

# Evolução dos conhecimentos sôbre a cardiopatia da doença de Chagas

## Revisão crítica da literatura

por

Francisco S. Laranja (\*)

- I — Introdução.
- II — Estudos iniciais de Chagas, Villela e Evandro Chagas, feitos em Lassance, Minas Gerais (1909-1935).
- III — Estudos sobre a fôrma cardíaca (cardiopatia crônica) da doença de Chagas, feitos fóra do Brasil (1934-1948).
- IV — Estudos sobre alterações cardíacas da esquistripanose aguda, feitos fóra do Brasil (1934-1948).
- V — Estudos sobre alterações cardíacas da esquistripanose, aguda e crônica, feitos no Brasil, fóra de Lassance (1930-1948).
- VI — Síntese Geral.
- VII — Sumário.
- VIII — Bibliografia.

### I — INTRODUÇÃO

A 9 de Abril de 1909 descobria Carlos Chagas em Lassance, Minas Gerais, o primeiro doente humano de esquistripanose.

Acidentada história dos conhecimentos clínicos sôbre a nova moléstia estava reservada para as primeiras décadas após a sua descoberta. Ainda hoje, passados os primeiros quarenta anos, estamos longe de possuir conhecimentos clínicos completos e definitivos sôbre a tripanosomiase americana.

Um dos aspectos de maior relevância na história clínica desta moléstia é o das alterações cardíacas por ela determinadas. E' certamente o que mais tem sido estudado, sob o ponto de vista clínico. Sôbre ele já se acumulou abundante literatura. Julgámos oportuno fazer dela uma revisão crítica apoiado na experiência adquirida nestes últimos anos no Posto do Instituto

---

(\*) Cardiologista do Instituto dos Industriários, à disposição do Instituto Oswaldo Cruz.

Oswaldo Cruz em Bambuí, Minas Gerais, onde numerosos casos de moléstia de Chagas têm sido diagnosticados e estudados durante um período relativamente longo.

Ademais de facilitar o acesso à literatura sobre este aspecto clínico da tripanosomíase americana e de permitir uma idéia de conjunto da extensão dos conhecimentos até agora adquiridos sobre este problema, constitúe também finalidade desta revisão dar mais ampla divulgação aos trabalhos iniciais de Chagas e colaboradores. Por isto foi feita uma transcrição extensa das descrições originais de Chagas sobre a forma cardíaca da esquizotripanose.

Escapa aos objetivos deste trabalho a revisão das contribuições sobre anatomia patológica do coração na moléstia de Chagas. A trabalhos desta natureza apenas referências esparsas foram feitas no curso desta exposição, ao serem discutidos alguns aspectos da patologia do coração na esquizotripanose.

## II — ESTUDOS INICIAIS DE CHAGAS, VILLELA E EVANDRO CHAGAS, FEITOS EM LASSANCE, MINAS GERAIS (1909-35)

O ano de 1909 assinalou uma das mais importantes contribuições feitas pela medicina brasileira, quando Carlos Chagas anunciou a descoberta de uma nova entidade mórbida.

Eis como, em breve nota prévia (20), o genial pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz comunica ao mundo médico a descoberta da nova doença, cujo agente etiológico ele há pouco havia descrito (19): «... Dada a preferência do *Conorrhinus* pelo sangue humano, suspeitamos, de accôrdo com a theoria da evolução phylogenetica dos hemo-flagelados, pudesse ser parasita do homem o trypanosoma encontrado no aparelho digestivo daquele hematophago. Orientamos dest'arte nossas pesquisas e desde logo chamou nossa attenção um quadro morbido uniforme, apreciavel em quasi todas as crianças da zona onde abunda o invertebrado». Após descrever brevemente os elementos mais salientes daquele quadro clínico, cujo estudo ele iniciára, assim refere o achado do parasito no sangue de um paciente: «Repetidos exames de sangue, em crianças na condição morbida chronica, foram negativos. N'um doente febricitante, profundamente anemiado e com edemas, com pleiades ganglionares engurgitadas, encontramos trypanosomas, cuja morphologia é identica á do *Trypanosoma Cruzi*. Na ausencia de qualquer outra etiologia para os symptomas morbidos observados e ainda de accôrdo com a experimentação anterior em animais, julgamos tratar-se de uma trypanosomíase humana, molestia ocasionada pelo *Trypanosoma Cruzi*».

E' ainda o próprio Chagas quem assinala (22) que "o estudo desta molestia apresenta de curioso o facto de termos partido aqui do conhecimento prévio do germen, de o haver estudado minunciosamente em sua biologia, para, mais tarde chegar, baseado, de alguma forma, nessa mesma biologia, á noção, praticamente a mais importante, de ser elle factor etiologico de uma especie morbida humana. No esclarecimento etiologico das outras especies morbidas nada de similar encontramos; em todas ellas, depois de profundamente estudada a molestia, em sua symptomatologia, em suas condições epidemiologicas, tem-se chegado á verificacão do agente morbido».

Descoberta a nova doença, passou Chagas a estudá-la sob os mais variados aspectos, e o fez com tanta maestria que não há exemplo de outra entidade mórbida tão pormenorizadamente estudada por um único cientista, como o foi, pelo seu próprio descobridor, a hoje universalmente denominada *Doença de Chagas* (59).

