema generalizado. Finalmente, outras etiologias de cardiopatia, como a febre reumática, a endocardite bacteriana e a tuberculose (pericardite), que podem originar manifestações de algum modo semelhantes às da esquizotripanose aguda, devem ser excluídas. Em todas essas circunstâncias a consideração dos caracteres clínicos do caso, os dados epidemiológicos e os dados laboratoriais permitem o diagnóstico diferencial.

O *prognóstico* do período agudo da moléstia de Chagas deve ser considerado, de maneira geral, grave, pois ela ocasiona morte em não pequeno número de casos. Em Bambuí a mortalidade foi de 13.58% em 103 casos

agudos. Todos os casos fatais eram crianças de menos de 5 anos, excepto uma, que tinha 7 anos de idade. Entretanto, a maioria dos doentes agudos evolue de maneira favorável, passando a um estado crônico mais ou menos assintomático. O prognóstico tardio destes casos não pode ainda ser devidamente apreciado, mas parece que alguns deles podem permanecer sem evidências de comprometimento dos importantes sistemas orgânicos, ao passo que outros vêm a apresentar sinais de cardiopatia crônica, que lhes causa maior ou menor incapacidade e lhes reduz a média geral de vida.

### A CARDIOPATIA CRÔNICA

Expressão clínica por excelência da esquizotripanose crônica, esta cardiopatia, tão curiosa sob diversos aspectos, encontra nas alterações anatômicas e

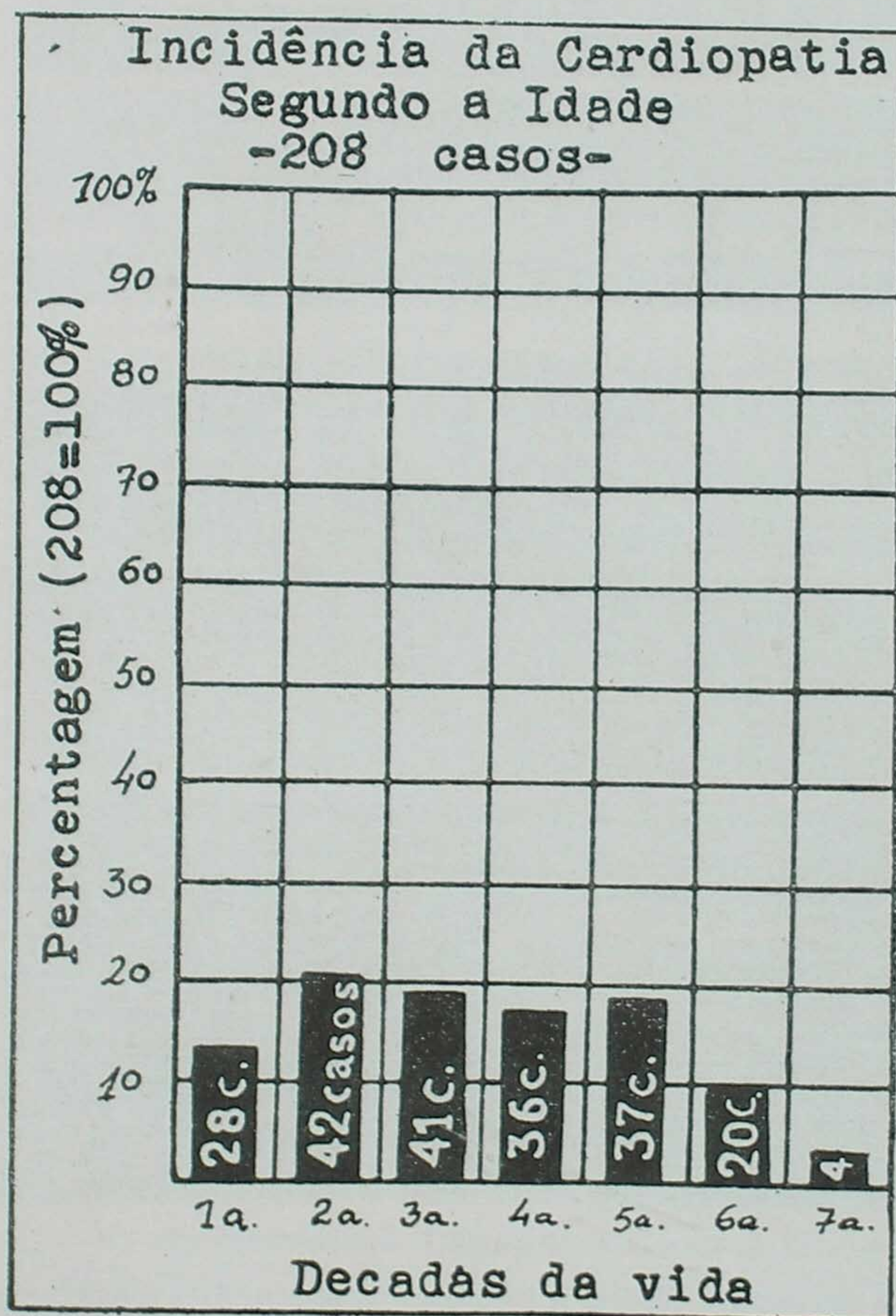


Fig. 17 — Distribuição por idade de 208 casos de cardiopatia crônica chagasiaca.

funcionais determinadas direta ou indiretamente no miocárdio pelo *S cruzi*, a razão de ser de suas manifestações.

Sua incidência é alta em doentes com infecção crônica. Nos primeiros 183 casos estudados em Bambuí, grupo este constituído em sua quase totalidade por indivíduos ambulatorios, não selecionados, e com pouca ou nenhuma

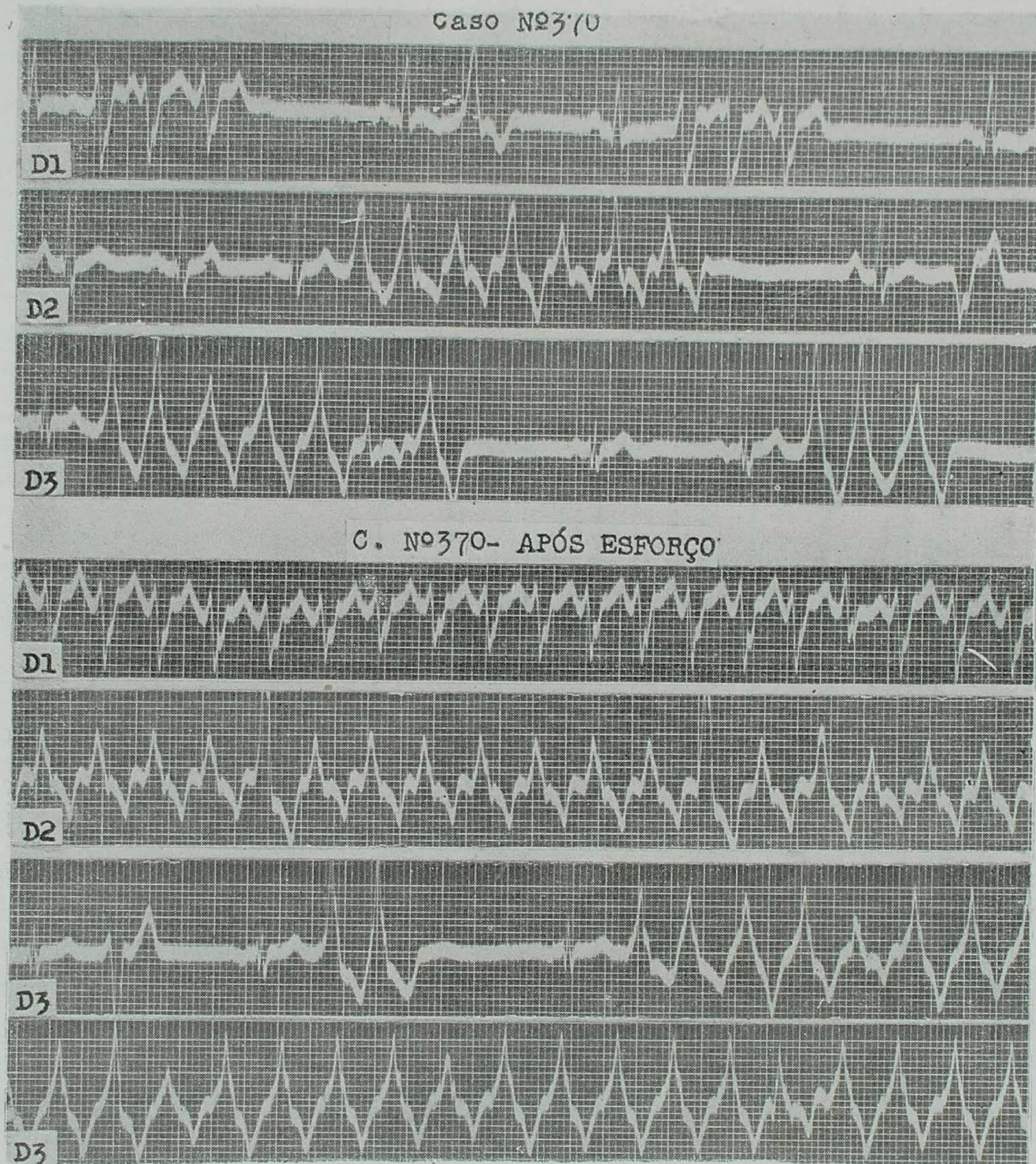


Fig. 18 — Taquicardia paroxística ventricular na cardiopatia crônica. Caso n.º 370. Paciente de 42 anos. Moderado aumento cardíaco (fig. 21-B), sem insuficiência cardíaca. Paipitações em crises ao esforço. (O traçado inferior foi tomado após esforço). Há 2 anos frequente o Centro; pequena redução da capacidade de trabalho.

redução da capacidade de trabalho, apresentando provas laboratoriais positivas para esquizotripanose, encontraram-se (28) alterações eletrocardiográficas indicadoras de lesão miocárdica em cerca de 50% dos casos. Em estudo posterior (38), feito em 347 casos crônicos, encontrou-se uma incidência mais elevada da cardiopatia (58%), tendo havido certa seleção clínica entre os doentes acrescentados ao grupo anterior. É, pois, evidente a elevada incidência da cardiopatia entre os doentes com esquizotripanose crônica em Bambuí. É possível, e mesmo provável, que ocorram variações, talvez grandes, na incidência e na gravidade da cardiopatia entre indivíduos com esquizotripanose crônica em outros lugares. Em uma investigação organizada pelo Instituto Nacional de Cardiologia do México no Estado de Michoacan (México), na qual tomámos parte (Laranja e Dias), verificou-se que apesar de serem abundantes no local triatomas (*T. pallidipennis*), em alta percentagem infectados, sómente em quatro casos dentre 48 sôros colhidos foi a reação de fixação do complemento positiva para *S. cruzi* (29). Além disso, os exames clínico e eletrocardiográfico (cardioscópio) feitos em quase 150 indivíduos não selecionados, muitos dos quais habitavam casas infestadas, não forneceram elementos que levem a crer seja ali comum a cardiopatia crônica da doença de Chagas.

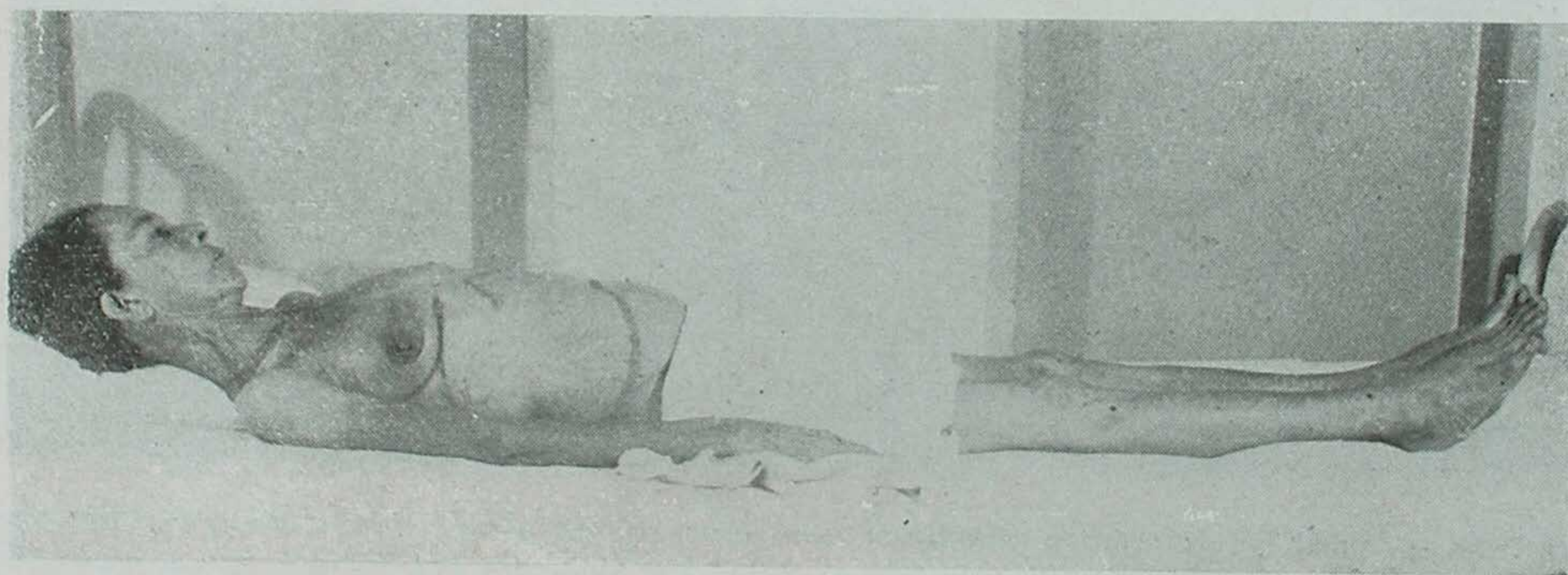


Fig. 19 — *Cardiopatia crônica mixta* (esquizotripanose + artério esclerose coronaria). *Insuficiência cardíaca congestiva*. *Insuficiência tricúspide funcional*. Jugulares túrgidas. Pressão venosa 290 mms. Grande fígado pulsátil. Ausência de dispnéia. (Ver fig. 27). Caso n.º 200, fatal.

Esta cardiopatia é encontrada principalmente em indivíduos com menos de 50 anos. A fig. 17 mostra a distribuição por idade de um grupo de 208 casos de cardiopatia crônica, evidenciando-se nela o predomínio dos casos nas cinco primeiras décadas da vida.

