

Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas *

por

C. Magarinos Torres

(Com 3 estampas)

Nas doenças infectuosas específicas, nas quais ocorrem reações mesenquimatosas peculiares, doenças caracterizadas pela existência de granulomas inflamatórios, vários tipos podem ser distinguidos.

Em um deles, representado pela tuberculose e pela sífilis, observamos, na primo-infecção, um agrupamento de lesões anátomo-patológicas, descritas como complexo primário. Elas decorrem da localização do germe e respectiva reação inflamatória, em um órgão, e extensão posterior do processo à rede linfática regional. Na tuberculose, o foco caseoso primário pulmonar ou intestinal, e a cadeia de tubérculos miliares caseosos ao longo dos vasos linfáticos regionais. Na sífilis, a lesão inicial cutânea ou mucosa, e o bubão sífilítico regional.

Em outro tipo, representado pelo reumatismo infectuoso específico, o granuloma inflamatório localiza-se nas articulações e tecidos periarticulares, produzindo artrites e periartrites generalizadas ou atingindo sucessivamente várias articulações; no coração, ocasionando mio e endocardite; nos tendões, e, ainda, em indivíduos jovens, no sistema nervoso central.

Fato importante, qualquer que seja o tipo considerado, é que quando sobreveem nova infecção do organismo, os processos patológicos apresentam modificações morfológicas que os diferenciam dos encontrados na primo-infecção. Em outras palavras, a reação normérgica, virginal ou inicial condiciona ou determina reações modificadas posteriores ou reações alérgicas.

A doença de Chagas pertence ao grupo de doenças infectuosas específicas, caracterizadas pela existência de granuloma inflamatório. Nela, igualmente, desempenham papel importante, as reações alérgicas, ou sejam processos patológicos modificados em virtude de infecção primária anterior.

* Trabalho lido, a 23 de agosto de 1941, em Belo Horizonte, durante a "Semana de Carlos Chagas".

* Recebido para publicação a 1 de setembro e dado à publicidade em novembro de 1941.

FORMA AGUDA

Na fase primária da infecção pelo *S. cruzi*, as lesões observadas no homem localizam-se, preferencialmente, no miocárdio, no nevraxe e na pele. Constituem a miocardite aguda difusa, a meningo-encéfalo-mielite e os chagomas cutâneos, de inoculação, metastáticos e hematógenos estudados, recentemente, por Mazza, com a colaboração de Freire, Urcelay, Miyara, G. Basso, R. Basso, Conte e Salica.

1.º — *Miocardite aguda difusa*

No miocárdio de cães jovens, inoculados com o *S. cruzi*, e, oportunamente sacrificados, as lesões apresentam-se esparsas e em fases iniciais não surpreendidas no homem.

Estudando esse material, observamos que a infiltração celular inflamatória do tecido intersticial do miocárdio se inicia em torno dos vasos que acompanham as finas trabéculas da trama conjuntiva do miocárdio, ou sejam, capilares e precapilares.

A reação inflamatória nada tem a ver, diretamente, com a presença do *S. cruzi* no interior da fibra muscular cardíaca, sendo verificação comum o encontro de fibras parasitadas sem nenhum infiltrado celular inflamatório em sua vizinhança.

Contudo, os capilares e precapilares em torno dos quais se processa intensa infiltração por células amebóides migradoras monocitóides são encontrados, justamente, em territórios do miocárdio onde mais numerosas são as fibras musculares contendo parasitos (*áreas de colonização pelo S. cruzi*).

Repetimos que, desde o início, trata-se de infiltração por células amebóides migradoras do tipo monocitóide, de dimensões semelhantes às de monócitos típicos do sangue associadas a histocitos, e, em menor número, a linfócitos, ocasionalmente, a células plasmáticas.

O caráter peculiar desse exudado, diferente do observado no processo inflamatório agudo, é o fundamento de incluirmos a doença de Chagas, no grupo das doenças infectuosas com reações mesenquimatosas peculiares, ou doenças infectuosas específicas.

Em regiões onde não há, ainda, a infiltração celular do tecido intersticial do miocárdio, notamos dilatação e êstase sanguínea, nos capilares e precapilares. Alguns deles mostram acúmulo e deposição marginal de monócitos do sangue, fase essa que precede à de emigração das mesmas células para o tecido intersticial do miocárdio.

Um detalhe verificado em cortes perpendiculares às paredes dos ventrículos, é que a infiltração por células monocitóides e histócitos é tanto mais considerável quanto mais próximos do endocardio são os capilares e precapilares observados.

Certamente existe um fundamento anatômico para tal localização, seja ele a circulação linfática, no miocárdio, seja a intensidade tanto menor da corrente sanguínea, quanto mais afastados os vasos de seu tronco de origem.

É curioso notar que, em um caso crônico de doença de Chagas, estudado detalhadamente por Mazza, G. Basso, R. Basso e Jörg (1939), tenham eles, igualmente, verificado, e representado na Fig. 3 do trabalho, distribuição semelhante da miocardite, ou seja, uma densidade e extensão mais consideráveis, na vizinhança do epicárdio, ou na porção mais superficial das paredes do ventrículo esquerdo. Em um caso agudo, Mazza, G. Basso e R. Basso (1937) assinalam preferência epi-endocárdica das lesões inflamatórias cardíacas.

Resumindo diremos que os estudos feitos em cães jovens inoculados com *S. cruzi* nos levam à conclusão de que, na fase inicial de infecção, a miocardite intersticial aguda chagásica é a consequência de alterações peculiares nos capilares e precapilares das finas trabéculas do tecido conjuntivo miocárdico. Tais lesões facilitariam, aí, a estase sanguínea e posterior migração maciça de monócitos do sangue, e, em menor escala, de linfócitos. A transformação ulterior desses monócitos em células amebóides migradoras do tipo monocitóide e em histócitos, bem como a evolução fibroplástica dos histócitos, são fatos que encontram paradigma em processos patológicos existentes em outras doenças produzidas por protozoários, notadamente no kala-azar.

Vem a propósito lembrarmos a possibilidade de que a irritação dos capilares e precapilares cardíacos, nas zonas onde a colonização pelo *S. cruzi* é mais intensa, seja efetuada por substâncias originárias dos próprios parasitos destruídos. Mazza e Jörg (1940), com efeito, pela destruição hidrolítica e mecânica do *S. cruzi*, filtração e diálise prolongada do líquido resultante, obtiveram uma substância específica com a qual produzem, no cão, o fenômeno de Schwartzman, obtendo formação de nódulos histocitários e gigante-celulares, idênticos aos observados no homem e animais de laboratório, infetados pelo *S. cruzi*.

Nos casos agudos de moléstia de Chagas, a miocardite aguda difusa oferece intensidade não encontrada em nenhuma outra doença humana.

