

Processos distroficós na molestia de Carlos Chagas

pelo

Dr. LEOCADIO CHAVES

Membro da Comissão para o estudo da molestia de Chagas

A investigação clínica, a mais superficial, demonstra que nas regiões flajeladas pela molestia de CHAGAS existem em forte proporção indivíduos afetados de distrofias variadas, entre as quais avultam pela sua maior frequência as que se caracterizam por perturbações do desenvolvimento geral. Aí são encontradas, a cada passo, crianças retardadas, mixe-dematosas, pseudocretinias, etc., além de outras manifestações da mesma natureza, limitadas a certos órgãos ou sistemas, tais como distrofias ósseas, musculares, cutâneas, etc., que serão mencionadas no correr deste trabalho.

A presença de tais distrofias em zonas sob o domínio da endemia de CHAGAS sugere forçosamente a necessidade de se verificar se elas têm alguma relação com a referida endemia, ou por outra, se devem ser consideradas como modalidades da molestia reinante.

A solução deste problema constituiu uma das preocupações da comissão, que sob a direção do *Instituto Oswaldo Cruz* foi encarregada de investigar *in loco* a epidemiologia da nova entidade morbida e estabelecer bases de

sua profilaxia. Os estudos realizados com tal intuito trouxeram dados a nosso ver suficientes para autorizarem resposta afirmativa à tese proposta. Para certo número de casos em questão, a verificação de sua origem tripanosômica evidenciou-se positiva. Tais foram as distrofias ligadas às formas nervosas daquela molestia, forma de diagnóstico indubitável e nas quais fica também indubitável a subordinação das referidas distrofias à mesma etiologia. Para outro grupo de casos, porém, essa demonstração etiológica tem sido embaraçada de um lado, pela falta de autópsias de formas puras de tais distrofias, do outro lado, pelas dificuldades geralmente encontradas na verificação do *Trypanosoma cruzi*, durante a vida, nos estados crônicos de suas manifestações morbidas. Esse grupo é constituído por vários processos distroficós cuja patogenia é explicada por perturbações endócrinas, sobretudo por aqueles que dependem de alterações da glândula tireoide e que formam vasta endemia comparável ao cretinismo endêmico, do qual tem os principais elementos constitutivos, inclusive sua associação ao bócio. A filiação desta endemia à tripanosomíase de CHAGAS

é, entretanto, realisavel mediante certo numero de dados, dos quaes alguns merecem aqui referencia pormenorizada.

A coincidência de sua distribuição geografica com a das outras fórmulas da molestia de CHAGAS, e, respetivamente, com a do transmissor desta molestia, é fato bastante demonstrativo sob este ponto de vista. Essa coincidência, segundo as observações feitas até o presente, não pode ser contestada e foi revelada em todos os pontos que se têm visitado com o intuito de verificá-la. Pode-se afirmar que no Brazil, onde quer que se tenha observado, sob a forma endêmica, a presença das mencionadas distrofias, é certa a coexistência de outras modalidades daquela molestia, de caracterização inconcussa e, o que é também importante, quasi sempre associadas no mesmo doente, constituindo o tipo clinico complexo, que é o mais frequente e de maior evidencia na nosografia das regiões atacadas.

Por outro lado, têm sido infrutíferas todas as investigações feitas para encontrar-se nas zonas da endemia outras causas, que não a *tripanosomíase*, ás quaes se possa attribuir o aparecimento desses estados distroficis. A presença destes ultimos, assim como das outras formas da *tripanosomíase* verifica-se em extensa região, que abranje a maior parte do planalto central do Brazil e algumas zonas limitrofes, com maior intensidade nos Estados de Minas Geraes, Goyaz e S. Paulo. Aí, a manifestação dessa entidade morbida só cessa nos pontos em que, por condições desfavoráveis do meio, deixam de proliferar as especies de *Triatoma* hospedeiras e transmissoras do *Trypanosoma cruzi*. Este é o unico fator etiologico permanente ou constante, responsabilisavel nessas regiões pela presença de taes entidades.

A outros agentes infecciosos e toxicos ai também encontrados, não se pode conferir o mesmo papel patogenico pelo simples fato de sua discontinuidade topografica. Nestas condições então o impaludismo e o anquilostomíase, as duas endemias que depois da *tripanosomíase* se apresentam em maior extensão territorial e cujo aparecimento não se

verifica em localidades devastadas por esta molestia. Pode-se dizer da sífilis que e sua raridade exclue qualquer idea de participação na constituição da endemia.

O mesmo deve ser afirmado das causas locais, a agua e a natureza do solo, por muitos patolojistas consideradas como determinantes da degeneração cretínica endêmica, cuja semelhança com as distrofias em questão foi acima mencionada. Para esta ultima a *Territoriale Noxe* dos autores alemães introduzida no organismo humano pela agua de alimentação, originaria de certas formações geológicas, parece não ter a pretendida significação etiologica, que refutam cabalmente os dados tirados da epidemiologia dessas distrofias e os conhecimentos existentes sobre sua localização nos diferentes sistemas do solo brasileiro.

Segundo H. BIRCHER, o mais genuino representante da escola que patrocina a origem hidro-telurica da endemia bocio-cretínica, esta só se manifesta nas regiões formadas pelos sedimentos maritimos da idade paleozoica (silurianos, devonianos, carboníferos), o do periodo triassico e da idade terciaria. Deixando de lado as contestações que têm sido feitas por muitos patolojistas a esse modo de pensar, no Brazil, essa dependencia não encontra confirmação, porquanto a endemia brasileira se verifica em grande parte, senão em sua maior extensão topografica, sobre terrenos outros que não os acima apontados como fatores indispensaveis para a existencia da endemia europeia. Assim, os afetados pelas referidas distrofias são encontrados não só em terrenos paleozoicos e miocenos (parte do vale do rio S. Francisco) como nos terrenos arqueanos que formam o complexo geologico de grande parte do planalto central do Brazil, emquanto que se mostram indenes os sedimentos terciarios existentes ao longo do litoral.

São também applicaveis a essa demonstração os dados existentes sobre a epidemiologia do bocio que sob a fórmula endêmica acompanha taes estados distroficis e a cujos fatores etiologicos se acha intimamente ligado.