Sem ser peculiar a êste tipo etiológico de cardiopatia, a *sintomatologia*, que depende essencialmente do grau de aumento do coração e de redução da

sua capacidade funcional, bem como do tipo de distúrbio do ritmo presente e de fatores individuais, tem, todavia, suas particularidades, que no conjunto adquirem importância para a individualização do quadro clínico desta cardiopatia. Comumente queixam-se os doentes de palpitações (batedeira) e dispnéia. São os sintomas mais comuns. Aquelas podem ser irregulares, ou manifestar-se pelo esforço, sob forma de crises mais ou menos duradouras. Tais crises, em alguns casos, estão relacionadas ao aparecimento de salvas de extrasístoles, formando paroxismos de taquicardia extra-sistólica ventricular (fi-

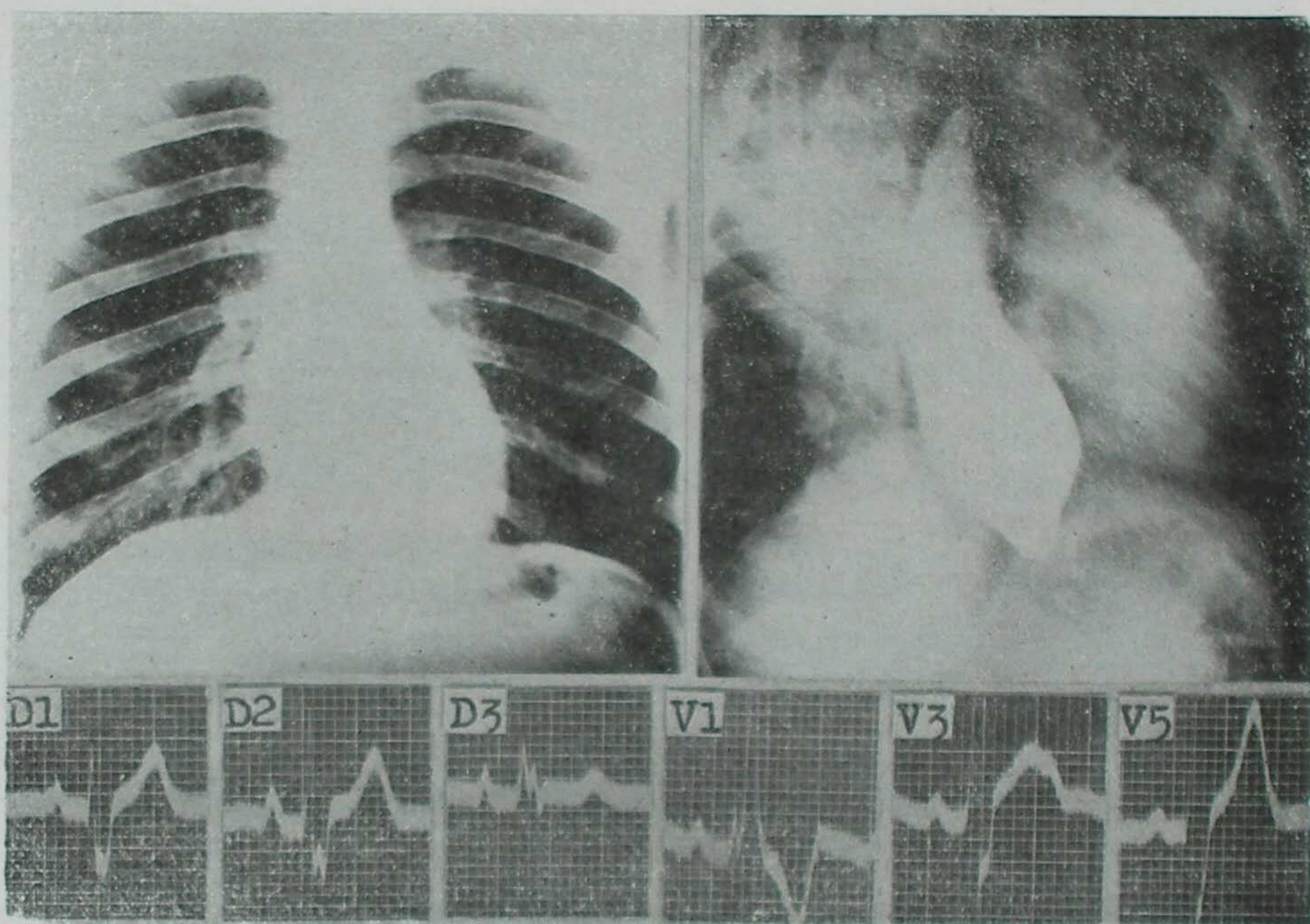


Fig. 20 — *Cardiopatía crônica chagásica, sem aumento do coração. Megaesofago. Paciente de 19 anos, com esquizotripanose crônica. A única evidência da cardiopatía é o achado eletrocardiográfico de BRD. Caso N.º 366.*

gura 18), usualmente despertadas pelo esforço. A intensidade da dispnéia varia grandemente nos diversos casos. Quando há insuficiência cardíaca avançada, ela pode ser permanente e acompanhada de ortopnéia e crises paroxísticas noturnas. Comumente, porém, a dispnéia de decubito falta, mesmo em casos de insuficiência cardíaca avançada. Em geral predominam os sinais de congestão passiva na grande circulação, encontrando-se com certa frequência doentes com grande elevação da pressão venosa, pronunciada turgência jugular e grande hepatomegalia, sem, contudo, acusar dispnéia de decubito (fi-

gura 19). Em tais casos o síndrome de insuficiência circulatória tem, sob alguns aspectos, semelhança com o que ocorre na pericardite constrictiva crônica (turgência jugular, alta pressão venosa, hepatomegalia, ascite, edemas discretos, etc.). Em outros casos de cardiopatia crônica chagásica a insuficiência cardíaca assume a forma bilateral, com sinais de pronunciada estase na pequena circulação. Porém, o tipo de insuficiência ventricular esquerda isolada, com ortopnéia e paroxismos dispnéicos e sem evidências de estase geral, é pouco frequente (salvo nos doentes com bloqueio total A-V), ao contrário do que sucede na esclerose coronária, na hipertensão e nas lesões aórticas. Outros sintomas frequentes em doentes com cardiopatia crônica da doença de Chagas são as crises convulsivo-sincopais (em casos de bloqueio A-V total), as precordialgias irregulares e uma sensação de peso e dor difusa no hipocôndrio direito ou na região epigástrica, ocasionada pela congestão passiva do fígado. Esta dor é comumente um dos sintomas precoces no decurso da insuficiência cardíaca desta cardiopatia.

Não é pequeno o número de doentes, quase sempre crianças ou adolescentes, que não acusam sintomas e nos quais o exame físico é negativo ou só evidencia dados pouco expressivos e o exame radiológico do coração não revela alteração, demonstrando-se a cardiopatia apenas por sinais eletrocardiográficos. Em outros casos assintomáticos, ou com poucos sintomas, os exames físico, radiológico e eletrocardiográfico evidenciam sinais de cardiopatia avançada. Chama frequentemente a atenção a escassez de perturbações subjetivas ou mesmo a ausência delas em contraste com o avançado grau de cardiopatia, traduzido por acentuado aumento do coração e por alterações eletrocardiográficas de grave significação prognóstica.

Ao *exame físico* os achados são variáveis. Nos casos de insuficiência cardíaca encontram-se sinais de congestão passiva, particularmente pronunciados na grande circulação (turgência venosa, hipertensão venosa, grande hepatomegalia, ascite, edemas). O pulso, regular ou mais vezes irregular, acelerado ou lento, é geralmente fino e pouco amplo. A pressão arterial sistólica, normal ou ligeiramente abaixada, com diferencial pequena nos casos de insuficiência cardíaca congestiva sem bloqueio A-V total. O exame físico do precórdio pode evidenciar sinais de aumento, muitas vezes pronunciado, da área cardíaca, à expensas principalmente de dilatação do órgão. Ritmo de galope audível em muitos casos, mais nítido sobre a região mesocárdica. Sopro sistólico de insuficiência mitral funcional muito comum e sopro de insuficiência tricúspide funcional ocasionalmente presente. Esses sôpros funcionais podem ser bastante intensos, rudes e, ocasionalmente, ter caráter musical, tornando-se possível sua interpretação errônea como sôpros orgânicos. Pri-

meira bulha frequentemente abafada no foco mitral (22) e segunda bulha comumente acentuada e desdobrada no foco pulmonar (38). Em alguns casos de cardiopatia crônica sem insuficiência cardíaca os dados proporcionados pelo exame físico podem ser pouco significativos, ou mesmo inteiramente negativos, demonstrando-se a cardiopatia apenas por modificações do eletrocardiograma ou, menos vezes, por alterações radiológicas da silhueta cardíaca. Em

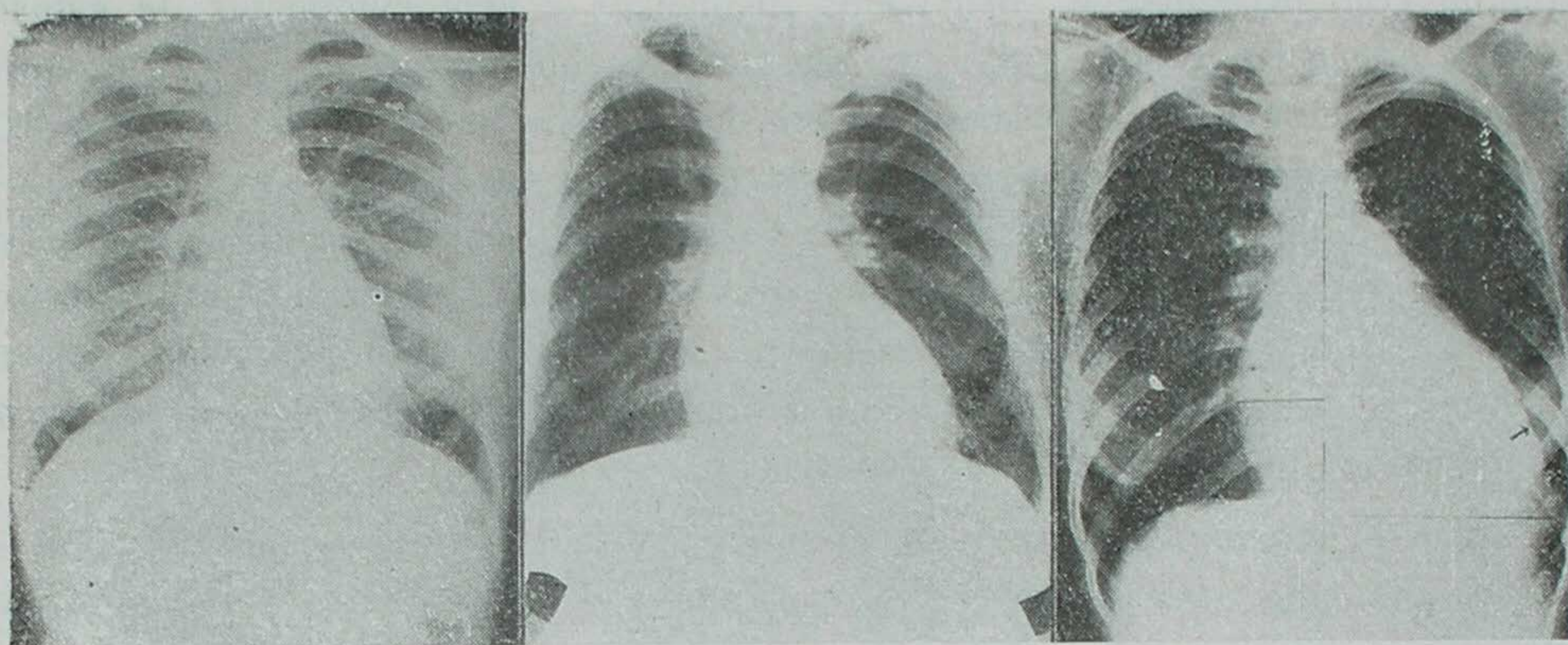


Fig. 21 — *Tipos de silhueta na cardiopatia crônica da doença de Chagas.* A — Silhueta "mitral". Menina de 16 anos com BRD (sem evidências de cardiopatia reumática associada). B — Configuração "aórtica". Discreto aumento do ventrículo esquerdo e moderado alongamento aórtico (arterioesclerose associada). Homem de 42 anos. C — Aumento acentuado de todas as cavidades cardíacas. Mulher de 42 anos. BRD. Insuficiência cardíaca congestiva. Caso N.º 565.

tais casos, porém, encontram-se, mais das vezes, irregularidades do ritmo cardíaco (extra-sístoles), desdobramento permanente da 2.<sup>a</sup> bulha no foco pulmonar, ritmo de galope (retardamento da condução A-V) ou bradicardia (bloquêo A-V). A presença de extra-sístoles que não desaparecem sob a influência do esforço ou a existência de desdobramento permanente da 2.<sup>a</sup> bulha no foco pulmonar em indivíduos de zona endêmica da moléstia de Chagas representam importantes sinais para o diagnóstico da cardiopatia.

Sendo o aumento cardíaco, nesta cardiopatia, processado principalmente às expensas da dilatação do órgão, assume particular importância o *exame radiológico do coração*. A sombra cardíaca pode ser normal ou estar aumentada, moderada ou grandemente. São comuns os casos em que o coração não se mostra aumentado, ou o é apenas ligeiramente, e o eletrocardiograma evidencia sinais de alteração miocárdica (fig. 20). Os graus moderados de aumento do coração podem repercutir predominantemente sobre o ventrículo direito ou sobre o ventrículo esquerdo, originando silhuetas de configuração "mitral" (fig. 21-A) ou "aórtica" (fig. 21-B), respectivamente; uma configuração «mitral-aórtica» da silhueta cardíaca pode também resultar (figu-



ra 21-C). A regra é que o aumento cardíaco se faça sentir de modo difuso sobre todas as cavidades cardíacas, resultando crescimento bilateral e mais ou menos simétrico da sombra (fig. 22). Em incidência O.A.D. demonstra-se aumento da aurícula esquerda, pelo desvio do trajeto do esôfago, na maioria dos casos de aumento cardíaco (figs. 22 e 30); o crescimento da aurícula esquerda para trás e para cima pode ser evidenciado na incidência O.A.E. (fig. 22 e 30). Aparentemente, na cardiopatia crônica da doença de Chagas o crescimento da aurícula esquerda processa-se principalmente para cima e para trás, não se encontrando comumente, como nas lesões mitrales, sinais de aumento dessa cavidade para a direita. A cardiomegalia em muitos casos assume proporções enormes. Ainda em ausência de manifestações de insuficiência cardíaca, as pulsações cardíacas, nestes casos de aumento acentuado do coração, mostram-se em radioscopia extremamente reduzidas de amplitude. Porém, quando a área cardíaca é discreta ou moderadamente aumentada a amplitude dos movimentos cardíacos é em geral normal. A sombra correspondente à artéria pulmonar pode mostrar-se aumentada, determinando em O.A.D. depressão na sombra do esôfago (figs. 22 e 30). A sombra aórtica não sofre alteração nesta cardiopatia, devendo as suas modificações ser atribuídas a fatores etiológicos associados (sífilis, arterioesclerose, etc.). Evidências radiológicas de estase na pequena circulação podem estar presentes em casos de insuficiência cardíaca; porém, mais chama a atenção a falta dessas evidências em muitos casos de insuficiência cardíaca congestiva, encontrando-se em tais casos transparência normal dos campos pulmonares, ou mesmo certo grau de hipertransparência, contrastando com a pronunciada estase na grande circulação e com o acentuado aumento da sombra cardíaca.