Alem da notável infiltração celular do tecido intersticial, ocorrem, em grau mais ou menos intenso, a degenerescência ceróide, a degenerescência

hialina, em grau menor, a infiltração gordurosa degenerativa, e, ainda, alterações peculiares do citoplasma diferenciado, as quais, pela primeira vez, evidenciamos na fibra muscular cardíaca de casos agudos dessa moléstia.

Tal lesão interessante foi confirmada por Mazza, Jörg e Canal Feijão (1938), em um caso crônico da doença, e dela reproduzem farta e escolhida documentação habitual nas publicações da M. E. P. R. A. Não só os referidos autores empregaram novas técnicas para evidenciá-la, como foram os primeiros a reconhecerem que ainda não havia sido relatada na literatura, antes de nossa descrição.

Essa atitude é um belo atestado da probidade científica de investigações sobre medicina experimental e patológica tropical, iniciadas, animadas e chefiadas por Salvador Mazza, na Argentina.

As lesões macroscópicas que completam o quadro anotômico das necropsias de casos agudos da doença, constam de infiltração gordurosa intensa do fígado, hiperemia dos rins, baço e pulmões, hidrotorax bilateral (leve), edema cutâneo generalizado e hiperplasia universal (moderada) dos gânglios linfáticos.

3.º — *Meningo-encéfalo-mielite*

Estudadas por Gaspar Vianna, Carlos Chagas, Rocha Lima, Magarinos Torres, João Villaça, Eurico Villela, Souza Campos, Eudoro Villela, Odillon Gallotti e Sergio Azevedo, as lesões de nevraxe são constantes, na forma aguda.

Trata-se de uma meningo-encéfalo-mielite.

A encéfalo-mielite é constituída por focos de pequenas dimensões, não sistematizados, apresentando relações constantes de vizinhança com os capilares e precapilares intraencefálicos, distribuídos, indiferentemente, pela substância branca e cinzenta do cérebro e medula espinhal, mais raramente, do cerebelo.

Os focos são formados por macrófagos, alguns, evidentemente, emigrados dos vasos, outros, provavelmente, derivados da microglia regional. A desintegração da substância nervosa, a formação de abundantes células grânulo-adiposas, a sua dispersão posterior e fibrose cicatricial consecutiva, são estádios sucessivos de evolução dos focos.

O *S. cruzi* com a morfologia de leishmânia, é encontrado, ao nível e na vizinhança dos focos, mais comumente no interior de macrófagos, também na microglia perivascular, e, mesmo, na própria célula nervosa.

Os vasos da substância nervosa apresentam infiltração da adventícia e da bainha linfática por macrófagos, linfócitos e células plasmáticas. A infiltração é descontínua, guardando relações de vizinhança com os focos de encéfalo-mielite. Proliferação de células endoteliais e obliteração parcial ou total da luz do vaso, ocorrem em arteríolas e precapilares, quer ao nível, quer nas margens de um foco de encéfalo-mielite.

Lesões das células nervosas — tumefação e cromatólise perinuclear, e necrose — existem, não sendo proeminentes. Atinjem, especialmente, as células de Purkinje, no cerebelo, as grandes piramidais da cortex, e, em menor escala, as multipolares da medula.

A dura-mater é normal.

As leptomeninges apresentam inflamação descontínua. O exudado inflamatório, pouco abundante, é constituído por macrófagos, que predominam, por linfócitos e células plasmáticas. Células dessa mesma natureza infiltram, em grande extensão, as paredes dos vasos das leptomeninges.

3.º — Chagomas de inoculação, metastáticos e hematógenos

Mazza e colaboradores, a partir de 1940, veem chamando a atenção para manifestações cutâneas na doença de Chagas, as quais, embora descritas pelo descobridor da moléstia, não haviam sido devidamente levadas em conta, nem estudadas, no ponto de vista anátomo-patológico.

São referidas sob os nomes de citoesteatonecrose subcutânea inflamatória e parasitária chagásica, lesões tumorais cutâneas, de inoculação e metastáticas, lipochagomas, e, mais simplesmente, chagomas de inoculação, metastáticos e hematógenos.

A nosso ver tais lesões, assinaladas quer em crianças, quer em adultos (Mazza, G. Basso e R. Basso, 1940), apresentam importância muito maior do que se lhes tem dado, até agora.

Influenciam, mesmo, o conceito geral sobre o quadro mórbido da doença, afastando-a daquelas moléstias infectuosas específicas caracterizadas por um complexo primário bem definido, tais a tuberculose e a sífilis, aproximando-a, de outro lado, de outras doenças infectuosas específicas, quais o reumatismo infectuoso, onde não existe um complexo primário bem definido, mas onde a primo-infecção evolue, simultaneamente, em diversos tecidos e órgãos; no reumatismo, são eles, o miocárdio, as articulações e estruturas circunvizinhas, o sistema nervoso central; na doença de Chagas, o miocárdio, o sistema nervoso central e o tecido gorduroso subcutâneo.

Os chagomas de Mazza constituem, na nossa opinião, parte integrante e característica do quadro anátomo-clínico da fase aguda da doença de Chagas, no homem, sendo os outros elementos importantes desse mesmo quadro, a miocardite e a meningo-encéfalo-mielite.

Denunciam-se, no ponto de vista clínico, por endurecimento circunscrito da pele com aspecto erisipelatóide e sua aderência às camadas profundas do tecido celular subcutâneo.

O exame histopatológico (Mazza e Freire, 1940) revela, além de necrose de células gordurosas (citoesteatonecrose), a existência de nódulos inflamatórios constituídos, predominantemente, por histócitos reunidos em sincítio reticular e células epitelioides, também polimorfonucleares e linfócitos. Algumas vezes, quando destruídas células gordurosas, o processo revela os aspectos habituais em granulomas de corpo estranho. Os focos estendem-se até à profundidade do tecido adiposo, conservando, aí, um aspecto nodular.

Segundo Mazza e Freire (1940), tanto nos focos inflamatórios dérmicos como em plena citoesteatonecrose, aparecem leshmânias evolutivas do *S. cruzi*.

Em lactantes onde a sintomatologia da doença de Chagas é, por vezes, obscura, Mazza e Freire (1940) assinalam o valor diagnóstico dos chagomas que se assestam na região geniana, ao nível das bolas adiposas de Bichat (lipochagomas)

As observações múltiplas de Mazza e colaboradores deixam bem claro que os chagomas ou inflamações cutâneas produzidas pelo *S. cruzi*, não só se formam no ponto de inoculação (chagomas de inoculação) e regiões vizinhas (chagomas metastáticos), como em regiões daí afastadas, evoluindo simultânea ou independentemente, quais focos de origem hematogena.

As alterações do sangue, estudadas por Ezequiel Dias (1912), constam, na fase inicial, de notável monocitose acompanhada de leve linfocitose. Não há anemia globular, mas certo decréscimo na quota de hemoglobina e da densidade do sangue.

À medida que os casos se tornam crônicos, observa-se queda gradual do número de linfócitos e subida proporcional de neutrófilos, eosinófilos, "mastzellen" e mielócitos eosinófilos. A eosinofilia, diminuta basofilia e aparecimento de mielócitos eosinófilos, constituem apanágio das formas crônicas.