Varios desses dados foram apresentados

pelo Dr. CARLOS CHAGAS em seu trabalho de síntese sobre a tripanosomiase americana publicado em 1911 (Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, tomo III). Por eles pode-se chegar à conclusão de que a origem hidrica não é admissivel para o bocio endemico brasileiro. Numerosas observações de pessoas estranhas ás regiões em que ele se manifesta e que ai têm habitado muitos anos, fazendo uso das aguas presumidas bocijenas, sem se mostrarem afetadas. confirmam essa asserção, e mais convincentes se tornam pelo fato de ser empregada no caso como unica medida profilatica especial a proteção contra a picada da *Triatoma* inoculadora do *Trypanosoma cruzi*.

A essas observações vieram juntar-se muitas feitas posteriormente sempre confirmadoras, das quais resalta igualmente o papel da tripanosomiase na produção desse elemento morbido. Elas demonstram que em todas as cidades ou povoações, nas quais a construção das casas obedeceu a certas regras de higiene, sendo o meio improprio á vida dos hematofagos transmissores daquela molestia, verifica-se com a ausencia destes ultimos a ausencia não só do bocio como dos estados distroficicos que os acompanham.

Além disto, em geral, as cidades ou povoações indenes de bocio nas regiões por este contaminadas não dispõem de canalização de agua potavel e a agua consumida por sua população não é, quanto á sua origem telurica, diferente da que abastece a população rural circumvizinha fortemente atacada.

E' sabido que entre as especies infetantes de *Triatoma*, as domesticas representam a principal função senão exclusiva na transmissão humana da molestia de CHAGAS e que sua presença só é habitual nas habitações primitivas, usadas no interior do paiz com o nome de *casúas*, cujas coberturas e paredes lhes oferecem *habitat* muito apropriado. E' justamente nestas habitações infestadas pelas triatomas que se observam, geralmente, os estados morbidos a que nos referimos, emquanto que as casas bem construidas, nas quais raramente e só de modo

acidental podem ser encontrados esses hemipteros, mostram-se livres de taes manifestações. Este fato se expressa de maneira muito significativa em povoações intensamente infestadas, nas quaes domicilios aproximados abrigam pessoas doentes ou sãs conforme as condições de sua construção e a presença ou ausencia de triatomas.

Os dados acima mencionados tirados da epidemiologia são confirmados pela histopatologia geral da tripanosomiase. As alterações locais produzidas pelo *Trypanosoma cruzi* se traduzem por duas ordens de fatos altamente caracteristicos que são, na ordem de sua evolução: a localização do protozoario no interior dos elementos nobres dos organs e a reação inflamatória consecutiva que visa a defeza do tecido atacado. O primeiro tem como uma das consequencias frequentes a destruição das celulas parasitadas; o segundo desenvolve-se em torno destas celulas com afluxo de linfócitos e hiperplasia do tecido conjuntivo intersticial, que se pode tornar definitiva e determina estado cirrotico mais ou menos acentuado. Algumas vezes, a reação local se manifesta tambem pela proliferação do proprio parênquima, traduzindo ação regenerativa ou tendo por fim compensação funcional que, em determinadas circunstancias, chega a se transformar em hiperfunção. Outras vezes, taes modificações histologicas se apresentam sem a presença dos parasitos; nota-se, somente, em pequeno numero ou fortemente difundidos no organo lesado focos de infiltração linfocitaria e de hiperplasia conjuntiva, que representam pontos de localização parasitaria que a reação local conseguiu dominar. Estas lesões em foco, sem tripanosomos podem ser consideradas especificas nos casos em que, sendo negativa a verificação do protozoario, a sintomatologia e a epidemiologia falam a favor da tripanosomiase.

Além dos fenomenos locais, resultantes diretamente da presença do tripanosomo, notam-se ainda alterações degenerativas que parecem ser exclusivamente de origem toxica (degeneração gordurosa do figado).

As lesões histológicas, que resumidamente descrevemos, que se localizam em órgãos, cujo funcionamento é indispensável ao equilíbrio nutritivo, tais como as glândulas de secreção interna e o sistema nervoso central, explicam a possibilidade de manifestações de caráter distrofico na tripanosomiase de CHAGAS. Nas formas agudas desta infecção, a presença de tais lesões é a regra; nas formas crônicas, seja que elas sucedam à fase aguda da moléstia, ou que assim se instalem desde o início, elas têm sido verificadas frequentemente pelos exames histo-patológicos que vêm confirmar sinais clínicos observados durante a vida (síndromes glandulares, distrofias nervosas).

Entre os estados distrofos existentes nas regiões flajeladas pela moléstia de CHAGAS, avultam por sua preponderância numérica aqueles que devem seu aparecimento às perturbações funcionais oriundas de lesões da glândula tireoide, lesões, cuja constância naquela moléstia já lhe valera a denominação de *tireoidite parasitaria*. Em virtude da grande frequência e da importância que estes estados assumem no quadro nosológico das referidas regiões, justifica-se em estudo de conjunto a especificação de todas as manifestações distrofos em dois grupos distintos: distrofias de origem tireoidiana e distrofias de origem outra que não a glândula tireoide.

Distrofias tireoidianas.

Sua origem é demonstrada pela sintomatologia que reproduz o quadro clássico da insuficiência tireoidiana em várias de suas graduações, e pela eficácia comprovada da operação específica sobre a totalidade dos sintomas que lhe são peculiares ou apenas sobre alguns desses sintomas, quando os doentes já atingiram a certo grau de desenvolvimento. Em alguns casos, nos quais foi possível executar-se a reação de ABDERHALDEN ficou também evidenciada a mesma influência patojênica.

No ponto de vista da frequência, elas apresentam coeficiente muito elevado, não só em relação aos processos distrofos de causa diversa, como em relação a outras mani-

festações da tripanosomiase de CHAGAS, consideradas isoladamente. Pode-se mesmo afirmar serem raros os naturais nas zonas contaminadas por esta moléstia que não mostrem sinais de lesão da tireoide, quasi sempre decorrentes de insuficiência funcional deste órgão. O hipotireoidismo constitui assim condição morbida que domina a nosografia regional como elemento de associação e agravamento de todas as moléstias reinantes.