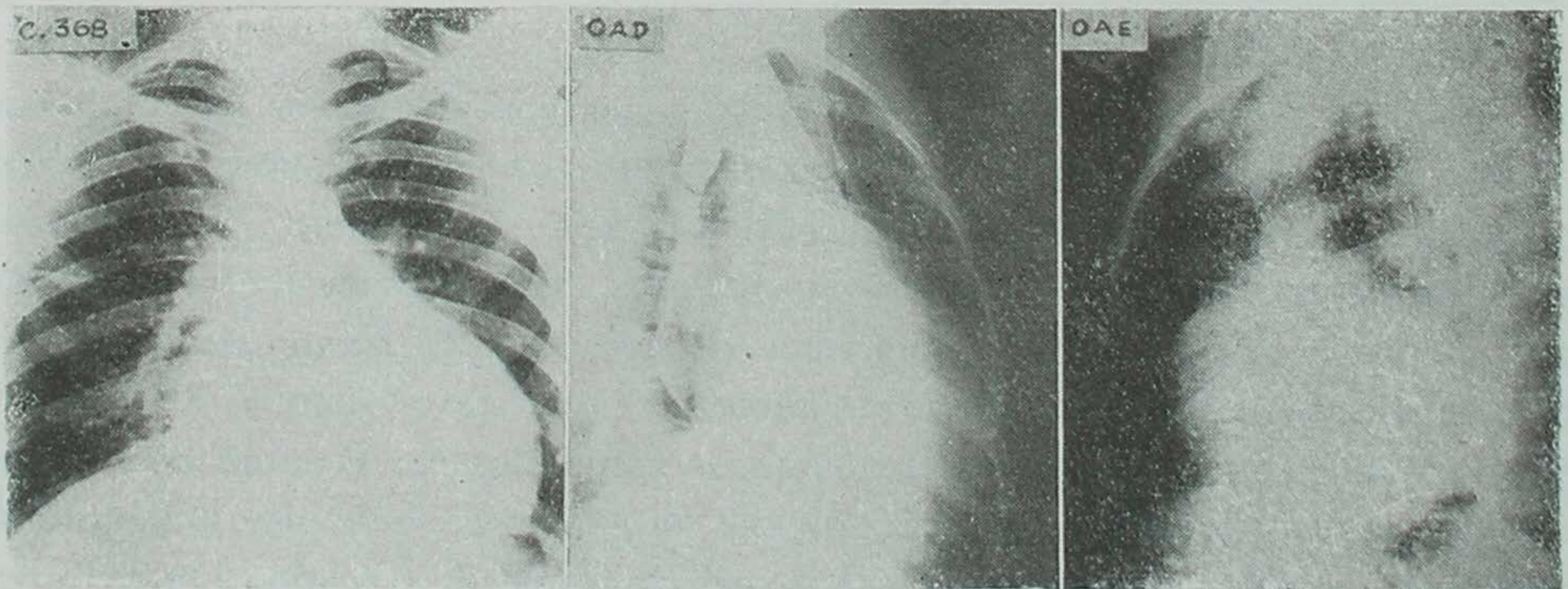


Fig. 22 — Pronunciado aumento de todas as cavidades cardíacas. Notar em OAD o desvio no trajeto do esôfago devido ao aumento da aurícula esquerda; também a depressão na sombra esofagiana pela artéria pulmonar. Ângulo brônquico muito aberto e brônquio esquerdo em OAE. Caso N.º 597. Homem de 29 anos, com BRD, extra-sístoles ventriculares e insuficiência cardíaca congestiva. Sem outra cardiopatia, além da chagásica.

O método eletrocardiográfico desempenha um relevante papel no diagnóstico desta cardiopatia. Isto é devido ao fato de ser ela uma cardiopatia essencialmente miocárdica, cujas manifestações dependem fundamentalmente das alterações do músculo cardíaco e do seu tecido específico. Não raro é o único método a fornecer elementos demonstrativos da presença da cardiopatia. O quadro eletrocardiográfico da cardiopatia crônica da doença de Chagas, recentemente descrito (28, 38), constitui um dos mais variados e curiosos que se encontra em cardiopatologia, estando nele representados quase todos os tipos de alterações do eletrocardiograma. Destacam-se por sua frequência particular as extra-sístoles ventriculares, o bloqueio de ramo direito, os bloqueios auriculo-ventriculares de todos os graus e as alterações primárias da onda T, que algumas vezes assume o contorno "coronário". O quadro N.º 1 mostra a incidência de alterações eletrocardiográficas em 208 casos de cardiopatia crônica chagásica, estudados em Bambuí.

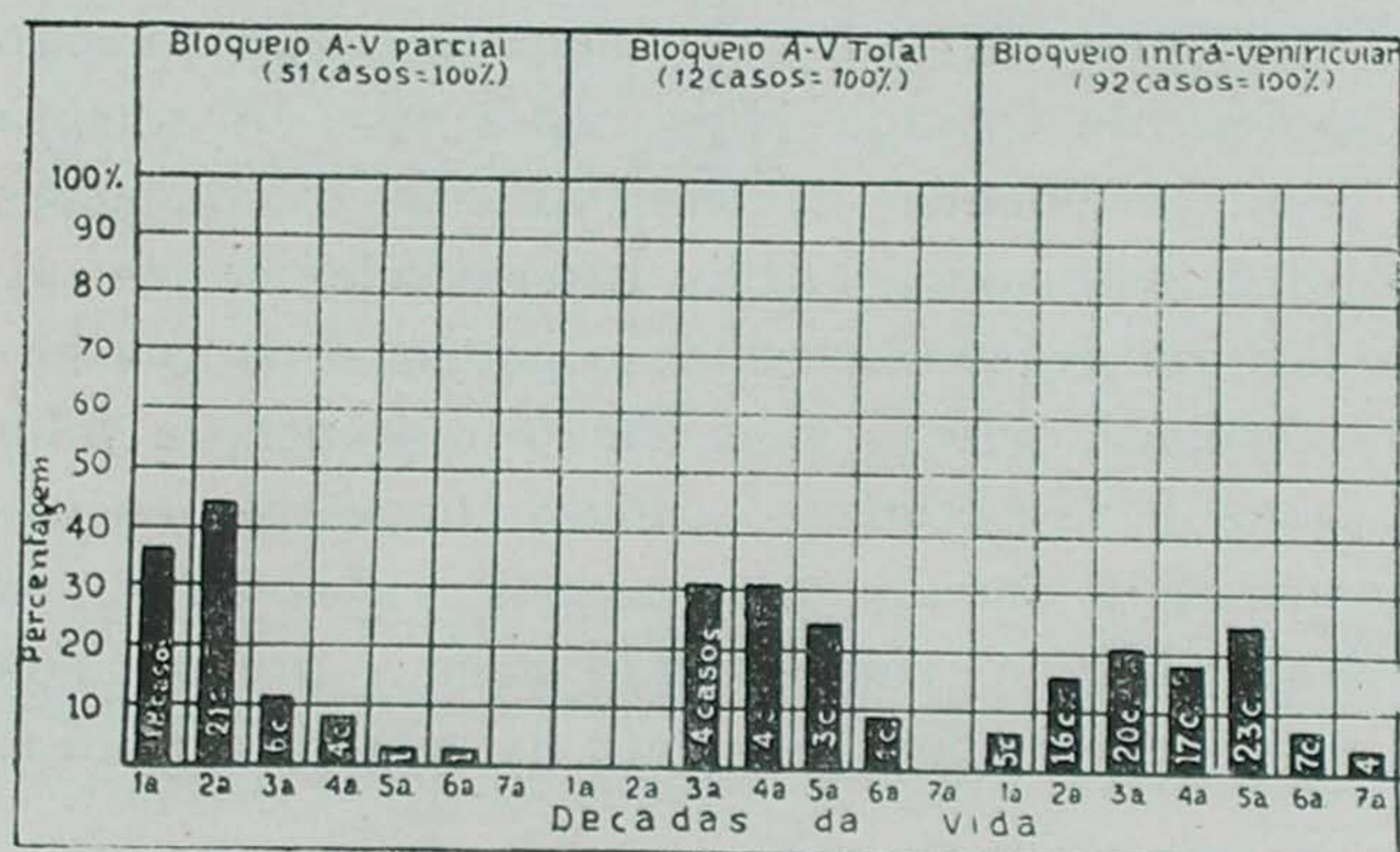


Fig. 23 — Distribuição por idade dos casos de bloqueio

Grande é a percentagem (74,3%) de casos com distúrbios da condução, dentre os quais os de bloqueio de ramo direito formam a maioria. Também comuns (59,1%) são as perturbações da formação do estímulo, representadas principalmente pelas extra-sístoles ventriculares. Em cerca de uma terça parte dos casos há associação dos dois tipos de distúrbio do ritmo, sendo a mais comum a associação de bloqueio de ramo direito e extra-sístolia ventricular. Só em uma pequena percentagem de casos estudados em Bambuí não se encontraram distúrbios da condução ou da formação do estímulo, limitando-se os achados eletrocardiográficos a alterações de forma do traçado, o que confirma o valor atribuído por Chagas (18, 20) à presença de arritmia para o diagnóstico da cardiopatia crônica da esquizotripanose. A fig. 23 mostra a distribuição por idade dos casos de bloqueio A-V e intra-ventricular. Os graus

QUADRO N.º I

INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS EM 208 CASOS DE CARDIOPATIA CRÔNICA CHAGÁSICA :

DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO : 155 (74,3%)	}	I — Bloqueio A-V simples :	45 (21,6%)		
		II — Bloqueio A-V do 2.º grau :	6 ( 2,8%)	{	
		III — Bloqueio A-V total :	12 ( 5,7%), sendo		com QRS tipo BRD — 11
				com QRS tipo BRE — 1	
				sem alargamento do QRS — 1	
		IV — Bloqueios intra-ventriculares : 92 (44,2%), sendo ....		{	do ramo direito : 90
					do ramo esquerdo : 1
					não localisavel : 1
		V — Outras alterações do complexo ventricular : 41 (19,7%)		{	Alt. isoladas do QRS : 10
					Alt. primárias de ST-T : 21
					Alt. assoc. de QRS e T : 10
DISTÚRBIOS DA FORMAÇÃO DO ESTÍMULO: 123 (59,1%)	}	VI — Extra-sístoles : 110 (52,9%), sendo	{	Auriculares : ..... 15	
				Nodais : ..... 1	
				Ventriculares : ..... 97	
		VII — Taquicardia paroxística : 7 (3,3%)	— {	supra-ventricular : ... 2	
				ventricular : ..... 5	
		VIII — Fibrilação auricular : 6 (2,8%)			
		IX — Alterações da onda P : 12 (5,7%)			

iniciais de bloqueio auriculo-ventricular predominam na 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> décadas da vida, ao passo que o bloqueio A-V total predomina na 3.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> décadas. A grande maioria dos casos de bloqueio de ramo direito é encontrada em pessoas com menos de 50 anos. Em regra os bloqueios A-V de graus leves obedecem a uma influência vagal, podendo ser momentaneamente normalizada a condução A-V pela administração de atropina (fig. 24). Este fato já havia sido assinalado (20, 22). O mesmo não sucede com o bloqueio A-V completo e com os bloqueios intra-ventriculares, nos quais a atropina, em regra, não modifica a condução do estímulo. Grande valor deve ser atribuído às curvas de bloqueio de ramo direito, em zonas de endemia, para o diagnóstico da cardiopatia crônica da doença de Chagas. Na casuística de Bambuí figuram quase 250 casos de cardiopatia crônica chagásica com bloqueio de ramo direito; até agora todos os casos de BRD que foram examinados em Bambuí deram reação de fixação do complemento para *S. cruzi* positiva. Sem esquecer que muitas outras etiologias podem ocasionar este distúrbio da condução, é preciso pensar em primeiro lugar em esquizotripanose crônica diante de um caso de BRD, especialmente em doente com menos de 50 anos, em zona de endemia. O mesmo pode dizer-se em relação ao bloqueio A-V total. Uma forma curiosa de curva de bloqueio de ramo direito, muito rara em outras cardiopatias e relativamente comum na cardiopatia crônica chagásica, foi assinalada (28), sob a denominação de *forma atípica de BRD* (fig. 25). Ela resulta, provavelmente, de uma posição vertical do coração, que por dilatação predominante das cavidades direitas sofre rotação em sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e de diante para trás. Alterações primárias da onda T,

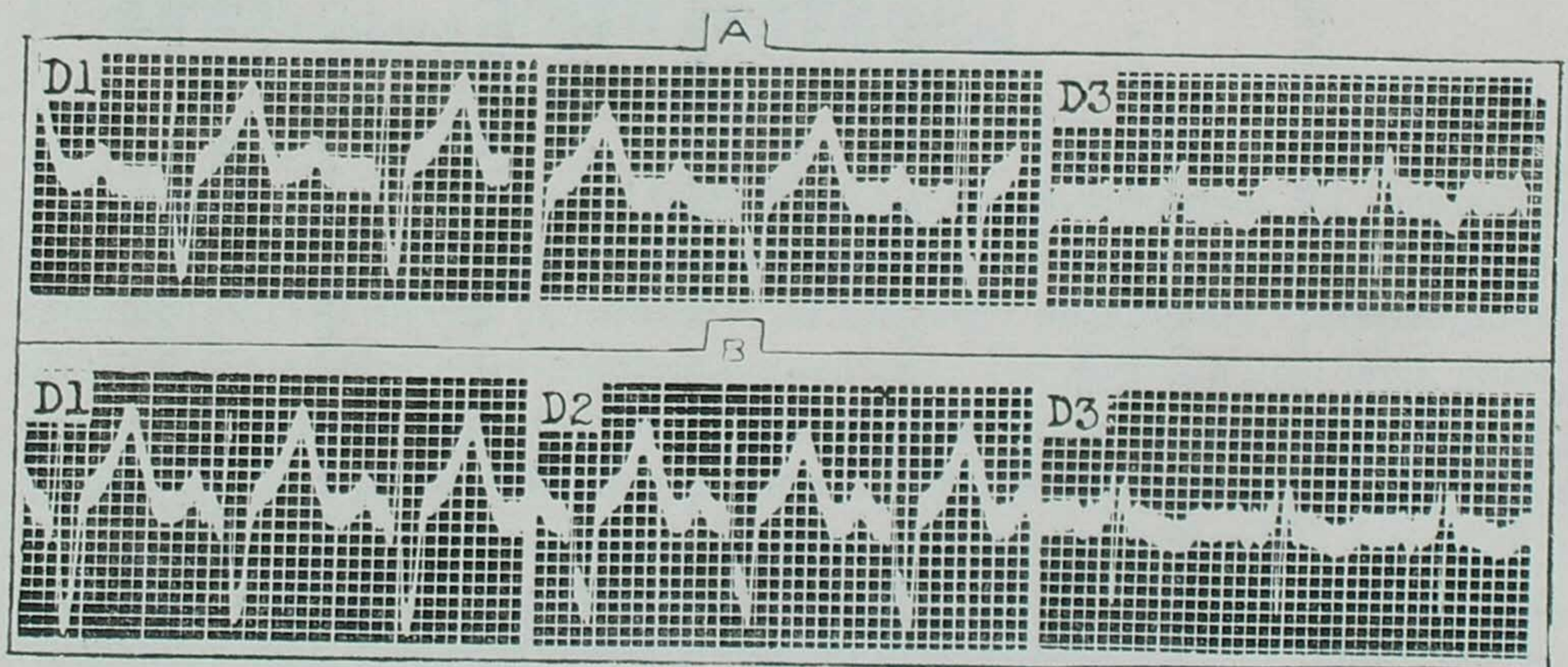


Fig. 24 — Redução momentânea do bloqueio A-V simples pela atropina. A — antes da injeção: frequência cardíaca 88, espaço P-R com 0.27". B — imediatamente após injeção venosa de 1mg. de sulfato de atropina. Frequência cardíaca 95, espaço P-R com 0.16". O bloqueio de ramo direito não se modificou.

