

Estudo do miocárdio na molestia de Chagas (fórmula aguda).

I.—Alterações da fibra muscular cardíaca.

pelo

DR. MAGARINOS TORRES.

(Com as estampas 30 e 31).

E' nosso fito dar conhecimento dos processos anatomo-patolojicos que puderam ser constatados no miocárdio de alguns cazos agudos da molestia de CHAGAS.

E' grande a utilidade de conhecimentos precizos a esse respeito; poderão elles servir de ponto de partida a um estudo anatomo-patolojico sistematizado do coração nesta molestia. E que questões de elevado interesse da patolojia cardíaca podem sêr exploradas com vantagem e sob um modo de vêr crijinal nessa nova entidade morbida, mostramos claramente os trabalhos de CARLOS CHAGAS.

Já o assunto foi tratado por outros pesquisadores—CARLOS CHAGAS, GASPAR VIANNA, ROCHA LIMA, MAYER—ROCHA LIMA e NOVAES.

As primeiras lezões do aparelho circulatório na tripanozomose americana são descritas por CARLOS CHAGAS nos cazos agudos da molestia que autopsiou em Lassance.

Recentemente em seu estudo sobre a fórmula aguda, elle descreve as lezões macros-

copicas verificadas no material anatomo-patolojico que poudo colher no E. de Minas Geraes.

Parte desse material foi estudado por GASPAR VIANNA.

GASPAR VIANNA tambem estudou os processos anatomo-patolojicos verificados no miocárdio de animaes de experiencia inoculados com o *Trypanosoma Cruzi*.

Material semelhante serviu ás pesquisas de ROCHA LIMA, de MEYER—ROCHA LIMA e de NOVAES.

Grande interesse das pesquisas recentes de CARLOS CHAGAS e das que fizemos vem assim do fato de terem sido feitas em um material consideravelmente mais importante que o dos pesquisadores precedentes.

Aproveitam 4 autopsias de cazos da fórmula aguda da molestia (doentes febricitantes, em cujo sangue periferico era verificada a existencia do *T. Cruzi*).

O material proveniente de animais de laboratorio experimentalmente infetados pelo *T. Cruzi*, que pudemos examinar, não foi pequeno.

Esse material será estudado em futuras contribuições. Presta-se muito para a elucidação de algumas questões, entre ellas a da patogenia da miocardite na molestia. Os cães oportunamente sacrificados permitem que seja seguida desde as fazes iniciais, a miocardite determinada pelo *T. Cruzi*.

Sobre outro ponto, também, informações valiozas poderá fornecer o estudo desse material. Referimo-nos ás alterações do coração vistas nos cazos cronicos da molestia de CHAGAS (fórma cardiaca).

Temos, com efeito, material de cães (de mais de um ano de idade), que, inoculados com o *T. Cruzi*, apresentaram parasitos não numerozos no sangue periferico. A infecção sanguinea desapareceu em seguida. Os animais foram sacrificados ao cabo de alguns mezes, em um estadio cronico da doença.

Foi nosso objetivo caracterizar, com precisão, as alterações da fibra muscular cardiaca ocasionadas diretamente pelo *T. Cruzi* em evolução no seu interior: procuramos nesse sentido empregar metodos de tecnica apropriados.

Cuidamos depois de caracterizar as outras lezões da fibra muscular presentes, as lezões do tecido intersticial e dos vasos do miocardio. Ahamos que só então, inteirados ainda do gráu de extensão de cada uma dessas lezões, é que podiamos comparar o que viamos aqui com o que é assinalado em outras doenças, tais como a difteria, a febre tifoide, escarlatina, etc., e discutir proveitozamente o significado clinico das lezões presentes e a importancia na fórma aguda da molestia, das alterações do coração.

Tambem nos interessaram, como disse-mos, as alterações do coração que experimentalmente determinavamos inoculando animais de laboratorio (sobretudo cães novos, de 1 a 3 mezes de idade) com o *T. Cruzi*.

Constitue assunto interessante, em patolojia experimental, a determinação de lezões do miocardio e o estudo da formação do tecido de granulação desse maneira conseguido. Aqui os principais metodos de estudo consistem em introdução aseptica de corpos estranhos no miocardio (v. OPPEL³³, ANITSCHKOW⁴): intoxicação experimental dos animaes—coelhos, cães—pela toxina dif-

terica (MOLLARD e REGAUD²⁸, ANITSCHKOW²), pela adrenalina associada ao sulfato de sparteina (FLEISCHER & LOEB²⁰, ANITSCHKOW²).

Póde-se afirmar que os conhecimentos anatomicos de maior relevencia sobre miocardites são devidos a estudos dessa natureza: em apoio disso, basta recordar os trabalhos de MOLLARD & REGAUD, e os de ANITSCHKOW, que fizeram época.

Um novo metodo de indagação qual o de miocardites experimentaes pelo *T. Cruzi*, oferece mais de um lado curiozo em pesquisas dessa ordem.

É verdade que a idade das lezões não poderá sêr determinada com a exatidão conseguida no metodo da introdução aseptica de corpos estranhos (ANITSCHKOW⁴). Assim alguns estadios de desenvolvimento do processo inflamatorio não serão apanhados com facilidade, não podendo sêr estabelecida com a mesma precisão a geneze de determinadas especies celulares.

Em compensação, as lezões do miocardio obtidas em animais apropriados (cães novos) oferecem uma regularidade notavel que póde sêr oposta á inconstancia daquellas ocasionadas pela introdução na circulação de substancias toxicas (adrenalina—sparteina, toxina difterica).

Não é tambem menos interessante o fato de se conseguir aqui uma leção inicial que póde atinjr unicamente fibras musculares cardiacas izoladas, e poder estudar a formação do tecido de granulação em torno destes elementos. Lezões tão limitadas são sempre dificeis de se conseguir, uzando de um outro metodo.

Obedeceram as nossas pesquisas á seguinte orientação:

“Miocardite” na molestia de Chagas.

FAZE INICIAL.

FORMA AGUDA DA MOLESTIA.

A. Grupos de alterações patolojicas presentes no miocardio dos cazos agudos:

1º—Alterações parenquimatozas.

a) lezões diretamente cauzadas pelo *T. Cruzi*;

b) *outras lesões da fibra muscular cardíaca existentes.*

2º — Alterações do tecido intersticial do miocardio.

3º — Lesões dos vasos.

B. Patojenia da miocardite na molestia de Chagas (fórma aguda).

Examinaremos neste trabalho, o que ali está grifado.

Literatura e Historico.

Devem ser notados entre os principaes trabalhos sobre a anatomia patolojica das tripanozomozes, os de MOTT³¹, BALDWIN⁶, SPIELMEYER⁴³ e ⁴⁴, BREINL¹⁰, PETTIT³⁴, DARLING¹⁷, LAVERAN & MESNIL²⁴, e RAVENNA³⁶.

Contribuições interessantes a esse respeito, forneceram tambem CLAUDE & RENAUD¹⁶, ROUDSKY⁴¹, YORKE⁴⁸, BATTAGLIA⁸, BOYCOTT and PRICE JONES⁹.

No trabalho de BALDWIN⁶ lêmos que o exame microscopico nada revelou para o lado do coração, capsulas suprarenaes, glandulas salivares, pancreas, testiculo e ovario dos animais experimentalmente infetados pelo *Trypanosoma Brucei*, com exceção de uma conjestão aguda mais ou menos acentuada.

DARLING¹⁷ apresenta observações sobre as alterações anatomo-patolojicas verificadas em diferentes animais, equideos, cães, "raccoon", macacos, cobaios, ratos, camondongos, e *coati*, experimentalmente infetados pelo *Trypanosoma hippicum*, agente da "murrina", uma tripanozomoze que dizima os equidios da República do Panamá.

As alterações notadas para o lado do coração foram: nos equidios, o endocardio e o epicardio mostravam uzualmente, grandes e pequenas hemorragias; estas achavam-se situadas, muitas vezes, ao nivel dos musculos papilares, nas valvulas mitraes, e tambem na gordura epicardial ao longo das arterias coronarias, perto da baze do coração. Liquido claro, serozo, côr de ambar era presente, ás vezes em quantidade notavel, nas cavidades peritoneal, pleural e pericardeal. Em um cavalo, as hemorragias patequiais muito numerosas, existentes ao longo das arterias coronarias e de cada lado do sulco auriculo-ventricular, mostravam um aspeto caracteristico. O coração palido, as hemorragias sub-endocardiais e epicardiais, ora grandes, ora pequenas, foram vistas em outros equideos.

O autôr conclue dizendo que a tripanozomoze (*murrina*) é uma intoxicação, a qual provoca dejenerações celulares e necrozes.

As extensas equimozes terminais e petequias, no epicardio, endocardio, pleura, peritoneo, conjuntivas nazal e ocular, rins e ganglios limfaticos renais, são certamente devidas á destruição da continuidade do endotelio; ás lesões do endotelio acham-se igualmente ligados o edema local, os derrames serozos e a glomerulite.

Como nesta infecção as celulas endoteliais desempenham um papel importante na fagocitoze, supõe que o

endotelio em certos pontos, é destruido graças a um mecanismo citolitico intimamente ligado á dijestão intracelular que se segue á fagocitoze.

Lesões macroscopicas semelhantes ás verificadas pelo DARLING — derrame serozo no pericardio — coração palido e flacido — petequias ao longo dos vasos coronarios — equimozes sub-pericardiais — encontramos, na monografia de LAVERAN & MESNIL²⁴, assinaladas para diferentes tripanozomozes (tripanozomoze dos equidios de Annam — *nagana* — *mal de cadeiras*).

Oferecem para nós um interesse maior, as lesões do endocardio verificadas pelo RAVENNA³⁶ na tripanozomoze experimental (*).

A principio mostraram-se duas vezes em um grupo de 5 cães adultos inoculados com o tripanozomo, modificações estruturais agudas das valvulas cardiacas.

Essa complicação cardíaca da tripanozomoze é considerada pelo autôr como assunto inteiramente novo, não tendo sido até então posta em evidencia por nenhum pesquisador. Com efeito, na monografia de LAVERAN & MESNIL, editada em 1904, só eram citadas como lesões do endocardio nas diferentes tripanozomozes, petequias em bovidos doentes de *Galzietke*, e equimozes sub-serozas vistas em um cavalo doente de *nagana*; MASSAGLIA²⁶, em 1905, descreveu lesões do miocardio e nada assinalou para o endocardio nos animais experimentalmente infetados pelo *nagana* e surra.

Querendo esclarecer o assunto, RAVENNA tentou novas experiencias, pelas quais verificou notavel frequencia das lesões do endocardio, sendo então levado a considerar uma relação de cauza a efeito entre estas, e a presença do parasito no organismo.

Examinemos o que existe a respeito da tripanozomoze humana que grassa entre nós.

Pesquisas sobre a anatomia patolojica da molestia de CHAGAS foram iniciadas pelo proprio CARLOS CHAGAS¹³ no decurso de autopsias feitas na rejão onde grassa a doença. Autopsiando uma criança de 3 mezes de idade, cazo de fórma aguda meningo-encefalica, encontrou na cavidade toracica o seguinte: derramamento abundante serozo na cavidade pericardial; fôcos hemorrajicos no pericardio; coração aumentado de volume, com sinais de intensa miocardite; derramamento serozo pouco abundante nas cavidades pleurais; numerosos ganglios engurjitados no mediastino.

As primeiras pesquisas histolojicas foram feitas por GASPAR VIANNA⁴⁶. Em seu trabalho apresentou um estudo detalhado das lesões determinadas nos diversos aparelhos pelo *T. Cruzi* com a morfolojia especial, descoberta pelo autôr, de corpusculo leishmaniforme. Aproveitou uma autopsia de cazo agudo e dez de cazos chronicos da molestia e material de infecção experimental pelo *T. Cruzi* em animais de laboratorio. Estudando as alterações cardiacas, descreveu com especial cuidado as lesões das celulas nobres cauzadas pelo parasito.

(*) O autôr não identificou o tripanozomo, porque o cazo dolorozo de contajio do prof. LANFRANCHI permitia reservas a respeito da identidade do germe com que trabalhou.

Eis as suas principais conclusões a esse respeito:

Nas células de número diminuto de germens, estes localizam-se na parte central perto do núcleo, isto é, no protoplasma não diferenciado. Por multiplicação tomam a zona do sarcoplasma, atinjem a parte fibrilar que destroem localmente. Em cortes transversais pôde-se verificar excavações produzidas pelos esquizotripanos na parte contrátil por elles occupada. Pela multiplicação do germe são invadidos os segmentos de WEISSMANN vizinhos, assim se constituindo um cisto parasitario de grande volume. A fibra assim lezada não apresenta grande alteração em sua fibrilação. É certo que em certas células o parasito causou quasi por completo, o desaparecimento da parte diferenciada, reduzindo-as á membrana. Viu multiplicação do núcleo e ligeira pigmentação no protoplasma. Onde o processo destruidor era mais intenso, viu ruptura das membranas das fibras. Refere ainda que existem casos, nos quais ha degeneração bastante curiosa da célula cardíaca, sem contudo serem vistos aí parasitos, ao passo que a infecção é positivamente verificada em outras células do organismo. No tecido conjuntivo intersticial existem ora fenomenos inflamatórios generalizados (cazo agudo) ora focos esparsos. Após ruptura da fibra, produz-se reação franca por parte do tecido conjuntivo. Verificou inflamações perivasculares. Nos casos agudos viu fenomenos de pericardite e endocardite sem a presença do parasito. Num caso de forma cardíaca os fenomenos de pericardite eram muito pronunciados, havendo mesmo pontos hemorrágicos; a miocardite e a lesão cardiocelular igualmente nitidas.

ROCHA LIMA³⁹ descreve os processos anatomo-patológicos que pode constatar para os diferentes aparelhos, em macacos (*M. rhesus*) inoculados com o *T. Cruzi*. Outros animais foram também pesquisados, principalmente camundongos brancos. As lesões dos músculos estriados são descritas com detalhe. Os parasitos formam aí grandes aglomerados que não são propriamente cistos visto que os parasitos acham-se colocados entre as fibrilas musculares. Pelo fato do aglomerado, muitas vezes, occupar toda a largura da fibra muscular sem que esta aumente de calibre de um modo consideravel e a estrutura restante pareça alterada, supõe o autor uma atrofia e uma resorpção de fibrilas naquelles lugares.

Os fenomenos intersticiais eram mais acentuados no coração que nos músculos. Particularmente em um macaco, a miocardite intersticial difusa era acentuada de um modo dezuzado. Consistia em proliferação das células proprias do tecido conjuntivo e de globulos brancos. Nos outros macacos e na maioria dos outros animais, apesar do número de fibras parasitadas sêr bastante consideravel, não existiam fenomenos inflamatórios difusos no tecido conjuntivo, sendo elles, quando presentes, limitados a pequenos focos.

A não sêr a perda de substancia causada pelo accumulo de parasitos, e a atrofia por compressão dependente da proliferação intersticial, as fibras musculares cardíacas não mostravam em geral outra alteração. Apenas em pontos izolados apparecia uma hialinização da estrutura em torno dos aglomerados de parasitos.