No ano seguinte, 1910, publicou (21) uma descriçãõ inicial do aspecto clínico geral da esquistripanose, distinguindo desde logo três modalidades clínicas principais: na primeira a doença apresenta o aspecto geral de uma infecção aguda, nas demais, o de um estado mórbido crônico. Na esquistripanose aguda assinalou «tachycardia consideravel, nem sempre havendo relação entre o número elevado de pulsações e a elevacão thermica. O rythmo cardiaco, neste caso, não mostra alteracão apreciável, como acontece em outra modalidade da molestia". "Na segunda modalidãde clinica, que comprehende a maioria dos doentes de eschizotripanose, incluem-se individuos cuja condiçãõ morbida corre talvez por conta, em grande parte, de perturbações funcionaes da glandula tryreoide. Em alguns casos desta categoria, especialmente em adultos, são muito frequentes as perturbações do rythmo cardiaco, sendo delias a mais constante o *rythmo couplé* (bi ou trigeminismo cardiaco), com extra-systoles e repousos compensadores que bem caracterizam a natureza exacta do phenomeno. Esse ponto de semiologia cardiaca, que desde o inicio das actuaes pesquisas muito impressionou nossa atencão, merece estudo demorado, que procure esclarecer-lhe o mecanismo. A proposito desse ponto devemos aqui referir que o nosso companheiro de trabalho, Dr. Gaspar Vianna, assistente do Instituto, verificou no coração, num caso de autopsia que praticãmos em creança de 4 mezes, lezãõ da cellula nobre e reacão do tecido conjunctivo, encontrando ainda, no interior das cellulas cardiacas, parasitos em grande numero, sendo ahi vistas formas arredondadas em multiplicacão, em algumas cellulas em numero tão elevado que occasionavam ruptura da membrana cellula. Identica verificacão foi feita no coração de cobayas infectadas no laboratorio".

Eis aí as primeiras referências a perturbações cardíacas na esquistripanose e os primeiros achados anatômicos, feitos por Gaspar Vianna, representados por miocardite aguda específica. Desde então já era estabelecida por Chagas uma distinção geral entre as manifestações cardíacas da esquistripanose aguda, "na qual o ritmo cardíaco não mostra alteração apreciável", e as da condição mórbida crônica, especialmente em adultos, na qual "são muito freqüentes as perturbações do ritmo cardíaco".

Sobre este ponto voltou a insistir mais tarde de modo categórico (27) : "Como expressão clínica da miocardite, nas formas agudas, observamos o enfraquecimento progressivo e rápido do miocardio, não raro conduzindo ao colapso cardíaco; faltam aí, porém, aquelas perturbações notáveis do ritmo que caracterizam as formas crônicas da moléstia. Nestas, como veremos, os fenomenos de aritmia cardíaca dominam muitas vezes a sintomatologia».

No mesmo ano publicou Chagas (22) uma síntese geral dos conhecimentos até então adquiridos sobre esquistripanose e sistematizou-lhe as formas clínicas, dividindo-as em dois grandes grupos : A — infecção aguda, na qual distinguiu casos com manifestações de meningo-encefalite (casos graves) e casos comuns; B — infecção crônica, compreendendo: 1º forma pseudo-mixedematosa, 2º forma mixedematosa, 3º forma nervosa, 4º forma cardíaca e 5º forma crônica com manifestações atuais sub-agudas. Embora mencione dados anatômicos (pericardite, coração aumentado de volume, com sinais de intensa miocardite) de um caso agudo fatal, não refere sinais cardíacos na infecção aguda, mencionando apenas que se encontram «em alguns casos terminados pela morte, signaes de derramamento no pericardio, nas pleuras e no peritoneo». Estudou então as perturbações cardíacas da infecção crônica, a forma cardíaca. É a primeira descrição sistematizada da cardiopatia crônica da doença de Chagas. Eis como justifica a separação desta forma clínica: "As perturbações do rythmo cardíaco são de tal saliência no conjunto symptomatologico de alguns casos da moléstia que julgamos proceder bem creando a fórma cardíaca da eschizotripanose, para nella incluir os doentes com aquelle phenomeno semiotico tão notavel e predominante. Além de que, no prognóstico dos casos clinicos com aquelle signal encontramos justificativa para assim proceder, porquanto não raro taes doentes apresentam crises agudas de assystolia vindo alguns a fallecer dellas». Atribuiu desde logo importância particular a esta forma clínica da esquistripanose: «Entre as expressões clínicas mais interessantes da eschizotripanose figuram, sem duvida pela sua alta importancia no ponto de vista medico e physio-pathologico, as perturbações do rythmo cardíaco, occasionadas pela localização e pelas lesões do *Schizotrypanum* no myocardio. Tal phenomeno de semiotica, de grande

frequência na zona de nossos estudos, frequência impressionante e seguramente nunca observada fóra daquela condição epidemiológica, havia despertado nossa atenção no início dos estudos clínicos, sem que, entretanto, fosse possível, naquela época, suspeitar de seu mecanismo pathológico». Desejamos salientar aqui esses conceitos emitidos por Chagas sobre a forma cardíaca da esquistripanose, porque a evolução dos conhecimentos sobre esta moléstia tem imprimido recentemente particular importância a esta forma clínica, quer na caracterização clínica da esquistripanose crônica, quer na determinação da sua importância social, quer na avaliação do seu prognóstico.