A eosinofilia, expressão de estado alérgico, é relatada, repetidas vezes, por Mazza e colaboradores, em casos subagudos e crônicos observados na Argentina.

Em monografias publicadas no decurso do ano vigente Mazza e seus colaboradores prosseguem em seus estudos sobre manifestações cutâneas no período primário da doença de Chagas.

Apresentam 6 casos de exantema com aspecto morbiliforme (Mazza, G. Basso, R. Basso, Freire, Herrera, Jörg & Miyara, 1941; 5 de exantema urticariforme (Mazza, G. Basso, R. Basso, Freire & Miyara, 1941) e 6 de eritema polimórfico (Mazza & Miyara, 1941).

Trata-se de alérgides cutâneas ou esquizotripanides.

Nelas, ao contrário do que acontece nos chagomas, não se encontra o agente etiológico da doença. Constituem a expressão de um estado alérgico da pele para o microorganismo, seus produtos de desintegração ou dos tecidos do organismo invadido.

Romaña (1935), na Publicação n. 22 da M. E. P. R. A., com o título "Acerca de um sintoma inicial de valor para el diagnostico de forma aguda de la Enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquistripanosica unilateral", chama a atenção para a importância diagnóstica do edema palpebral unilateral, descrevendo-o da seguinte maneira: início brusco por inchaço das pálpebras e da conjuntiva de um dos olhos; edema elástico e indolor, comunicando às pálpebras coloração roseoviolácea; congestão e edema da conjuntiva, às vezes, chemosis; extensão do edema às regiões vizinhas da face e sua possível generalização; ausência de lesões córneas e de outros componentes do próprio globo ocular; escassa reação conjuntival; reação ganglionar satélite; lento desaparecimento da inflamação.

A respeito da anatomia patológica do edema palpebral unilateral, referido pela primeira vez por Chagas como conjuntivite, as informações encontradas na literatura são as seguintes: Mazza e Benitez (1936), em biópsias da conjuntiva tarsal inferior e da dobra semilunar, em homem de 18 anos, no período agudo da moléstia, com edema palpebral esquerdo, verificam degenerescência mucóide das células epiteliais, proliferação de células conjuntivas, linfangiectasia na submucosa. O processo datava de 29 dias, tendo sido negativa a pesquisa microscópica porfiada de leishmânias do *S. cruzi*, em cortes histológicos de ambas as biópsias. Diminuindo o edema palpebral e a exoftalmia, o doente apresentou manifesta dacrioadenite, a qual persistiu durante quasi 3 meses após o início da lesão.

Em um caso mortal da forma aguda, menina de 12 anos, com edema palpebral unilateral, Mazza, G. Basso e R. Basso (1937), assim referem as lesões encontradas na pálpebra inferior direita edemaciada do cadáver: hiperplasia intensa, irregular, com aspecto poliposo, do epitélio, em algumas zonas. No corion que suporta o epitélio conjuntival, infiltração parvicelular

difusa e escassa, com formação abundante de foliculos histocitários gigantocelulares. Em certos pontos, tais foliculos estão situados no meio de tecido esclerótico. Os foliculos gigantocelulares, alojados próximos do epitélio, levantam-se sob a forma de nódulos ou granulações. Tais foliculos revelam a presença de leishmânias do *S. cruzi* no interior de histócitos. O processo descrito corresponde a uma conjuntivite de caráter proliferativo-granulomatoso, justificando, assim, a designação empregada por Chagas — conjuntivite.

Mazza e Jörg (1938), em relatório apresentado ao VI Congresso Nacional de Medicina reunido em Córdoba (Mazza, 1940), chegam à conclusão de que a reação inflamatória conjuntival é secundária, e não de origem exógena primitiva. O processo resulta da propagação da reação inflamatória profunda da cápsula de Tenon ou tecido celular orbitário, estado que, com frequência, determina exoftalmia. A reação inflamatória profunda é de natureza chagásica, aí sendo encontrados, ao lado de foliculos gigantocelulares, formas de leishmânia. Ao contrário disso, nas porções superficiais da conjuntiva, as lesões são de caráter diverso, constando de acúmulo de células plasmáticas, linfócitos e eosinófilos. Dessa maneira formam-se nódulos que dão a impressão de granulações conjuntivais.

Romaña (1939), estudando os olhos de macacos infectados, experimentalmente, pelo *S. cruzi*, descreve hiperplasia de células mucosas, no epitélio do fundo de saco óculo-palpebral, com a presença de leishmânias no interior de células do epitélio de revestimento, infiltração linfo-plasmo-histocitária do corion, às vezes com aspecto nodular. No corion, com acentuado edema interfascicular, existem numerosos histócitos com leishmânias, muito mais abundantes ao nível do corion da conjuntiva palpebral que ao nível da conjuntiva bulbar. Histócitos parasitados aparecem, ainda, entre os feixes musculares das pálpebras, e no estroma conjuntivo das glândulas locais. O tecido conjuntivo periocular apresenta zonas de infiltração fibrino-leuco-plasmocitária, congestão e edema, sendo os histócitos parasitados aí menos numerosos que no corion conjuntival. Células parasitadas são, ainda, encontradas no tecido conjuntivo da cápsula de Tenon vizinha da esclerótica, nas camadas superficiais da esclerótica, e nas glândulas lacrimais.

Também aqui, nessas infecções oculares experimentais, a designação de conjuntivite, empregada originariamente por Chagas, ou, se melhor expressão quiséssemos, conjuntivite óculo-palpebral ou bléfaro-conjuntivite, encontra justificativa.

Mazza, C. Benitez e J. Benitez (1936), na Publicação n. 28 da M. E. P. R. A., sob o título "Diagnóstico retrospectivo da Enfermedad de Chagas, forma aguda, por exame anátomo-patológico de gânglio axilar", es-

tudam um gânglio axilar em indivíduos que, 5 mezes atrás teria sido um caso agudo de doença de Chagas. Referem acentuada hiperplasia de células do retículo, a qual comunica feição peculiar à hiperplasia linfática. Considera tal quadro típico da doença de Chagas, levando em conta outros casos com menor tempo de evolução, onde fora possível evidenciar as formas de leishmânia nos tecidos.

Em biopsia de gânglio linfático epitrocleano, direito, em um caso subagudo, Mazza, J. Braverman e L. K. Braverman (1939) descrevem, ao lado de riqueza impressionante de leishmânias de *S. cruzi*, um processo de linfadenite aguda purulenta.

No fígado de cães inoculados com *S. cruzi*, Mazza e Jörg (1934) referem a presença de nódulos de histiocitose característicos, em sua opinião, da infecção chagásica. Encontram nódulos semelhantes, em um caso crônico autopsiado, (Mazza, Jörg e Canal Jeijóo, 1938).

FORMA CRÔNICA

Nas zonas em que a doença de Chagas é endêmica, a forma crônica se encontra representada por indivíduos de idade compreendida entre 20 e 40 anos, naturais da região e aí domiciliados.