Nos pontos em que os parasitos evoluídos deixaram a fibra ou não evoluídos sofreram destruição, verificava-

se uma invazão do espaço vazio assim originado, por leucocitos e fibroblastos. No ultimo caso podia-se vêr parasitos pouco alterados no interior de células fagocitárias. Apenas nos casos de pronunciada miocardite intersticial, o autor encontrou uma pericardite serofibrinosa, com tripanozomos no transudato claro.

Pesquisas foram de novo feitas por MAYER & ROCHA LIMA²⁷, em animais inoculados com o *T. Cruzi*, principalmente camundongos e cobaios, e também macacos, ratos e coelhos.

Rezumindo as constatações que aí puderam realizar, dizem os autores que o desenvolvimento normal do *Schizotrypanum* nas células não parece de modo algum lezal-as. Mesmo as consequências da ação mecânica de um grande accumulo de parasitos, são, pelo menos na fibra muscular, reparadas depressa e sem deixar vestigio. Substancias toxicas, provavelmente só se originam quando os parasitos são de algum modo danificados. Células hospedeiras contêm frequentemente parasitos morfológicamente alterados e lezados em seu desenvolvimento.

Em geral fenomenos de degeneração e provavelmente também alterações funcionais não guardam relação alguma imediata com a localização dos parasitos nos órgãos respectivos. Uma relação fortuita com as lesões existe apenas quando os parasitos se rompem em grandes quantidades, o que traz como consequencia uma destruição da célula hospedeira e muitas vezes também extensos fenomenos inflamatórios.

É por isso inadmissivel considerar a simples existencia de parasitos como expressão equivalente de alterações anatomicas e nellas bazear o esclarecimento de fenomenos clinicos.

Fazem um estudo microscopio detalhado do coração de um dos macacos (macaco I. *Macacus rhesus*).

EUCARIO NOVAES³² efetuou pesquisas em animais infetados pelo *T. Cruzi*.—macacos, camundongos e cães; uma parte das preparações e das peças foram cedidas ao autor pelo Dr. ROCHA LIMA.

As suas conclusões aproximam-se das de ROCHA LIMA e MEYER—ROCHA LIMA.

Oferecem excepcional interesse as alterações anatomo-patológicas vistas por CARLOS CHAGAS nas autopsias de casos agudos e relatadas em seu ultimo trabalho sobre a forma aguda da molestia.

As lesões macroscopicas verificadas na cavidade torácica foram: ganglios do mediastino hipertrofiados e congestionados. A cavidade pleural mostra de modo inconstante, pequena quantidade de liquido amarelo-citrino. Pulmões inteiramente livres, nada oferecendo de anormal ao exame macroscopico. A cavidade do pericardio contem constantemente liquido que é amarelo-citrino, nunca hemorrágico, revelando-se ás reações especiais como exsudato. A quantidade desse liquido é quasi sempre pequena, atinjindo apenas algumas grammas; em alguns doentes, porem, a quantidade de liquido era mais consideravel, achando-se a serosa distendida. Mostra o coração aumento de volume pouco consideravel, sendo de consistencia mole, achatando-se sobre a superficie. Gordura sub-epicardial bem conservada, traduzindo-se por grandes depositos de gordura nos sulcos perifericos. Musculatura dos ventriculos flacida, de coloração aver-

melhada. Ao exame grosseiro não se pôde afirmar a existencia da degeneração gorduroza: aquella que se apresenta sob a fórma de pequenas manchas amarelas (*aspecto de pele de tigre*) existentes na musculatura, não foi encontrada. Endocardio lizo em toda a extensão.

Valvulas pulmonar e aortica livres, sem depozitos nem espessamentos. Tunica interna liza, brilhante, sem manchas. Valvulas mitral e tricuspide bem moveis.

Apresenta o coração, assim, sinais de intensa miocardite. Pericardite foi vista em alguns cazos.

O exame microscopico revela no miocardio abundancia notavel de aglomerados de *T. Cruzi*; em quazi todos os campos microscopicos dos córtes de coração, são encontradas fibras parasitadas.

Material e Metodos de Pesquisa

O material que serviu ás nossas pesquisas, provem de 4 autopsias de cazos agudos da molestia de CHAGAS. Fazem elles objeto das observações No 2 (Alberta), No 8 (Deolindo), No 22 (Paulo), e No 23 (Philomena) relatadas no trabalho de CARLOS CHAGAS¹⁵ sobre a fórma aguda da molestia.

A. (Obs. No 2).

Criança de 4 mezes e 9 dias de idade, de côr parda, moradôra em lugar distante 2 quilometros de Lassance (E. de Minas).

Evolução provavel da doença em 19 dias. Morte no 4º dia da observação.

T. Cruzi em grande numero no sangue periferico desde o primeiro dia de observação. A morte foi precedida de convulsões repetidas e de vomitos, segundo referencia dos projenitores. A autopsia foi feita a 7 de Junho de 1910 poucas horas após a morte. Foram retirados de diferentes rejiões do coração fragmentos pequenos que foram fixados em formol a 10 0/0, sublimado-alcool (2 p. de sol. aq. sat. de sublimado corrosivo mais 1 p. de alcool absoluto) e liquido de ZENKER, e incluídos em parafina.

D. (Obs. No 8).

Criança de 3 mezes de idade, de côr preta, residente em lugar distante 2 quilometros de Lassance.

Evolução provavel da doença em 22 dias. Morte no 14º dia de observação.

T. Cruzi em grande numero no sangue periferico. A morte, segundo informação dos pais, foi precedida de convulsões. Encontrámos no material do Dr. CHAGAS grandes fragmentos do coração deste cazo conservados no formol a 10 0/0. Conseguimos igualmente deste coração, fragmentos fixados no sublimado-alcool e liquido de ZENKER e incluídos em parafina.

P. (Obs. No 22).

Criança de 7 mezes de idade, de côr parda, natural de Cordesburgo, residente em Lassance.

Evolução provavel da doença em 17 dias. Morte no 7º dia de observação.

T. Cruzi em grande numero no sangue periferico. A morte do doente realizou-se no hospital. Ausencia de convulsões; o doente apresentou crizes intensas de dispnéa, com sinais evidentes de colapso cardiaco (CHAGAS). Autopsia feita a 19 de Fevereiro de 1914, duas horas após o falecimento.

Fragmentos pequenos de varias rejiões do coração foram fixados em formol a 10 0/0, sublimado-alcool e liquido de ZENKER e incluídos em parafina. A porção restante do coração foi conservada em formol a 10 0/0.

Ph. (Obs. No 23).

Criança de 20 mezes de idade, de côr parda, residente em Laranjeiras, proximo de Lassance.

Evolução provavel da doença em 3 mezes e 5 dias. A doente achava-se em estado atreptico. Sinal de KERNIG, rijidez da nuca, convulsões. Morte no 5º dia de observação.

T. Cruzi em numero regular no sangue periferico. Fragmentos do coração fixados em formol a 10 0/0 e sublimado-alcool e incluídos em parafina.

O cão mostrou muitas vantajens utilizado como animal de laboratorio, para a apreciação das lezões do miocardio experimentalmente determinadas pelo *T. Cruzi*. Póde aí sêr feito, em melhores condições do que no co-baio e no coelho, um estudo anatomo-patologico do miocardio.

A virulencia do *T. Cruzi* para essa especie animal (principalmente quando são empregados animais de algumas semanas de idade) é assaz grande.

A regularidade com que se mostraram as lezões do miocardio foi notavel.

Em quadro junto, resumimos o protocolo dessas observações.

Uzamos dos seguintes metodos de coloração: hematoxilina-eozina, hematoxilina—v. GIESON e hematoxilina ferrica segundo M. HEIDENHAIN. Este permite uma bôa observação de alguns detalhes da estrutura da fibra muscular, particularmente do protoplasma diferenciado, e foi por isso correntemente empregado.

As preparações pela hematoxilina ferrica destinadas a estudo, devem sêr ótimas. Estas, apesar de se seguir rigorosamente a tecnica, são sempre poucas dentre um grande numero de outras tentadas.

Obtivemos resultados muito satisfatorios, principalmente quando á coloração dos parasitos, adotando a modificação de ROSENBUSCH. Em vez da solução corante aquosa do processo de M. HEIDENHAIN, é empregada a sol. alcoolica a 1 0/0 de hematoxilina. Na ocasião do emprego a ella se junta algumas gotas de uma sol. aq. sat. de carbonato de lítio. Os córtes não devem ter sido colados com albumina. No mordente (alume ferrico

a 3,5 o/o, preparado a frio, com cristais de coloração ametista), os córtex eram deixados durante uma noite; demoravam-se depois, 24 horas no corante.

Seguindo essa modificação, com mais facilidade conseguimos preparações ótimas quanto aos detalhes de citologia do parasito, e os artificios de tecnica parece-

ram-nos também menos frequentes que no processo original.

Na pesquisa da gordura adotamos os metodos de DADDI e de HERXHEIMER.

Foi experimentada a formula de SCHARLACH R aconselhada por BULLARD¹¹.

Animal	Idade	Local da Experiencia	Data da Inoculação	Data da Morte	Duração da Infecção
Cão n.º 9 a	Algumas semanas	Lassance	24 Agosto 1912	Morto a 14 Setembro 1912	21 dias
Cão n.º 9 b	«	«	24 Agosto 1912	Morto a 14 Setembro 1917	21 «
Cão n.º 8	«	«	24 Agosto 1912	Morto a 19 Setembro 1912	26 «
Cão n.º 17	«	«	11 Setembro 1912	Morto a 4 Outubro 1912	23 «
Cão 22 A 2º	«	«	14 Setembro 1912	Morto a 29 Setembro 1912	15 «
Cão 21 B	«	«	14 Setembro 1912	Morto a 14 Outubro 1912	30 «
Cão 22 A 1º	«	«	14 Setembro 1912	Morto a 28 Setembro 1912	14 «
Cão 24 I 1º	«	«	28 Setembro 1912	Morto a 10 Outubro 1912	12 «
Cão 24 I 2º	«	«	28 Setembro 1912	Morto a 14 Outubro 1912	16 «
Cão 38	«	«	19 Novembro 1912	Morto a 5 Dezembro 1912	16 «
Cão Exp. 22	Mais de 1 ano	Rio de Janeiro	20 Agosto 1915	Morto a 13 Setembro 1915	24 «
Cão Exp. 42	Algumas semanas	« « «	23 Outubro 1915	Sacrificado a 10 Novembro 1915	18 «
Cão Exp. 43	2 mezes	« « «	18 Novembro 1915	Sacrificado a 26 Novembro 1915	8 «
Cão Exp. 44 n.º 1	1 «	« « «	14 Dezembro 1915	Sacrificado a 27 Dezembro 1915	13 «
Cão Exp. 44 n.º 2	1 «	« « «	14 Dezembro 1915	Sacrificado a 3 Janeiro 1916	20 «
Cão Exp. 44 n.º 3	1 «	« « «	14 Dezembro 1915	Morto a 11 Janeiro 1916	28 «
Cão Exp. 45 n.º 1	8 dias	« « «	20 Dezembro 1915	Morto a 12 Janeiro 1916	23 «
Cão Exp. 45 n.º 2	8 «	« « «	20 Dezembro 1915	Morto a 30 Dezembro 1915	10 «

Alguns animais (cobaios, cães e coelhos) aos quais inoculámos respectivamente toxina difterica e adrenalina associada ao sulfato de sparteina, servindo-nos da via sub-cutanea para os cobaios e cães, e da endovenosa (veia marginal da orelha) para o coelho, nos forneceram bom material de estudo. Verificámos a inconstancia de resultados para uma mesma dóze de substancia toxica empregada e para animais do mesmo pezo, que é

assinalada por alguns autôres (ANITSCHKOW³) que applicaram esses metodos ao estudo da histojenez das alterações inflamatórias no miocardio.

Comtudo o material proveniente de alguns animais mostrou-se interessante e bastante util como termo de comparação, tanto para as lezões da fibra muscular, como para o estudo do tecido de granulação no miocardio.

Alterações parenquimatozas do coração na fôrma aguda da molestia de Chagas.

*Lezões diretamente causadas pelo
T. Cruzi.*

A) DESCRIÇÃO.

Um côrte de coração normal, como é sabido, mostra que as fibras que foram seccionadas transversalmente, têm uma fôrma variavel. Umas, a julgar pelo côrte, são cilíndricas como as dos musculos do esqueleto; outras, vizinhas, sofrendo talvez desse fato uma depressão (RENAUT & MOLLARD³⁷), tomam a fôrma de uma goteira. Tambem a configuração da seção transversal depende do ponto por onde passou o côrte; ella é muito irregular nas vizinhanças dos pontos de bifurcação (RENAUT & MOLLARD).

Esse aspeto variado é vizível em seções onde as fibras de uma certa região foram cortadas mais ou menos exatamente em plano perpendicular ao seu grande diametro. Pode-se observar em côrtes do coração dos cazos agudos, em fibras não parasitadas. Ao nível do aglomerado, porém, a fibra parasitada perde de um modo quazi constante essa configuração variada, para adquirir sob a sua influencia uma conformação que se aproxima sempre muito da cilíndrica, sendo frequentemente a de um cilindro-oval pouco alongado.

A Fig. 1 Est. 30 mostra o côrte transversal de uma fibra parasitada; comparando-a ás fibras não parasitadas vizinhas, orientadas no mesmo sentido, tem-se uma ideia da distensão que o aglomerado determina.

O diametro transversal da fibra parasitada é naturalmente dependente do ponto do aglomerado seccionado e do numero de elementos que este contem. Elle é, na media de $10,7 \mu$ nos côrtes de coração de P. (obs. 22) e A. (Obs. 2). Fibras não parasitadas, medidas nos mesmos côrtes, em pontos em que a seção transversal apanhou o nucleo, mostram o diametro medio de $6,6 \mu$.

Eis alguns diametros enocontrados:

A (Obs. 2)

Fix. — sublimado-alcool.

Color. — Hematox. — ferrica.

Corte A

1 — Fibras cardiacas parasitadas.

Os numeros anotados são, para cada fibra, a média dos seus dois diametros—o maior e o menor.

$13 \mu - 10 \mu - 9 \mu - 11,5 \mu - 12 \mu - 11 \mu - 11,5 \mu$
 $13,5 \mu - 13 \mu - 9,5 \mu$

Média $11,4 \mu$

Mesmo côrte:

2 — Fibras cardiacas não parasitadas (medidas todas ao nível do nucleo).

$7,5 \mu - 7 \mu - 6 \mu - 7 \mu - 8 \mu - 5 \mu - 7 \mu - 8 \mu$
 $7 \mu - 7,5 \mu$

Média 7μ

P. (Obs. 22)

Fix. — Sublim. alcool.

Color. — Hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN.

Corte A

1 — Fibras parasitadas.

$13 \mu - 9,5 \mu - 8 \mu$

2 — Fibras não parasitadas.

$7 \mu - 6 \mu - 6,5 \mu - 6 \mu - 5,5 \mu - 6 \mu - 7 \mu$
 $6,5 \mu - 5 \mu$

Média — $6,2 \mu$

Em todas as fibras parasitadas medidas, já era observada a “*disposição marginal*” dos feixes fibrilares, que descreveremos adiante.