Nesse mesmo trabalho ele estudou as perturbações do ritmo cardíaco dos doentes com esquistripanose crônica. «Das tres propriedades fundamentaes do musculo cardíaco a que mais vezes se mostra perturbada é sem duvida a excitabilidade, expressando-se, de regra, a anomalia funcional pelo rythmo geminado (couplé), no qual a evidencia de extra-systoles bem se salienta na existencia constante de pausas compensadoras e em outros signaes que as caracterizam». Descreveu a ocorrência de extra-sistoles bi, tri ou quadrigeminadas ou irregulares, estudou a influência das mudanças de atitude sobre a sua frequência e assinalou a presença destes fenômenos do ritmo exclusivamente em doentes de certa idade, depois dos 16 anos, observando que “nas crianças de menor idade, embora nellas as localizações cardíacas do *Schizotrypanum* estejam amplamente verificadas em tres autopsias e sejam de todo ponto identicas ás do adulto, o rytmo não se apresenta alterado». Neste trabalho fez a primeira referência a perturbação da condutibilidade do estímulo cardíaco: «Menos frequentes do que as perturbações referidas no rythmo (extra-sistoles) attribuiveis, pelas modernas doutrinas, á anomalias da excitabilidade, são os factos referentes á perturbações da condutibilidade, isto é, á lesões do feixe de His. Temos desta especie uma unica observação na qual o bloqueio cardíaco completo bem se expressava na existencia de varias pulsações jugulares para uma unica systole cardíaca e uma só pulsação radial. O doente apresentava ainda crises vertiginosas e ataques convulsivos. Era portanto um caso typico da syndrome de Stokes-Adams». A análise dos distúrbios do ritmo cardíaco era, então, feita por Chagas pelo registro dos batimentos cardíacos (choque da ponta) e dos pulsos jugular e radial com o poligrafo de Jacquet. Os métodos de semiótica do coração usados na época eram insuficientes para esclarecimento de muitos distúrbios da condutibilidade cardíaca e só recentemente, estatísticas baseadas em elevado número de casos estudados eletrocardiograficamente em Bambuí (59,79), pode estabelecer-se a verdadeira incidência dos distúrbios da condutibilidade, os

quais predominam sobre os distúrbios da excitabilidade cardíaca nos casos de cardiopatia crônica da esquistripanose.

Uma descrição mais precisa do quadro clínico geral da esquistripanose crônica é feita em trabalhos publicados em 1911 (23,24). Neles estudou Chagas mais detidamente as perturbações do ritmo na forma cardíaca, descrevendo diversos graus de bloqueio A-V, irregularidade do ritmo sinusal e ritmo nodal, bem como a presença constante de extra-sístoles nos casos de bloqueio A-V completo.

Eis como descreveu, pela análise gráfica dos fenômenos mecânicos do coração e dos grandes vasos, as perturbações da condutibilidade aurículo-ventricular na forma cardíaca da esquistripanose. «Em seguida ao fenômeno de extra-sístoles, atribuível à perturbação da excitabilidade, vêm, por ordem de frequência, irregularidades do ritmo, expressivas de alterações na condutibilidade do miocárdio. Aqui, são observados diversos graus de perturbações da função, desde a decadência inicial della, revelada nos traçados jugulares pelo maior espaço entre a elevação do pulso jugular e do pulso carotidiano, até a eliminação completa, na qual o ritmo ventricular é independente do ritmo da aurícula. Nas depressões iniciais da função é curioso observar os casos nos quais, nos traçados, de espaço a espaço, uma sístole auricular deixa de se transmitir ao ventrículo, ocasionando assim falhas intermitentes no cardiograma e também no pulso radial. Dest'arte se constituem os numerosos casos de pulso relativamente lento, com número de batimentos radiais abaixo de 60, muitas vezes entre 40 e 50, que observamos constantemente nas zonas dos nossos estudos. Mais lesado o feixe de Hiss, perturbada daí mais profundamente a condutibilidade do músculo, resultam os casos de bloqueio cardíaco, verdadeira síndrome de Stokes-Adams, nos quais nem faltam as perturbações nervozas concomitantes» (24). Em conferência proferida em S. Paulo, 1912, referiu (25) ter observado dois casos de pulso lento verdadeiro, com 20 pulsações, em duas crianças de 10 e de 12 anos. Ao que parece são esses os doentes mais jovens com forma cardíaca da doença de Chagas e com bloqueio A-V. total descritos na literatura. Nesse mesmo trabalho (25) refere-se ao coeficiente letal na forma cardíaca da esquistripanose, como sendo muito elevado, "sendo ahi que são encontrados numerosos obitos de pessoas moças»; e assinala «o grande número de mortes rápidas ocasionadas pela molestia, sendo realmente impressionante, nas estatísticas de letalidade, o número de pessoas falecidas repentinamente, por syncope cardíaca. Ou assim é, ou a morte ocorre por assystolia, aguda ou crônica, conforme grande número de autópsias que temos realizado».