Apresentam um quadro clínico *sui generis*. Ao lado de coração consideravelmente aumentado de volume, nota-se discreto edema cutâneo, e, ainda, baixa tensão arterial, sendo, muitas vezes, a Mx. de 7,8 e 9 cm.Hg, ao passo que a mínima é normal.

O grande sintoma da cardiopatia de Chagas, e o elemento precioso para julgar da endemicidade da infecção pelo *S. cruzi*, segundo Chagas, é a arritmia.

Os sintomas da insuficiência circulatória instalam-se, progressivamente, a morte sobrevindo em asistolia. Outras vezes, a morte ocorre subitamente, precedida, quando muito, de hiposistolia.

Crowell, mencionado por Chagas e Villela (1922), demonstrou lesões bem localizadas, nos feixes cardíacos primitivos, assim como alterações por ele consideradas características, da ação do parasito sobre o miocárdio, em processos crônicos.

Em dois casos crônicos que estudamos (M. Torres, 1928), a infiltração celular do miocárdio estendia-se, diretamente, ao endocárdio parietal. Um deles apresentava endocardite parietal crônica fibrosa da auriculeta direita e do ventrículo esquerdo, associada a endocardite recente, com formação de trombos, na auriculeta esquerda e no ápice do ventrículo esquerdo. No outro,

notava-se endocardite parietal, no ápice do ventrículo esquerdo com trombose consecutiva (trombo assético). Aparelho valvular intacto, tratando-se, em ambos os casos, de uma endocardite parietal por extensão direta da miocardite crônica pronunciada e difusa, característica da forma crônica da doença de Chagas.

Uma miocardite intersticial crônica difusa foi achado constante em uma série de 15 casos crônicos de doença de Chagas que estudamos (M. Torres, 1929). O exame desse material nos levou a considerar tal processo, não como a evolução tardia ou posterior da miocardite aguda difusa inicial, mas sim como uma miocardite em franca evolução, contínua e progressiva.

A infecção pelo *S. cruzi*, repetida e continuada, e o estado de alergia, foram por nós apontados, nesse trabalho, como explicação dos fatos.

Distingue-se a miocardite crônica, pelo seu caráter difuso, sem relação com alterações dos ramos arteriais calibrosos. Ao lado de zonas com intensa proliferação do tecido conjuntivo intersticial, e afastamento consecutivo das fibras musculares, aparecem áreas de infiltração difusa por macrófagos, células plasmáticas, grandes e pequenos linfócitos.

Não há formações semelhante a nódulos de Aschoff.

Em dois casos em que realizamos o estudo comparativo das lesões encontradas nas diversas cavidades cardíacas, observamos que as lesões fibrosas crônicas eram mais extensas nos ventrículos, parecendo que a miocardite aí tivera início. Nas aurículas havia predominância de infiltração celular, indicando processo mais recente, em evolução atual. (M. Torres, 1929).

Em um caso minuciosamente estudado por Mazza, G. Basso, R. Basso e Jörg (1939), o processo infiltrativo inflamatório apresenta o máximo de intensidade nas paredes do ventrículo esquerdo, diminuindo, notavelmente, de densidade, no septo interventricular, limitando-se a focos isolados, difusos, no ventrículo direito. Nas aurículas existe, apenas, infiltração microfocal dispersa.

No doente Theophilo Xavier, verificamos que a infiltração celular localiza-se, igualmente, no ramo esquerdo do feixe de His. (Fig. 1).

Pudemos efetuar o estudo no nódulo de Keith e Flack, em outro caso crônico de doença de Chagas, Manuel Marques (aut. n. 4064), para tal nos orientando pela artéria do *sulcus terminalis*, conforme a técnica indicada. (Figs. 2-6). No tecido com a estrutura peculiar daquele nódulo, onde as fibras musculares apresentam zona central de sarcoplasma indiviso, e disposição periférica das miofibrilas, semelhante as "fibras tubuladas" de Thorrel, encontramos intensa infiltração mononuclear difusa, com ilhotas ou focos

onde as células eram mais condensadas. Nesse mesmo doente, verificamos proliferação de células e fibras conjuntivas, bem como focos de infiltração celular inflamatória, ao nível do *crus commune* do feixe de His.

No caso estudado, em detalhe, por Mazza, G. Basso, R. Basso e Jörg (1939), os focos de infiltração celular eram escassas na raiz do feixe de Wenckebach, aumentando de número, tendendo a confluírem, à medida que o feixe se aproxima do nódulo de Aschoff-Tawara, onde a infiltração apresenta evolução francamente esclerótica. A infiltração localiza-se, preferencialmente, na periferia do feixe, nos elementos neuro-vasculares que o limitam, e em torno dos grossos feixes nervosos que conduzem as fibras do sistema vegetativo até o nódulo de Aschoff-Tawara.

No mesmo trabalho, os autores argentinos assinalam a existência de focos granulomatosos gigante-celulares, de centro necrobiótico, zonas com franca evolução esclerótica, parcialmente reticulínica, parcialmente colágena frouxa, e alterações da estriação-edema, deformação e confluência dos discos esferoides terminais (lesão de C. Magarinos Torres, segundo Mazza-Jörg), periarteriolite, panflebite, pericardite e epicardite infiltrativas.

Em outro caso, também cuidadosamente estudado por Mazza, Jörg e Canal Feijó (1938), ficou evidenciada uma intensa esclerose reticulínica do miocárdio, em miocardite crônica infiltrativa, onde existiam, ainda, infiltração polimorfonuclear, em parte, eosinofila, folículos histocitários com plasmódios multinucleados, elementos de aspecto mioblástico, fenômenos de mio-malácia com proliferação de macrófagos e reabsorção das células degeneradas, e, ainda, alterações de estriação (lesão de C. Magarinos Torres, segundo Mazza-Jörg).

Borges Fortes (1941), em um caso crônico de doença de Chagas com síndrome de Little, encontra leishmanias (raras) de *S. cruzi*, em células da microglia, no cérebro. O doente achava-se afastado, durante mais de vinte anos, da zona em que a moléstia é endêmica. Além de alterações degenerativas, diminuição do número de células piramidais e considerável desarranjo da citoarquitetura, na cortex cerebral, outras lesões foram encontradas fundamentando, em base anatômica segura, a etiologia chagásica da síndrome de Little.

Não é necessário encarecer o valor deste primeiro estudo anatômico da forma crônica com manifestações nervosas predominantes, o qual, também, esclarece uma das etiologias da síndrome de Little. De passagem seja lembrada a grande frequência desta síndrome, nas zonas em que a doença de Chagas é endêmica (Chagas).

As lesões que acabamos de referir são, apenas, as de maior importância relatadas, nos últimos tempos, na doença de Chagas, outras existindo as quais não julgamos oportuno aqui lembrar.