Querendo fazer uma idéia mais exata do grau de distensão que sófre a fibra muscular em virtude de seu parasitismo, empregamos na avaliação da area de uma fibra parasitada e de uma fibra normal (côrtes transversaes) o seguinte processo (*): cortes (de $6,66 \mu$ de espessura), exatamente transversais, de fibras musculares, são deenhados por meio da camara clara, em papel quadriculado; a

(*) Devemos a sua indicação ao Dr J. GOMES DE FARIA a quem nos confessamos muito agradecidos.

superfície da fibra é avaliada segundo o número de quadrados contidos no desenho, tendo sido a área de cada um destes calculada para o sistema ótico empregado.

Este processo foi usado pelo SCHIEFFERDECKER⁴² na pesquisa das alterações de volume da fibra muscular na molestia de THOMSON; aí muito se faz sentir a necessidade de um método rigoroso para a apreciação de diferenças sensíveis.

Medimos em 6 córtes diferentes do coração de A. (obs. 2), da espessura de 6,66 μ , fixados pelo sublimado-alcool e corados pela hematoxilina ferrica, 50 fibras musculares parasitadas seccionadas transversalmente e 50 não parasitadas seccionadas transversalmente (ao nível do núcleo).

A superfície média de uma fibra muscular parasitada mostrou-se igual a 97,98 μ^2 ; algumas dellas tinham uma área igual a 162, 170 e 182 μ^2 .

A superfície média de uma fibra muscular não parasitada, nos mesmos córtes, mostrou-se igual a 36,64 μ^2 .

Fibras parasitadas

Área em μ^2

40—40—43—44—51—54—54—56—57—65
67—67—69—70—75—76—77—79—79—80
86—87—87—90—93—93—95—97—99—102
105—113—114—119—119—119—129—136—137—138
140—141—144—145—147—151—156—162—170—182

média — 97,98 μ^2

Fibras não parasitadas

Área em μ^2

19—24—25—25—27—27—28—30—30—31
31—32—32—32—33—33—34—34—35—35
35—35—35—35—36—36—36—37—37—37
38—38—38—38—40—41—41—41—42—43
43—43—44—45—45—45—45—46—51—60

média — 36,64 μ^2

O parasito ocupa na fibra muscular o protoplasma axial. Quando a secção transversal mostra ao nível do protoplasma axial apenas um ou dois elementos aflajelados, pôde-se verificar que o arranjo da substância contrátil em camadas concentricas sucessivas não sofre alteração, o campo de CONHEIM

tendo assim o aspeto normal.

É o que nos mostra a Fig. 2. Est. 30.

Aí os feixes fibrilares corados em negro inienso aparecem como uma serie de pontos dispostos em camada subjacente ao sarcolema; esse aspeto e o arranjo dos feixes fibrilares é exactamente semelhante ao visto na fibra cardiaca normal; a zona central do sarcoplasma, livre de fibrilas, é ocupado em quazi toda a sua extensão por dois organismos aflajelados.

Córtes com esse aspeto, naturalmente, podem representar o seccionamento transversal de um aglomerado de *T. Cruzi* em fase inicial de multiplicação. Mas podem também sêr a secção transversal dos pontos extremos de um grande aglomerado, onde, como veremos adiante, comumente o numero de parasitos dispostos em um mesmo plano transversal é pequeno (3, 2 ou mesmo um só individuo). Em qualquer dos cazos, o que importa salientar é a perfeita conservação do arranjo normal dos feixes fibrilares no corpo da fibra. A' medida que o numero de parasitos aumenta no aglomerado, lesões do elemento paremquimatozo vão surjindo, directamente causadas pelo parasito. A que vamos relatar é de uma constancia notavel nos aglomerados cujo córte transversal contem 8—16 elementos.

Consiste no "dezaparecimento do campo de CONHEIM" (Fig. 3. Est. 30).

Examinando essa figura, vê-se a porção central da fibra seccionada transversalmente, ocupada por 16 parasitos; o espaço entre estes compreendido mostra, pela tecnica usada, a auzencia absoluta de uma estrutura qualquer. Olhando agora a porção periferica da fibra, vê-se que os feixes fibrilares perderam completamente a disposição em camada que apresentam na fibra normal. Elles não foram, porém, destruidos, fato que é indicado pelo estudo de córtes longitudinais. Apenas acham-se applicados todos de encontro ao sarcolema.

Essa "disposição marginal" dos feixes fibrilares (individualmente conservados) da fibra muscular cardiaca parasitada, é, pois, a

alteração mais considerável que nos revela o estudo dos córtes transversais das fibras parazitadas.

De importância é o estudo, em córtes longitudinais, das porções da fibra que se seguem imediatamente á zona ocupada pelo aglomerado.

A observação da Figura 4 Est. 30 melhor informará do que qualquer descrição.

Vê-se que, cessado o aglomerado, retomado o seu diametro transversal habitual, a fibra muscular recupera a sua morfologia normal. O protoplasma contrátil volta á estrutura que reveste na fibra sã; se o córte permite a boa observação da mesma fibra em zona acima e também abaixo do aglomerado, como é o caso na Fig. 4 Est. 30, vê-se que ha aí correspondência exata dos segmentos sucessivos (segmento Z, segmento J, segmento anizotropico Q, segmento J, segmento Z) de cada miofibrila, no conjunto de feixes fibrilares.

Então, pelo exame do seu protoplasma diferenciado, não se pôde dizer se a fibra muscular é um elemento não parazitado, ou se, pouco adiante, contem um grande aglomerado.

Não vimos assim, nem destruição local da parte fibrilar da fibra, nem atrofia e resorpção de fibrilas ao nivel dos aglomerados. O que vimos pôde ser resumido do modo seguinte:

“O estudo dos córtes transversais mostrou que os feixes fibrilares não são alterados em seu numero ao nivel do aglomerado. Não ha destruição, assim, de miofibrilas ao nivel do ponto parazitado. Um córte longitudinal que passe pelo ponto parazitado não pôde apanhar um feixe fibrilar devido á exiguidade de dimensões e sobretudo á notavel dispersão destas formações aí. Não se pôde, portanto, fazer uma observação direta de sua estrutura nesse ponto. Mas se o córte permite a boa observação da mesma fibra muscular em zona logo imediatamente acima e também abaixo do aglomerado, vê-se que o arranjo e a estrutura das miofibrilas, ali e acolá, são exatamente os de uma fibra normal (Fig. 4 Est. 30).

Ao nivel do aglomerado, entre os parázitos, pelos metodos comuns, não é revelada a existencia de estrutura alguma; á periferia distingue-se o sarcolema reforçado pelos feixes fibrilares que contra elle foram mecanicamente aplicados pelo aglomerado, como nos informou o estudo dos córtes transversais (Figs. 1 e 3 Est. 30).

Certos pontos do miocardio dos casos agudos, orientados de modo a que os feixes musculares que predominam na região possam ter unicamente suas fibras seccionadas em sentido longitudinal, mostram um aspecto característico (fraco aumento). São compostos de grande numero de segmentos de pequena extensão, de fibras cortadas longitudinalmente. Estas não mostram as conexões (*Anhang von Nechbarsegmenten*, M. HEIDENHAIN) tão evidentes nos córtes de coração normal e que dão idéia nitida da disposição plexiforme das fibras musculares cardiacas.

Assim, as fibras todas foram seccionadas em sentido longitudinal. Seguindo-se, porém, cada fibra de modo isolado, vê-se que ella foi apanhada pelo córte em um percurso muito curto; o seu proseguimento, bem como as anastomozes que a ligam ás fibras vizinhas, achavam-se em um plano diferente. Isso é atribuível á intensidade dos fenomenos inflammatorios que se processam no miocardio; as fibras musculares separadas umas das outras, devem apresentar, então, em seu percurso, mudanças de direção muito acentuadas e d'aí maior dificuldade de um córte apanhar uma fibra muscular em longo percurso segundo uma mesma direção. A observação das peças intercalares (*Schaltstücke*) e a limitação dos segmentos achar-se assim bastante dificultados.

Algumas vezes vimos, em duas fibras musculares vizinhas e ligadas por uma expansão anastomotica, dois aglomerados aparentemente se continuando nessas duas células, através da anastomozese.

Alguns aglomerados, compostos de numerosos elementos, vistos em córtes longitudinais de fibras, ocupavam a seguinte extensão:

A. (Obs. 2)

Corte I:

Fix. — Subl. — alc.

Color. — H. ferrica seg. M. HEIDENHAIN.

Fibras parasitadas: 30 μ — 36,5 μ — 54 μ
34 μ — 36 μ .

Corte II:

Fix. e color. — as mesmas do precedente.

23,5 μ — 22,5 μ — 59 μ — 26,5 μ .

P. (Obs. 22).

Corte I:

Fix. — Subl. alc.

Color. H. ferrica.

Fibras parasitadas: 59 μ — 59 μ — 61 μ .

Talvez os limites aparentes do quisto, nestes córtes, sejam de fato, mudanças de direção da fibra, e não expressem a extensão real desta, que é ocupada pelos parasitos.

Em um cóрте do coração de P. (Obs. 22) que examinámos, em ponto onde a infiltração celular era pouco pronunciada, pudemos acompanhar aglomerados de *T. Cruzi* que ocupavam uma mesma fibra muscular na extensão de 78 μ e 84 μ .

A maior largura das fibras parasitadas seccionadas longitudinalmente, é, em média, de 11 μ . Ha comtudo, tendencia do aglomerado a tornar-se fuziforme; nas extremidades os parasitos são em menor numero, e aí um cóрте transversal só poderá encontrar em um mesmo plano, tres, dois ou mesmo um só parasito.

Alguns aglomerados, em estadio inicial de formação, pódem mostrar os parasitos localizados ao protoplasma axial, aí formando cadeia simples.

Vimos em um cóрте longitudinal, dois aglomerados, em uma mesma fibra muscular, separados por um curto segmento completamente livre de parasitos; a esse nivel, a fibra muscular ficava como que cintada, sua largura sendo a de um elemento normal; entre os dois aglomerados, conservavam-se integros, alguns inofragmas.

E' possivel que esses aglomerados consideraveis de 78 μ e 84 μ , se tenham constituído pela confluencia de aglomerados outros, a principio individualizados.

Em córtes longitudinaes, ás vêzes, vê-se os parasitos seguirem até a rejão juxta-nuclear, desviando o nucleo de seu sitio normal. Os aglomerados, no interior da fibra muscular, não são limitados por uma membrana ou qualquer outra formação analoga.

A impossibilidade de difusão ao longo do protoplasma axial, dos parasitos, mesmo nos aglomerados compostos de elementos flajelados e provavelmente moveis, é garantida pela existencia das membranas fundamentais e dos mezofragmas.

Nas fibras musculares do coração dos cazos agudos examinados por nós (crianças de 3 a 20 mezes de idade), não verificamos a existencia das granulações pigmentares.

Estas, como é sabido, mostram-se coradas pela hematoxilina ferrica em azul-escuro, e só começam a aparecer no homem, aos dez anos de idade (RENAUT & MOLLARD³⁷).

B) INTERPRETAÇÕES PROVAVEIS

1. Modo de constituição das alterações vistas na fibra muscular cardiaca.

Sabe-se em virtude das pesquisas de KRAUSE (1869), FLÖGEL (1872), CAJAL (1888), MAC CALLUM (1887), e principalmente de M. HEIDENHAIN (a partir de 1889), que a fibra muscular é atravessada transversalmente por membranas (duas segundo M. HEIDENHAIN, o *telefragma* e o *mezofragma*).

Destas, as mais importantes são as membranas fundamentais (*Grundmembranen*) de KRAUSE (*telefragma* seg. M. HEIDENHAIN²², 1911). São uma pelicula da espessura aproximada de 0,2 μ ; dividem a fibra muscular em uma serie de compartimentos semelhantes.

Fixam-se as membranas fundamentais de um lado e de outro, no sarcolema (M. HEIDENHAIN, MARCEAU, RENAUT, E. HOLMGREN, K. W. ZIMMERMANN) com o qual mantem uma continuidade organica.

Ao nivel das fibrilas musculares, as membranas fundamentais confundem-se com a estria Z.

Segundo M. HEIDENHAIN²², as membranas fundamentais nada têm a vêr diretamente com a contração muscular; são dependencia do protoplasma e dizem respeito á estabilidade do tecido. Ellas é que conferem aos feixes fibrilares um sitio constante no corpo da fibra (o que produz, nos córtes transversais, o aspecto em "*campo de CONHEIM*").

Outros autôres, como HOLMGREN e THULIN, ao contrario, consideram-nas como uma via segundo a qual se efetua a saída e a entrada de diferentes substancias na fibra muscular. E. HOLMGREN chama-a "*Plasmophoren*".

PRENANT (1911) tem uma opinião mais ecletica, admitindo que o papel mecanico das membranas Z não é, sem duvida, o principal. Ellas constituem antes, planos diretôres das trocas nutritivas da celula muscular em atividade, do que planos de apoio mecanicos.

E' sabido que o *T. Cruzi* tendo penetrado no interior da fibra muscular cardiaca, aí se multiplica ativamente por divizão binaria com a morfofojia de corpusculo leishmaniforme, formando aglomerados de dimensões consideraveis (G. VIANNA⁴⁷).

Conhecidos os detalhes de estrutura referidos, parece-nos indispensavel supôr que o aumento numerico de parasitos no interior da fibra muscular, forçozamente determine o rompimento das membranas transversais (*telofragmu* e *mezofragma*, M. HEIDENHAIN).

Convem lembrar que os compartimentos limitados pelos telofragmas ("*inokommas*" na terminolojia de M. HEIDENHAIN) tem no homem, a extensão de 2μ e que existem, como vimos, aglomerados que ocupam a fibra muscular em uma extensão de 78μ e 84μ .

O que enunciamos acima tem grandes probabilidades de expressar uma realidade, porque muitos dos aspetos que descrevemos, encontram por esse meio uma interpretação facil.

Reprezentam uma consequencia direta da destruição das estrias Z e M.

Assim a "*destruição do campo de CONHEIM*" (côrtes transversais, Fig. 1 e Fig. 3 Est. 30), com "*conservação individual dos feixes fibrilares*", só pôde sêr dessa maneira compreendida.

A "*dispozição marginal*" dos feixes fibrilares (Fig. 1 e Fig. 3 Est. 30) tão caracteristica nos côrtes transversais, é a consequencia da pressão mecanica do aglomerado sobre estruturas não consolidadas e incapazes de oferecerem a rezistencia normal.

E isso é tanto mais verdadeiro, quanto se sabe que nos aglomerados de poucos corpusculos leishmaniformes, onde por con-

sequencia, os inofragmas foram destruidos em extensão pequena do corpo da fibra muscular, os feixes fibrilares apresentam ainda um certo gráu de consolidação. Tal é devida á existencia, logo abaixo ou logo acima, de inofragmas intactos. Isto foi suficiente para garantir o seu arranjo normal em campo de CONHEIM (Fig. 2 Est. 30).

O mesmo se observa em pontos extremos de um grande aglomerado; os côrtes transversais que por aí passam, mostram um aspecto normal do campo de CONHEIM; este é assegurado pela existencia de membranelas intactas em rejão muito proxima e onde faltam parasitos.

A falta de consolidação dos feixes fibrilares (destruição da membrana Z de KRAUSE) e a pressão exercida pelo aglomerado, parecem sêr os dois fatôres das alterações vistas na fibra muscular que acabamos de referir.