Dois trabalhos singularmente notáveis foram publicados (26, 27) por Chagas em 1916, um sobre a forma aguda da moléstia, a descrição clássica das manifestações da esquistripanose aguda, o outro sobre os processos patogênicos da tripanosomiase americana, uma análise magistral dos mecanismos etiopatogênicos da esquistripanose, na qual o autor bem demonstra sua extensa e sólida cultura e especialmente seus excepcionais dotes de raciocínio, claresa e argumentação. Acompanham o primeiro trabalho (26) as observações clínicas de 29 casos agudos, 10 dos quais haviam falecido (4 deles foram autopsiados). Nele Chagas descreveu sucinta e precisamente as manifestações cárdio-circulatórias da esquistripanose aguda: «As pesquisas para o lado do aparelho circulatório demonstram, desde as fases iniciais da moléstia, considerável queda da tensão arterial. O pulso é frequente, pequeno, filiforme nos casos mais graves, nenhuma relação existindo, às mais das vezes, entre o número de batimentos arteriais e a reação termica. Esta hipotensão indica o ataque precoce do protozoário ao miocárdio; percutindo, porém, a área de maciez cardíaca, não encontramos, de regra, neste período, apreciável aumento de volume do órgão. Em alguns casos, não frequentes, observam-se sinais de pericardite. Esta pode ser acompanhada de derrame na serosa, em quantidade apreciável pelas pesquisas físicas; mais vezes, porém, o líquido do pericárdio é muito diminuto, só verificável pela necropsia» (26). Eis aí a descrição da cardiopatia aguda da moléstia de Chagas, feita há mais de trinta anos.

Ao discutir os processos patogênicos da esquistripanose (27) interpretou a diversidade na expressão semiótica da síndrome cardíaca, nas formas agudas e nas crônicas, «como função exclusiva da diferença nos processos anatomicos nos dois casos». Salientou então «o exclusivismo dos sinais semióticos (referindo-se à forma cardíaca) expressando alteração do músculo, nada existindo que faça suspeitar, na grande maioria dos casos clínicos, lesões para o lado do endocárdio ou das válvulas do coração». Referiu ter encontrado em casos de assistolia mais ou menos rápida considerável dilatação do ventrículo direito e em um caso de morte súbita, ruptura deste ventrículo.

A descrição da forma cardíaca da tripanosomiase americana, que havia de tornar-se clássica, foi dada à publicidade por Chagas e Villela (33) em 1922. Um estudo de conjunto desta forma clínica da moléstia, o mais completo e preciso até então publicado, com análise detida dos distúrbios do ritmo cardíaco e acompanhado da observação de 63 casos. Eis os tipos

de arritmias por eles encontrados em doentes com a forma cardíaca da esquistosotripanose (a maioria deles já havia sido descrita em trabalhos anteriores):

«1º — Tachycardias e bradycardias totaes (de origem sinusal).

2º — Perturbações da conductibilidade, traduzidas :

- a) pela demora na condução do estímulo contractil;
- b) pelo bloqueio parcial;
- c) pelo bloqueio total.

3º — Contrações prematuras :

- a) extra-systoles auriculares;
- b) extra-systoles ventriculares;
- c) extra-systoles nodaes.

4º — Tachysystolia auricular (auricular flutter).

5º — Tachycardia paroxystica (auricular, ventricular e nodal).

6º — Arythmia completa (fibrilação auricular).

7º — Alternancia.

Distinguem desde logo as arritmias ligadas a influências nervosas defeituosas (taquicardias e bradicardias sinusais) e arritmias "indubitavelmente relacionadas com lesões do myocardio», representadas pelos demais grupos. Estabelecem o valor diagnóstico das diversas arritmias. «Algumas, de grande frequência, traduzem a affecção do órgão em percentagem elevadissima dos infectados. Assim o é, em primeiro logar, para as extra-systoles, a mais comum das alterações do rythmo, signal clinico dos melhores na apreciação do indice endemico da doença. Em seguida, a predominancia numerica pertence às arythmias de conductibilidade, que representam, na abundancia dos factos clinicos, um aspecto exclusivo e peculiar da trypanosimiase». Assinalam a predominancia das extra-sistoles ventriculares, «observadas em percentagem elevadissima relativamente às outras» (auriculares e nodais), e admitem que a função da excitabilidade, a julgar pela presença de extra-sistoles, «é atingida no maior numero, ou talvez na totalidade dos casos chronicos da trypanozomiase americana». Em estatísticas eletrocardiográficas de elevado número de casos de cardiopatia crônica da moléstia de Chagas, publicadas recentemente pelo grupo de Bambui, verifica-se a confirmação da alta incidência de extra-sistoles ventriculares e a relativa raridade das nodais e das auriculares; todavia, o ponto de vista de que a extrasistolia seja tão frequente a ponto de o numero de doentes com tal arritmia «quasi se poder contar pelo numero de infectados» não é adotado pelos pesquisadores de