Tal frequência, entretanto, não resulta somente da constância, com que a glândula tireoide é afetada pelo processo infeccioso, mas, também, das condições de seu desenvolvimento epidêmico. Nas infecções agudas o ataque à tireoide nunca falhou nos casos até agora observados e revela-se, clinicamente, pelo mixedema generalizado, que indica estado de hipofunção glandular; histologicamente, pelas lesões orgânicas acima mencionadas, sem mesmo faltar o parasito no interior das células. Nas infecções crônicas consecutivas à fase aguda da moléstia, as lesões tireoidianas persistentes dão lugar a várias distrofias, do mesmo modo por que a persistência das lesões idênticas no coração e no sistema nervoso central determinam as formas crônicas da tripanosomiase, cardíaca e nervosa, cujas individualidades não são passíveis de contestação. Também, não deve ser diverso o mecanismo nos doentes em que a infecção se estabelece silenciosamente e evolui com a marcha crônica, desde o início.

No que respeita ao desenvolvimento epidêmico, os estudos feitos demonstram que os agentes transmissores da moléstia de CHAGAS, isto é, as espécies infetantes de triatoma, infestam número tão grande de habitações e nelas existem em tão grande quantidade, que, salvo o caso de transmissão hereditária, se torna muito difícil, senão impossível aos habitantes nascidos na região escapar à infecção, no primeiro ano de vida. Nesta época, a moléstia se manifesta quasi sempre sob a forma aguda que tem como característica mais constante o ataque à glândula tireoide. A lesão deste órgão em fase da vida em que o desenvolvimento individual faz mais necessário seu influxo funcional,

exalta a frequência dos processos distrofos consequentes e explica também o determinismo de algumas formas clinicas, que ficam na dependencia da idade, em que se inicia o processo infeccioso, assim como da persistencia e da intensidade das alterações tireoidianas.

Dissemos acima que nas infeções agudas pelo *Trypanosoma cruzi* o mixedema é sintoma infalivel. Ele pode ser considerado como o processo distrofico inicial da molestia, caracterizado por infiltração do tecido celular, pela mucina, que resulta de dejeneração protoplasmica consecutiva a perturbações de ordem trofica. Além do mixedema das infeções agudas, que se distingue também por sua aparição quasi subitanea (alguns dias após o inicio da febre) registam-se outras distrofias tireoidianas, atribuiveis á endemia de CHAGAS, de que constituem, em geral, elementos seriados.

São elas o *hipotireoidismo infantil*, o *infantilismo*, o *cretinismo* e o *hipotireoidismo do adulto* aos quais se associa como manifestação de etiolojia similar o *bocio endemico*.

Hipotireoidismo infantil: De todas as formas é a que mais expressa a infeção ainda em atividade e sucede frequentemente ao periodo agudo da molestia, da qual apresenta quasi sempre sequelas de valor para o diagnostico. Assim, o mixedema, que, anteriormente, por sua intensidade se impunha á propria observação familiar, não desaparece de todo, persistindo mais ou menos diminuido com a difusão primitiva ou apenas localizado em certas rejiões, de preferencia na face, dando-lhe aspeto tumido caracteristico; a hepato e a esplenomegalia, a hipertrofia ganglionar, sinais igualmente constantes no mesmo periodo continuam, posto que reduzidos, atestando a natureza de sua etiolojia. Para o lado da tireoide, as alterações são ainda mais persistentes e demonstraveis pelo exame clinico, ao qual este orgam se mostra ora aumentado de volume, ora decrecido e de consistencia anormal, fibro-granuloso ou cistico.

A síndrome apresenta numerosas variações, desde o mais leve atrazo de desen-

volvimento individual de carater frustraneo, até as fórmias bem acentuadas, como as perturbações especificas da péle e dos anexos, do esqueleto, da intelijencia etc., não raro com franca infiltração mixedematosa sem nunca atinjr, porém, ao gráu de intensidade que caracteriza a caquexia paquidermica de CHARCOT. De fato, este estado distrofico se distingue pela relativa benignidade da generalidade dos casos, que constituida em sua maioria por crianças levemente retardadas, total ou parcialmente, em varios sistemas organicos e funções psiquicas. Essa benignidade traduz alterações anatomicas ligeiras do orgam tireoidiano, que podem ser reparadas ou pelo menos compensadas, permitindo a regressão dos sinais morbidos existentes e restitução do individuo ao tipo anatomo-fisiolojico normal ou quasi normal. Tal regressão, que se nota também, ainda que raramente e em grao pouco acentuado nas síndromes nervosas da tripanosomiase, não constitue ocorrência rara e contrasta com a ausencia absoluta de casos em que a gravidade dos sintomas demonstra privação completa do funcionamento da tireoide, por falta conjenita ou inutilização deste orgam na vida extra-uterina.

Com a ausencia da *atireoidia* verificada por observação de alguns anos na zona da endemia, deve ser assinalado também que os sinais morbidos, pelo menos na maioria dos doentes, parecem consecutivos á *infeção* contraida depois do nascimento. Em algumas centenas de crianças, naturaes das rejiões infetadas, somente em 3 casos pudemos verificar hipertrofia conjenita da tireoide, revelada pela presença do bocio ao nacer, enquanto que a anamnese e a observação demonstram frequentemente que os individuos afetados naceram com aspeto normal e tiveram desenvolvimento regular até a epoca em que uma *molestia febril acompanhada de inchação*, deu inicio ás alterações troficas presentes além de outras manifestações mais positivas da *molestia*, taes como paralisias diversas, indicadoras de localizações parasitarias no sistema nervoso.