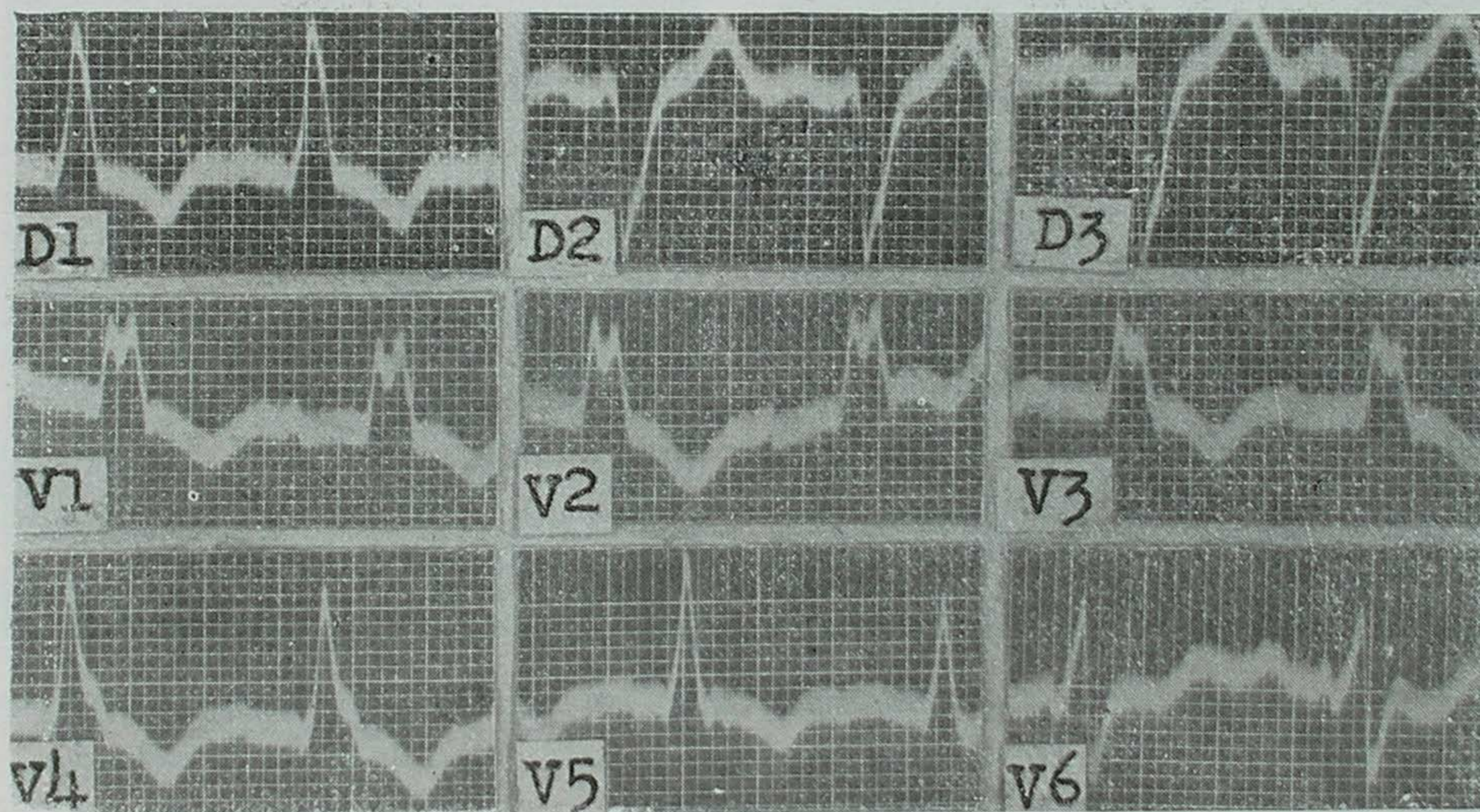
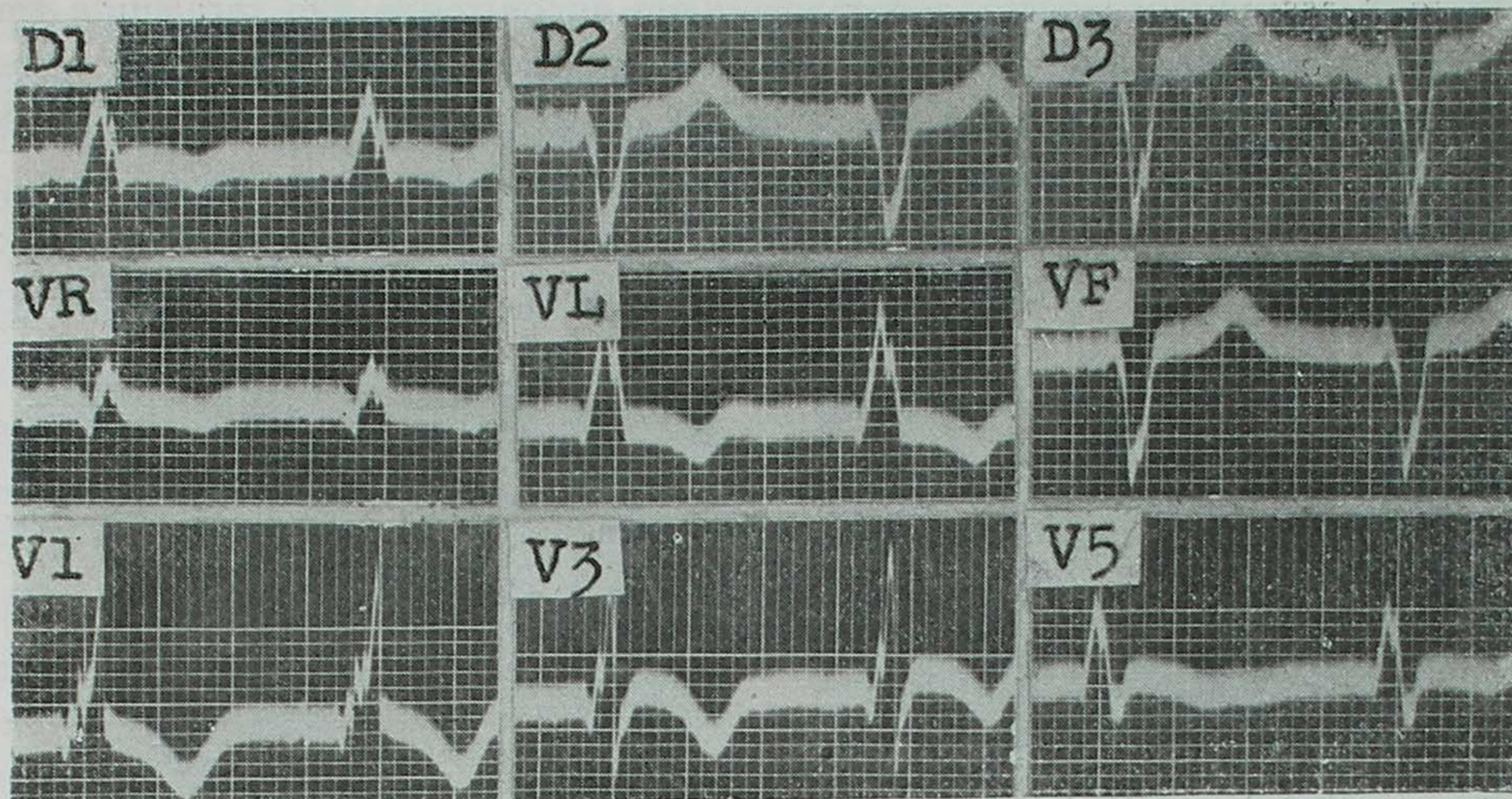


Fig. 25 — Forma atípica de bloqueio de ramo direito. Dois casos de forma atípica de BRD. Notar que o QRS é quasi inteiramente positivo em D1, havendo apenas pequena deflexão S1 no traçado A e Q1 no traçado B. Em D2 e D3 o QRS é quasi inteiramente negativo. As curvas precordiais são típicas de BRD. As unipolares das extremidades neste tipo de BRD caracterizam-se pela positividade quasi total do QRS em VR e VL e negatividade em VF.

que pode assumir o aspecto "coronário", são encontradas não raramente em pacientes com cardiopatia crônica esquizotripanósica. Elas podem ser estáveis ou evolutivas (fig. 26) e dependem de modificações da repolarização do músculo ventricular, conseqüentes provavelmente a alterações tóxicas ou inflamatórias do mesmo. Como outras modificações transitórias do eletrocardiograma, tais sejam alterações na condutibilidade do estímulo, estas altera-

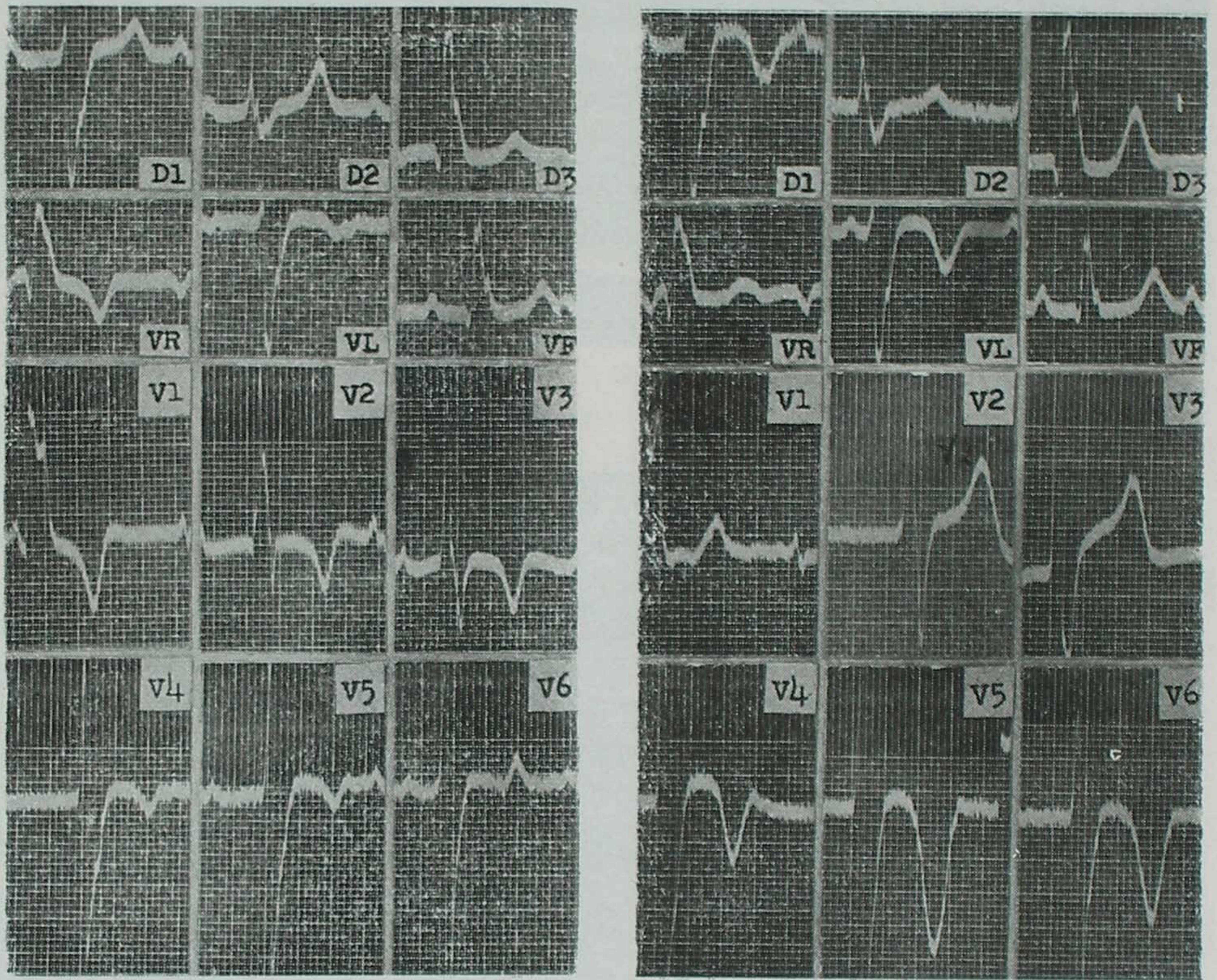


Fig. 26 — Alteração primária transitória da onda T. Notar no traçado B a negatividade profunda da onda T em D1, VL e três últimas posições precordiais (padrão "isquemia" anterolateral). Em VR e nas primeiras posições precordiais a onda T é positiva (anormal).

ções primárias da onda T, quando passageiras, constituem evidência de atividade do fator etiológico e, conseqüentemente, de evolutividade da cardiopatia.