Bambui. Particularmente interessantes são as observações feitas por Chagas e Villela sobre os distúrbios da condução aurículo-ventricular, os quais estudam de maneira exaustiva. Descrevem os diversos graus de perturbação da condução A-V, desde o bloqueio simples até o bloqueio A-V. total, e assinalam a frequência e os aspectos múltiplos e evolutivos com que podem ser surpreendidos na tripanosomiase, concluindo que «de tal modo assim é que poderíamos caracterizar esta entidade como a doença, por excellência, das alterações do rythmo, e especialmente do pulso lento». Como arritmias pouco comuns descrevem a fibrilação e o flutter auriculares, os quais «traduzem, na trypanosomiase, processos inflamatórios mais avançados do myocardio, e expressam uma condição última, rapidamente seguida da morte». Finalmente, estudam a influência da atropina sobre os distúrbios da condução A-V, a qual normalisa a condução em casos de bloqueio parcial e é nula sobre ela em casos de bloqueio completo, observação essa confirmada por outros autores (37, 39). Nesse mesmo trabalho estudam os sintomas e sinais da forma cardíaca. Assinalam o grau leve dos edemas, o aumento de volume do coração, a hipotensão arterial, os sôpros de insuficiência valvular relativa, o abafamento das bulhas especialmente da primeira e as congestões viscerais. Entre os sintomas «mais característicos, especialmente aqueles relacionados de modo directo com as fórmulas diversas da arhythmia, ou melhor, com as lesões do myocardio», referem o «vexame», significando «sensações as mais variadas, todas de origem circulatória, porém sem a uniformidade necessaria para que possam ser reunidas numa definição de conjunto»; as palpitações, as tonteiras e os ataques sincopais e convulsivos dos doentes com bloqueio A-V completo. Insistem sobre a frequência da morte subita nesta forma clinica da esquizotripanose e formulam hipóteses sobre o seu determinismo. Queremos finalmente assinalar duas observações contidas neste trabalho, as quais tem interesse particular, como apoio a critérios e orientação adotados em trabalhos recentes. A primeira refere-se à colocação hierárquica da forma cardíaca, entre as demais formas clínicas da esquizotripanose crônica, já esboçada em trabalhos anteriores de Chagas, mas aqui (33, 34, 28) claramente estabelecida. «Essa condição da doença na qual predominam, sobre quaesquer outros, os symptomas cardiacos, é generalisada nas zonas de trypanozomiase endemica, e ahi observada com intensidade e extensão maximas, constituindo assim a característica por excellencia da trypanozomiase americana» (33). A outra observação refere-se ao critério de diagnóstico da forma cardíaca baseado no quadro clínico e na positividade da reação de fixação do complemento, sem verificação parasitária, em vida ou na necrópsia habitual. «Não há como contestar a razão etiológica de todas as observações clinicas aqui apresentadas, embora de muitos

doentes não tenha sido feito nem o diagnóstico parasitológico nem a verificação necroscópica».

Conceitos bem definidos sobre a evolução da forma cardíaca da esquistosomose foram expressos por Chagas (30) em 1928. "Nos casos em que o processo de miocardite é incipiente, ainda atenuado, são nulos ou pequenos os sinais de insuficiência cardíaca, embora a indagação semiotica já revele alterações funcionais do órgão. Nesta fase os doentes podem dedicar-se a quaisquer trabalhos, embora experimentem sensações subjectivas que denunciam o enfraquecimento e a alteração iniciais do músculo cardíaco. Mas a lesão é sempre evolutiva, e cedo ou tarde, às vezes muito depressa e não raro lentamente, começam a surgir os sinais característicos da insuficiência circulatória bem definida». Assim sintetizou a evolução sintomática da forma cardíaca: «Primeiro, fase de extra-sístoles espaçadas, que expressam o início do processo inflamatório no miocárdio, e progressivamente augmentam de frequência, com a aggravação simultânea da miocardite. Dahi, e de accordo com a topographia das lesões, a evolução das anomalias do rythmo se realiza em duas direcções: ou a excitabilidade nas paredes auriculares attinge grau máximo, e assim se estabelecem os rythmos finais de tachysistolia e fibrilação, ou as lesões, predominando nos centros automáticos, determinam nelles a deficiência funcional progressiva, até o pulso lento permanente». Acreditava Chagas que as lesões auriculares fossem mais tardias e que a evolução das lesões ventriculares fosse mais rapida (30, 31), pois é aqui, dizia ele (31) que se encontram as anomalias iniciais do ritmo, traduzidas por extra-sístoles e por defeitos na transmissão do estímulo. É a primeira referência feita a perturbações da condução do estímulo nos ventrículos (31), embora não referisse claramente bloqueio intra-ventricular ou bloqueio de ramo. "A principio, observa-se aumento do tempo de excitação dos ventrículos, mais tarde nota-se a preponderância de um dos ventrículos" (31).

Em seu último trabalho (32), apreciando os aspectos anatômicos do coração na fase crônica da miocardite, no qual se encontram focos de inflamação aguda, em plena evolução, ao lado de outros nos quaes a miocardite é traduzida em intensa hiperplasia do tecido conjuntivo, e comparando-os com a evolução da doença, admite a ocorrência de uma condição allergica para explicá-los, condição esta que havia sido lembrada por Torres (176) em 1929 e em favor da qual, recentemente, Muniz e Azevedo (141) obtiveram importantes dados de natureza experimental.

Essa análise das descrições de Chagas sobre alterações cardíacas na esquistosomose, mostra claramente a extensão das investigações do cientista

brasileiro neste aspecto parcial, porém o mais importante, da clinica da doença, do qual nos legou observações que constituem exemplo de espirito de investigação científica e que hoje, relacionadas ao estágio evolutivo dos conhecimentos médicos da época em que foram feitas, não podem ser classificadas senão como modelares, constituindo um patrimonio científico sem dúvida dos mais notaveis que tem sido produzidos em nosso pais. Muitos anos se passaram para que novos conhecimentos, de importância realmente essencial, sobre alterações cardiacas na esquizotripanose, fossem adquiridos e ainda hoje, reforçadas por grande número de observações confirmatórias, feitas por diversos autores, permanecem pouco alteradas e mais ampliadas do que modificadas, as descrições iniciais sobre elas feitas por Chagas.