Sendo notorio que o hipotireoidismo é

condição morbida dominante entre os habitantes das regiões referidas, causa reparo a raridade dos casos que apresentam desde o nascimento sinais francos de insuficiência tireoidiana. O fato é, entretanto, verdadeiro e tem o seu *simile* no que se passa com o cretinismo endêmico, de que são também excepcionaes os doentes nascidos já afetados desse estado distrofico para o qual se estabelece como fator etiologico indispensavel a ação prolongada de certa *nocividade* territorial que age em terreno predisposto por hereditariedade. Nas formas do hipotireoidismo endêmico brasileiro a transmissão hereditaria é possível diante da simples consideração de que, como endemia, esse estado morbido existe, ha seculos, e se tem manifestado em gerações sucessivas. Adquirido por infecção tripanosomica, que, como já foi dito, constitue a unica causa local conhecida e podendo atuar de modo prolongado, como todo estado patológico constitucional, ele não se pode furtar ás leis da hereditariedade. Somente a herança se expressa no caso por simples predisposição morbida, explicavel pela extrema benignidade das perturbações tireoidianas na generalidade dos individuos com capacidade para a procreação, sendo, por outro lado, improdutivo por inibição da função sexual aqueles, em que essas perturbações se tornam graves e definitivas. A predisposição hereditaria viria então agravar a situação dos infetados pela tripanosomiase e facilitaria a explosão do mixedema generalizado e dos outros sinais de insuficiência da glandula tireoide que a infecção encontra em estado de mioprajia conjenita.

Infantilismo e cretinismo: A persistencia do hipotireoidismo infantil determina desvio do desenvolvimento psiquico-somático do doente e conduz ao infantilismo e ao cretinismo. Não obstante, desconhecidas as condições em virtude das quais a insuficiência glandular se orienta nesse ou noutro sentido, a identidade da etio-patojenia destes dois estados morbidos resalta do fato que a epidemiologia familiar regista a cada passo de irmãos que viveram sempre no mesmo meio e, portanto, sujeitos ás mesmas influencias

patojenicas realizarem, uns o tipo infantil, outros o tipo cretino. Deve ser declarado, entretanto, que esses estados distroficos não podem ser bem diferenciados como individualidades clinicas, porquanto, em todos os infantis se verificam sempre sinais que autorizariam a classificá-los de cretinos, embora na maioria das vezes de forma atenuada, frusta ou incompleta. Por isso, a expressão *cretinismo* é aqui aplicada somente aos casos que apresentam o aspecto classico desta síndrome com as alterações peculiares para o lado da pele: o espessamento, coloração ambarina especial, estado rugoso etc., nos quaes os caracteres infantis são apenas parciaes e deixam de se manifestar muitas vezes na esfera sexual.

O tipo genuinamente infantil, como é compreendido pela definição de LASÈGUE, é o mais frequente e apresenta-se á observação conforme o maior ou menor grau de infiltração mixedematosa sob dois aspectos diferentes: *magro* e o *mixedematoso*. O primeiro se aproxima bastante da forma descrita por LORAIN com a denominação de *chetivisme*, parecendo ter algumas vezes patojenia mixta, na qual ao lado do hipotireoidismo figura a hipoplasia vascular, conjenita ou adquirida, resultante de causas outras infecciosas ou toxicas, entre as quaes devem ser apontados o alcoolismo dos pais, o esgotamento materno, as molestias intestinaes e a deficiência de alimentação na primeira infancia. Nestes casos, o elemento mixedema é pouco apreciavel. Por atenuação da insuficiência glandular ou consumido pelas causas referidas de depauperamento, ele difficilmente se revela ao exame clinico; subsiste apenas, em proporções muito reduzidas na face, ou mais raramente nos membros, em uma ou outra região do tronco, ou não é de todo encontrado. Nota-se, porém, como sinais de sua existencia anterior e de sua absorção certas alterações do revestimento cutaneo que é então frouxo, enjelhado e superabundante.

Entre o tipo magro e o mixedematoso existem formas de transição, que se mostram tanto menos frequentes, quanto mais se apro-

ximam deste ultimo. O tipo mixedematoso é realmente raro, porquanto nossas observações rejstam apenas poucos casos que apresentam mixedema bem acentuado para merecerem tal classificação. E' obvio que ele representa processo de maior gravidade e indica lesão organica mais intensa e sua raridade confirma a noção da benignidade relativa da endemia hipotireoidiana.

As formas de transição são também assinalaveis entre o infantilismo e o cretinismo propriamente dito, fato que vem provar também a identidade da etio-patojenia desses processos distrofos.

Quanto a sintomatolojia, quer o infantilismo, quer o cretinismo, á parte certas variantes dependentes de qualidades etnicas e de relativa benignidade do processo morbido que serão oportunamente mencionadas, reproduzem de modo geral o quadro descrito pelos observadores europeus. Ha, porém, para eles, assim como para o hipotireoidismo infantil, outros elementos associados que lhes dão feição peculiar e muito agravam as condições dos doentes. Taes elementos são representados pelas manifestações da tripanosomiase dependentes das localizações parasitarias no coração e no sistema nervoso central. Estas ultimas se expressam geralmente por diplejias cerebraes, cuja frequencia nas localidades flajeladas por esta infeção, é notavel, e constitue endemia nervosa sem exemplo na geografia medica universal. De orijem tripanosomica bem verificada, elas se *associam muitas vezes ás sidromes tireoidianas*, de que são o mais importante fator de agravação. Os casos graves de hipotireoidismo são exclusivamente aqueles em que se nota a coexistencia de lesões nervosas e somente das lesões nervosas resulta a idiotia profunda, emquanto que nas formas puras as perturbações mentaes dos doentes são apenas evolutivas; ha na maioria das vezes simples retardamento da *inteligencia*. As lesões nervosas podem, além disso, modificar a morfolojia destes estados morbidos pelas varias distrofos delas resultantes, taes como, atrofias musculares, deformações osseas, craneanas etc. A complicação cardiaca é representada por miocar-

dite especifica, de evolução cronica, que geralmente atinje á evidencia clinica completa em idades mais avançadas, de modo que se torna nela sua intervenção como modificador morfolojico das sindromes. Na evolução clinica destes dois processos distrofos também se nota, algumas vezes, alterações caracterizadas por atenuação das sindromes, que podem ir até a regressão quasi total ou parcial dos mesmos, fato que parece depender não somente da diminuição da lesão tireoidiana, mas também da maior ou menor intensidade do influxo glandular, por parte do organismo, variavel conforme certas condições de idade, sexo etc.