Os fatos que observámos, trazem assim, até certo ponto, uma confirmação á hipoteze de M. HEIDENHAIN a respeito da função das membranas fundamentais, ou á dos que reconhecem, pelo menos em parte, um papel mecanico a estas estruturas (PRENANT³⁵).

Em rezumo, as lezões da fibra muscular cardiaca determinadas pelo *T. Cruzi*, são de ordem mecanica.

Não foi encontrado um aspecto qualquer que indicasse uma ação de ordem toxica do parasito nesta fase de sua existencia, sobre o elemento histolojico que parasita.

Consistem as lezões mecanicas em destruição das membranas Z de KRAUSE.

Cauza imediata disso, é a multipiicação dos corpusculos leishmaniformes.

A lezão é morfolojicamente traduzida por uma destruição do campo de CONHEIM, e uma dispozição marginal dos feixes fibrilares. Estes, individualmente, conservam inalterada a sua estrutura. Não sofrem destruição: em côrtes transversais pôde-se vêr que se acham apenas recalçados de encontro ao sarcolema; essa dispozição dos feixes fibrilares é, pois, atribuivel á destruição das membranas Z de KRAUSE.

Acreditamos que a discordancia entre as lezões que descrevemos e as assinaladas por

outros pesquisadores na fibra muscular cardiaca como causadas diretamente pelo *T. Cruzi*, seja devida á tecnica empregada.

G. VIANNA⁴⁷ assinala a destruição local da parte fibrilar da fibra pelos parasitos que entraram em multiplicação.

R. LIMA³⁹ diz: "Pelo fato do aglomerado, muitas vezes, principalmente no coração, ocupar toda a largura da fibra muscular sem que esta aumente de calibre de um modo consideravel e a estrutura restante pareça alterada, devemos supôr uma atrofia e uma resorpção da fibrilas naquelles lugares (*)".

Uzaram aquelles pesquisadores dos seguintes metodos de coloração—hematoxilina V. GIESON—CURTISS e GIEMSA a humido—G. VIANNA; GIEMSA a humido—R. LIMA. Tais metodos não permitem uma apreciação bõa de alguns detalhes da morfologia da fibra muscular, entre outros, a estrutura das miofibrilas.

Como estadio mais adiantado da lezão, é observada a ruptura da fibra. É motivo disso grande pressão exercida sobre o sarcolema pelo aglomerado dos parasitos que se multiplicaram com a morfologia de corpusculos leishmaniformes. Esse fenomeno foi verificado diretamente em muitos cazos. Atinjido então o limite maximo de extensibilidade do sarcolema, este rompe-se.

Não foi visto, mas é provavel que a destruição do sarcolema tambem se possa efetuar pelo parasito, de um modo ativo.

Isso se fará, desde que o *T. Cruzi* revista a morforlojia de flajelado e se torne um organismo movel.

(*) Em trabalho posterior de MAYER & ROCHA LIMA⁴⁷, não encontramos referencia a estas constatações primitivas de ROCHA LIMA. Ao contrario disso, os autôres dizem: "Die Querstreifung der Muskelfasern bleibt selbst in den Fibrillen, die manchmal durch den Parasitenherd laufen, intakt"

2. Rutura da fibra muscular cardiaca.

Relação das lezões com o ciclo evolutivo do *T. Cruzi*.

Intensidade do parazitismo das fibras musculares cardiacas.

A apreciação das dimensões das fibras musculares parasitadas, póde fornecer algumas indicações.

Examinando grandes aglomerados que ocupam uma mesma fibra muscular na extensão de 78 μ e 84 μ , vê-se que a sua maior largura (córtes lonjitudinais) é de 11 μ , isso, com pequenas variações, em toda a extensão do aglomerado (exceto nos pontos extremos, onde as dimensões diminuem).

Em córtes exatamente transversais, nunca encontramos fibras parasitadas com diâmetros muito mais consideraveis: os mais elevados eram de 12 μ , 13 μ , e 13,5 μ .

Expressarão elles, indiretamente, o limite maximo de distensão que póde sofrêr o sarcolema?

Constata-se a auzencia de fibras parasitadas com diâmetros transversais mais consideraveis; póde-se pois, desconfiar de que uma maior pressão causada pelo aglomerado, determinará a sua ruptura.

A cauza da ruptura da fibra muscular parece, pois, sêr uma pressão, causada pelos parasitos em multiplicação, incompativel com o gráu maximo de extensibilidade do sarcolema.

É ponto discutivel se a morfologia do parasito tem relação imediata com a ruptura da fibra muscular parasitada.

Talvez a simples multiplicação dos elementos aflajelados traga a pressão capaz de determinar a ruptura do sarcolema.

Falam a favôr disso os encontros frequentes, no miocardio dos cazos agudos, em fôcos inflamatorios, de grandes poliblastos com elementos aflajelados fagocitados. Tambem nas miocardites experimentais em cães, foi possivel vêr fibras musculares rompidas, mas conservando ainda alguns parasitos aflajelados: espalhados pelos intersticios conjuntivos vizinhos, via-se elementos

aflajelados não fagocitados. Isso parece sêr a observação direta do fenomeno a que nos referimos.

Comtuo é muito provavel que, revestindo a morfologia de flajelado, o parasito seja capaz de sair ativamente da celula cardiaca, e acarrete nesse momento, então, a ruptura da fibra muscular.

Os nucleos das fibras musculares, mesmo em pontos vizinhos a grandes aglomerados, apresentam-se com a estrutura normal (Fig. 4 Est. 30). Não foi verificada proliferação dos nucleos musculares.

Devemos, finalmente, agora informar do gráu de intensidade com que o elemento paramquímatozo do miocardio, nos cazos agudos, mostra-se parasitado.

Isso varia naturalmente conforme o ponto examinado.

Nos pontos mais parasitados não era difficil, em córtes lonjitudinais (da espessura de $6,66 \mu$) do coração de P. (Obs. 22) conseguir colocar em um mesmo campo do microscopio (Oc. 2, Zeiss, Obj. imm. 1/12) — cinco, seis, sete e oito alglomerados de *T. Cruzi*, nitidamente individualizados, ocupando fibras musculares diferentes.

Mais comumente, porém, encontrava-se ali, uma ou duas fibras parasitadas por campo do microscopio; não são frequentes os campos em que não se verifica fibras musculares parasitadas.

O mesmo gráu acentuado de parasitismo era encontrado no miocardio de A. (Obs. 2) e de D. (Obs. 8).

Era igualmente intenso o parasitismo da fibra muscular cardiaca, nos animais experimentalmente infectados pelo *T. Cruzi*.

Em certos cazos era possivel collocar até 12 aglomerados diferentes (córtes lonjitudinais) em um mesmo campo microscopico (Oc. 2, Zeiss Obj. imm. 1/12), como se poderá ver pelo seguinte protocolo parcial.

CÃOZINHO EXP. 44, N. 3

Dia 7-10-916.

Examinei córtes corados pela H.-v. GIESON do coração d'este cãozinho, colhidos ao nivel dos seguintes pontos:

1. — *Sulco interventricular ant. (parte media)* — bloco compreendendo a porção superficial do fragmento tirado a esse nivel.

Infiltração celular do tecido intersticial muito pronunciada. Parasitismo notavel da fibra muscular. (2, 3 e 4 aglomerados diversos era possivel em certos pontos colocar em um mesmo campo microscopico, córtes lonjitudinais Oc. 2—Obj. imm. 1/12). Dejeneração ceroide da fibra muscular, sobrevindo em fibras izoladas e limitada a pequenos segmentos dellas. A pesquisa da gordura (sol. de SCHARLACH R—acetona, alcool a 70 0/0, agua, hematoxilina, glicerina) foi negativa, efetuada em um fragmento do coração conservado em formol a 10 0/0, colhido n'esta data, em rejião vizinha á da que provem o pedaço incluído em parafina.

2. — *Espessura do ventriculo esquerdo.* — Infiltração celular do tecido intersticial m. acentuada. Parasitismo muito intenso da fibra muscular (4, 5, 8 e 9 aglomerados diferentes era possivel, em certos pontos collocar em um mesmo campo microscopico, córtes lonjitudinais. Oc. 2—Obj. imm. 1/12). Dejeneração ceroide da fibra muscular, sobrevindo em fibras izoladas e compreendendo apenas curto segmento das mesmas. Nucleos em picnoze. A pesquisa de gordura feita nessa data em um fragmento tirado de rejião vizinha, foi negativa.

3. — *Apice.* — Parasitismo da fibra muscular pouco acentuado. Infiltração celular do tecido intersticial limitada a certos campos, não consideravel. Era prezente a dejeneração ceroide da fibra, sempre limitada a pequenas zonas de fibras izoladas.

Pcsquizamos a gordura ainda em fragmentos das seguintes rejiões—espessura do ventriculo direito, musculos papilares. A pesquisa foi negativa; em alguns espaços conjuntivos, em torno de grandes vazos, eram vistas celulas contendo goticulas de gordura.

CÃOZINHO EXP. 45, N. 1

Dia 7-10-916. — Córtes corados pela hematoxilina—v. GIESON.

1. — *Parede do ventriculo direito.* — Parasitismo extraordinariamente acentuado da

fibra muscular. (5, 7, 9 e 12 aglomerados diferentes era possível em certos pontos, colocar em um mesmo campo, córtex longitudinais, Oc. 2—Obj. imm. 1/12). Dejeneração ceróide da fibra muscular cardíaca sobrevindo em fibras isoladas, e ocupando segmento curto das mesmas. Infiltração celular do tecido intersticial acentuada.

2.—*Espessura do ventrículo esquerdo.*—Parazitismo intenso da fibra muscular (2, 3 e 4 aglomerados diferentes era possível, em certos pontos, colocar em um mesmo campo, córtex longitudinais, Oc. 2—Obj. mm. 1/12). Infiltração celular mais acentuada que no córtex precedente. Dejeneração ceróide.

3.—*Sulco interventricular anterior (parte media.*—Parazitismo acentuado da fibra muscular (2, 4 e 6 aglomerados era possível colocar em um mesmo campo, córtex longitudinais, Oc. 2—Obj. imm. 1/12). Infiltração celular notável, porém menos acentuada que no córtex precedente. Dejeneração ceróide.

4.—*Apice.*—Parazitismo accentuado da fibra muscular (2, 4 e 6 aglomerados diferentes era possível colocar em um campo microscópico, Oc. 2—Obj. imm. 1/12 (córtex longitudinais). Em um córtex transversal era possível collocar em um mesmo campo microscópico (Oc. 2, Obj. 1/12) 19 a 20 aglomerados diferentes de *T. Cruzi*. Infiltração celular pouco pronunciada. Dejeneração ceróide.

Outras lesões da fibra muscular cardíaca presentes.

A. Dejeneração ceróide.

1º DESCRIÇÃO

A dejeneração ceróide, hialina ou homogênea "*wachsartige Degeneration*", "*Hyalinisation*", "*Homogenisation, scholliger Zerfall*") da fibra muscular cardíaca foi encontrada no miocárdio dos casos agudos autopsiados.

Em sua pesquisa mostrou vantajens a fixação das peças pelo sublimado álcool e coloração pelo método da hematoxina ferrica de M. HEIDENHAIN ou uma de suas modificações.

Constata-se todas as características que lhe são próprias—constituição brusca da al-

teração, não se observando estádios intermediários entre a fibra normal e a fibra com homojenização—perda da estrutura comum da fibra muscular, a qual mostra, então, em seu plasma, substâncias inteiramente homogêneas, fortemente refringentes, apresentando grande afinidade para os corantes ácidos; nas preparações pelo método de M. HEIDENHAIN, essas substâncias aparecem como blocos de configuração variada, corados em negro intenso, e de granulações de diversas dimensões, ora muito finas, ora mais volumosas, igualmente coradas em preto—ausência de nitidez dos contornos da fibra muscular, os quais apagam-se em muitos pontos; em certos outros, os blocos de substância homogênea excedem, de um lado e de outro, a largura normal da fibra muscular.

É mais correto considerar a homojenização da fibra muscular cardíaca, não como pertencendo ao grupo das dejenerações, mas sim ao das necroses, e neste, ao das necroses do tipo de coagulação,

Fundamenta-se isto, em muitos caracteres tirados do exame microscópico, entre outros: a rápida transformação da fibra muscular em uma massa sem estrutura, não havendo estádio intermediário entre esta e a fibra muscular normal—forte afinidade das massas para com os corantes ácidos—destruição total da porção do tecido afetada (ANITSCHKOW², ASCHOFF⁵).

Como dissemos, são observados os caracteres peculiares a esta lesão. É particularidade conhecida a limitação da necrose hialina a determinado segmento da fibra muscular; muitas vezes, a uma zona da fibra muscular onde o processo é muito intenso, pôde fazer imediatamente seguimento uma outra onde a estrutura do elemento parequimatozo mantém-se íntegra (Fig. 5 e Fig. 6 Est. 30). No limite das duas regiões, é vista, às vezes, uma massa volumosa, de configuração especial (*narbenähnliches Band* de ZENKER).

A dejeneração ceróide, em algumas fibras musculares, traduz-se pela existência, em seu plasma unicamente, de pequenas massas coradas em negro carregado, e finas granulações um pouco mais intensamente coradas (Fig. 5 Est. 30).

N'outras fibras musculares, as massas coradas em negro oferecem dimensões

muito maiores: tais, às vezes, que um desses blocos excede, em uma e outra borda, a largura normal da fibra muscular. Ao lado desses volumozos blocos, a mesma fibra muscular pôde conter outros menores e granulações de todas as dimensões (Fig. 7 Est. 31).

Essas granulações se constituem, nas fibras que sofreram a dejeneração ceróide, pela desintegração das grandes massas e blocos de substancias que de começo se formaram na célula.

Em algumas fibras musculares, as massas homojeneas afetam uma disposição em fôrma de escada; aparecem, então, na fibra muscular como faixas transversais irregulares em zig-zag (Fig. 6 Est. 30).

Alterações nucleares intensas, indo até a destruição dessas estruturas, são verificadas nas fibras musculares que sofreram a dejeneração ceróide.

Fibras musculares, com o aspeto variado que descrevemos, são encontradas, com grande frequencia (isso no coração de A. (Obs. 2), P. (Obs. 22) e D. (Obs. 8), izoladas no seio de feixes de fibras musculares com a estrutura normal, outras do mesmo feixe mostrando simplesmente aglomerados de parasitos, sem indicio de um processo regressivo qualquer.

Outras vezes, porém, muitas fibras musculares se apresentam interessadas a um mesmo nivel (Fig. 7 Est. 31).

Desse modo se constituem verdadeiros fôcos de destruição do paremquima cardíaco. Isso se observa sobretudo, no miocardio de P. (Obs. 22) e de D. (Obs. 8) onde a dejeneração da fibra muscular cardíaca é muito pronunciada; existe tambem, no de A. (Obs. 2).

Nesses fôcos (Fig. 7 Est. 31) vê-se grande numero de massas coradas em negro intenso, de fôrma e dimensões muito variadas (volumozas massas, blocos pequenos semelhando grossos bastonetes uns maiores, outros curtos, granulações grossas e finas).