Duas descrições clinicas da doença, uma sobre a forma aguda, outra sobre a forma cardiaca, apareceram em 1923, escritas por E. Villela, cuja experiencia nestes assuntos, moldada na estreita colaboração com Chagas, já datava de varios anos. Acordes inteiramente com as descrições de Chagas, estes trabalhos (182, 183) evidenciam alguns elementos clinicos novos na caracterização das alterações cardiacas da esquizotripanose. Na infecção aguda refere Villela (182) abafamento das bulhas cardiacas. De especial interesse, julgamos, são algumas observações feitas (183) a proposito da forma cardiaca, observações estas salientadas ultimamente nos trabalhos do grupo de Bambuí. Relativamente ao aumento do coração diz Villela: «A dilatação das cavidades direitas é a principal responsavel pelo aumento do volume do coração assim quanto á frequencia como em relação á extensão. Embora em menor escala o coração esquerdo concorre tambem para o aumento do coração que ás vezes adquire enorme volume». Exceptuados os casos de bloqueio A-V total, nos quais predomina o aumento do ventriculo esquerdo, é regra encontrarem-se sinais de aumento predominante do ventriculo direito nos aumentos cardiacos de casos não complicados de cardiopatia cronica da doença de Chagas. Com respeito á escuta cardiaca assim se expressa Villela (183). «A escuta consigna muito commumente o abafamento das bulhas, primeira e segunda, o dominio do tom pulmonar nesta, o desdobramento frequente della, o apparecimento de sopro de insuficiencia mitral relativa, casos mais raros de sopro tricuspide». Insistiu-se (59) recentemente sobre o frequente desdobramento da 2<sup>a</sup> bulha no foco pulmonar e se lhe atribuiu valor semiológico para o diagnóstico da cardiopatia crônica da doença de Chagas em zonas endêmicas. Refere ainda Villela a «ausencia de observação de acessos arginosos, da angor pectoris», e precisa a forma de insuficiencia cardiaca, que «tem por expressão clinica os signaes de fallencia do coração direito, cuja syndrome retrata». Finalmente, chama a atenção para o valor diagnóstico da reação de fixação do complemento, ensaiada por Machado e Guerreiro.

Utilizando-se de material humano proveniente da fonte original onde havia Chagas descoberto a nova doença humana (Lassance, Minas Gerais), dedicou Evandro Chagas estudos especiais á forma cardíaca da esquistripanose, publicando vários trabalhos sobre o assunto, no periodo entre 1928 e 1935, nos quais se detem particularmente no estudo eletrocardiográfico.

Um trabalho de conjunto sobre a forma cardíaca da esquistripanose foi por ele publicado (37) em 1930. Aí faz ligeiras referências á miocardite aguda: «Esta myocardite aguda mais vezes evolue no sentido da chronicidade, mas em alguns casos é de tal modo intensa que determina insuficiência aguda do orgão e morte dentro de curto prazo. O exame clinico mostra, nessa myocardite aguda, grande abafamento das bulhas, tachycardia, signaes de dilatação do coração, em resumo, symptomas de profunda asystolia. O electrocardiogramma só foi, até ao presente, feito em dois casos agudos de doença de Chagas. Ou porque fossem obtidos os graphicos em phase precoce da infecção, ou porque se tratasse de casos em que as alterações cardíacas fossem discretas, como anomalia predominante foi verificada a tachycardia, sem alterações características das myocardites na trypanosomiase» (pag. 5). Essa parece ter sido a primeira referência feita ao electrocardiogramma em casos de esquistripanose aguda. Mais extensa é a análise que faz das manifestações da forma cardíaca da doença, cujos sintomas subjetivos "são condicionados pela deficiência funcional do myocardio e ainda pelas alterações do rythmo cardíaco», aqueles «perfeitamente identicos aos que se observam em outros typos de insuficiencia cardíaca». Neste particular, deve referir-se que recentemente têm sido assinaladas (59, 84) algumas particularidades nas manifestações da insuficiência cardíaca da cardiopatia crônica da esquistripanose. Segundo E. Chagas, «o quadro clinico da fórmula cardíaca da doença de Chagas é de todo ponto caracteristico e muito se afasta do de qualquer outra condição pathologica» (pg. 9). Em sua sintomatologia ocupam o primeiro plano as alterações do ritmo; «os methodos physicos do exame revelam o coração sempre muito augmentado de volume»; as bulhas são muito apagadas, principalmente a primeira, que pode tornar-se praticamente inaudivel; só aparecem sopros quando vêm denunciar alterações funcionais dos orificios cardíacos; a «hypotensão arterial é, de regra, sempre muito pronunciada»; a congestão visceral «apparece nos casos avançados de insuficiencia cardíaca, e evidencia-se do mesmo modo por que é observado no commum das insuficiencias circulatorias»; os edemas são raros. E assim resume E. Chagas: «O quadro clinico apresentado pelos individuos portadores da fórmula cardíaca da Trypanosomiase Americana é perfeitamente caracteristico de uma myocardite pura: coração grandemente dilatado, com o compasso profundamente irregular, sem grandes edemas nem hypertensão