Hipotireoidismo de adulto: Além das formas já mencionadas verifica-se ainda outra especial nos individuos que apresentam desenvolvimento completo. Nestes casos a insuficiencia tireoidiana é atenuada, e revela se á observação clinica por certo numero de sinais que a identifica de algum modo com a síndrome descrita por HERTOGHE com a denominação de *hipotireoidia cronica benigna*. Em regra, os individuos que, nascidos nas zonas contaminadas pelo *Trypanosoma cruzi*, puderam atravessar todo o periodo de desenvolvimento organico sem que perturbações funcionaes os conduzissem a um dos tipos, infantilismo ou cretinismo, trazem sinais de funcionamento deficiente do organo tireoidiano, que lhes dão cunho particular de decadencia fisica, senilidade, precoce, etc. Esta condição morbida é mais acentuada nas mulheres, nas quais as fortes exigencias da vida sexual tornam de maior vulto o *deficit* endocrinico.

Taes hipotireoidianos mostram cabeleira rarefeita, a dentadura arruinada por carie, a pele palida, disqueratosa e enjelhada, as funções geralmente entorpecidas. A hipotonia funcional torna-os lentos, preguiçosos e pouco aptos para o trabalho prolongado, estado este frequentemente agravado pela miocardite cronica especifica com insuficiencia cardiaca consecutiva de que acabam geralmente por succumbir.

No que respeita á etiolojia, os dados existentes não permitem afirmar com segu-

rança se este estado morbido resulta de infecção unica contraída nos primeiros tempos da vida. A noção epidemiologica estabelecida de que os naturais das rejiões infetadas são fatalmente expostos á ação inoculadora das triatomas desde que nadem e por outro lado a demonstração experimental, já feita de ser a molestia de CHAGAS imunisante, autorizariam a admitir esta hipotese para todos os casos, se houvesse certeza de que a imunidade assim adquirida fosse definitiva. Esta conjetura não está confirmada, não se pode portanto, afastar a possibilidade de infecções posteriores repetidas, consequentemente benignas que entretendo as lesões da glandula tireoide estabeleçam a permanencia do processo distrofico consecutivo, de evolução tambem benigna, aliás menos benigna do que o processo similar de HERTOGHE. Os incidentes agudos e sub-agudos acompanhados de reação febril, que algumas vezes se observam em casos cronicos da tripanosomiase devem constituir prova decisiva da possibilidade da reinfeção, se a origem tripanosomica desses accidentes, atualmente admissivel por exclusão, tiver, como é de esperar, verificação parasitologica positiva.

Tambem em relação á etiologia, deve ser acentuada a suposição de que esta síndrome não é a expressão de infecção presente ou em atividade, e sim uma de suas consequências mais ou menos remota, uma manifestação metatripanosomica, tendo para a tripanosomiase a mesma dependencia que, para a sífilis, têm certos estadios tardios, por isso chamados indiretos ou parasifiliticos, entre os quaes podem ser contados a arterio-esclerose e o infantilismo. Essa suposição, que é tambem extensivel ás outras formas das distrofias tireoidianas acima enumeradas, resulta da impossibilidade até agora havida de fazer-se o diagnostico propriamente parasitologico nos hipotireoidianos das referidas categorias. Tal impossibilidade, porém, não pode ser considerada como definitiva, faltando para isso investigações bastante numerosas e sistematizadas, que ainda não puderam ser realizadas.

Bocio: Comquanto fora dos limites desta dissertação o estudo do bocio endemico brasileiro, algumas referencias a respeito tornam-se necessarias pela circumstancia de ser ele elemento associado á endemia hipotireoidiana.

De fato, ha na distribuição geografica destas duas manifestações morbidas coincidência perfeita, que tem sido confirmada por todas as investigações feitas até o presente. Além disso, o bocio figura frequentemente nas proprias síndromes hipotireoidianas como sinal anatomico de grande evidencia. Esta associação geografica e individual já por si impõe a convicção de etiologia identica, que, em tal condição terá tambem a seu favor todos os argumentos apresentados anteriormente para demonstrar a origem tripanosomica da endemia hipotireoidiana.

Destes argumentos resulta: que a agua, como veiculadora de agentes infeciosos ou toxicos e outras infecções de carater endemico existentes nas rejiões devastadas pela molestia de CHAGAS, não pode ter, no caso, papel etiologico; que só nas localidades e domicilios infestados pelas triatomas, hospedeiras do *Trypanosoma cruzi*, se verifica a presença do bocio; que as pessoas estranhas á rejião e que nela passam a residir ficam indenes do bocio, pondo-se ao abrigo da ação infetante do hematofago transmissor, embora beba da agua suposta bocijena e sujeitas ás outras infecções aí reinantes.

Ha, porém, uma prova que por sua importancia merece menção á parte: é a lesão infalivel da glandula tireoide pelo processo infecioso, iniciada quasi sempre na primeira infancia quando este ultimo se manifesta sob a forma aguda. Tal lesão, que pode persistir ou ser entretida por novos ataques do protozario, se caracteriza pela destruição de celulas glandulares, quer pela ação direta deste parasito quer pela hiperplasia reacionaria do organo, revelada clinicamente pela infiltração mixedematosa e outros sinais da hipofunção. Dado o forte poder de proliferação do epitelio tireoidiano, as partes glandulares não atingidas pelo agente infecioso necessariamente

reajirão para suprir o *deficit* funcional e essa reação traduzir-se-á naturalmente pela multiplicação dos elementos epiteliaes, dando lugar a crescimento parenquimatoso que é a característica anatomica do bocio inicial e da juventude (bocio parenquimatoso). Na puberdade e nas mulheres durante a gravidez, a superatividade glandular propria dessas épocas exacerba a tumefação da tireoide, razão pela qual os doentes fazem geralmente datar dai o inicio do tumor tireoidiano. Nestes periodos começam, de ordinario, as formações cisticas que parecem resultar da destruição das paredes foliculares pelo aumento e provavel retenção de coloide (bocio coloidal, cistico ou difuso).

Assim considerado, o bocio será manifestação da tripanosomiase, de carater inflamatorio e reacionario, tendo evolução lenta e só tardiamente atinje a desenvolvimento anatomico completo. Tal concepção patojenica é tambem baseada nas observações clinicas referentes ao modo pelo qual o bocio se manifesta inicialmente nos individuos estranhos á rejão da endemia e que nela contraem essa afeção. Nesses individuos se tem notado verdadeira inflamação acompanhada de dôr e reação febril (observações de CHAGAS), ás quaes se segue o aumento de volume permanente.