Ao contrário, achamos acertado insistir sobre novo conceito a respeito da patogenia da doença, visto como talvez provoque novas pesquisas, tendo por fim confirmá-lo ou refutá-lo.

Conforme ficou dito, trabalhos em andamento sobre miocardite experimental pelo *S. cruzi*, permitiram-nos verificar lesões importantes e precoces nos capilares e precapilares do miocárdio, especialmente em suas porções mais vizinhas do epicárdio. Tais lesões condicionam estase sanguínea, deposição marginal de glóbulos brancos, e, em seguida, emigração de células sanguíneas, predominantemente monócitos, em menor escala, linfócitos.

O exudado inflamatório se inicia em torno de tais vasos alterados, sem nenhuma relação imediata com o *S. cruzi* acantonado na fibra muscular, ou livre em consequência de sua ruptura.

Insistimos, o infiltrado celular inflamatório, no tecido intersticial do miocárdio, se inicia ao nível e em torno dos capilares, e não na vizinhança do *S. cruzi*, quer ele esteja contido em fibras cardíacas e macrófagos, quer esteja livre. *É uma miocardite exudativa relacionada com lesões vasculares precoces*, e não uma reação inflamatória ligada à destruição de fibras musculares cardíacas, ou à presença de leishmanias do *S. cruzi*, no interior de fibras musculares, de histócitos ou livres.

O conceito de que lesões vasculares precoces condicionam a reação inflamatória nas infecções pelo *S. cruzi*, encontra confirmação, igualmente, nas lesões histopatológicas que descrevemos, a princípio com João Villaça (1919), depois com Eurico Villela (1926), no nevraxe de cães inoculados com *S. cruzi*.

O conceito dominante, até agora, na patogenia da doença de Chagas, é de que a reação inflamatória se inicia em torno do *S. cruzi* e de células por ele parasitadas e destruídas.

O conceito novo que agora introduzimos, e que nos parece ser o exato, é de que as lesões inflamatórias se iniciam, não em torno do *S. cruzi* e de células por ele parasitadas e destruídas, mas sim ao nível dos pequenos vasos sanguíneos, capilares e precapilares, dos territórios onde a colonização pelo *S. cruzi* é mais intensa.

O processo inflamatório, na doença de Chagas, é, pois, a consequência de uma ação induzida à distância, pelo *S. cruzi*, por meio de uma hipotética

noxina (1) *esquizotripanica*, a qual, possivelmente, seria, em parte, a "substância soluvel" de Mazza-Jörg, por eles evidenciada graças ao fenômeno de Shwartzman.

TRABALHOS CITADOS

BORGES FORTES

1941. Conferência realizada a 28. Agosto. 1941, em Belo Horizonte, durante a "Semana de Carlos Chagas".

CHAGAS, C. & VILLELA, E.

1922. Forma cardíaca da Trypanosomiase Americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 14:5-61.

MAGARINOS TORRES, C.

1928. Endocardite pariétale dans la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). C. R. Soc. Biol., 99:886.

1929. Patogenia de la miocarditis crónica en la enfermedad de Chagas. Quinta reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte. 2:902-916.

MAGARINOS TORRES, C. & VILLAÇA, J.

1919. Encefalite e mielite causadas por um tripanosomo (*T. cruzi*). Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 11:80-89.

MAZZA, S.

1940. Enfermedad de Chagas en San Juan. Consideraciones generales. Publicacion N. 43, M. E. P. R. A., I.

MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.

1937. Primer caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobado en Mendoza. Publ. N. 33, M. E. P. R. A., I..

1940. Comprobación en adulto, de citoesteatonecrosis subcutánea chagásica por siembra hematogena (*Chagomas hematógenos*) de *S. cruzi*. Publ. N. 48, M.E.P.R.A.

MAZZA S., BASSO, G., BASSO, R. & JÖRG, M. E.

1939. Primer caso mortal de forma crónica cardíaca de enfermedad de Chagas, comprobado en Mendoza. Publ. N. 42, M. E. P. R. A., I.

MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R., FREIRE, R. S., HERRERA, J. C., JÖRG, M. E. & MIYARA, S.

Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la Enfermedad de Chagas (exantemas o roseolas). Publ. N. 51, M. E. P. R. A.

MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R., FREIRE, R. & MIYARA, S.

1941. Esquizotripanides urticariformes. Publ. N. 52, M. E. P. R. A.

MAZZA, S., BENITEZ, C., & BENITEZ, J.

1936. Diagnóstico retrospectivo de enfermedad de Chagas, forma aguda, por examen anatomopatológico de ganglio axilar. Publ. N. 28, M. E. P. R. A., VII.

(2) Do latim *noxius*, nocivo, danoso, e sufixo *ina*.

MAZZA, S., BRAVERMAN, J. & BRAVERMAN L. K.

1939. Observaciones de enfermedad de Chagas en dept. Martinez de Hoz. Publ. N. 40, M. E. P. R. A., IV.

MAZZA, S., & FREIRE, R.

1940. Manifestaciones cutáneas de inoculación, metastáticas y hematógenas en Enfermedad de Chagas. Chagomas de inoculación, chagomas metastáticos y chagomas hematógenos. Publ. N. 46, M. E. P. R. A., I.

MAZZA, S., & JÖRG, M. E.

1934. Sobre nódulos de histiocitosis en el hígado de perro inoculado con *S. cruzi* Chagas, de origem humano. Publ. N. 15, M. E. P. R. A., I.

1940. Reproducción experimental de nódulos de histiocitosis del granuloma chagásico mediante el fenómeno Shwartzman (Existência de principio activo de *Schizotrypanum cruzi* capaz de provocar hiperplasia histiocitaria y su confluencia plasmodial). Publ. N. 47, M. E. P. R. A.

MAZZA, S., JÖRG, M. E. & CANAL FEIJÓO, E. J.

1938. Primer caso cronico mortal de forma cardiaca de Enfermedad de Chagas demostrado en Santiago del Estero. Publ. N. 38, M. E. P. R. A.

MAZZA, S., & MIYARA, S.

1941. Esquizitripanides eritematosas polimorfos. Publ. N. 53, M. E. P. R. A.

ROMAÑA, C.

1935. Acerca de um sintoma inicial de valor para el diagnostico de forma aguda de la Enfermedad de Chagas. Publ. N. 22, M. E. P. R. A., III.

1939. Le parasitisme des cellules epithéliales de la conjonctive du singe par *Schizotrypanum cruzi*. Bull. Soc. Path. Exot., 32: 810-813.

VILLELA, E. & MAGARINOS TORRES, C.

1926. Estudo histo-pathológico do systema nervoso central em paralyxia experimental determinada pelo *Schizotrypanum cruzi*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 19: 139-159.

ESTAMPA 1

Fig. 1 — Theophilo Xavier, caso crônico de doença de Chagas. Infiltração por linfócitos, células ameboides migradoras monocitoides e histócitos, no ramo esquerdo do feixe de His. No ângulo direito superior, endocárdio do septo interventricular, face do ventrículo esquerdo.