ou ruidos de lesões valvulares» (pg. 10). Ainda no ponto de vista das manifestações clínicas, assinala a raridade da alteranância cardíaca, distúrbio este ainda não verificado por nós, nem mesmo nos casos extremos de insuficiência cardíaca da cardiopatía crônica da doença de Chagas; e a pequena frequência dos casos em que se observa ritmo de galope, fato este que o autor supõe devido á fibrose do miocárdio, e á falta de hipertrofia progressiva do musculo cardíaco na forma cardíaca da tripanosomiase americana. A propósito da evolução da forma cardíaca observa E. Chagas (37) que ela é extremamente variavel, de acôrdo «com a intensidade do processo, sua localização, e sem dúvida ainda com as possibilidades de nova infecção» e que «em geral não vivem os individuos affectados além dos 50 anos, e muito raro são os exemplos de sobrevida maior» (pg. 19). Finalmente, relata sua experiência no tratamento da insuficiência cardíaca desta forma de cardiopatía. «A digital sob todas as fórmulas habitualmente usadas se mostra em geral inutil, quando não nociva». As strophantinas e os derivados não conseguem reduzir a dilatação cardíaca (e este é o seu único effeito favoravel) e o augmento das doses habituais traz o risco de accidentes sempre muito graves". «A quinidina não foi capaz, até agora, de reduzir a arhythmia completa de qualquer dos nossos doentes». Assinalemos desde logo, que em muitos casos de insuficiência cardíaca na forma cardíaca da esquistripanose, a resposta á terapêutica sintomatica, segundo nossa experiência, é pronta, conseguindo-se, com as medidas habituais, restaurar o equilibrio circulatório em poucos dias ou poucas semanas. Consideramos mesmo bastante peculiar, na evolução destes doentes, a ocorrência de vários surtos de insuficiência cardíaca congestiva, facilmente removiveis, até que, por fim, atingido um grau muito avançado de lesão miocárdica, com acentuada dilatação do coração, a insuficiência funcional dêste mostra-se irreductivel e sobrevem a morte em insuficiência cardíaca, quando a morte súbita não suprime inesperadamente a vida do doente ou quando uma infecção pulmonar associada ou um accidente embólico não complicam o quadro da assistolia crônica progressiva. É bem provavel que os casos de insuficiência cardíaca tratados por E. Chagas estivessem já em fase muito avançada, com lesão miocárdica muito extensa. Êste mesmo fato pode explicar também diferenças nos achados eletrocardiográficos, em relação ao que tem sido verificado em Bambuí (59, 79, 84). Em 35 casos de forma cardíaca da tripanosomiase americana encontrou E. Chagas (36) as seguintes alterações do eletrocardiograma :

Alterações do complexo auricular .....	31	(89%)
Alterações do complexo ventricular .....	34	(98%)
Irregularidades do ritmo sinusal .....	6	(18%)

Dissociação auriculo-ventricular .....	11	(32%)
Ritmo nodal .....	5	(15%)
Extrasístoles .....	31	(89%)
Taquisístolia auricular .....	2	(6%)
Fibrilação auricular .....	1	(3%)

Nessa casuística a percentagem total de mortes em menos de 5 anos foi de 28,5%. Na experiência desse autor «é notável a baixa mortalidade súbita nos casos de dissociação auriculo-ventricular». Segundo E. Chagas (36) «como factor de prognóstico grave na forma cardíaca da Doença de Chagas, occupa o primeiro plano a anormalidade do complexo ventricular». Sob este termo descreve: a) preponderância elétrica: “de grande frequência é a preponderância elétrica do ventriculo esquerdo, enquanto que a do direito é enormemente rara»; b) alterações do grupo QRS: *aumento da voltagem*, «que aparece nos individuos que se encontram em boas condições circulatórias e nos quais a capacidade cardíaca se mostra pouco diminuída»; *diminuição da voltagem*, “de ocorrência notável e tem sempre má significação prognóstica»; *aparecimento de acidentes nas diferentes ondas do grupo QRS*, a mais comum de todos as irregularidades do QRS, sendo mesmo “frequente encontrarem-se signaes de bloqueio da excitação nos ramos principais do feixe conductor ventricular”; *aumento da duração do QRS*, irregularidade esta «vista com grande frequência nos casos em que a condução do estímulo contractil sofre retardamento nos ventriculos». Em outro trabalho (37) refere E. Chagas ter encontrado deformação do complexo ventricular, caracterizando o bloqueio intra-ventricular, em 98% dos casos de forma cardíaca. Precisando mais, assinala: «O bloqueio da excitação no ventriculo direito é commum, frequente é a interrupção do curso do estímulo no ventriculo esquerdo e de ocorrência ainda maior é o bloqueio das arborisações terminaes do tecido específico, isto é, da rêde de células de Purkinje» (pg. 14). Os recentes progressos no estudo da Eletrocardiografia, em particular devidos ao emprego das derivações precordiais, permitiram aos pesquisadores do grupo de Bambuí descrever (59, 79, 84) na cardiopatia crônica da moléstia de Chagas um dos seus caracteres mais peculiares e de maior valor diagnóstico em zonas endêmicas, qual seja o da levada incidência do bloqueio de ramo direito e da eletividade particular com que a esquizotripanose provoca este distúrbio da condução intra-ventricular. Assinalou também E. Chagas (36) “modificações da onda T do complexo ventricular, que se fazem de accôrdo com as diferenças que experimenta o grupo QRS, dentro das normas habituaes, verificadas nas outras affecções cardíacas” (pg. 15), e a raridade das alterações do intervalo ST, não sendo vistas na forma cardíaca da trypan-