Estes fatos não devem, entretanto, excluir a possibilidade de serem os proprios casos antigos resultantes diretos da infeção com a presença do protozoario no tecido glandular. Os estudos feitos por GASPAR VIANNA assinalam em doentes cronicos da molestia de CHAGAS a existencia na tireoide, ao lado das alterações proprias da degeneração estrumosa, de *fócos inflamatorios muito pronunciados em alguns pontos do orgam*. Estes fócos, que a literatura medica não refere para o bocio de outros paizes, indicam forçosamente reação contra algum agente morbido instalado no local visado pelo afluxo reacionario e constitue, por isso, indicio a favor da suposta função bocijena do *Trypanosoma cruzi*. Investigações histo-patolojicas mais minuciosas e em numero suficiente, deverão confirmar esta asserção.

No ponto de vista epidemiolojico devem ser tomados em consideração certos elementos, que se apresentam como sendo de grande importancia para a classificação nosolojica das síndromes tireoidianas que acabamos de enumerar.

Estes elementos são a endemicidade destas mesmas síndromes e sua associação ao bocio endemico e a certas perturbações do aparelho auditivo, caracterizadas por diminuição da função, indo até a surdez completa.

Taes perturbações carecem ainda de estudos que venham esclarecer sua patojenia e a localização das lesões responsaveis. Conjenitas ou adquiridas desde a mais tenra infancia, elas, tanto podem exprimir alterações centraes como perifericas, ser de natureza dejenrativa consecutivas á insuficiencia tereoidiana, como resultantes da presença do protozoario no centro e nas vias nervosas da audição. Desse modo o mutismo, que as acompanha, deve ser atribuido á ausencia da audição geral, isto é, considerado como surdi-mudez comum. Em alguns casos, póde ele, talvez, traduzir a existencia de verdadeira *afasia* total por lesão dos centros da compreensão e da expressão da linguaagem. A diferenciação aqui é algumas vezes dificil, porquanto em muitos doentes as lesões cerebraes concomitantes reveladas por sintomas de diplejia, etc., mostram a possibilidade do comprometimento dos referidos centros, e portanto, da existencia da afasia em suas modalidades. Serão, assim individuos que se tornam afasicos na época em que se inicia o funcionamento da linguaagem e que, portanto, se acham em condições muito aproximadas das que caracterizam a afasia conjenita. A verificação destes fatos merece a atenção dos especialistas.

Qualquer que seja, porém, a solução dada a este problema, ela não deixará de confirmar a frequencia, nas zonas dominadas pela molestia de CHAGAS, de perturbações auditivas, reveladas pela surdez e a surdi-mudez, em varios gráus de intensidade, aparecendo com o carater de endemicidade e em extensão territorial identica ás do bocio e da propria tripanosomiase de CHAGAS.

Assim sendo, as síndromes distroficas a que nos referimos, seriam justamente classificadas como cretinismo endemico. Este, geralmente considerado pelos patologistas como estado morbido que se verifica sempre ao lado do bocio e da surdi-mudez, constitue com estes ultimos a *degeneração cretinica*. Elas têm, além disso, para tal identificação, sua patogenia e os sintomas essenciaes do cretinismo que constituem a chamada triada de EWALD: *as perturbações do desenvolvimento osseo, as alterações psiquicas e as alterações características para o lado da pele*, sempre presente na generalidade dos casos, embora muitas vezes se apresente sob forma atenuada e incompleta. Deve-se, entretanto, acentuar, aqui, a intervenção de outros fatores que as diferenciam de certo modo do verdadeiro cretinismo endemico e autorizam a classificá-las, antes como modalidades de entidade morbida que se poderá chamar de *hipotireoidismo endemico adquirido*. Tais fatores, já em parte mencionados no correr deste trabalho, se expressam nos seguintes dados, que parecem suficientemente positivos:

A evolução cronica e benigna observada na generalidade das síndromes, entre as quaes se notam frequentemente formas incompletas, inicia-se depois de curto periodo de desenvolvimento normal.

A epidemiologia fornece a noção de serem elas geralmente consecutivas á infecção (que no caso é a tripanosomiase) contraída em epoca limitada aos primeiros anos da infancia; a intensidade dos sinais morbidos parece depender da idade mais ou menos avançada em que começou o processo distrofico.

O papel da herança, nos parece muito secundario; ha mesmo exemplos de serem os antecedentes hipotireoidianos muito apagados ou nulos.

Outras distrofias.

As pesquisas histo-patologicas têm demonstrado que o *Trypanosoma cruzi* se localiza irrequentemente em certas grandulas de

secreção interna. No homem, em casos agudos ou cronicos, assim como em animaes infetados experimentalmente, poude ser verificada muitas vezes a invasão desses organs pelo protozoario, determinando lesões que ordinariamente produzem estado mais ou menos acentuado de hipofunção. Assim acontece, pondo de lado a tireoide, a que já nos referimos, com as capsulas supra-renaes, a hipofise e as glandulas genitales (ovarios e testiculos), etc. . Nestas condições, as perturbações funcionales resultantes de tais lesões, atendendo ao papel que, no metabolismo exercem esses mesmos organs, deveriam originar, tambem frequentemente, estados distroficicos. Teoricamente a dedução impõe-se. Na pratica, porém, os fatos não se realizam desse modo, pois que nossa observação não rejista casos que se possam classificar entre os tipos conhecidos e bem individualizados das síndromes distroficas atribuiveis ás referidas alterações glandulares.

A explicação deste desacordo parece dever ser procurada na particularidade de efetuar-se quasi sempre o ataque infeccioso nos primeiros tempos da infancia. As desordens da função tireoidiana, consecutivas a esse ataque, dominam dai por deante todo o desenvolvimento somatico e psiquico do doente, de modo que os sinais de lesão dos outros organs endocronicos ficam, por assim dizer, mascarados pelas manifestações da insuficiencia tireoidiana inicial ou se apresentam mais ou menos atenuados, porém reconheciveis.

Deve concorrer tambem para isso a circumstancia admissivel de serem geralmente de pouca intensidade as lesões existentes, sendo em parte compensadas por esforço do proprio tecido atacado ou pelas correlações funcionales dos organs similares ou eventuales deficiencias resultantes dessas lesões.