Fig. 2 — Manuel Marques (Aut. n. 4060), caso crônico de doença de Chagas. Artéria do *sulcus terminalis*, aplicada de encontro à veia cava superior, e circundada por tecido adiposo e musculatura auricular. Segundo técnica consagrada, este vaso serve de orientação para localizar o nódulo sinoauricular de Keith e Flack.

Fig. 3 — Manuel Marques, caso crônico de doença de Chagas. Corte mais avançado que o representado na fig. 2, mostrando a artéria do *sulcus terminalis* circundada por tecido com a estrutura peculiar no nódulo de Keith e Flack.

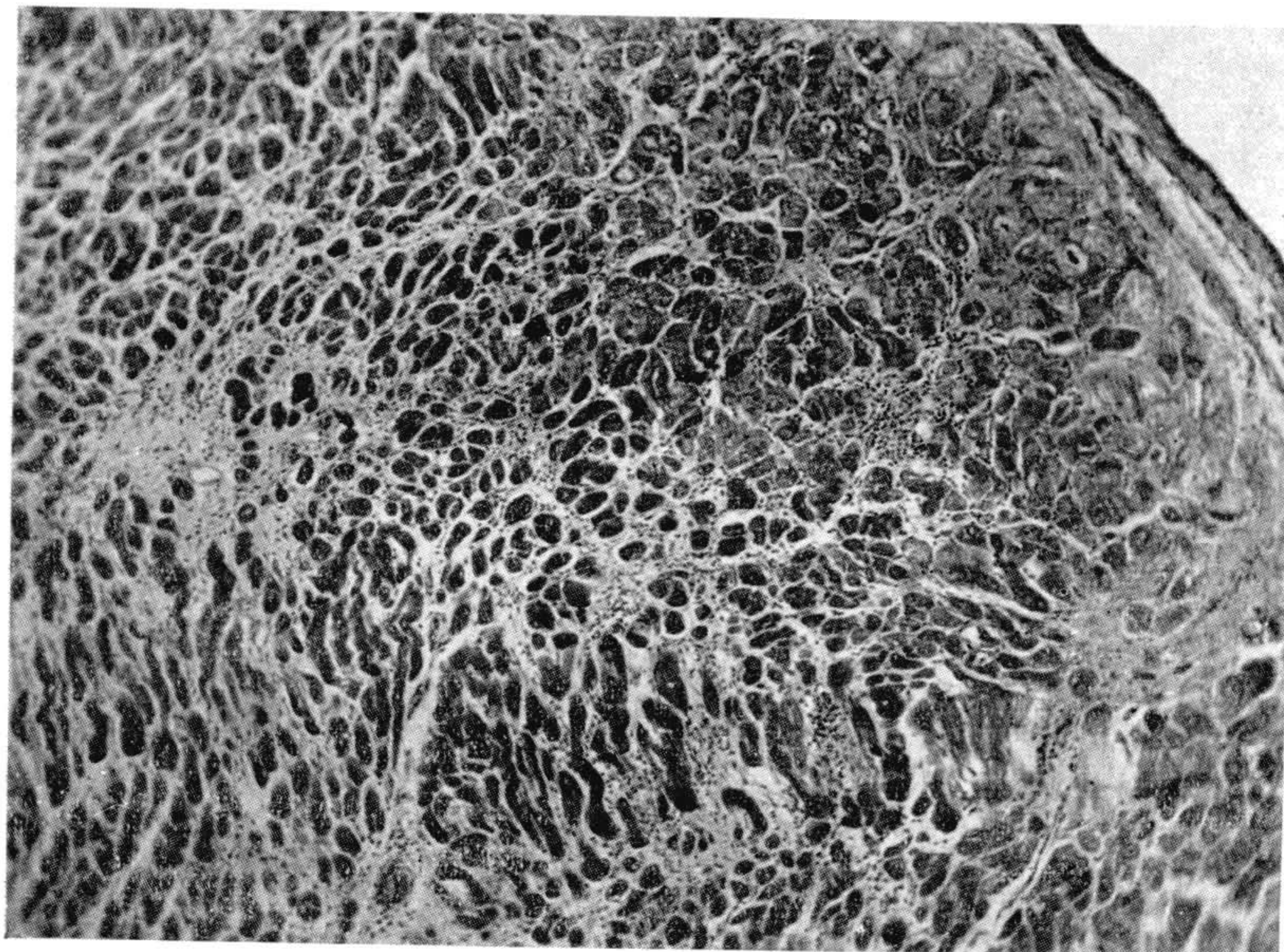


Fig. 1

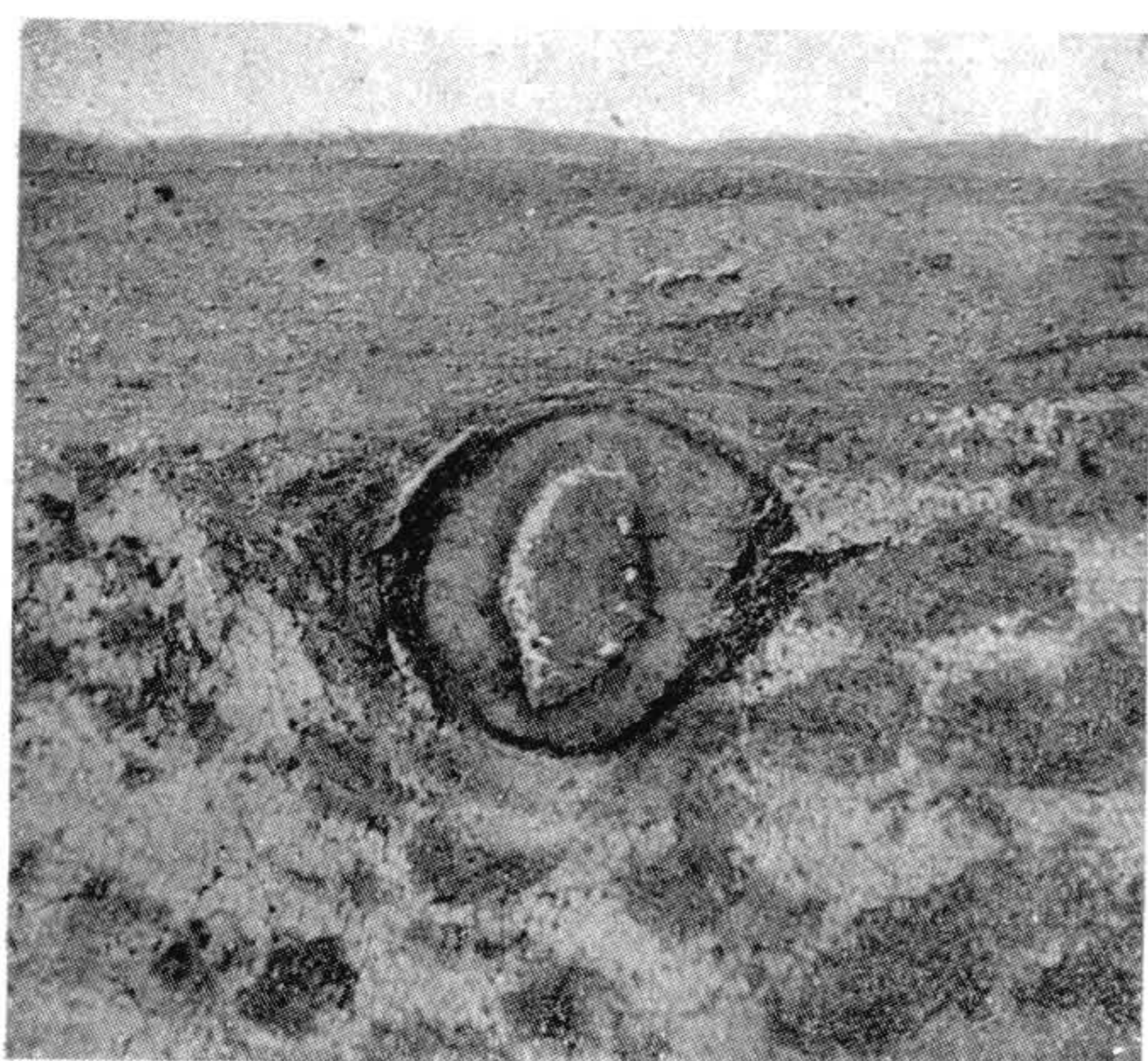


Fig. 2



Fig. 3

ESTAMPA 2

- Fig. 4 — Manuel Marques, caso crônico de doença de Chagas. Nódulo de Keith e Flack. com aumento forte. Fibras com zona central de sarcoplasma indiviso e colocação periférica das miofibrilas, semelhante as “fibras tubuladas” de Thorel.
- Fig. 5 — Manuel Marques, caso crônico da doença de Chagas. Nódulo de Keith e Flack. Na vizinhança da artéria do *sulcus terminalis*, vê-se um foco inflamatório, e vários outros, menores, em zona mais afastada.