O diagnóstico de esquizotripanose crônica deve basear-se em elementos múltiplos, de ordem clínica e laboratorial. Em primeiro lugar e de importância fundamental é o interrogatório bem conduzido, a fim de colher dados epidemiológicos e os antecedentes mórbidos do paciente. Ele terá por objetivo

esclarecer, em especial, os antecedentes de contacto do doente com triatomídeos e, incidentalmente, história de contaminação. A permanência do paciente em zona endêmica, o tipo de habitação em que tenha vivido, a existência de triatomas na casa, o conhecimento que tenha o paciente dos insetos transmissores (conhecidos sob denominações diversas: barbeiro, chupão, chupança, fincão, etc.) e, incidentalmente, a própria história de picada pelo inseto — constituem elementos importantes para o diagnóstico etiológico. A seguir, o interrogatório dos antecedentes mórbidos do paciente, visando esclarecer a possível existência de sintomas e sinais da infecção inicial (sinal da picada do inseto, sinal do olho, chagoma de inoculação, febre, edema, etc.). Antecedentes da infecção inicial só raramente são relatados pelos doentes crônicos, seja porque o doente já os esqueceu, seja porque tenham sido discretos ou interpretados como devidos a outra causa qualquer. O início da esquizotripanose ocorre geralmente em crianças e as suas manifestações facilmente podem ser interpretadas como devidas a causas banais. A expressão clínica por excelência da esquizotripanose crônica é a *cardiopatía*. Portanto, as manifestações desta orientarão o diagnóstico clínico. Será, pois, necessário excluir diversas condições etiológicas que originam cardiopatias crônicas, passíveis de serem confundidas com a cardiopatía crônica chagásica. A ausência de antecedentes de sífilis, a negatividade das reações sorológicas para lues e a falta de sinais de lesão aórtica permitem distinguir a cardiopatía chagásica da *cardiopatía sífilítica*. Do mesmo modo, é fácil a diferenciação com a *cardiopatía hipertensiva*, pela ausência de elevação tensional, de alterações arteriolares no fundo do olho e de sinais de hipertrofia ventricular esquerda, com curva eletrocardiográfica de sobrecarga ventricular esquerda. Mais difícil é o diagnóstico diferencial com a *esclerose coronária*. A idade (a cardiopatía chagásica incide predominantemente em indivíduos com menos de 50 anos), a falta de esclerose das artérias periféricas, a ausência de dor anginosa (precordialgias atípicas podem ser acusadas por pacientes com cardiopatía chagásica), e por outro lado os dados epidemiológicos e laboratoriais positivos para esquizotripanose permitirão o diagnóstico diferencial entre os dois tipos de cardiopatía. Em verdade, a esclerose coronária é um achado frequente de autópsia nos indivíduos adultos que morrem com cardiopatía crônica chagásica; esta associação é de prognóstico particularmente desfavorável, originando-se uma cardiopatía progressiva e rapidamente fatal (fig. 27). A ausência de sinais de lesão valvular, os antecedentes e os exames laboratoriais possibilitam o diagnóstico diferencial com a *cardiopatía reumática*. Em alguns casos de cardiopatía chagásica, com avançada insuficiência cardíaca, os sôpros sistólicos funcionais, não raro intensos e rudes, até mesmo musicais,

podem conduzir a uma interpretação errônea da presença de lesão valvular mitral. A confusão com as lesões mitrais é ainda facilitada pelo achado radiológico de aumento da aurícula esquerda, comum em casos de cardiopatia crônica chagásica com aumento do coração. Importância especial para o diagnóstico diferencial deve ser concedida aos dados estetacústicos — ruflar diastólico, estalido mitral e endurecimento da 1.<sup>a</sup> bulha — presentes na estenose mitral e ausentes na cardiopatia chagásica. Mais fácil é a confusão entre cardite reumática ainda sem estenoses orificiais e cardiopatia esquizotripanósica

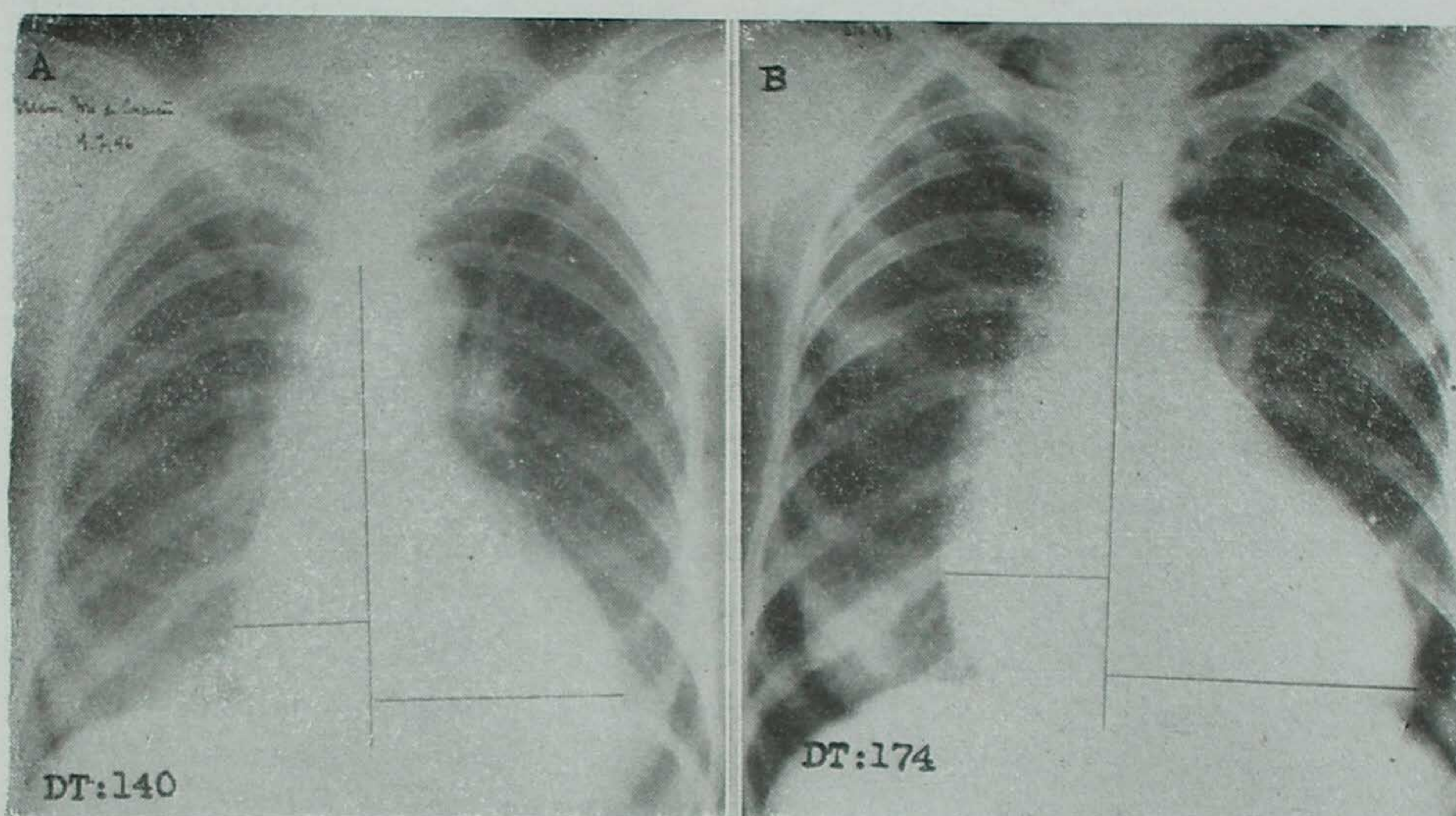


Fig. 27 — *Cardiopatia crônica progressiva*. Caso N.º 200. Mulher de 49 anos com esquizotripanose crônica e esclerose coronária (autópsia). Em 9-7-46 (chapa A) o DT era 140; um ano mais tarde (chapa B) havia aumentado para 174ms. Insuficiência cardíaca irreduzível.

pouco avançada. Ambas incidem em crianças ou adultos jovens, acompanham-se de elevações térmicas discretas, de aceleração da hemossedimentação e ocasionam tipos semelhantes de alterações eletrocardiográficas (prolongamento de P-R e alt. primárias de T). Os antecedentes, os dados epidemiológicos e a positividade das provas etiológicas para esquizotripanose orientam o diagnóstico diferencial. A falta de sintomas e sinais de hipofunção tireoideia e a diversidade das alterações eletrocardiográficas permitem distinguir a cardiopatia esquizotripanósica das alterações cardíacas do *mixedema*. Da mesma maneira, a ausência de sinais de avitaminose B1, a diversidade dos quadros eletrocardiográficos e os dados epidemiológicos e laboratoriais permitem a diferenciação entre a cardiopatia chagásica e as alterações cardíacas do *beriberi*. Finalmente, do grupo das *miocardites* idiopáticas, tipo *Fiedler*, a car-



diopatia esquizotripanósica é separada pela positividade das provas etiológicas para doença de Chagas.

Não é nosso propósito descrever os diversos *métodos laboratoriais* para diagnóstico da esquizotripanose. Uma revisão do assunto foi feita recentemente por Pedreira de Freitas (57). Aqui mencionaremos apenas os dois métodos que nos parecem de maior utilidade, a reação de fixação do complemento e o xenodiagnóstico. A reação de fixação do complemento feita com antígeno preparado com formas culturais de *S. cruzi* constitui método de grande valor para o diagnóstico da esquizotripanose, por sua grande sensibilidade e alta especificidade. A positividade da reação de fixação do complemento com antígeno de *S. cruzi* constitui forte evidência da presença de esquizotripanose; a negatividade desta reação constitui forte evidência da ausência de esquizotripanose crônica. A proporção de falsos resultados, tanto positivos como negativos, é pequena, não alterando o valor prático da reação. Em um caso suspeito de esquizotripanose é à reação de fixação do comple-

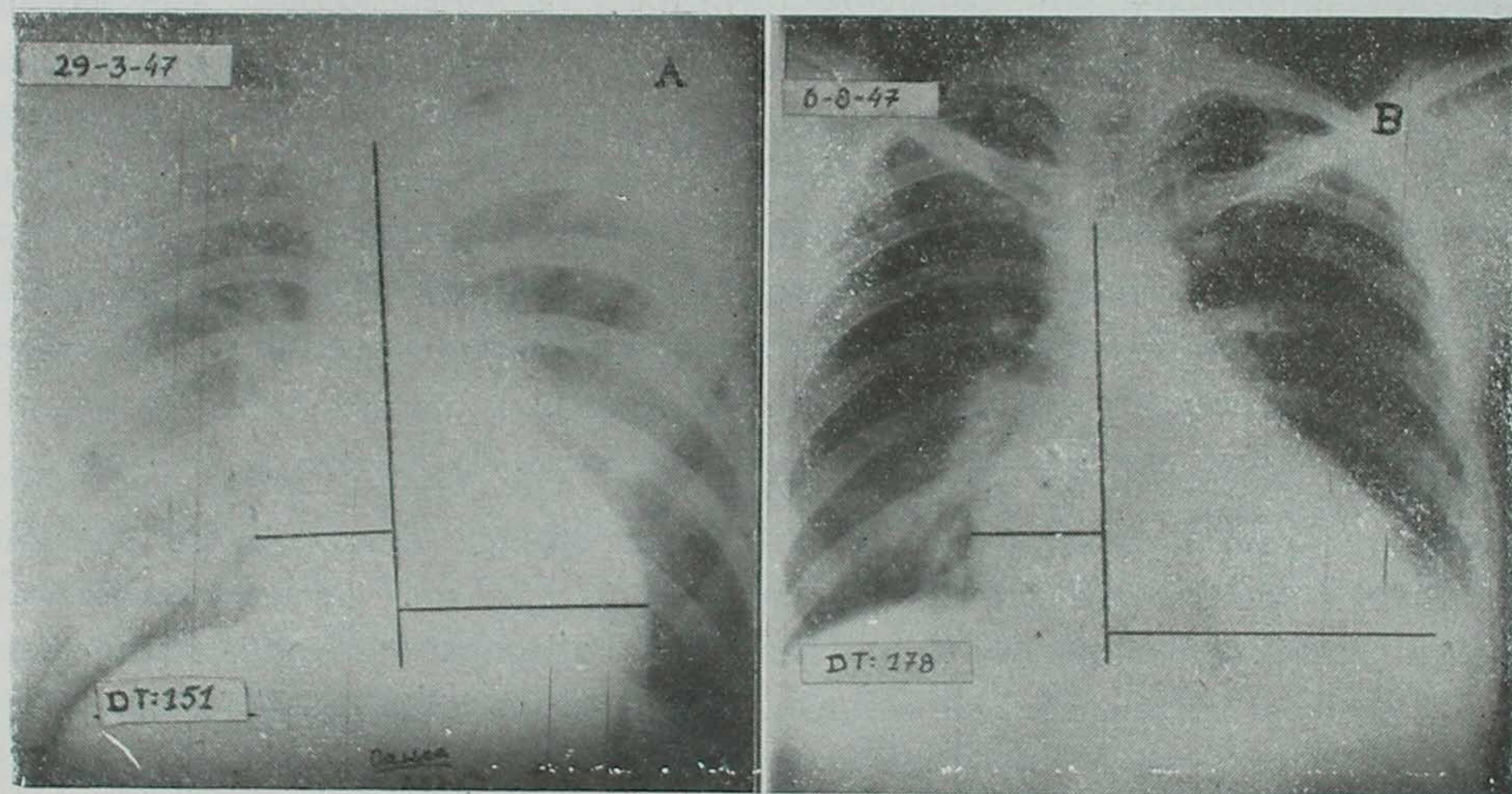


Fig. 28 -- *Cardiopatía crônica progressiva*. Caso N.º 417. Homem de 35 anos, com bloqueio A-V total e insuficiência cardíaca. *Cardiopatía crônica ativa* (aceleração da hemossedimentação, febrículas irregulares, aumento rápido da sombra cardíaca). Em 5 meses o DT passou de 151mms (chapa A) para 178mms. (chapa B). Morte súbita. Autópsia.

mento que costumamos recorrer em primeiro lugar, para esclarecimento etiológico. É nossa impressão atual de que o diagnóstico de esquizotripanose crônica baseado no quadro clínico da cardiopatía crônica e na positividade da reação de fixação do complemento, convenientemente realizada, repousa em bases seguras. A prova etiológica definitiva é dada pela positividade do xe-

nodiaagnóstico, visto como representa a demonstração do próprio agente etiológico. Porém, a negatividade deste exame não exclue a presença de esquistosomose. Frequentemente é necessário repetir varias vezes o xenodiaagnóstico para obter-se resultado positivo.

A *evolução* da infecção crônica é ainda incompletamente conhecida. Aparentemente ela se processa por surtos de atividade, com duração variável. Nas infecções relativamente recentes, como costuma suceder nos grupos de doentes jovens, a atividade em regra se mantem de maneira mais ou menos persistente, ao passo que nos individuos com cardiopatia crônica avançada, com infecção de longa duração, esta muitas vezes não apresenta sinais de atividade. Durante as fases ativas da infecção crônica o doente apresenta discretas elevações térmicas irregulares, aceleração da hemossedimentação e, em alguns casos, alterações eletrocardiográficas transitórias. A infecção mantem-se no organismo durante toda a vida do doente, não havendo provas de cura espontânea; e as alterações cardíacas em muitos casos tendem a progredir, determinando finalmente insuficiência cardíaca ou morte súbita. Em alguns casos a cardiopatia evolúe rapidamente, com sinais mais ou menos persistentes de atividade, determinando insuficiência cardíaca irreduzível e morte em pouco tempo (figura 28). A associação de esclerose coronária pode ser fator responsável pela evolutividade rápida da cardiopatia. Por outro lado, casos há em que os sinais de atividade da infecção mantêm-se persistentemente ausentes, não havendo evidências de evolutividade da cardiopatia (fig. 29). Tais casos comportam prognóstico favorável.