Estes elementos perderam, muitas vezes, toda a relação reciproca (Fig. 7 Est. 31), sendo impossivel precizar exatamente o elemento de que provem e saber quantas

fibras musculares foram atinjidadas nesse ponto pela dejeneração.

Todos os aspetos tão variados da dejeneração ceróide, são encontrados n'um só desses fôcos, em diferentes fibras musculares (Fig. 7 Est. 31).

Segundo ANITSCHKOW², cuja opinião é reproduzida por THOREL⁴⁶, duas alterações da célula muscular existem, assinaladas por diferentes pesquisadores, de uma distinção morfolojica muito difficil, senão impossivel.

São a dejeneração ceróide (*wachstartige Degeneration*) e a dejeneração hialina (*hyaline Entartung*).

Tal a difficuldade, que impossivel se torna saber a qual dellas, em alguns trabalhos, é feita referencia.

Seria, no emtanto, acentuada a separação desses dois processos no ponto de vista de sua classificação, o primeiro pertencendo ao grupo das necrozes, e o segundo filiando-se ao grupo das dejenerações.

A unica distinção viria da histojeneze da lezão.

Segundo RIBBERT (citado de ANITSCHKOW²) na dejeneração ceróide, a substancia da fibra muscular se transforma primitivamente em uma massa homojenea a qual, mais tarde, se decompõe em granulações e fragmentos, e se desfaz.

Na dejeneração hialina, ao contrario, no dizer de SCAGLIOSI (cit. de ANITSCHKOW²), são observados fenomenos justamente contrarios: a fibra muscular se decompõe primitivamente em granulações izoladas: estas se fuzionam secundariamente, e forma-se então, uma massa homojenea, brilhante, hialina.

Parece, porém, que não ha uma diferença tão nitida entre essas lezões.

Assim, em alguns trabalhos mais recentes, como o de TANAKA⁴⁵, as lezões encontradas são consideradas como pertencendo a um grupo de dejeneração ceróide ou hialina, e designadas pelo termo de "*scholliger Zerfall*"; os processos encontrados no miocardio de doentes de difteria pelo BURGER¹² não são designados por um termo que os caracterize de modo particular, mas considerados como proximos, e talvez incluzos na categoria das dejenerações ceróides.

2 Cauza e importancia da lezão.

A dejeneração ceróide da fibra muscular não é uma lezão determinada pelo *T. Cruzi* de um modo direto.

Como em outras infecções (difteria, febre tifoide, infecção pelo streptococo, influenza, intoxicação experimental pela adrenalina - ASCHOFF⁵), representa ella a consequencia de perturbações da circulação.

Pudemos vê-la, não só no coração de tres, dos quatro cazos agudos autopsiados, como em animais de laboratorio (cães novos) inoculados com o *T. Cruzi*, onde aspetos vistos no miocardio, tanto no tecido mus-

cular, como no intersticial e nos vasos, bastante se aproximam dos existentes nos cazos humanos de evolução aguda.

Conseguimos bom resultado na pesquisa da dejeneração ceróide no miocárdio dos cães, corando os córtes feitos no microtomo de congelação, pelo método da hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN (24 horas no mordente, 2 horas no corante). A fixação pelo formol não é desfavorável a esse tratamento e permite preparações apenas pouco inferiores ás obtidas com material fixado em sub. álcool, e incluído em parafina (v. ANITSCHKOW² p. 199).

Córtes de rejiões diferentes do coração (paredes do ventrículo esquerdo, do ventrículo direito, músculos papilares, apex) de P. (Obs. 22) e D. (Obs. 8) mostravam com frequência, fócós extensos de destruição do parênquima, a cujo nível muitas fibras musculares sofriam conjuntamente a dejeneração; aí existia igualmente, intensa infiltração do tecido intersticial por pequenas células redondas semelhante linfócitos, por grandes mononucleares, fibroblastos e leucócitos (v. Fig. 7 Est. 31).

No miocárdio de A. (Obs. 2), a dejeneração ceróide, com muita frequência, sobrevinha em determinada rejião de uma fibra muscular no seio de um feixe muscular intacto em seus outros elementos; também eram vistos fócós extensos de dejeneração ceróide, porém com menos frequência que nos dois cazos acima citados.

No miocárdio de Ph. (Obs. 23) não foi encontrada a dejeneração ceróide.

A miocardite achava-se aí, em fase inicial de constituição. Eram vistas algumas fibras musculares parasitadas. Em certos pontos, via-se no tecido intersticial acúmulo de elementos celulares (pequenas células redondas semelhante linfócitos, grandes mononucleares, fibroblastos e leucócitos) sem a presença do parasito.

Ao nível desses pequenos acúmulos celulares, outras vezes, distinguia-se fibras musculares parasitadas. Ás vezes já se efetuára a ruptura da fibra muscular e via-se, então, corpusculos leishmaniformes no plasma de grandes mononucleares que os fagocitaram.

Os córtes porém, mostravam quasi sempre extensas rejiões onde o miocárdio tinha a estrutura normal.

A dejeneração ceróide é, pois, lezão constante da fibra muscular, na miocardite de CHAGAS.

A sua frequência e intensidade fazem della aí, uma das principais lezões parenquimatosas assinaladas, e, sem dúvida, a mais digna de nota após aquella que se relaciona com o desenvolvimento do *T. Cruzi* no interior da célula cardíaca, e que, como foi visto, finaliza pela sua destruição.

E' lezão muito frequente, ainda, no miocárdio de cães novos que sucumbiram á infecção pelo *T. Cruzi* (23^o, 28^o dias de inoculação). Vimos em alguns cães (cão Exp. 44, Nº 3) a destruição da fibra muscular por esse processo oferecer intensidade comparável á vista do miocárdio de P. (Obs. 22), A. (Obs. 2) e D. (Obs. 8).

Outros processos regressivos da fibra muscular cardíaca, tais como a dejeneração granuloza, a dejeneração gorduroza não pudemos conseguir experimentalmente nos animais infetados pelo *T. Cruzi*.

Com frequência se póde encontrar nos córtes de coração dos cazos agudos (método da hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN), fibras musculares apresentando a seguinte alteração.

Ao passo que algumas miofibrilas mostram a sua estrutura normal, ao mesmo nível, em outras, a estrutura acha-se alterada. A coloração preta conferida pela hematoxilina ferrica, na miofibrila normal, exclusivamente á rejião que corresponde ao segmento Q, nellas se estende ao longo da miofibrila, até o segmento Q mais próximo.

Formam-se assim, na miofibrila, zonas coradas em preto como o segmento Q da miofibrila normal, as quais tem extensão variável, correspondendo comumente, a dois ou tres *komatas*, ás vezes, porém, ocupando dez ou mais; neste caso, a porção da miofibrila, atinjida apresenta-se como um longo bastonete corado uniformemente em preto, ou mostrando ainda pontos onde a coloração é mais intensa e que correspondem aos primitivos segmentos Q (Fig. 8 Est. 31).

Como esta alteração é observada em muitas miofibrilas de uma fibra muscular em um mesmo ponto, e ocupa em cada uma daquellas, uma altura diferente, e ainda mais, como entre ellas são intercaladas outras miofibrilas de estrutura perfeitamente normal, segue-se que a estriação transversal da fibra muscular, nesse ponto, é inteiramente alterada.

O aspeto é bastante característico, e a Fig. 8 Est. 31 que foi desenhada de uma preparação particularmente bôa, dá bastante idéia disso.

Ou, ou, os nucleos da fibra muscular mais proximos da alteração, mostram a estrutura normal.

Esta alteração, de observação delicada, só deve sêr apreciada, em preparações ótimas pela hematoxilina ferrica, onde não haja artificios de tecnica, que são, aliás, de aspeto grosseiro e inconfundível com a alteração descrita.

Pôde-se observar, em preparações de tecido muscular (coração normal de homem, de cão, de coelho, de cobaio) pela hematoxilina ferrica, mas nas quais a fixação defeituosa, ou uma outra causa, não permitiram a execução de um bom preparado, aspetos, que lembram, grosseiramente, o que descrevemos. Estes, porém, eram presentes em preparações ótimas do coração das crianças, onde as finas estruturas do tecido podiam sêr apreciadas com seus caracteres proprios; mostravam-se como uma alteração real da estrutura, constituída em vida do doente.

Seria exato considerarmos esta alteração como um estadio inicial de constituição da degeneração ceróide?

Não possuímos provas suficientes desse fato, e por isso nada podemos decidir a respeito. Apenas registamos a frequencia grande com que podia sêr vista em córtes do miocárdio onde a degeneração ceróide era muito intensa.

Na literatura, as informações mais detalhadas que encontramos a respeito dos estadios intermediarios entre fibras musculares e fibras homogenizadas, foram de ANITSCHKOW², as quais aqui reproduzimos integralmente.

ANITSCHKOW² assinala a existencia ao longo da fibra muscular, junto das partes homogenizadas, de pontos "die blasser sind als sonst und undeutliche gleichsam zerflossene kontraktile Elemente enthalten: man kann solche Partien infolgedessen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als frühe Homogenisationstadien der Muskelfasern betrachten". Não dá desenho desse aspeto, nem maiores pormenores a respeito da suposição que formula.

Em raras fibras musculares izoladas (córtes do miocárdio dos cazos agudos), vimos estruturas que lembram o "aspect grillagé" de MOLLARD & REGAUD²⁸.

B. Degeneração granuloza.

Outro processo regressivo encontrado no paremquima do coração, nas infecções agudas pelo *T. Cruzi*, foi a degeneração granuloza (*körnige Entartung, körniger Zerfall*).

A fibra muscular cardiaca, em vez das miofibrilas com os segmentos regularmente arranjados, apresenta no seu protoplasma, granulações de diferentes tamanhos coradas em pardo escuro pela hematoxilina ferrica, em geral menos intensamente que os segmentos Q dos mesmos preparados. A tonalidade da coloração é muito desigual e até certo ponto depende das dimensões da granulação; as maiores coram-se menos intensamente; algumas das menores mostram uma coloração mais escura, que pouco difere da coloração dos segmentos Q. Em alguns pontos as granulações tomam uma disposição em série linear que lembra a disposição regular dos segmentos Q na miofibrila normal.

Tais granulações, em certas fibras, existem em quantidade muito consideravel; a estrutura comum destas acha-se então, inteiramente perdida. Em outras fibras, pôde-se, além dos granulos, distinguir ainda elementos contrateis conservados.

A degeneração granuloza era bastante desenvolvida no miocárdio de Deolindo (v. Fig. 9 Est. 31).

Pesquisal-a pela tecnica já indicada: córtes de material fixado em formol a 10 o/o, feitos no microtomo de congelação, são tratados pelo metodo da hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN, demorando 24 horas no mordente, e algumas horas no corante; diferenciar, desidratar e montar em balsamo.

Fragments tirados de diferentes pontos desse coração (musculo papilar do ventriculo direito, parede do ventriculo direito, parede do ventriculo esquerdo) mostraram a presença dessa degeneração em quazi todas as fibras musculares.

Esta degeneração, no coração de outros cazos agudos, P. (Obs. 22) e A. (Obs. 2), e no material de miocardite experimental, foi vista apenas em raras fibras musculares izoladas, podendo mesmo, ás vezes, sêr completamente ausente.

C. Degeneração gorduroza (degenerative Fettinfiltration)

A degeneração gorduroza foi pesquisada, em vão, no miocárdio de P. (Obs. 22) e no

de varios cãis, onde a intensidade dos processos era muito acentuada.

No miocardio de D. (Obs. 8) porém, foi encontrada. Em quazi todos os córtes (fragmentos tirados ao nivel da parede do ventriculo direito, junto ao sulco auriculo-ventricular, ao nivel da parede do ventriculo esquerdo, da parede do ventriculo direito (outro ponto), musculo papilar do ventriculo direito) podia-se vêr algumas fibras musculares, que em certa extensão mostravam goticulas de diferentes dimensões, situadas no sarcoplasma, coradas em amarelo-alaranjado pelo Schalarch R (sol. alcalina), e em tonalidade mais vizinha do vermelho pelo Schalarch R (sol. feita com acetona).

A solução alcalina oferece a vantajem de não dár o precipitado tão frequente nas preparações tratadas pelo Schalarch R (sol. feita com acetona).

A dejeneração gorduroza, nas ffbra musculares do coração de D. (Obs. 8), apresentou-se sempre sob a fórmula de pequenas e finas granulações, situadas no sarcoplasma, e ocupando, ás vezes, duas ou mais fibras musculares vizinhas, em extensão muito consideravel.

Não vimos fibras musculares com granulos volumozos, ou grandes massas de gordura rezultando do fuzionamento desses granulos.

Vimos, igualmente, granulações gordurozas no plasma de algumas celulas existentes no tecido intersticial.

Assim, o coração de D. (Obs. 8) mostrava alterações parenquimatozas que existiam muito discretamente (dejeneração granuloza) ou faltavam inteiramente (dejeneração gorduroza) nas outras observações.

Como dissemos atraz, as outras alterações parenquimatozas, parazitismo da fibra muscular e dejeneração ceroide—eram aí tambem presentes e intensas.

Importancia para a clinica, das lezões anatomo-patolojicas verificadas.

Rezulta de nossa descrições que as lezões parenquimatozas do musculo cardiaco em algumas autopsias da fórmula aguda da molestia de CHAGAS, atinjam um gráu notavel de intensidade.

As constatações anatomicas são capazes de justificar alterações pronunciadas do funcionamento do coração; a morte do doente, em alguns cazos póde sêr uma consequencia direta de tais lezões.

Já a destruição do parenquima cardiaco é ativamente efetuada pelo agente etiolojico, achando-se na dependencia estreita de uma faze evolutiva delle.

A essa bastante consideravel destruição da fibra muscular cardiaca, atendendo ao gráu de parazitismo verificado, juntam-se outros processos, como a dejeneração ceroide, que provocam igualmente a perda total daquelle elemento.

E' esta uma lezão constante no miocardio das infecções agudas.

O gráu de intensidade com que ella se manifesta, é sobremodo pronunciado.

No coração difterico, a dejeneração ceroide teria uma consideravel importancia segundo certos autores (ROSENBACH⁴⁰, RIBBERT³⁸).

Devemos notar que o substrato anatomico de algumas constatações clinicas vistas para o lado do coração na difteria, é ainda sujeito a discussão.

Está nesse cazo o colapso cardiaco; no coração de crianças que morreram subitamente no decurso da difteria pódem faltar inteiramente no miocardio, sérias alterações anatomicas.

Não deu explicação ao fenomeno, o encontro de alterações anatomicas regulares em um sistema de fibras musculares especifico (feixe auriculo-ventricular).

Com efeito, a dejeneração gorduroza izolada do feixe de HIS, considerada por MÖNCKEBERG³⁰ como a cauza do fenomeno, não recebeu confirmação de trabalhos posteriores: AMENOMIYA¹, TANAKA⁴⁵, HEILHECKER²³, verificaram que o processo não se limitava a esse sistema especifico de fibras musculares; depois ASCHOFF e ENGEL demonstraram a presença frequente nos adultos, de um deposito de goticulas de gordura nas fibras do feixe de HIS, sem perturbação aparente da função do mesmo.