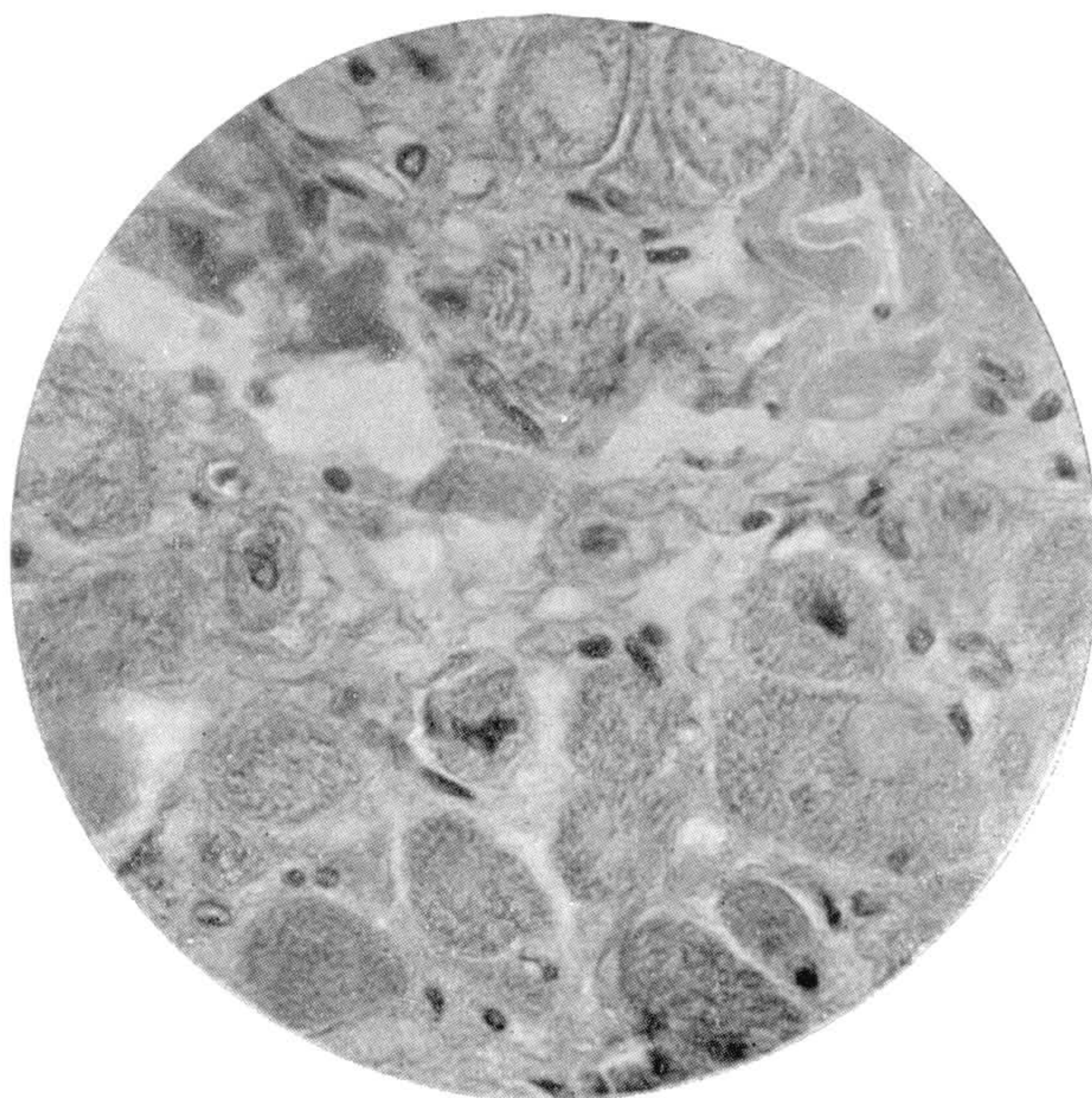


Fig. 4

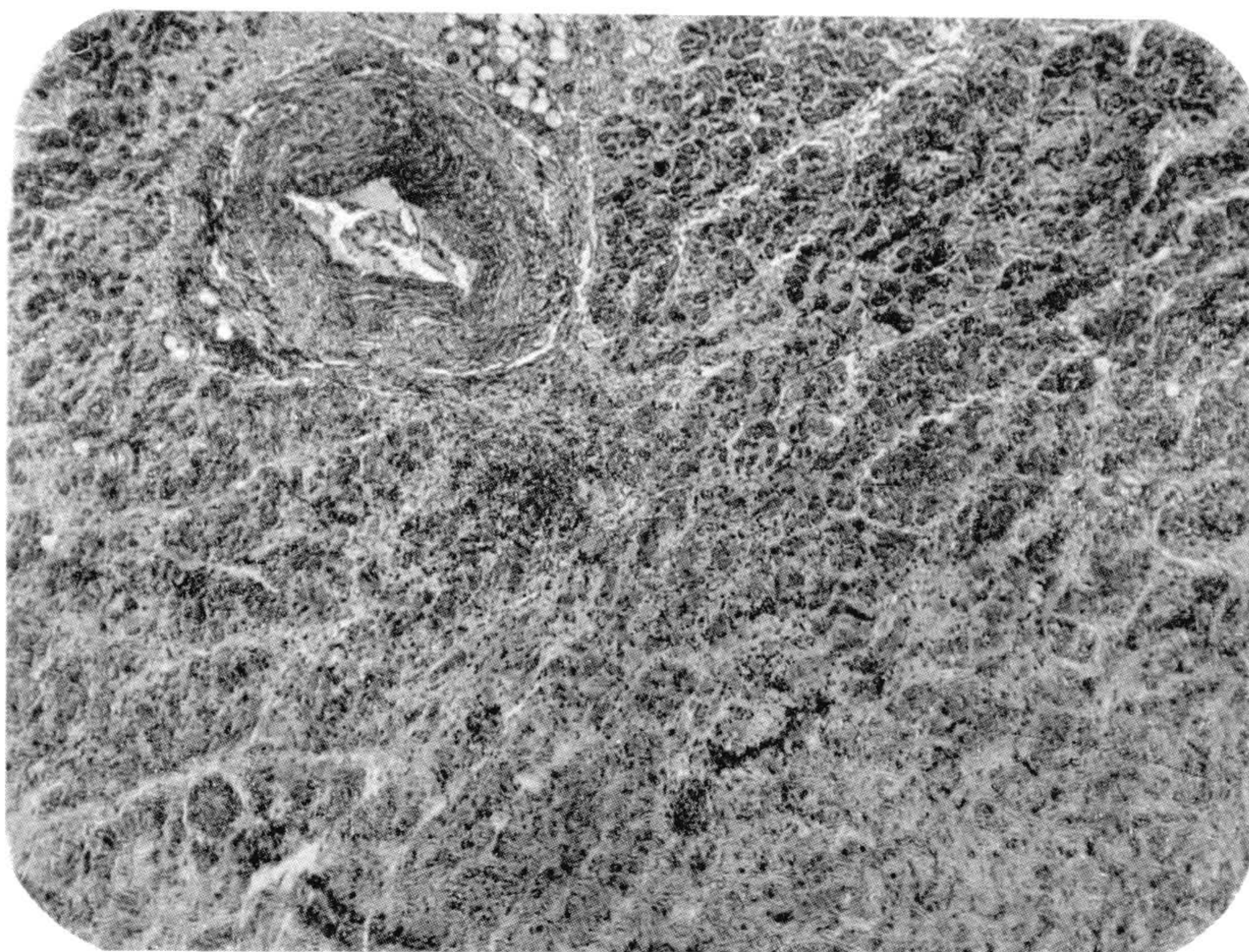


Fig. 5

ESTAMPA 3

Fig. 6 ~ Manuel Marques, caso crônico de doença de Chagas. Nódulo de Keith e