O *prognóstico* varia entre amplos limites. De maneira geral, deve considerar-se grave o prognóstico da cardiopatia crônica chagásica, pois, sendo incurável a infecção causal, ela se mantem no organismo, determinando alterações cardíacas usualmente progressivas. O prognóstico depende principalmente do grau de aumento do coração, de tipo de arritmia presente, da evolutividade da infecção e da presença de insuficiência cardíaca. Casos com discreto ou moderado aumento do coração e que não apresentam evidências de progressão da cardiopatia, têm geralmente bom prognóstico. Em presença de aumento pronunciado do coração, de bloqueio A-V de grau avançado ou de bloqueio de ramo direito com frequente extra-sístolia ventricular o prognóstico é reservado, mesmo em ausência de insuficiência cardíaca. Tais doentes são muito sujeitos à morte súbita, ainda quando aparentemente em boas condições de saúde. A escassês de perturbações subjetivas, ou mesmo a ausência delas, pode em alguns casos conduzir erroneamente à idéia de benignidade do prognóstico. Individuos com cardiopatia avançada, grave, podem sentir poucos

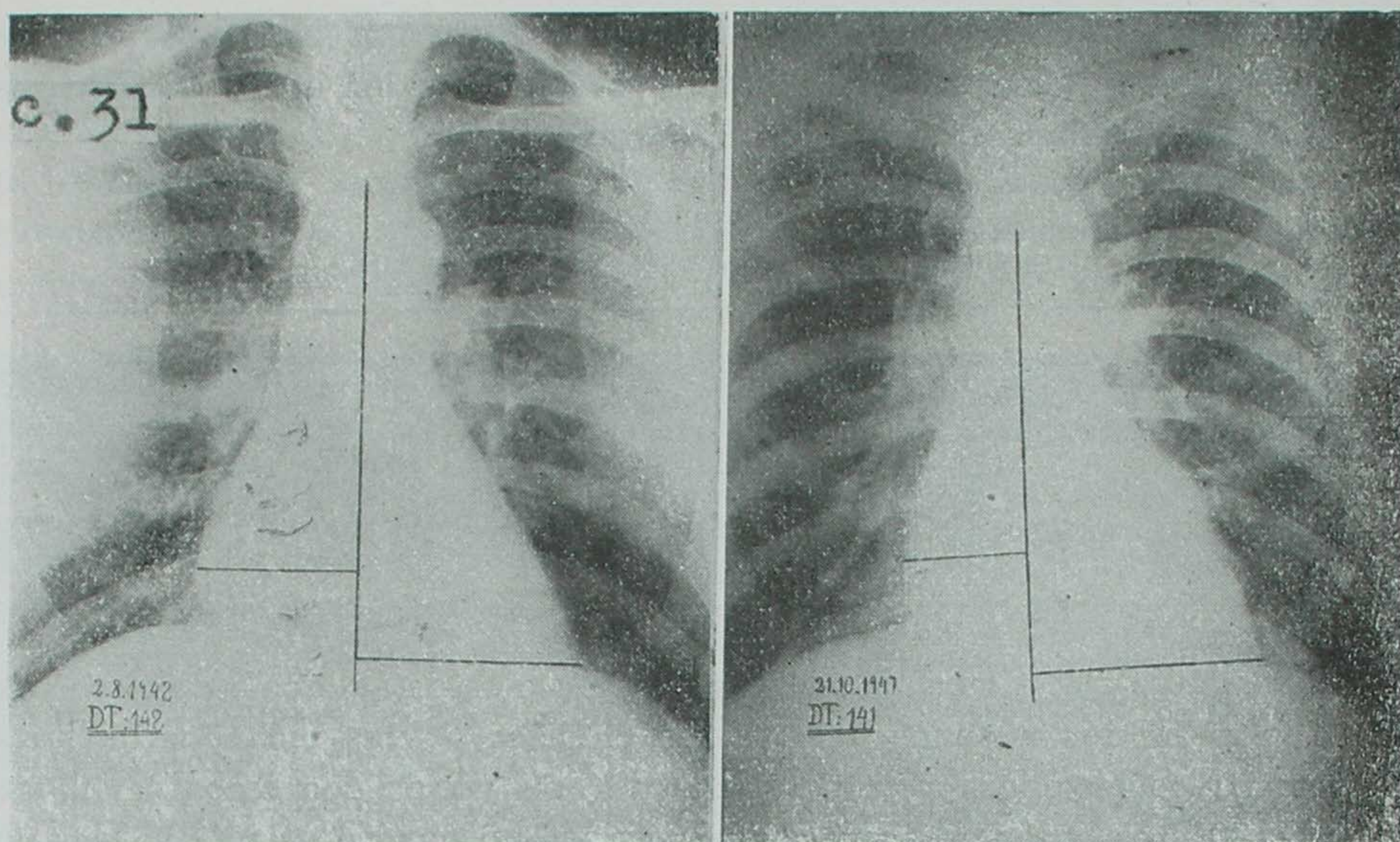


Fig. 29 — *Cardiopatía crônica inativa*. Caso N.º 31. Homem de 43 anos ECG. com alt. primárias de T e frequentes extra-sístoles ventriculares politópicas. Acompanhado há 5 anos sem mostrar evidências de progressão da cardiopatía. Hemossedimentação mantém-se normal.

sintomas e ter capacidade de trabalho essencialmente normal, contrastando esta escassês de perturbações subjetivas, ou mesmo a ausência delas, com a gravidade dos fenômenos objetivos evidenciados pelo exame (fig. 30). A presença do ritmo circular nas aurículas, especialmente em associação com bloqueio A-V completo ou quase completo, constitui sinal de grave significação prognóstica (fig. 31). Chagas já havia assinalado a gravidade da fibrilação auricular em pacientes com cardiopatía chagásica; porém, em indivíduos com arterioesclerose associada a presença dessa arritmia pode não imprimir particular gravidade ao prognóstico (38). A morte súbita é muito comum nesta cardiopatía, conforme assinalou Chagas. Ela pode ocorrer em doentes com redução da capacidade funcional cardíaca ou em indivíduos com boa capacidade de trabalho e que acusam poucos sintomas. Mais sujeitos à morte súbita são os doentes com bloqueio A-V total e os que apresentam extra-sístoles ventriculares politópicas (geralmente associadas a bloqueio intra-ventricular) ou crises de taquicardia extra-sistólica ventricular. A maioria dos doentes com cardiopatía crônica da doença de Chagas morre em insuficiência cardíaca. Esta, usualmente, se manifesta varias vezes, tornando-se finalmente irreduzível. Embora a maioria dos doentes com esta cardiopatía não ultrapasse os 50 anos de idade, pode dizer-se que a sobrevivência é longa, pois em regra os

indivíduos nas zonas endêmicas contraem a infecção nos primeiros anos de vida. O Quadro II mostra a distribuição por idade de um grupo de 53 casos fatais, agudos e crônicos, estudados em Bambuí :

QUADRO N. II

DISTRIBUIÇÃO POR IDADE DE 53 CASOS FATAIS DE BAMBUÍ:

IDADE	—DE 1 ANO	1-3a.	3-4a.	5-6a.	7-8a.	9-15a.	16- 25a.	25- 40a.	41- 50a.	50- 60a.	+de 60a.
Casos agudos.....	2	7	4		1						
Casos crônicos.....			1	1			5	13	9	5	5
TOTAL.....	2	7	5	1	1		5	13	9	5	5

Verifica-se que a mortalidade geral, para os casos agudos e crônicos, foi de 81% antes dos 50 anos. Dos casos crônicos apenas uma quarta parte ultrapassou os 50 anos, morrendo mais de dois terços dos casos em idade entre os 20 e os 50 anos. Deve ainda notar-se no quadro acima que dos 14 casos agudos fatais, 13 eram crianças com menos de 5 anos.

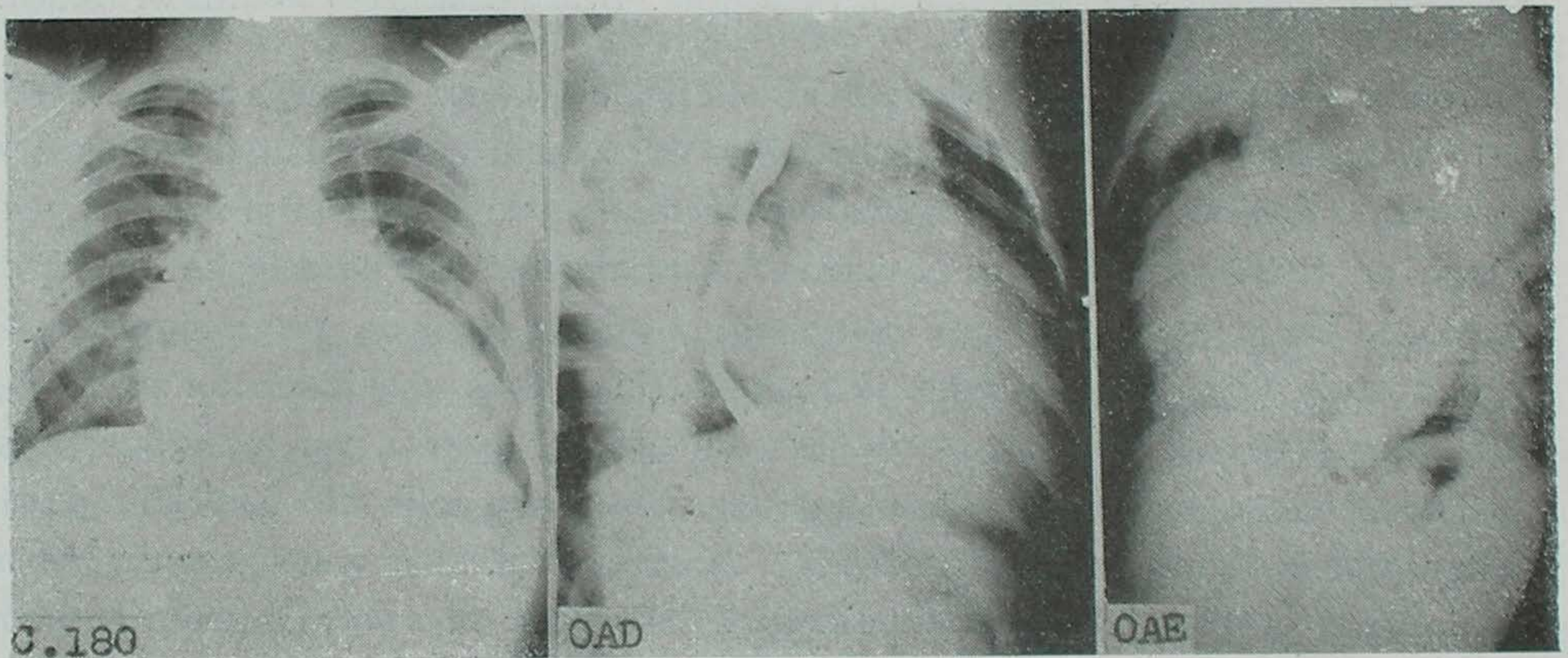


Fig. 30 — *Cardiopatía crônica avançada, praticamente assintomática*. Homem de 24 anos. Caso N.º 180. A despeito do enorme aumento generalizado das cavidades cardíacas e do bloqueio A-V total, este paciente praticamente nada sente, trabalhando há três anos no Hospital sem redução da atividade física.

## TERAPÊUTICA

É desnecessário enumerar todos os medicamentos que tem sido tentados no tratamento da doença de Chagas. Apenas merecem menção algumas tentativas recentes, feitas com o 7602 (Ac) Bayer, com o 9736 (As), com a penicilina e com antimoniais.

Introduzido na terapêutica da doença de Chagas por Mazza em 1936, o 7602 (Ac) Bayer é empregado em solução aquosa a 3%, em injeções intramusculares diárias ou em dias alternados. A dose útil recomendada por Mazza é de 100mg. por kg. de peso corporal em crianças e 30 a 60 mg. em adultos. O medicamento, segundo Mazza (43), determina melhoria da sintomatologia, diminuição ou desaparecimento dos tripanosomas do sangue, porém, não tem

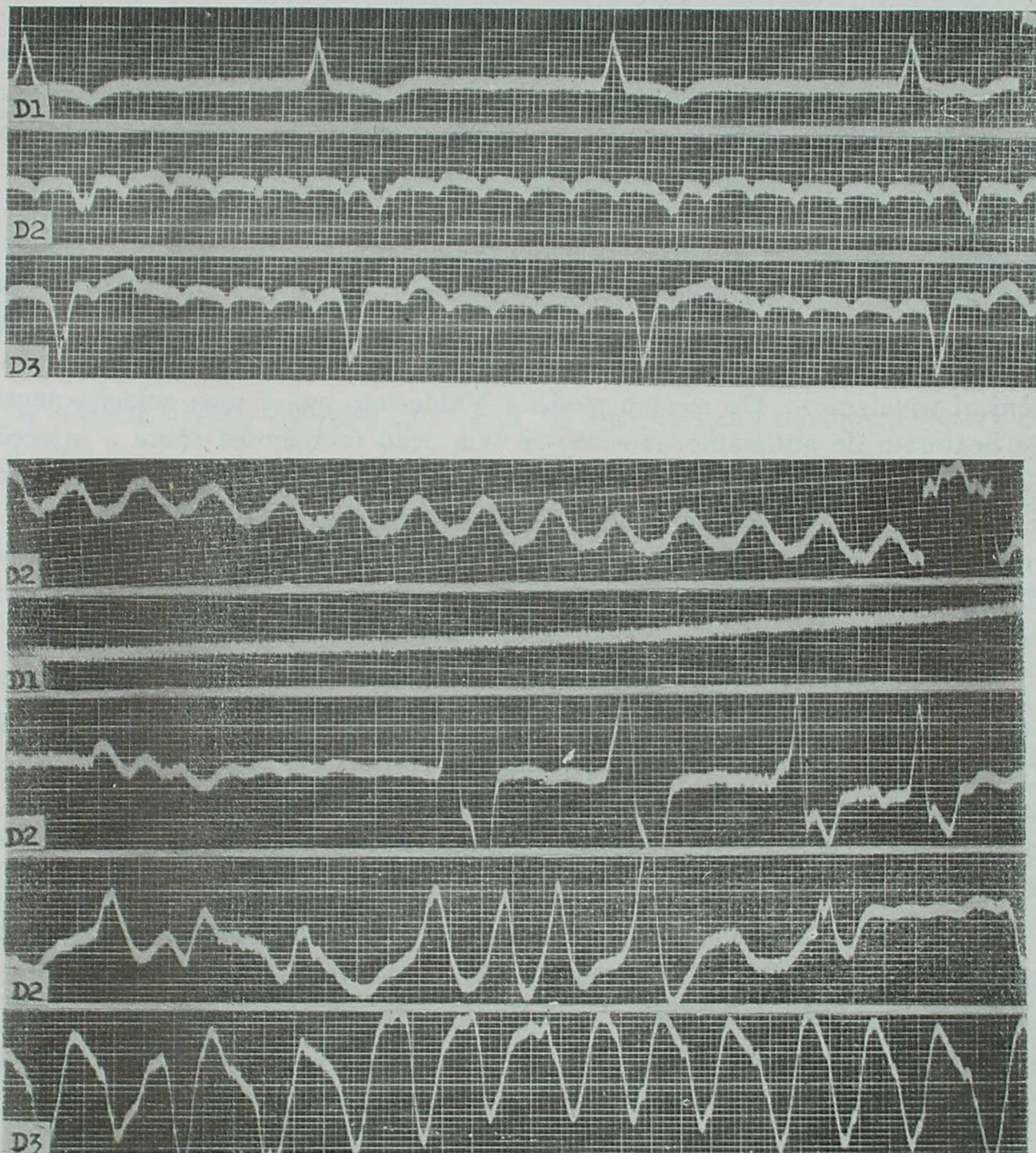


Fig. 31 — Mecanismos cardíacos durante crises de Stokes-Adams. Caso n.º 589. Homem de 33 anos, com flutter auricular (ou taquicardia paraxística?), bloqueio A-V total e insuficiência cardíaca congestiva. Morte ao fim de crises sucessivas de Stokes-Adams, durante as quais foram tomados traçados que ilustram os diversos mecanismos cardíacos presentes. Eles evidenciam sucessivamente: flutter auricular e ventricular simultâneos (traçado 1), pa-