Convem dizer que é fato hoje geralmente admitido que lezões do feixe de HIS,

acarretam constantemente uma dissociação completa do ritmo auricular e ventricular (*)

Dentre alguns casos da experimentação e da clinica que constam da literatura demonstrativos do fato, lembraremos o examinado por MAGNUS—ALSLEBEN²⁵: em uma criança de 8 anos de idade, doente de difteria, a degeneração ceróide das fibras específicas do feixe de HIS foi bastante para explicar o aparecimento no 4º dia de doença, de uma dissociação auriculo-ventricular completa, com pulso 24—38.

Outras alterações foram invocadas para explicar o colapso cardíaco na difteria—tais alterações dos ganglios e nervos do coração, alterações dos centros vaso-motores, alterações do tecido cromafino.

Nada de preciso porém, ficou estabelecido.

(*) É sabido que nem todos os casos de bloqueio cardíaco são determinados pela destruição do feixe de HIS. Outras causas podem produzir a mesma dissociação do ritmo auricular e ventricular.

Em 1910 KRUMBHAAR^a mostrou que podia existir durante anos um bloqueio cardíaco completo sem lesão do feixe de HIS demonstrável pela autópsia. Alguns casos mais, foram apresentados por OPPENHEIMER and WILLIAMS^b e outros.

O emprego de instrumentos modernos de precisão mostrou que formas graves de aritmia cardíaca (bloqueio cardíaco, fibrilação auricular) eram mais comuns do que a princípio se supunha. Também pensava-se que tais arritmias graves eram sempre condições permanentes devidas a extensas alterações orgânicas. Mas em observações recentes foi possível evidenciar o caráter transitório de tais arritmias, não só da fibrilação auricular (KRUMBHAAR^c), como também do bloqueio cardíaco (KRUMBHAAR^d).

a) KRUMBHAAR, E. B., Adams-Stokes Syndrome, with Complete Heart-Block without Destruction of the Bundle of HIS. Archives Inter. Med., Vol. 5, 1910, p. 583.

b) OPPENHEIMER, B. S. and WILLIAMS, H. B. Prolonged Complete Heart-Block without Lesion of the Bundle of HIS and with Frequent Changes in the Idio-ventricular Electrical Complexes. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1913, 10, p. 86.

c) KRUMBHAAR, E. B. Transient Auricular Fibrillation. Archives Int. Med., 1916, Vol. 18, p. 263.

d) KRUMBHAAR, E. B. Transient Heart-Block—Electro-cardiographic Studies.

Archives Inter. Med., Vol. 19, P. I no. 5, 1917, p. 750.

Severas destruições de fibras musculares por meio da degeneração ceróide ou gordurosa, principalmente quando abranjem grande extensão do miocárdio, danificam seguramente o funcionamento do coração.

A esse respeito a opinião é unânime. Isso é que queremos salientar aqui, pois tal nos parece ser o caso na forma aguda da molestia de CHAGAS.

E' difícil de ajuizar com certa precisão da importância que as lesões do miocárdio revestem na forma aguda da molestia.

Comtudo os seguintes dados, que resultam dos trabalhos de CHAGAS^{13, 14 e 15}, devem ser tomados em consideração.

Verifica-se, em primeiro lugar, na forma aguda da tripanozomose americana um coeficiente de letalidade não pequeno 47,82 %.

Com efeito, de 23 casos cuja evolução é conhecida, entre 29 observados, 11 foram casos mortais (CHAGAS¹⁵).

Desses, 4 foram submetidos ao exame microscópico.

Lesões cardíacas tão intensas que só por si eram capazes de explicar a morte do paciente, foram constatadas em tres casos.

Em 2 desses, porém, existiam graves alterações do sistema nervoso central, as quais, aí puderam ser responsabilizadas pela morte dos pacientes. O exame histológico permite afirmar que as lesões do miocárdio concorreram também aí, em grau acentuado para o mesmo fim. O outro caso apresentou sinais evidentes de colapso cardíaco, parecendo ter sido essa a causa da morte (CHAGAS¹⁵).

Em um dos casos autópsados o processo no miocárdio achava-se em fase inicial de constituição.

Nos outros 7 casos, a morte efetuou-se fóra das vistas do medico. Em 1 (Obs. 6), clinicamente podia-se suspeitar de um ataque aos centros nervosos. Nos 6 outros, é impossível dizer se a morte foi devida ás lesões dos centros nervosos, ou efetuou-se independentemente disso.

E' interessante notar, nas infecções experimentais pelo *T. Cruzi*, não só o ataque constante ao miocardio, como a intensidade aí dos processos, intensidade comparavel em alguns, á dos existentes no coração dos cazos agudos da molestia de CHAGAS.

Tal se verifica com grande regularidade, quando se emprega daquelles animais dos mais sensiveis ao *T. Cruzi*—tais o cão e o sagui—individuos jovens—cães de semanas de idade, saguis novos.

Isso faz suspeitar da presença, e provavel importancia das lezões do miocardio nos cazos agudos da molestia (habitualmente crianças de pouca idade) que escaparam ao exame anatomo-patolojico.

Patojenia da miocardite na molestia de Chagas.

Algumas vezes verifica-se a coexistencia dos processos regressivos a que nos referimos, e parasitismo da fibra muscular cardiaca. A degeneração ceroide e as outras alterações independem, porém, do *T. Cruzi*, de um modo direto.

Reprezentam a consequencia de perturbações circulatorias, como é o cazo para as verificadas nas diferentes infecções (difteria, febre tifoide. infecção pelo streptococo, influenza, intoxicação experimental pela adrenalina—ASCHOFF).

Não é isso uma suposição gratuita.

O estudo do material de miocardite experimental que obtivemos inoculando cães com o *T. Cruzi* forneceu-nos uma orientação nesse sentido.

Daremos aqui um rezumo do que avimos.

No miocardio de certos cães inoculados com *T. Cruzi* e oportunamente sacrificados, as lezões cauzadas pelo parasito são ás vezes, bastante esparsas.

A observação dos estadios iniciais da miocardite é assim mais facilitada.

Aí não ha, com efeito, a intensidade de processos que existe no miocardio dos cazos agudos, e que quazi impede a apreciação desses estadios.

Vê-se aproximadamente o seguinte:

Por maior que seja o aglomerado de corpusculos leishmaniformes e por mais avantajada que se torne a dilatação da fibra muscular assim provocada, ao seu nivel não se observa o minimo indicio de reação inflamatória. Isto, enquanto o aglomerado não se rômper, e a fibra muscular mantiver a sua integridade perfeita.

Rompido o aglomerado, surge a leção inicial, que tambem é a de mais importancia em relação á patojeneze da miocardite nesta doença.

Com efeito, a intensa miocardite constatada em certos cães tardiamente sacrificados e comparavel á vista em alguns cazos agudos da molestia, reconhece como ponto de partida, essa leção.

As porções restantes da fibra muscular destruida, são ativamente reabsorvidas.

Afluem ao ponto em que se efetuou a destruição, numerosos poliblastos, dotados de grande atividade fagocitaria.

Esses aglomerados de poliblastos em torno de fibras musculares destruidas, são bastante consideraveis para se apresentarem ao exame com fraco aumento (Oc. 2. Zeiss Obj. AA), como fócios na espessura de zonas normais mais ou menos extensas do musculo cardiaco do cão.—(Cão n. 9a, n. 9b, Exp. 44 n. 2).

Dá-se aos poucos a confluencia dos fócios em consequencia de um parasitismo mais intenso das fibras musculares (cães sacrificados em periodos mais adiantados de infecção—Cão Exp. 44, n. 3, Cão Exp. 45, n. 1).

Para o miocardio dos cazos agudos onde o numero de fibras musculares parasitadas e depois destruidas é consideravel, bem se póde avaliar quão grande não deve ter sido o numero de fócios que se fuzionaram.

Agrava ainda mais a complicação dos processos aí vistos, o fato dos fócios confluentes terem, necessariamente, uma idade diferente: é sabido que a variedade de especies celulares presentes em cada um delles, deve depender estreitamente de sua idade.

Em tais cães, a degeneração ceróide existia apenas naquelles sacrificados tardiamente, em um estadio adiantado do processo; aí, um parasitismo muito intenso, e por conseguinte uma destruição grande de fibras musculares e intensa infiltração celular do tecido intersticial, determinaram importantes alterações para o lado da vascularização e no intercambio nutritivo da víscera.

Resta-nos explicar como foram obtidos os elementos indispensaveis á execução deste trabalho.

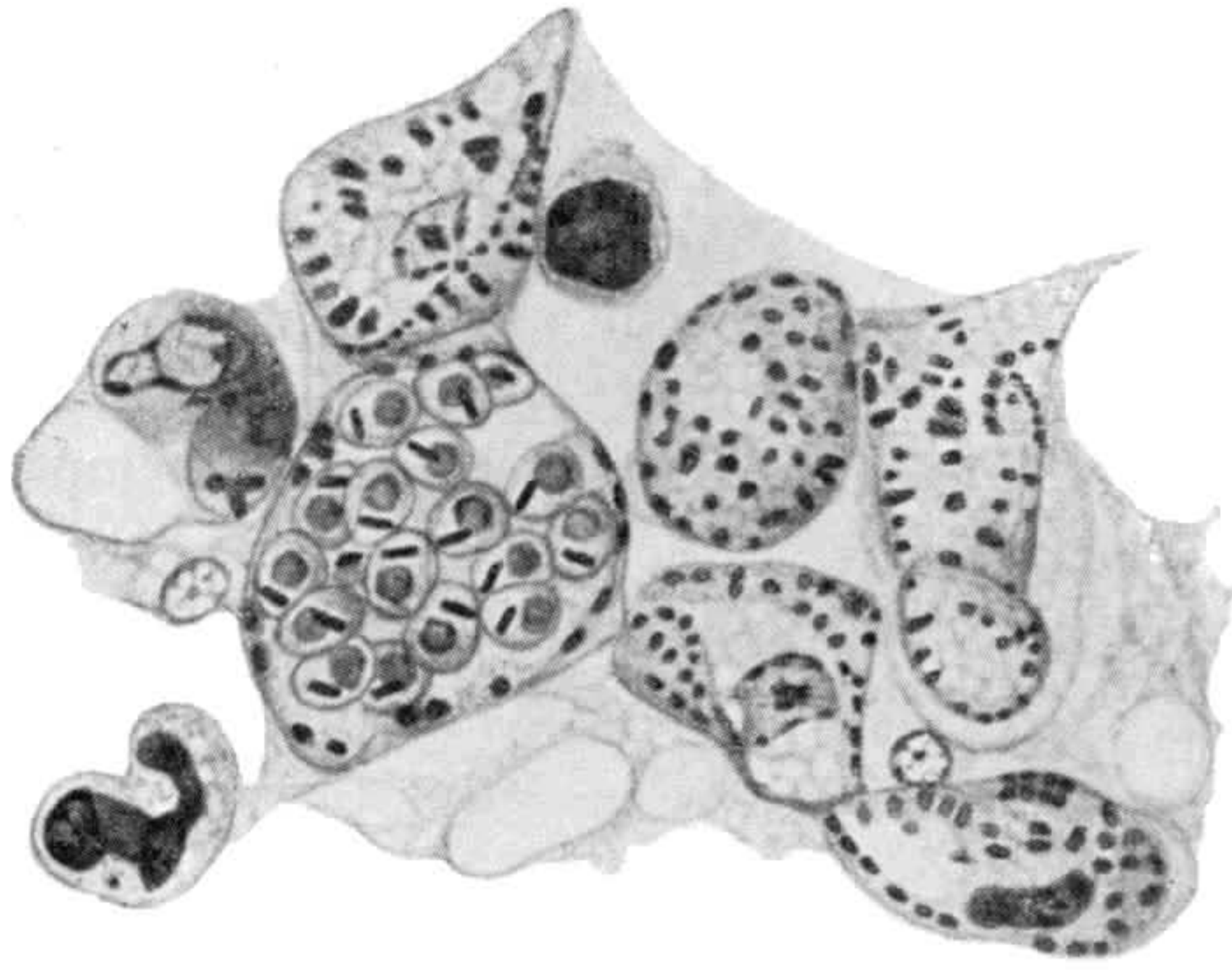
É isso de desempenho tanto mais agradavel quanto o ensejo se nos apresentará de agradecer a quem nol-os prodigou — o Dr. CARLOS CHAGAS.

E a elle, os nossos agradecimentos não são obrigação de estilo, afirmamos leal e activamente, mas expressão de sentimento muito profundo e sincero. Á sua benevolencia, devemos o ter acompanhado os trabalhos da Comissão Medica que dirijiu em Lásance.

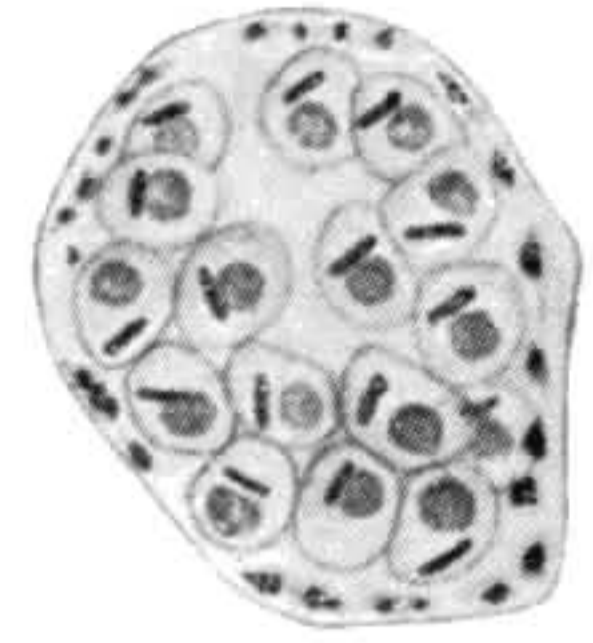
Periodo de nossa existencia sempre lembrado será esse, tão agradaveis as impressões que delle guardamos.

Tivemos, com efeito, a ventura de encontrar nos Drs. LEOCADIO CHAVES, EURICO VILLELA e ASTROGILDO MACHADO, além de mestres proficuos, amigos cuja bondade e gentileza são inexqueciveis.

Ao Prof. CELESTINO BOURROUL muito agradecemos as preparações que gentilmente nos ofereceu.