Não obstante, se as alterações locais das glandulas de secreção interna, de frequencia incontestavel, não são de ordem a produzirem processos distroficicos, que desviem o desenvolvimento geral dos doentes, elas são muitas vezes demonstraveis por sinais varios no conjunto sintomatico geral da tripanosomiase. Estes sinais podem resultar da hiperfunção

glandular, mas, em regra, dada a natureza das lesões específicas, traduzem insuficiência funcional do órgão. Apresentam-se sob o aspecto de verdadeiras síndromes de hiper ou hipofunção, algumas vezes com manifestações distroficas parciais ou localizadas, que afetam determinados órgãos ou sistemas e dão feição especial a certas formas clínicas da moléstia. A hiperfunção se verifica para o lado da tireoide nos portadores de bócio e em muitas formas da tripanosomiase parece ser sempre fato intercurrente e transitorio, que indica esforço de compensação. Não raramente se descobre, em hipotireoidianos francos, episodios dessa natureza, caracterizados por taquicardia, tremores, excitação, diarreia, olhar brilhante etc., algumas vezes com aumento de temperatura e exoftalmia. Estes episodios desaparecem espontaneamente ou sob a ação terapeutica; ás vezes, persistem durante tempo mais ou menos longo, outras vezes manifestam-se intermitentemente, dando logar a sintomatologia oscilante de verdadeira instabilidade tireoidiana. O hiperjenitalismo é também observado nas zonas da endemia de CHAGAS, e se manifesta por varios sinais, cuja patogenia merece ser esclarecida. A menstruação precoce é um desses sinais, sendo que alguns casos desta especie se referem a individuos na primeira infancia infetados pela tripanosomiase (CHAGAS). Outros dizem respeito a hipotireoidianos, nos quaes se verifica o aparecimento da puberdade, o desenvolvimento anatomico pronunciado, ás vezes mesmo exajerado, dos órgãos sexuaes externos, das mamas, enquanto que outros caracteres sexuaes, o sistema piloso, o crescimento, a inteliçencia etc. pouca alteração apresentam, mantendo-se em estado infantil. Deve-se notar que nestes casos o hipotireoidismo, evoluendo desde o inicio do desenvolvimento individual, deveria determinar, como é de regra, hipoplasia genital e, se não admite um desenvolvimento normal, muito menos a referida condição hiperplastica ou de funcionamento precoce. Estes fatos, não parecem ligados por simples compensação glandular á hipofunção tireoidiana existente. Tratam-se de individuos afetados pela tripanosomiase, cujo

agente, como é sabido, direta ou indiretamente por ação toxica, costuma atacar os órgãos em questão, de modo que o hiperjenitalismo pode ser muitas vezes o resultado de reação contra o ataque direto do protozoario.

Os exames radiograficos revelaram aumento de volume da hipofise nos casos de hipotireoidismo infantil e de infantilismo, mas aqui a alteração anatomica, da qual aliás, nunca pudemos descobrir desordens funcionaes correspondentes, é explicavel pelas correlações endocrinicas desta glandula com a tireoide, devendo ser encarada como hipertrofia de compensação. O mesmo pode ser afirmado em relação ás formas de hiperjenitalismo, caracterizadas por menorragias e pela polijestação, comumente observadas no hipotireoidismo cronico benigno do adulto. Tais perturbações são, de fato, assinaladas pelos especialistas no assunto como dependentes da insuficiencia tireoidiana.

Em relação aos sistemas supra-renaes, nossas observações dizem respeito somente ao hipofuncionamento. Os sinais do hiponefrismo são encontrados com certa frequencia nos afetados pela moléstia de CHAGAS, em gráus variados de intensidade, e podem concorrer para a formação de verdadeiras síndromes pluriglandulares pelo fato de sua coexistencia com alterações tireoidianas ou endocrinicas de outra natureza.

Nos estados de hipotireoidismo, anteriormente descritos, é admissivel a cooperação das capsulas suprarenaes no aparecimento dum tanto de formas de astenia e emagrecimento, de acentuação notavel, assim como na reabsorção da infiltração mixedematosa e na constituição do tipo magro e senil de alguns infantis, não obstante a carencia da verificação histo-patologica nos casos singulares.

Em suas fórmulas com melhor caracterização clinica, a insuficiencia suprarenal se manifesta, porém, por conjunto sintomatico que reproduz de algum modo o quadro da moléstia de ADDISON. Nestes casos, verificados quasi sempre no adulto, notam-se, ao lado de outras manifestações da tripanosomiase, astenia intensa, dores abdominaes vagas,

lombares e epigástricas, perturbações digestivas, pigmentação difusa da pele, como a coloração especial de bronze despolido mais acentuada nas partes descobertas e manchas pigmentares nas mucosas, etc., indicando a alteração epinefritica. Aqui, entretanto, a evolução morbida parece não se fazer como na verdadeira molestia de ADDISON, com o cunho de extrema malignidade e o exito fatal que a distinguem. Pelo menos, os casos de morte que tivemos ocasião de observar, foram devidos á asistolia por miocardite especifica concomitante, não havendo razões de ordem clinica, ou mesmo histologica para se atribuir essa terminação ás alterações capsulares.

Relativamente ás outras glandulas de secreção interna não mencionadas acima, faltam elementos para individualizar clinicamente processos distroficis delas dependentes. Acham-se nestas condições o timo, o pancreas e o figado, que, aliás, no homem, não costumam ser parasitados pelo *Trypanosoma cruzi*. O figado, porém, sofre alterações graves e constantes na molestia de CHAGAS, sobretudo em sua fórma aguda, em que ele se mostra muito aumentado de volume, doloroso e atacado de dejeneração gordurosa carateristica, da qual resultam perturbações funcionaes graves. Estas alterações, que parecem ter orijem toxica, podem subsistir nas fórmas cronicas de infeção, de modo a colocar esse organo em estado mais ou menos permanente de insuficiencia.