lugar a esterilização do organismo. Não obstante, manifesta esse autor a impressão de que a mortalidade de crianças com a forma meningo-encefálica da esquizotripanose diminúe com a aplicação do medicamento. Ensaçou também o mesmo autor (45) o preparado 9736 (As) Bayer, um arsenobenzol sulfurado, que se mostrou de menor efeito sôbre a sintomatologia clínica do que o 7602 (Ac.).

A penicilina em injeções intra-musculares de 3 em 3 horas mostra-se, para Mazza (43), "de util e brilhante ação clínica em certos casos, em contraste com outros de completa inocuidade". Em um caso agudo aplicámos doses relativamente elevadas de penicilina sem que se houvesse observado resultados. Foi empregada em injeções intramusculares de 3 em 3 horas, na dose diária de 500.000 unidades, durante 10 dias. Não se modificou a curva térmica, continuaram positivos os exames de sangue a fresco e o tratamento não preveniu o desenvolvimento da cardiopatia aguda. Temos também realizado tentativas com arsenicais em vários casos agudos, sem resultados. Empregámos o Melarsen (arsenical pentavalente) e o Oxydo de Melarsen (arsenical trivalente). Do mesmo modo a Valdesina, que é uma solução neutra de hexonato de antimônio, mostrou-se sem ação terapêutica sôbre a infecção esquizotripanósica, nos casos em que a empregámos. Recentemente Moseley e Miller (51) publicaram a observação de um caso (caso nº 2) em que a reação de fixação do complemento se tornou negativa após aplicação de Fua-dina em injeções intramusculares, em um total de 83cc. do preparado; concomitantemente observaram melhoria da sintomatologia clínica do paciente.

Ao julgar-se o efeito terapêutico de qualquer substância empregada no tratamento da doença de Chagas, é necessário não esquecer os caracteres da fase aguda da moléstia, cujas manifestações clínicas em regra regridem espontaneamente, em ausência de qualquer tratamento, não significando isso que o doente esteja curado. O problema da terapêutica específica da doença de Chagas é ainda uma questão aberta.

Na ausência de uma substância eficaz para o tratamento etiológico da infecção pelo *S. cruzi*, a terapêutica da moléstia de Chagas limita-se essencialmente às medidas tendentes a aumentar a resistência do organismo, a corrigir-lhe as perturbações funcionais determinadas pela infecção e a prevenir as complicações.

Durante a fase aguda da moléstia o doente deve ser mantido em repouso no leito, particularmente os casos que apresentam comprometimento cardíaco. A estes, mesmo durante a convalescença, deverão ser proibidos os exercícios que exijam muito esforço físico, pois podem determinar morte súbita (caso

descrito por Mazza-Romaña, 1935). Aos doentes edemaciados estabelecer-se-á uma dieta com elevado teor em proteínas e prescrever-se-ão diuréticos derivados de xantinas (teobromina, diuretina, etc.) e cardiotônicos quando houver evidências de insuficiência cardíaca. Não raro encontra-se certo grau de anemia, pelo que é conveniente a administração de um preparado á base de ferro. A administração de extrato hepático e de vitamina C é provavelmente útil durante a fase aguda da infecção. A maioria dos casos evolue favoravelmente na fase aguda, com ou sem tratamento, e os sintomas e sinais da infecção regridem gradualmente.

O tratamento da cardiopatia crônica limita-se praticamente à regulação das atividades físicas do indivíduo, de acôrdo com a extensão das alterações cardíacas, e á aplicação das medidas terapêuticas usuais do tratamento da insuficiência cardíaca (repouso, dieta, diuréticos, cardiotônicos, etc.) Em muitos casos obtém-se melhores resultados com o emprêgo da ouabaina ou estrofantina do que com a digital. Aquelas são particularmente uteis nos casos de insuficiência cardíaca acompanhada de bloqueio intra-ventricular ou A-V e de extra-sístolia ventricular politópica. O tratamento das arritmias obedece as normas usuais, seguidas nos casos em que elas são devidas a outras etiologias.

## SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1 — Baseados na experiência adquirida nos últimos cinco anos em Bambuí, Minas Gerais, onde mais de seiscentos casos de doença de Chagas têm sido estudados, os autores fazem uma revisão das manifestações clínicas desta doença. Mencionam alguns dados sôbre a incidência da esquizotripanose e chamam a atenção para a importância social desta moléstia.

2 — Sugerem a seguinte sistematização das fórmulas clínicas da esquizotripanose: a) Forma aguda; b) Formas crônicas: 1 — Forma indeterminada (cardíacos potenciais), 2 — Forma cardíaca (cardiopatia crônica). Os autores não encontraram no material estudado em Bambuí casos classificáveis como forma nervosa crônica.

3 — Apresentam evidências de ordem clínica e experimental que justificam admitir-se a cardiopatia crônica da doença de Chagas como entidade clínica definida.

4 — As manifestações da infecção aguda são estudadas à luz da experiência adquirida com os 103 casos agudos diagnosticados em Bambuí.

Dois tipos de fenômenos edematosos podem ocorrer em pacientes com esquizotripanose aguda: o edema local, de porta de entrada do parasito, e o edema generalizado (o chamado "mixedema"). A patogenia dêste último é

revista e sugere-se que ele seja devido a uma hipoproteïnemia. O edema local parece de natureza inflamatória.

As manifestações da cardiopatia aguda da doença de Chagas são descritas. Ritmo de galope, aumento da área cardíaca (em alguns casos devido a transudato pericárdico), prolongamento do espaço P-R, alterações primárias da onda T e extra-sístoles ventriculares — constituem os sinais mais importantes para o diagnóstico da cardiopatia aguda. Bloqueio de ramo direito foi encontrado em três casos fatais de cardiopatia aguda, um dos quais apresentou também pronunciado desnivelamento de ST (padrão de injúria). A morte durante a infecção aguda é usualmente precedida por manifestações convulsivas. Na maioria dos casos as manifestações, da infecção inicial regredem e o paciente passa à condição de cronicidade em aparente cura espontânea. Esta, entretanto, parece não ocorrer.

5 — Pacientes com infecção crônica e sem evidências de comprimento cardíaco são classificados como cardíacos potenciais ou forma crônica indeterminada. A infecção em regra permanece ativa e os sinais da cardiopatia podem desenvolver-se mais tarde.

6 — A cardiopatia crônica é usualmente manifestação tardia da infecção. Ela incide em cerca de 50% dos pacientes com infecção crônica. Suas manifestações dependem da extensão das alterações miocárdicas.

Palpitações, dispnéia, crises convulsivo-sincopais (bloqueio A-V intenso), précordialgias atípicas e dor no hipocôndrio direito (congestão passiva do fígado) são os sintomas mais comuns. Alguns casos não apresentam sintomas, o coração não se mostra aumentado e a única evidência da cardiopatia é fornecida pelo eletrocardiograma (cardiopatia assintomática).

Irregularidades do ritmo cardíaco, desdobramento da 2.<sup>a</sup> bulha no foco pulmonar e ritmo de galope são achados auscultatórios frequentes. O aumento do coração é de grau variável; ele atinge a todas as cavidades cardíacas. Doentes com insuficiência cardíaca em regra apresentam aumento pronunciado do coração. Predominam sinais de dilatação cardíaca sobre os de hipertrofia. Não se encontram sinais de lesão valvular ou de alterações estruturais dos grandes vasos. A pressão arterial é usualmente normal; em casos de insuficiência cardíaca pode a pressão sistólica estar reduzida e a diferencial ser muito pequena. Sinais de insuficiência valvular funcional são muito comuns em casos com insuficiência cardíaca. Usualmente do tipo direito ou do tipo bilateral, a insuficiência cardíaca raramente assume o tipo insuficiência ventricular esquerda isolada. Na grande maioria dos casos o eletrocardiograma evidencia distúrbios da condução ou da formação do estímulo, ou ambos. Extra-



sistoles ventriculares, bloqueio de ramo direito, bloqueios A-V de todos os graus e alterações atípicas do complexo ventricular são os achados eletrocardiográficos mais importantes. O bloqueio de ramo direito é excepcionalmente comum neste tipo de cardiopatia e possui grande valor diagnóstico em áreas endêmicas.

Os critérios para o diagnóstico diferencial com outros tipos de cardiopatia crônica são expostos. A evolução da cardiopatia crônica é variável, dependendo principalmente da atividade da infecção. A sobrevivência é geralmente longa; entretanto, a maioria dos doentes morre antes dos 50 anos de idade. O prognóstico depende principalmente de grau de aumento do coração e de redução da sua capacidade funcional, do tipo de arritmia presente e do potencial evolutivo da infecção crônica. A morte súbita é muito comum nesta cardiopatia; a maioria dos doentes, porém, morre em insuficiência cardíaca.

Não se dispõe ainda de medicamento eficaz para o tratamento etiológico da doença de Chagas. No tratamento da insuficiência cardíaca da cardiopatia crônica da doença de Chagas obtém-se frequentemente melhores resultados com a estrofantina ou a ouabaina do que com a digital.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

1 — Based on the experience acquired in the last five years in Bambuí, Minas Gerais, where more than six hundred cases of Chagas' disease have been studied, the authors have made a review of the clinical manifestations of this disease. Data on the incidence of schizotrypanosis are reported and the social importance of the disease, which is now being gradually recognized, is stressed.

2 — The following classification of the clinical forms of the disease is suggested: a) Acute form; b) Chronic forms: 1 — Chronic indeterminate form (potential heart disease), 2 — Chronic cardiac form (chronic Chagas' heart disease). No nervous manifestations of the kind of those described as the chronic nervous form of schizotrypanosis have been observed in the cases studied in Bambuí.

3 — Clinical and experimental evidences are reported to support the viewpoint that chronic Chagas' heart disease is a well defined clinical entity.

4 — The manifestations of acute infection are studied in the light of authors' experience with 103 acute cases found in Bambuí.

Two kinds of edema may occur in patients with acute Chagas' disease: the local edema or edema of portal of entry of the parasite in the organism, and the generalized edema, the so-called "mixedema". The pathogenesis of

the last mentioned is reviewed and it is suggested it may be related to hypo-proteinemia. The local edema seems to be of inflammatory nature.

The manifestations of acute Chagas' heart disease are described. Gallop rhythm, increase in cardiac shadow (in some cases due to pericardial effusion), prolongation of P-R interval, primary T wave changes and ventricular premature contractions are the more important diagnostic signs of acute Chagas' heart disease. Right bundle branch block occurred in three fatal cases of acute Chagas' heart disease; in one of them a pronounced ST displacement ("injury pattern") was also present. Death during the acute period of Chagas' disease is usually preceded by convulsions. The manifestations of the acute infection subside spontaneously and gradually in most cases; the disease then goes into the chronic stage and the patients become apparently cured, although still infected.

5 — Patients with chronic infection and without evidences of heart involvement are considered as potential heart patients and classified in the chronic indeterminate form of the disease. Infection remains in the organism, as a rule under an active form, and signs of heart involvement may develop later.

6 — Chronic Chagas' heart disease is usually a late manifestation of the infection. About 50% of chronically infected patients present signs of heart involvement. The manifestations of chronic Chagas' heart disease depend upon the severity of myocardial changes.

Palpitations, dyspnea, convulsive-syncopal crisis (advanced A-V block) atypical precordial aches and pain in the upper abdominal quadrant (liver congestion) are the commonest symptoms. Some cases do not present any symptoms; the heart is not enlarged and the only evidence of myocardial damage is provided by the electrocardiogram (asymptomatic Chagas' heart disease).

Irregularities of cardiac rhythm, splintering of second heart sound at the pulmonic area and gallop rhythm are common auscultatory findings. Heart enlargement involves all the cardiac chambers and is of variable degree. Patients with heart failure usually present pronounced heart enlargement. Signs of cardiac dilatation are predominant over those of cardiac hypertrophy. No signs of valvular deformity or structural changes of the gross vessels are found in this type of heart disease. Blood pressure is normal. Patients with heart failure may present reduced systolic pressure and small pulse pressure. Signs of functional valvular incompetence are common in cases with heart failure. Heart failure is usually of right sided type, or is bilateral, being rather uncommon the isolated left sided type of heart failure. In the great majority of cases the electrocardiogram shows disturbances of impulse conduction and/or impulse formation. Ventricular premature contractions, right bundle

branch block, A-V blocks of all degrees and atypical alterations of ventricular complexes are the most important electrocardiographic findings. Right bundle branch block is exceedingly common in this type of heart disease and is of great diagnostic value in endemic areas of schizotrypanosis.

Criteria for differential diagnosis with other types of chronic heart disease are pointed out. Evolution of chronic Chagas' heart disease is variable, depending chiefly on the activity of infection. Most patients die before 50 years of age. Prognosis depends chiefly on the degree of the enlargement of the heart, on the degree of reduction of the heart's functional capacity, on the type of the existing arrhythmia and on the evolutivity of the infection. Sudden death takes place quite commonly in this type of heart disease but most of the fatal cases die in heart failure.