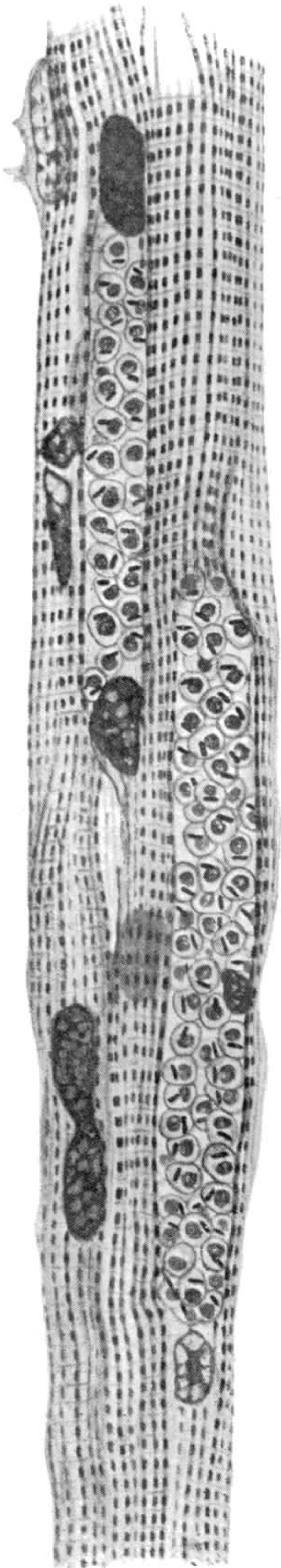


2

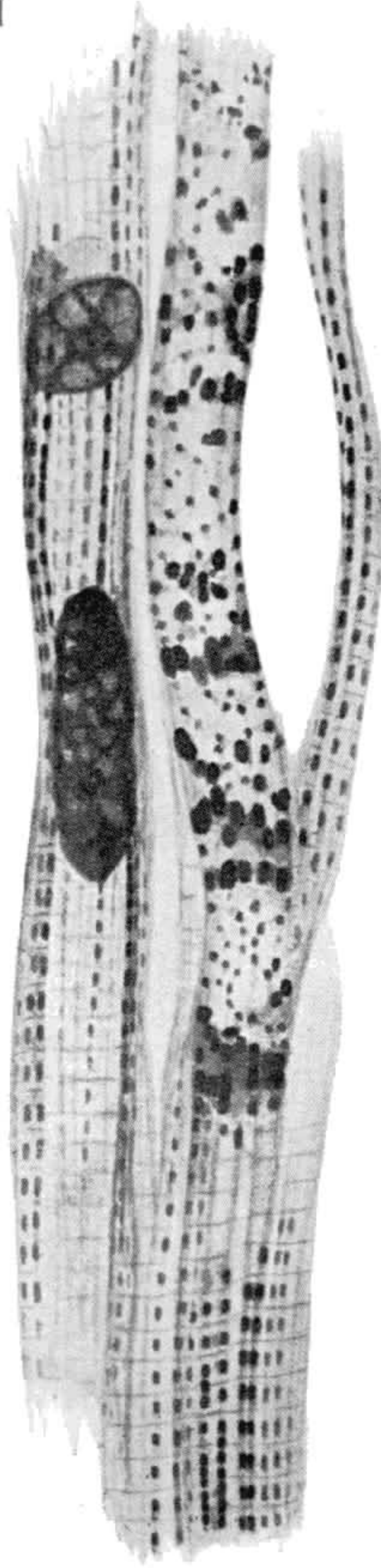


3

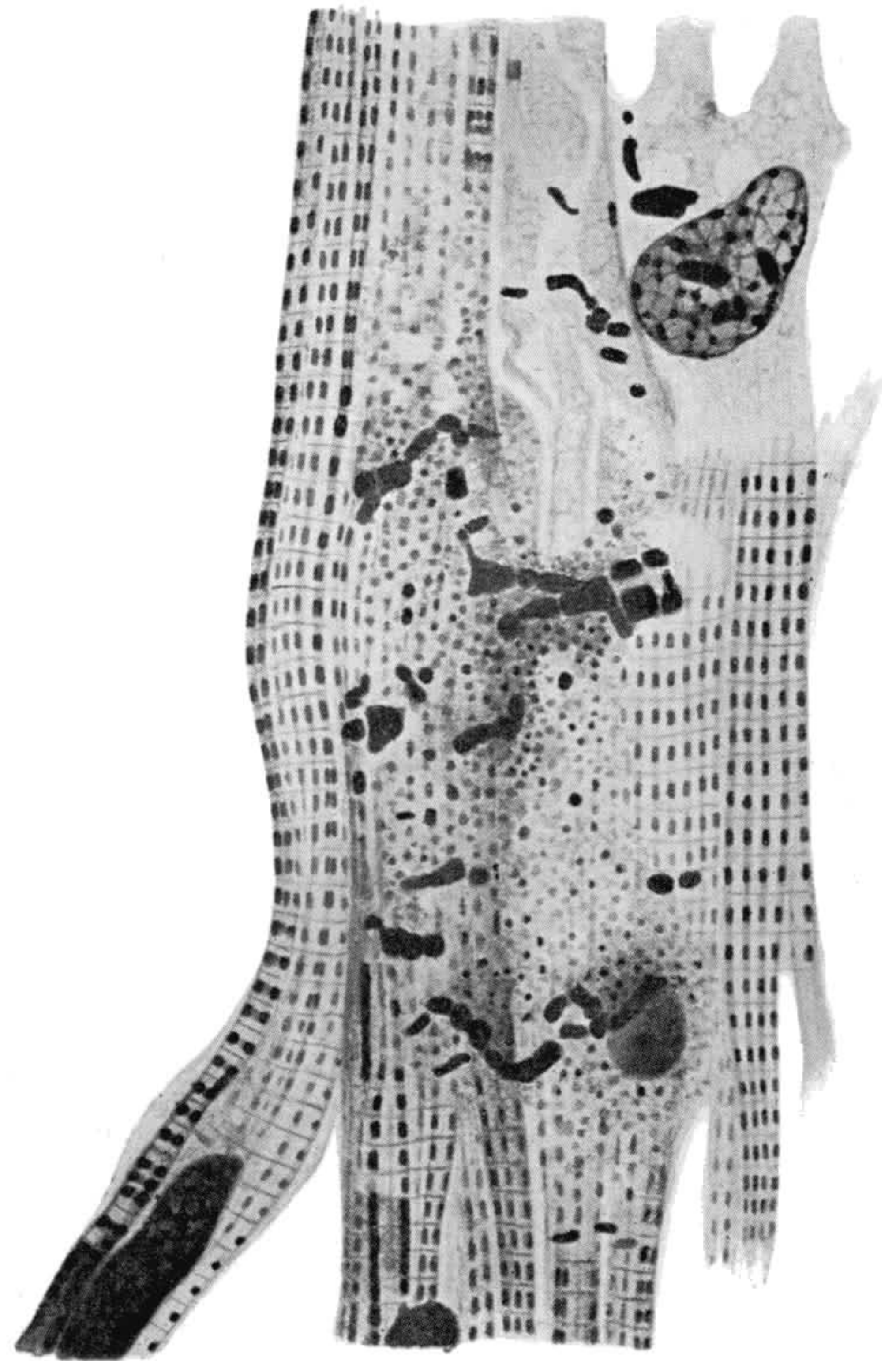
1



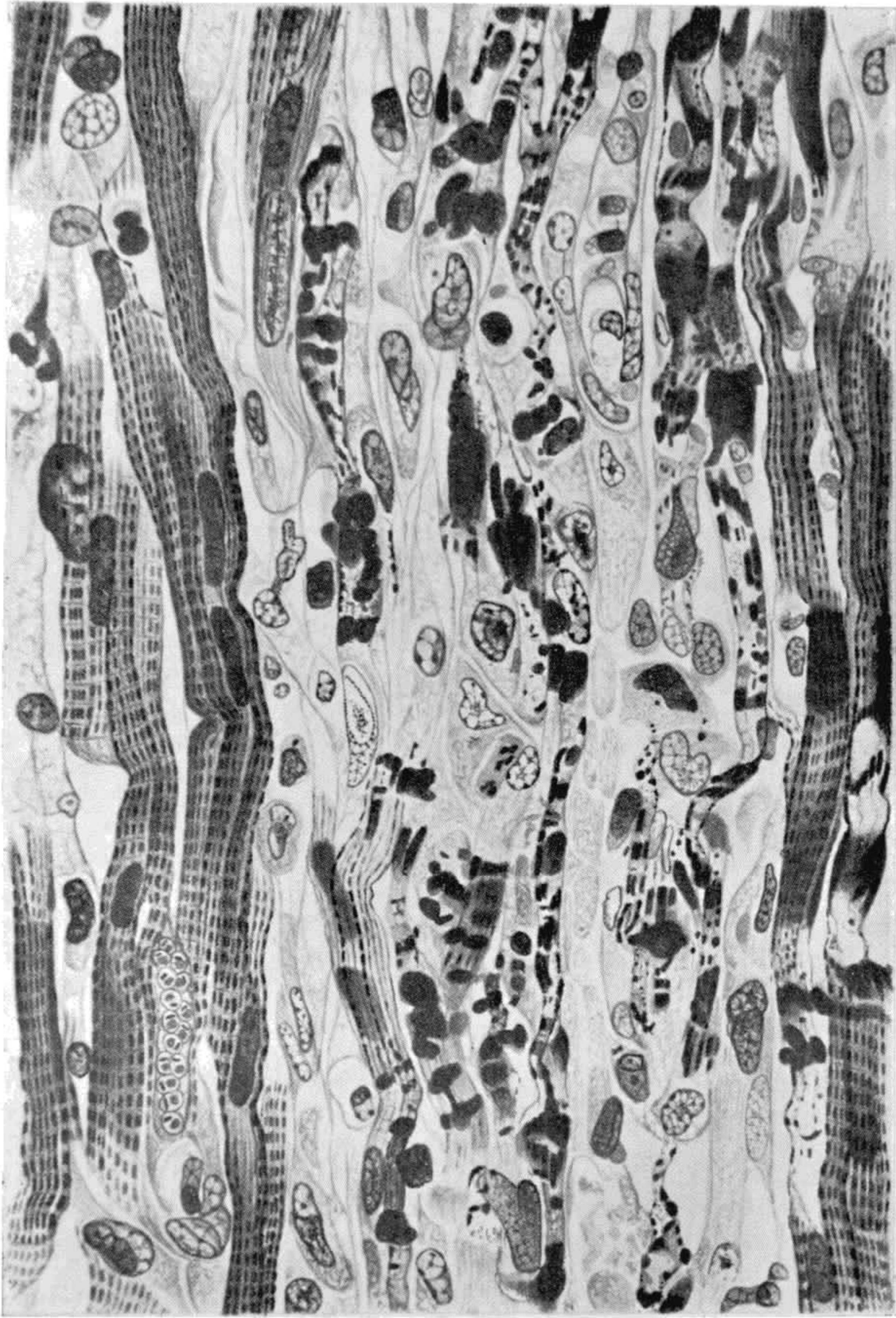
4



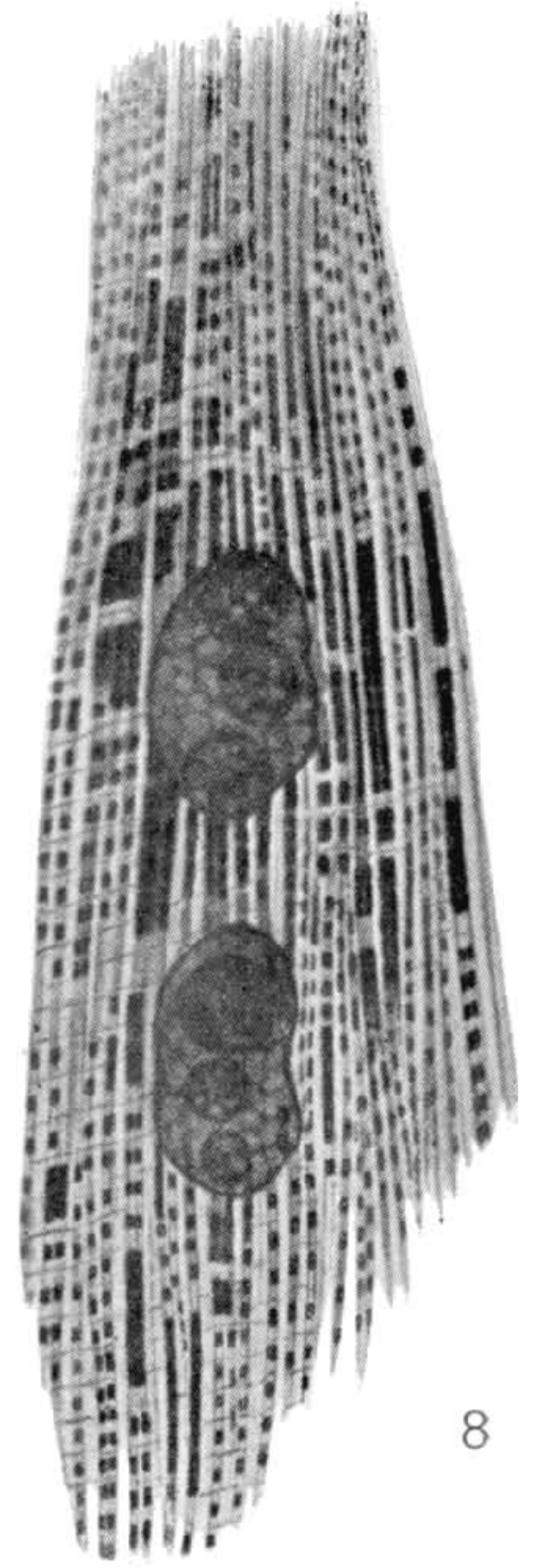
5



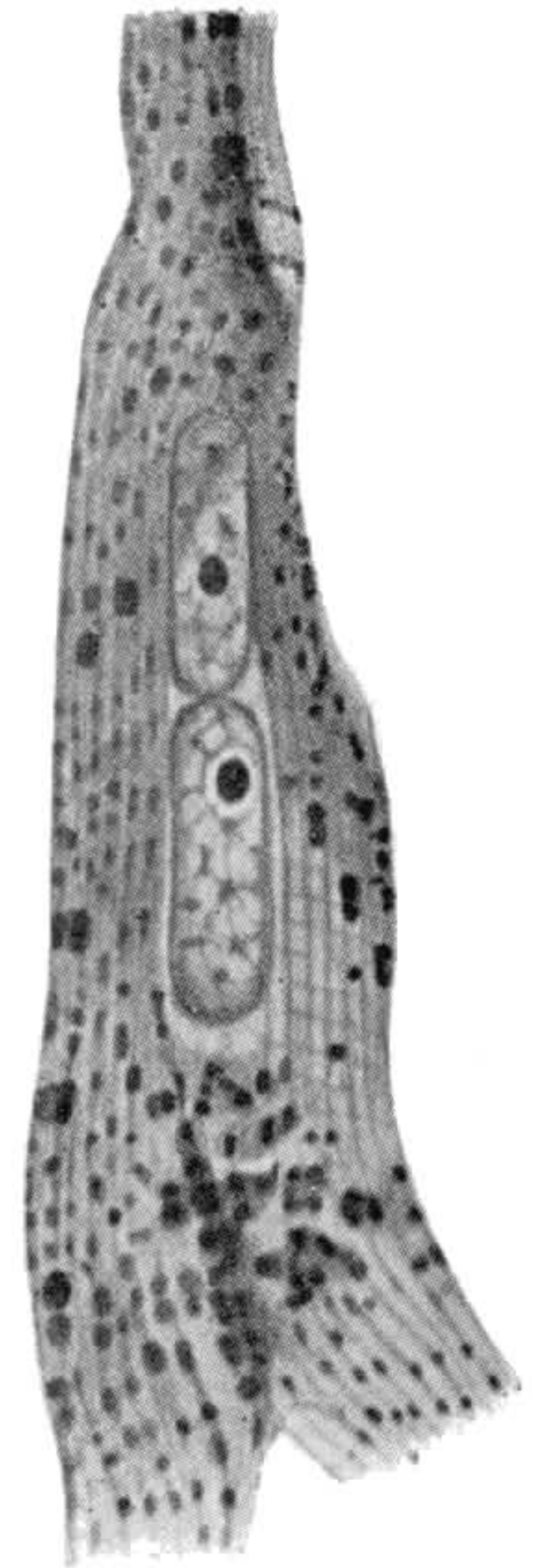
6



7



8



9

Explicação das estampas.

As figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 são desenhadas de córtes da espessura de $6,66 \mu$, de material fixado pelo sublimado-alcool, incluído em parafina, e corado pelo método da hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN.

A figura 9 é desenhada de um cóрте da espessura de 10μ feito no microtomo de congelação (fixador—formol a 10 o/o—método de coloração—hematoxilina ferrica de M. HEIDENHAIN).

Foram desenhadas com camara clara, á altura da meza, sendo o comprimento do tubo do microscopio de 15 cm., Obj. imersão homojenea 1/12, Oc. comp. 6 de ZEISS.

As figuras 4 e 7 foram feitas com Ob. im. homoj. 1/12 e Oc. 2 de ZEISS, á altura da meza, sendo o comprimento do tubo do microscopio de 16 cm.

Estampa 30.

Fig. 1.—Coração de P. (Obs. n. 22) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте transversal de uma fibra muscular parazitada. Comparando-a ás fibras não parazitadas vizinhas, orientadas no mesmo sentido, tem-se uma idéia da distensão que o aglomerado de parazitos determina. A superficie media de uma fibra muscular parazitada mostrou-se igual a $97,98 \mu^2$; algumas tinham uma area igual a $162,170$ e $182 \mu^2$. A superficie média de uma fibra muscular não parazitada, nos mesmos córtes, mostrou-se igual a $36,64 \mu^2$.

Nota-se a configuração variada das fibras musculares normais. A fibra muscular parazitada tem uma conformação que se aproxima sempre muito da cilíndrica, sendo quazi sempre a de um cilindro-oval pouco alongado.

Fig. 2.—Coração de A. (Obs. n. 8) caso agudo da molestia de CHAGAS.

A fibra muscular cardiaca seccionada transversalmente contem em seu protoplasma axial apenas 2 elementos aflajelados.

Verifica-se o arranjo normal dos feixes fibrilares em camadas concentricas sucessivas, tendo o campo de CONHEIM aspeto normal.

Fig. 3.—Coração de A. (Obs. n. 2) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте transversal da fibra muscular cardiaca parazitada, no qual se póde verificar o “dezaparecimento do campo de CONHEIM”.

A porção axial da fibra muscular é ocupada por 16 parazitos.

Olhando a porção periferica de fibra muscular vê-se que os feixes fibrilares, tendo perdido completamente a disposição em camadas concentricas (campo de CONHEIM) acham-se todos imediatamente applicados de encontro ao sarcolema.

Essa “disposição marjinal dos feixes fibrilares” (individualmente conservados) é constatada em todas as

fibras musculares parazitadas desde que a seção transversal não tenha apanhado a estrutura em região vizinha aos pontos extremos do aglomerado.

O aspeto que mostra esta figura, bem como o que se vê na fibra muscular parazitada da Fig 1, representam uma consequencia da destruição das membranas Z de KRAUSE, efetuada pelo *T. Cruzi* em multiplicação ativa no interior do elemento parenquimatozo do miocardio.

Fig. 4.—Coração de A. (Obs. n. 2) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте longitudinal de fibras musculares cardiacas parazitadas, no qual tambem se póde examinar a estrutura das fibras musculares em zona que fica imediatamente acima e abaixo do aglomerado de parazitos.

Constata-se que, cessado o aglomerado, a fibra muscular readquire sua morfologia normal. O protoplasma contratil volta á estrutura que reveste na fibra sã; ha perfeita integridade e correspondencia exata dos segmentos sucessivos (segmento Z, segmento J, segmento anizotropico Q, segmento J, segmento Z) de cada miofibrila, no conjunto de feixes fibrilares.

Fig. 5.—Coração de A. (Obs. n. 2) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте longitudinal de fibra muscular cardiaca que sofreu a dejeneração ceróide.

Fig. 6.—Coração de A. (Obs. n. 2) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте longitudinal de fibras musculares cardiacas que sofreram a dejeneração ceróide (disposição em forma de escada das massas homojeneas).

Estampa 31.

Fig. 7.—Coração de P. (Obs. n. 22) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Muitas fibras musculares sofreram, ao mesmo nivel, a dejeneração ceróide. É, ás vezes, impossivel precizar quantas fibras musculares foram atingidas nesses pontos pela dejeneração.

Esses fócios de destruição do parenquima cardiaco eram presentes, com muita frequencia, em córtes do miocardio de P. (Obs. 22), D. (Obs. 8) e A. (Obs. 2), cazos agudos da molestia de CHAGAS.

Fig. 8.—Coração de A. (Obs. n. 2) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Cóрте longitudinal de fibra muscular cardiaca na qual são presentes alterações de sua porção fibrilar.

Fig. 9.—Coração de D. (Obs. n. 8) caso agudo da molestia de CHAGAS.

Dejeneração granuloza da fibra muscular cardiaca.

Literatura

- | | | |
|---|------|---|
| 1) AMENOMIYA, R., | 1910 | Ueber das Atrioventrikularbündel des Herzens bei Diphtherie, Virchow's Arch. Bd. 202, H. 1. p. 107. |
| 2) ANITSCHKOW, N., | 1913 | Ueber die Histogenese der Myokardveränderung bei einigen Intoxicationen, Virchow's Arch. Bd. 211, H. 2, p. 193. |
| 3) ANITSCHKOW, N., | 1913 | Zur Frage d. Veränd. d. Myokards bei Adrenalinvergiftung, Virchow's Arch. Bd. 213, H. 1. p. 157. |
| 4) ANITSCHKOW, N., | 1913 | Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung des Granulationsgewebes im Herzmuskel, Beiträg z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 55, H. 3, p. 373. |
| 5) ASCHOFF, L., | 1911 | Path. Anat. G. Fischer. Jena. |
| 6) BALDWIN, F. A., | 1904 | The Pathological Anatomy of Experimental Nagana. J. of Infec. Dis. i. n. 4, p. 544. |
| 7) BANTI, G., | 1907 | Anat. patol., vol. I, Soc. edit. libr., p. 525. |
| 8) BATTAGLIA, M., | 1912 | Einige anatomo-pathologische Läsionen bei der Nagana. (<i>Trypanosoma Brucei</i>). Centralb. f. Bakt. Orig. Bd. 67, n. 3, p. 168. |
| 9) BOYCOTT, A. E. and
PRICE JONES, C., | 1913 | Experimental Trypanosome Anæmia. Jour. of Pathol. a Bacteriol., v. 17, n. 3, p. 347. |
| 10) BREINL, A., | 1906 | Pathological Report on the Histology of Sleeping Sickness and Trypanosomiasis, with a Comparison of the Changes Found in Animals Infected with <i>T. Gambiense</i> and other Trypanosomata. Proc. of the Roy Soc., S. B., v. 77, n. B. 516, p. 233. |
| 11) BULLARD, H. HAYS., | 1912 | On the Interstitial Granules and Fat Droplets of Striated Muscle. Amer. J. of. Anat., Vol, 14-n. 1, p. 1. |
| 12) BÜRGER, M., | 1911 | Ueber Herzfleischveränderung bei Diphtherie, Mit. aus den Hamburg. Staats. Bd. XII, H. 1. |
| 13) CHAGAS, C., | 1911 | Nova entidade morbida do homem. Rezumo geral de estudos etiologicos e clinicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. III, Fasc. 2, p. 219. |
| 14) CHAGAS, C., | 1916 | Processos patojenicos da tripanosomiase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. VIII. Fasc. 2. p. 37. |
| 15) CHAGAS, C., | 1916 | Tripanosomiase americana. Forma aguda da doença. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. VIII. Fasc. 2. p. 37. |
| 16) CLAUDE, H. et RE-
NAUD, M., | 1907 | Remarques sur les lésions des tissus de quelques chiens infectés par le trypanosome de la dourine. Assoc. française p. l'avènement d. sciences: 1. ^e partie, p. 318, 2. ^e partie, p. 1069. |

- 17) DARLING, S. T., 1912 The Pathological Anatomy of Natural a. Experimental Murrina—a Trypanosomal Disease of the Isthmus of Panama. Jour. of Med. Research, v. XXVI, n. 2, p. 219.
- 18) ENGELMANN TH. 1911 Plasma u. Zelle. G. Fischer. Jena, p. 623.
W., Cit., HEIDENHAIM M.
- 19) FIESSINGER, W. et 1911 Dégénérescence homogène de la fibre cardiaque, Arch. ROUDOWSKA, L., de Méd. expér. et d'Anat. path. T. XXII, n. 1, p. 1.
- 20) FLEISCHER, M., u. 1909 Ueb. experim. Myokarditis. Ztbl. f. allgem. Path. Bd. LÖEB, L., 20.
- 21) HEIDENHAIN, M., 1892 Ueber Kern u. Protoplasma, 1892. Referate (Schiffedercker) in Zeits. f. wiss. Mikr.. Bd. IX, p. 198.
- 22) HEIDENHAIN, M., 1911 Plasma u. Zelle, 19 Lieferung des «Handbuchs der Anat. d. Menschen». von K. v. Bardeleben. G. Fischer. Jena.
- 23) HEILHECKER, W., 1911 Zur Pathologie des Hisschen Atrioventrikularbündels bei dem Adams—Stokesschen Symptomenkomplex (und bei Diphtherie). Zeitschris f. Pathol. VIII, 2, cit. Thorel, Ch., Erg. d. allg. Path. u. Path. Anat. 1915 p. 412.
- 24) LAVERAN, A. et 1912 Trypanosomes et trypanosomiasis, 2.^a ed., Paris, MESNIL F., Masson, & Co. pp. 155, 411, 446, 527, 596 614, 723 e 802.
- 25) MAGNUS-ALSLE- 1910 Z. Kenntnis d. vorübergehenden Ueberleitungsstörun- BEN, E., gen des Herzens, Zeits. f. klin. Med. Bd. 69, p. 82.
- 26) MASSAGLIA., 1905 Giornale d. R. Acc. d. med. di Torino, fasc. 5-6, 1905 e Bollettino d. R. Acc. Med. di Genova, n. 1 cit. RAVENNA, E., Lesioni endocardiche nella trypanosomiasi sperimentale, Arch. p. le. Sc. mediche, v. XXXVII, n. 10, 1913 p. 237.
- 27) MAYER, M u. da 1914 Zum Verhalten von *Schizotrypanum Cruzi* in Warm- ROCHA LIMA, H., blütern u. Arthropoden, Arch. f. Sch. u. Tropenhyg., Beihefte Bd. 18, p. 257.
- 28) MOLLARD, J. et RE- 1897 Lésions du myocarde dans l'intoxication aigue par la GAUD, CL., toxine diphtérique. Ann. d. l'Inst. Pasteur 11^{me} Année, n. 2, p. 97.
- 29) MOLLARD, J. et RE- 1899 Contribution a l'étude expérimentale des myocardites. GAUD, A., Lésion chroniques du myocarde consécutives a l'intoxication diphtérique. Journ. de Phys. et de Path. Gén. p. 1186.
- 30) MÖNCKEBERG, J. G. 1908 Untersuchungen über das Atrioventrikulärbündel im menschlichen Herzen, G. Fischer Jena.
- 31) MOTT, F. W., 1906 The Microscopic Changes in the Nervous System in a Case of Chronic Dourine or Mal de

- Coit, and Comparison of the Same with those Found in Sleeping Sickness. Proc. of the Royal Soc., S. B., v. 78, n. 522 p. 1.
- 32) NOVAES, E., 1916 La trypanosomiase brésilienne et son rapport avec le corps thyroïde, Rev. Méd. de la Suisse Romande 36 ann. n. 9, p. 592.
- 33) OPPEL, W. v., 1901 Ueber Veränderungen des Myokards unter der Einwirkung von Fremdkörpern, Virchow's Arch. Bd. 164, p. 406.
- 34) PETTIT, A., 1912 Transformation lymphoïde au cours des trypanosomiasés, Presse méd., n. 41, p. 436.
- 35) PRENANT, A., 1911 Problèmes cytologiques généraux soulevés par l'étude des cellules musculaires. Journ. d. l'Anat. et d. l. Phys. XLVII Année, n. 5-6, p. 449.
- 36) RAVENNA, E., 1913 Lesioni endocardiche nella tripanosomiasi sperimentale, Arch. p. le Sc. mediche, v. XXXVII, n. 10, p. 236.
- 37) RENAULT J. et MOLLARD, J., 1904 Le Myocarde. Revue gén. d'histol. Fasc. 2, p. 142.
- 38) RIBBERT, H., 1900 Ueber Myokarderkrankungen bei Diphtherie Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chr., V. Cit. THOREL, Ch., Erg. d. allg. Path. u. Path. Anat. d. Menschen u. d. Tiere 1915 p. 102.
- 39) ROCHA LIMA, H., 1912 Ueb. d. Verh. d. Erregers, d. bras. Tryp. d. Menschen a. d. Geweben, Verh. d. D. Path. Ges., p. 454.
- 40) ROSENBACH, J., 1877 Ueber Myocarditis diphtheritica, Virchow's Arch., Bd. 70, p. 353.
- 41) FOUDESKY, D., 1911 Lésions cellulaires produites chez la souris par le *Tr. Lewisi* Kent renforcé, C. R. d. l. Soc. de Biol., 9, p. 901.
- 42) SCHIEFFERDEKER, P., 1904 Beit. z. Kennt. d. Myotonia congenita, der Tetanie m. myotonischen Symptomen, der Paralysis agitans u. einiger anderer Muskelkrankheiten, zur kennt. d. Aktivitäts- u. Hypertrophie u. d. norm. Muskelbaues. Deut. Zeits. f. Nervenheilk. Bd. 25, p. 1.
- 43) SPIELMEYER, W., 1906 Experimentelle tabes bei Hunden (Trypanosomen-Tabes). Münch. med. Wochenschr. n. 48 p. 2338.
- 44) SPIELMEYER, W., 1907 Schlafkrankheit u. progressive Paralyse, Münch. med. Wochenschr. n. 22, p. 1065.
- 45) TANAKA, T., 1912 Ueb. d. Veränd. d. Herzmusk. vor allem des Atrioventrikularbündels bei Diphtherie; zugleich ein Beitrag zur Frage d. Selbständigkeit des

- Bündels. Virchow's Arch. Bd. 207, H. I.
p. 115.
- 46) THOREL, CH., 1915 Path. d. Kreislauforgane d. Menschen. Erg. d. allg. Path. u. path. Anat. d. Menschen u. d. Tiere. Siebzehnter Jahrgang: II Abteilung, p. 90.
- 47) VIANNA G., 1911 Contribuição para o estudo da anatomia patologica da «Molestia de Carlos Chagas» (Esquizontripanoze humana ou tireoidite parasitaria), Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. III, Fas. 2. p. 275.
- 48) YORKE, W., 1911 A Note on the Pathology of Lesions of the Cornea & Skin in Animals Experimentally Infected with *T. rhodesiense*. Ann. of trop. Med. & Paras., vol. 4, n. 4, p. 385.
-