A observação clinica rejista ainda perturbações troficas numerosas determinadas por lesão parasitaria do sistema nervoso, acontecendo muitas vezes que o processo distrofico atinje o desenvolvimento geral, retardando-o na esfera psiquica, como no estado somatico. Pertencem a esta categoria os doentes afetados de diplejia cerebral, que apresentam gráus diversos de idiotia, com paralisias, atrofiás musculares, deformações osseas, etc.. As distrofiás osseas e musculares não oferecem, no ponto de vista clinico diferença das que são observadas nos casos similares de orijem não tripanosomica. No que respeita, porém, ás alterações musculares em geral, deve ser

levada em conta a intervenção direta do protozoario que encontra nos musculos estriados um dos pontos preferidos para se localizar e, multiplicando-se, póde influir na produção de taes alterações.

Nos retardados, fisica e inteletualmente, quer se tratem de diplejicos, quer de hipotireoidianos, encontram-se, algumas vezes, sinaes de mongolismo. Admitido, como parece mais plausivel, que o fator etiologico principal da idiotia mongoloide é a exaustação materna, quaesquer que sejam suas causas, não admira possam existir nas rejiões da endemia de CHAGAS, com alguma frequencia, afetados desta síndrome, desde que aí as condições geraes de vida são geralmente agravadas por causas diversas de depauperamento, entre as quaes figuram a deficiencia alimentar, a multijestação e com outras molestias a propria tripanosomiase, em coeficiente elevadissimo. Entretanto, a verificação deste estado morbido não pode ser feita sem se atender ao fato de alguns de seus sinaes de importancia, aqueles dos quaes resulta a *facies* propriamente mongolica, constituirem caracteres etnicos da população indijena. Por outro lado, ha a considerar que os casos observados foram de individuos nos quaes as alterações resultantes da insuficiencia tireoidiana e das lesões nervosas concomitantes deturparam acentuadamente a morfologia do tipo mongolico. De taes circunstancias, resulta dificuldade evidente no diagnostico clinico, o que, á primeira vista, dá impressão de extrema raridade desta especie morbida.

— — —

Terminando estas considerações, devemos mencionar alguns estados distroficis localizados que, não obstante constituirem elementos das síndromes já referidas, merecem ser destacados pela frequencia com que se apresentam e mesmo por sua importancia clinica. Destes, uns têm patojenia tireoidiana e como tal, beneficiam da opoterapia especifica. São deste numero, certas afeções cutaneas que têm por base alterações no mecanismo da queratinização e a hipertrofia da camada cornea ou, em outros termos, a para-

queratose e a hiperqueratose. Clinicamente mais comum, revela-se por estado desamativo que se localiza, de preferencia, nos membros inferiores e toma, ás vezes, intensidade insolita dando á péle, que se torna aspera e pergaminhada, verdadeiro aspeto de *lixa*. Outras vezes, o processo evolve, dando logar á formação de crostas e laminas corneas, podendo ter um fundo ezematisado ou edematoso. Assim se nota no couro cabeludo, onde as formações queratosicas englobam os cabelos, produzindo placas esbranquiçadas de falsa tina, de aspeto amiantaceo. Entre as afeções cutaneas que têm por *substratum* anatomico a hiperqueratose, verificam-se a queratose pilar relativamente frequente, os estados ictiosicos ou ictiosiformes, mais raros, e a queratodermia das extremidades, de que observámos alguns casos bastante demonstrativos.

Taes manifestações distroficas, se nada apresentam de extraordinario como entidades clinicas, assumem aqui certa importancia pelo fato de terem suficientemente esclarecida sua patogenia, que a epidemiolojia e os resultados terapeuticos obtidos demonstram correr por conta de perturbações tireoidianas. Elas têm tambem como carateristica a qualidade de não serem conjenitas, qualidade verificada pela anamnese, que, por outro lado, acusa sempre a respetiva aquisição em epoca posterior ao nascimento.

Outra distrofia digna de menção, é a que se carateriza por exajero da pigmentação cutanea e pela pigmentação das mucosas: A hiperchromia da pele se expressa não só por pigmentação difusa, de coloração bronzeada, assestando-se com mais intensidade nas partes descobertas, face, pescoço e mãos, como, tambem, por manchas pigmentares diversas nas dobras naturaes do corpo, na face, nos pontos habitualmente sujeitos á compressão ou atritos, nas cicatrizes, etc. . Ela é tambem notada, nos casos mais acentuados nas mucosas bucal e ocular sob a fórma de manchas, ou estrias.

Consideradas superficialmente, essas alterações pigmentares poderiam ser levadas á conta de simples acentuação do pigmen-

to normal, já por si muito carregado, dos naturaes da rejião sob a ação particularmente intensa e prolongada que aí tem a luz solar e outros agentes fisicos do meio. Exame mais minucioso, porém, verifica que sobre serem de intensidade fóra do comum, elas têm significação patolojica, e se manifestam sempre em individuos afetados da tripanosomiase de CHAGAS e com sinaes de insuficiencia suprarenal.

Resta referir as distrofias dentarias que podem ser classificadas entre os tipos morfolojicos já conhecidos. Manifestam-se por erosões variadas, sob a fórma de sulcos, excavações, etc. . , localizadas na corôa ou na extremidade livre dos dentes. Raras vezes a alteração vai até ao microdontismo ou ao amorfismo dentario e em alguns casos elas são dispostas de modo a produzirem fórmulas semelhantes ás chamadas *atrofias cuspidianas*, entre as quaes a de dente de HUTCHINSON. Encontram-se, além disso, vicios de implantação, falhas etc. , não falando na permanencia dos dentes de leite e das caries, que são manifestações indubitavelmente consequentes ao hipotireoidismo.

A particularidade a registrar é que estas distrofias apresentam semelhança com as que se verificam na sífilis e no raquitismo, considerados, aliás, como as causas mais frequentes de taes anomalias. Estas molestias, entretanto, não parecem exercer qualquer função no aparecimento das distrofias em questão, pois, nas rejiões em que foram observadas, a sífilis é rara e o raquitismo, pode-se dizer, desconhecido. Parece evidente, diante dos resultados da observação clinica, que a tripanosomiase é seu fator etiolojico principal se não exclusivo, ajindo, no caso, por intermedio das lesões nervosas ou da insuficiencia tireoidiana.

A opinião de FLEICHMANN e outros de que a hipoplasia do esmalte dentario, de que resultam certos tipos de distrofias, é consequencia da hipofunção paratireoidiana, não tem aqui elementos de comprovação, entre eles a presenca da tetania a que estas distrofias estão sempre associadas.