No effective drug is so far available for the etiological treatment of Chagas' disease. Better results are frequently obtained by use of strophanthin than with digitalis in the treatment of heart failure of chronic Chagas' heart disease.

---

*Nota.* Este trabalho é baseado na experiência adquirida nos últimos cinco anos em Bambuí, Minas Gerais, onde 103 casos agudos e 505 casos crônicos de doenças de Chagas foram diagnosticados. Dentre esses casos, 53 foram fatais (14 agudos e 39 crônicos), tendo-se conseguido autópsia, parcial ou completa, em 26 casos. Os estudos de patologia têm sido feitos pelos Drs. Magarinos Torres, Penna de Azevedo e Eitel Duarte, Divisão de Patologia do I.O.C.; as reações de fixação do complemento pelo Dr. Julio Muniz, pela Dra. Meireille Carneiro Felipe, Divisão de Protozoologia, I.O.C. e pelo Dr. J. Pellegrino; os exames de laboratório, pelo Dr. Alvaro Lobo e pelo Dr. José Gomes, no Hospital Evandro Chagas. A todos esses colegas nossos sinceros agradecimentos pela valiosa colaboração. Agradecemos ao Dr. Henrique Aragão, Diretor do Instituto Oswaldo Cruz, o apôio que tem sempre emprestado ao Centro de Estudos da Molestia de Chagas, Bambuí, Minas Gerais.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUIRRE, J. A. GIMENEZ, C.,  
1939. Consideraciones de semiologia radiológica sobre 168 roentgencardiometrias em la enfermedad de Chagas. VI Congr. Nac. Med., Cordoba (Argent.) 3 : 150-154.
2. ALVAREZ C., J.,  
1940. Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas. Comunicación prévia. An. Soc. Med. Quir. Guayas (Equador) 20 : 673-676.
3. AUSTREGÉSILO, A.,  
1927. Formes nerveuses de la maladie de Chagas. Rev. Neurol. 1 : 1-4.
4. BRASIL, A.,  
1946. Forma cardiaca crônica da doença de Chagas. O Hospital (Rio) 29 : 199-224.
5. BRUMPT, E., MAZZOTTI, L. & BRUMPT, L. C.,  
1939. Enquêtes epidemiologiques sur la maladie de Chagas au Mexique. Reduidés vecteurs, animaux réservoirs de virus, cas humains. Ann. Paras. 17 : 299-312.

6. BULOW, T., VON-,  
1941. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). Primeros casos en Costa Rica. Rev. Med., San José (C.R.), 4 : 497-520.
7. CHAGAS, C.,  
1909. Neue Trypanosomen. Vorläufige Mitteilung  
Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg. 13 : 120-122.
8. CHAGAS, C.,  
1909. Nova tripanosomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1 : 158-218.
9. CHAGAS, C.,  
1909. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine.  
Bull. Soc. Path. Ex. 2 : 304-307.
10. CHAGAS, C.,  
1910. Aspecto clinico da nova entidade morbida produzida pelo *Schizotrypanum cruzi*.  
Brasil Med. 24 : 263-265.
11. CHAGAS, C.,  
1910. Aspecto clinico da nova entidade morbida produzida pelo *Schizotrypanum* (Conf. na Acad. Med., Rio, Out. 26, sep. de Brasil Med., 24 (43).
12. CHAGAS, C.,  
1911. Nova entidade morbida do homem. Resumo geral de estudos etiologicos e clinicos.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 3 : 219-275.
13. CHAGAS, C.,  
1911. Moléstia de Carlos Chagas ou Thyreoidite parasitaria. Nova doença humana transmitida pelo *Barbeiro* (*Conorhinus megistus*).  
(Segunda conf. na Acad. Nac. Med., Rio, folheto de 28 pág., Manguinhos).
14. CHAGAS, C.,  
1912. O mal de Chagas.  
Arch. Soc. Med. Cir. S. Paulo 3 : 34-66.
15. CHAGAS, C.,  
1916. Processos patojenicos da tripanosomiase americana.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 8 : 7-36.
16. CHAGAS, C.,  
1916. Tripanosomiase americana. Forma aguda da molestia.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 8 : 37-60.
17. CHAGAS, C.,  
1925. Einige Ausdrucksformen der amerikanischen Trypanosomiasis (Chagas Krankheit). Folhêeto, 9 pág.

18. CHAGAS, C.,  
1928. A forma cardíaca da trypanosomiase americana.  
Arch. Brasil. Med. 18 : 46-56.
19. CHAGAS, C.,  
1934. Estado actual da Trypanosomiase Americana.  
Rev. Biol. Hyg., S. Paulo, 5 : 58-64.
20. CHAGAS, C. & VILLELA, E.,  
1922. Forma cardíaca da trypanosomiase americana.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 14 : 5-61.
21. CHAGAS, C., VILLELA, E. & ROCHA LAMA, H.,  
1929. Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas Krankheit. In. C. Mense,  
Handb. d. Tropenkrankh., 3 Aufl., 5 : 637-728.
22. CHAGAS, E.  
1930. Forma cardíaca de trypanosomiase americana.  
Tese de livre docencia, Fac. Med. Rio Jan., 39 pag.
23. CHIAVERINI, R.,  
1943. Doenças do coração. São Paulo.
24. COLLIER, H.O.J., FULTON, J.D. and INNES, J.R.M.  
1942. The Oedema of Mice Infected with *Trypanosoma Cruzi*, and the accompanying Pathological Lesions. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 36 : 3, 136-150.
25. DAVIS, D. J. & SULLIVAN, T. DE S.  
1946. Complement-fixation tests for American trypanosomiasis in Texas.  
Publ. Health Rep. 61 : 1083-1084.
26. DÉCOURT, L. V., FREITAS, J.L.P. & ROMEIRO NETO, M.,  
1946. Alterações cardíacas na moléstia de Chagas.  
Rec. Hosp. das Clinicas, S. Paulo, 1 : 32-47.
27. DIAS, EMMANUEL,  
1938. Persistence de l'infection por le *Schizotrypanum cruzi* chez l'homme. Xéno-  
diagnostics positifs dans deux cas, 16 ans après l'isolement.  
C. R. Soc. Biol. 129 : 430-432.
28. DIAS, EM., LARANJA, F. S. & NOBREGA, G.,  
1945. Doença de Chagas.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 43 : 495-582.
29. DIAS, EM., PERRIN, T. G. & BRENES, M.,  
1947. Nota previa sobre las primeras comprobaciones suerologicas de la enfermedad de Chagas, en Mexico.  
Arch. Inst. Cardiol., México, 17 : 20-24.
30. DIAS, EZEQUIEL,  
1912. Molestia de Carlos Chagas. Estudios hematologicos.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 4 : 34-61.

31. ESCOMEL, E.,  
1919. La trypanosomiase humaine existe dans les forêts orientales du Pérou.  
Bull. Soc. Path. Ex. 12 : 723-726.
32. FLOCH, H. & TASQUÉ, P.,  
1940. Un cas de Maladie de Chagas en Guyane Française.  
Inst. Pasteur Guyane Terr. Inini 2 : 1-4.
33. GASIC, G.,  
1939. Primer caso agudo de enfermedad de Chagas en Chile  
Rev. Med. Chile 67 : 12-20.
34. GONZALEZ, G. & RIVAROLA, J. B.,  
1940. Enfermedad de Chagas aguda. Primer caso autoctono identificado en el Paraguay.  
An. Fac. Ciencias Med. 7 : 39-56.
35. GOTTA, H.,  
1946. Enfermedad de Chagas.  
Medicina (B. Aires) 6 : 627-642.
36. JOHNSON, C. M.,  
1943. American trypanosomiasis.  
Med. Clin. North Am., N. Y. Number : 822-834 (reprint).
37. LARANJA, F. S., DIAS, EM. & NOBREGA, G.,  
1946. Manifestações clinicas e diagnóstico da cardiopatia aguda da doença de Chagas.  
Trab. apresentado ao 1.º Congr. Panam. Med. Rio, Setembro.
38. LARANJA, F. S., DIAS, EM. & NOBREGA, G.,  
1948. O eletrocardiograma na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Trabalho  
apresentado ao 2.º Congr. Interamericano de Cardiol., Mexico, 1946.  
Brasil Médico, 62 : 51-53.
39. LARANJA, F. S., DIAS, EM. & NOBREGA, G.,  
1946. Estudo eletrocardiográfico de 81 casos de megaesôfago.  
Trabalho apresentado ao 1.º Congr. Panam. Med., Rio, Setembro.
40. MAGALHÃES, B. & FREIRE, A.,  
1945. Um aspecto eletrocardiográfico da doença de Chagas.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 43 : 287-299.
41. MAZZA, S.,  
1939. La enfermedad de Chagas en la República Argentina.  
VI Congr. Nac. Med., Cordoba (Argentina) 3 : 9-20.
42. MAZZA, S.,  
1945. Sobre la pretendida relación de enfermedad de Chagas y bocio y cretinismo  
endémico. A propósito de profilaxia del bocio.  
Rev. Circulo Med. Mendoza, n. 69-70, reimpresso, 7 pág.
43. MAZZA, S.,  
1946. Enfermedad de Chagas en la Argentina.  
Relatorio oficial presentado ao 1.º Congr. Panam. Med., Rio, Setembro.

44. MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.,  
1941. Caracteres de la curva térmica en primer periodo de la enfermedad de Chagas. M. E. P. R. A. (B. Aires) 58 : 3-72.
45. MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.,  
1942. Ensayos terapéuticos del producto 9736 (As) Bayer y de su acción comparada con el 7602 (Ac) Bayer en la enfermedad de Chagas. M. E. P. R. A. (B. Aires) 61 : 3-76.
46. MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.,  
1945. Contribución para la terapeutica de la enfermedad de Chagas. Ultimos ensayos quimioterápicos : M. 3024, I.C.I. Aplicación de penicilina. M. E. P. R. A. (B. Aires) 70 : 3-81.
47. MAZZA, S. *et al.*,  
1941. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la enfermedad de Chagas (exantemas e roseolas). M. E. P. R. A. (B. Aires) 51 : 3-74.
48. MAZZA, S. & BENITEZ, C.,  
1937. Comprobación de la naturaleza esquizotropanósica y frecuencia de la dacrioadenitis en la enfermedad de Chagas. Presencia de granulaciones tarsales en la forma ocular de esta enfermedad. M.E.P.R.A. (B. Aires) 31 : 3-31.
49. MAZZA, S., & CHACÓN, R. V.,  
1943. Primeros animales domésticos y seres humanos con *Schizotropanum cruzi* comprobados en Bolivia. Prensa Med. Argent. 30 (9), reimpresso.
50. MILLER, J. W.,  
1931. Chagas' disease in Panama : report of three cases. South. Med. Jour. (Birmingham, Alabama) 24 : 645-647 (reprint).
51. MOSELEY, V. & MILLER, M.,  
1945. South American Trypanosomiasis (Chagas' disease). Arch. Int. Med. 76 : 219-229 (reprint).
52. MUHLENS, P., DIOS, R., PETROCHI, J. & ZUCCARINI, J. A.,  
1925. Tripanosomosis humana. Rev. Inst. Bact. B. Aires, 4 : 290-323.
53. MUNIZ, J.  
1947. Do valor da reação de precipitina no diagnóstico das formas agudas e sub-agudas da Doença de Chagas. Brasil Medico ns. 29 e 30, 261-266.
54. OSÓRIO, J. A., GONZALEZ, M. J. & CUNHA, C. V.,  
1946. Manifestações cardíacas da doença de Chagas no Rio Grande do Sul. Of. Graf. do Globo, Porto Alegre. (13 págs.).
55. OTÁLORA, B.,  
1942. Enfermedad de Chagas en Colombia. Med. & Cir., Bogotá, 6 : 253-5, 257-63, 265-8 (ref. Trop. Dis. Bull. 39:820).

56. PACKCHANIAN, A.,  
1943. Infectivity of the Texas strain of *Trypanosoma cruzi* to man.  
Am. Jl. Trop. Med. 23 : 309-314.
57. PEDREIRA DE FREITAS, J. L.,  
1947. Contribuição para o estudo do diagnóstico da moléstia de Chagas por processos de laboratório. Tese. São Paulo.
58. PINTO, C.,  
1942. Tripanosomiasis cruzi (doença de Carlos Chagas) no Rio Grande do Sul Brasil  
Mem. Inst. Osw. Cruz. 37 : 443-537.
59. PONDÉ, A *et al.*,  
1946. A doença de Chagas na Bahia.  
Arq. Univ. da Bahia, Fac. Med., Salvador (Brasil) 1 : 332-456.
60. RAMOS, J. JR., & LAUS F., J.A.,  
1946. Miocardite crônica na tripanosomíase americana. Considerações clínicas em torno de seis casos.  
O Hospital, Rio, 29 : 231-250.
61. REICHENOW, E.,  
1933. Sobre la existencia de la enfermedad de Chagas en Guatemala.  
Publ. Dir. San. Publ., Guatemala (cit. em 62).
62. REICHENOW, E.,  
1934. Beiträge zur Kenntnis der Chagaskrankheit.  
Arch. f. Schiffs. — u. Tropenhyg. 38 : 459-518.
63. ROMAÑA, C.,  
1935. Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral. (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad).  
M.E.P.R.A. (B. Aires) 22 : 16-28.
64. ROMAÑA, C. & COSSIO, F.,  
1944. Formas crónicas cardíacas de la enfermedad de Chagas.  
An. Inst. Med. Reg., Tucumán (Argent.) 1 : 9-91.
65. SEGOVIA, J. C.,  
1913. Arch. Hosp. Rosales 7 (87), Outubro (cit. em 66).
66. SEGOVIA, J. C.,  
1922. Tripanosomiasis en El Salvador.  
Impr. Nac., San Salvador, Agosto 1922, 19 pág.
67. TÁLICE, R. V., COSTA, R. S., RIAL, B. & OSIMANI J. J.,  
1940. Enfermedad de Chagas (triplanosomiasis americana).  
Monogr. del Inst. Hig. Montevideo, 149 pág.
68. TÁLICE, R. V., MEDINA, F. & RIAL, B.,  
1937. Primer caso de enfermedad de Chagas en el Uruguay.  
An. Fac. Med., Montevideo, 22 : 27.



- 
69. TEJERA, E.,  
1919. La trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuel.  
Bull. Soc. Path. Ex. 12 : 509-513.
70. VILLELA, E.,  
1923. Moléstia de Chagas. Descrição clinica 1.<sup>a</sup> parte.  
Folha Med., Rio, 4 : 33-35.
71. VILLELA, E.,  
1923. Moléstia de Chagas. Descrição clinica. 3.<sup>a</sup> parte : forma nervosa.  
Folha Med., Rio, 4 : 49-52.
72. YORKE, W.,  
1937. Chagas' disease. A critical review.  
Trop. Dis. Bull. 34 : 275-300.