Flack. Infiltração por células ameboides migradoras do tipo monocitoide, por histócitos e linfócitos. Em uma das margens, a artéria do *sulcus terminalis*.

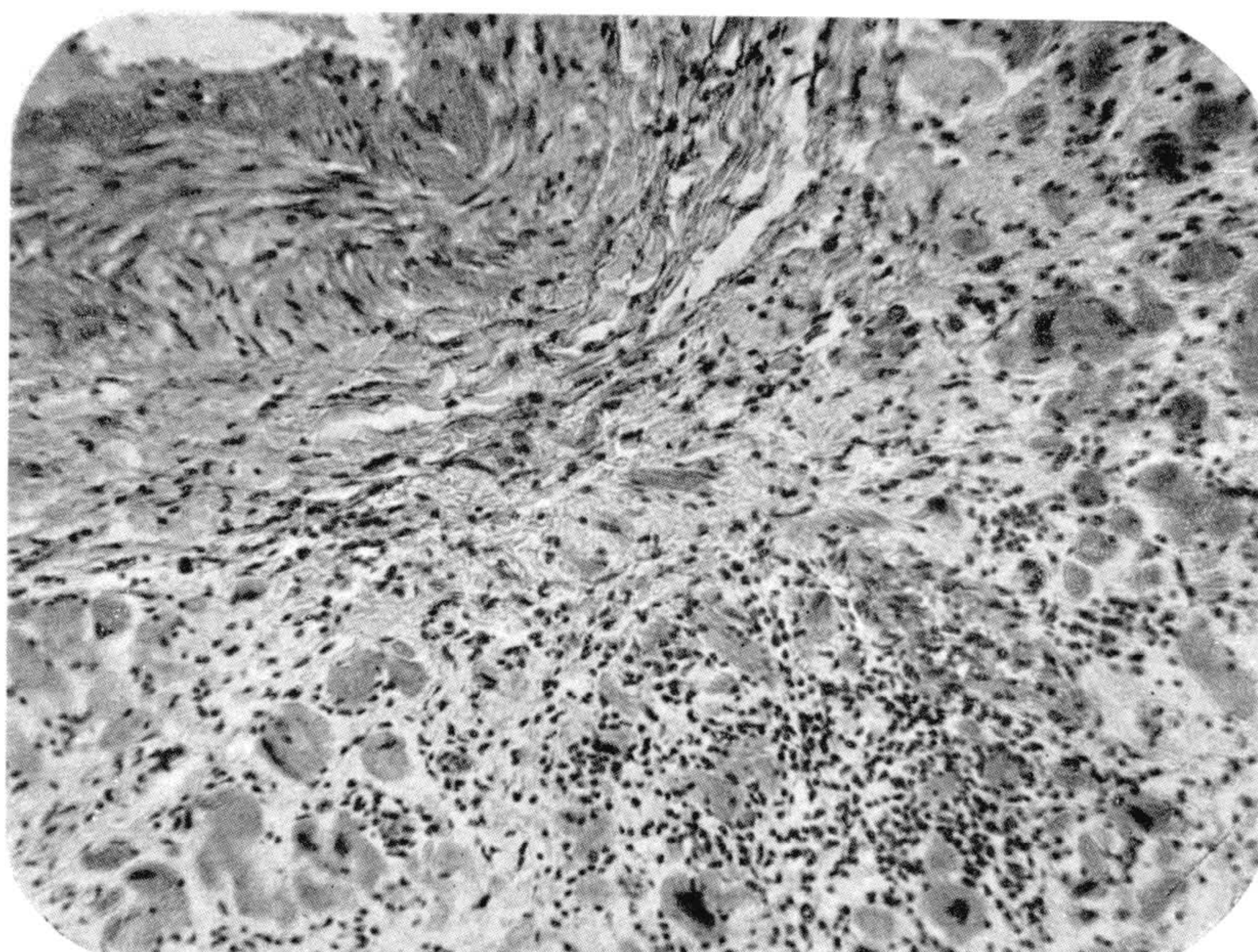


Fig. 6