nosomiase americana «as alterações da linha isoelectrica que vae de S a T, tão comuns nos processos de arterite cardiaca e processos infecciosos agudos (febre amarella, febre typhoide)». O grupo de Bambui descreveu na cardiopatia cronica da doença de Chagas alterações primarias da onda T, a qual toma algumas vezes forma identica á que se encontra em casos de isquemia cardiaca (onda T «coronaria»), podendo tais alterações ser estaveis durante um longo periodo ou ser transitórias, regredindo em poucas semanas; descreveu ainda, em alguns casos de bloqueio A-V total, modificações transitórias (desnivelamentos) do segmento ST, que assume aspecto curvilíneo. Finalmente, dentre as alterações de forma do eletrocardiograma, assinalou E. Chagas (36) as irregularidades do complexo auricular como «mais frequentes do que em qualquer outra doença do coração». Na elevada casuistica de Bambui, modificações importantes (amplitude maior que 2,5 mms. ou duração superior a 0.12») da onda P foram pouco frequentes, porem, pequenas alterações transitorias (irregularidades na forma) desta onda foram comumente observadas. Finalmente, entre outros trabalhos, de contribuição em casuistica (33, 38, 39), ou de sintese geral sobre a esquistripanose (41), queremos assinalar a experiencia feita por E. Chagas (40), com a inoculação experimental do homem pelo *S. cruzi*, obtendo no voluntário inoculado, no fim de cinco meses, modificações eletrocardiográficas (redução na voltagem do complexo ventricular) e radiológicas (discreto aumento da area cardiaca) e encontrando á autopsia do paciente lesões inflamatórias difusas no miocárdio.

### III — ESTUDOS SÔBRE A FORMA CARDÍACA DA DOENÇA DE CHAGAS (CARDIOPATIA CRÔNICA), FEITOS FORA DO BRASIL (1934-1948).

Graças a Chagas e seus primeiros colaboradores poude em pouco tempo ser acumulada grande soma de conhecimentos sobre a nova moléstia, que se tornou conhecida em seus aspectos clínicos essenciais e bastante estudada sob outros aspectos. Não obstante isso, só lentamente ela foi sendo reconhecida em outros paises americanos, nos quais a verificação da presença de triatomas naturalmente parasitados pelo *S. cruzi* precedeu, às vezes de longos anos, á verificação da infecção humana ou mesmo animal (53). É particularmente surpreendente o contraste entre o consideravel interesse dos pesquisadores brasileiros na forma cardiaca da doença, á qual dedicaram tão numerosas publicações, todas acentuando a grande frequência desta forma clínica, e o reduzido número de casos até agora descritos fora do Brasil.

Em 1929, Bullrich (13) divulgava na Argentina o quadro clínico da forma cardíaca da esquistotripanose, transcrevendo as observações de 13 casos estudados por Ev. Chagas. Extranhava que naquele país, onde já se sabia existir endemicamente a moléstia em área extensa, não houvessem ainda sido assinaladas as perturbações cardíacas da moléstia, as quais só eram conhecidas pelos trabalhos dos autores brasileiros.

Foi em 1934 que surgiram, fora do Brasil, os primeiros casos de forma cardíaca da moléstia de Chagas, quando Romaña (160) descreveu na Argentina dois casos, um deles com fibrilação auricular, bloqueio A-V total e extra-sístoles ventriculares e o outro com bloqueio de arborizações e extra-sístoles ventriculares; em ambos a reação de Machado-Guerreiro era positiva. Em 1936, Romaña (163) teve oportunidade de praticar autópsia em um menino de 12 anos, com xenodiagnóstico positivo, que há 2 meses e meio apresentava anasarca, tendo encontrado um coração aumentado, com miocardite focal crônica, porém, sem a presença do parasito, a um exame habitual. Em 1942, Romaña e colaboradores (167) apresentam os primeiros casos de forma cardíaca observados na provincia de Tucuman, e, em 1944, Romaña e Cossio (166), surpreendidos com a quantidade de doentes do coração, com quadro clínico de miocardite e provas laboratoriais positivas para esquistotripanose, encontrados em Tucuman, e para divulgar «esse fato alarmante e ignorado em um meio ainda um tanto cético sobre a moléstia e suas graves consequências», publicam os dados referentes a 35 pacientes. Estudam-nos sob os aspectos clínico, eletrocardiográfico e radiológico, encontrando dados muito semelhantes áqueles descritos anteriormente pelos autores brasileiros. Na maioria dos casos o diagnóstico de laboratório de esquistotripanose foi baseado na positividade da reação de fixação do complemento do soro sanguíneo em presença de antígeno de cultura de *S. Cruzi*. Dos 35 casos, dois apresentaram ECG normal e em dois as alterações eram discretas. Nos 31 restantes, encontraram distúrbios da condução intra-ventricular (bloqueio intra-ventricular) em 83,8% dos casos, bloqueios auriculo-ventriculares em 22% e perturbações da excitabilidade cardíaca em 38,3% dos casos. Do exame clínico salientam a frequente observação de desdobramentos das bulhas cardíacas, encontrados em 15 doentes (42,8%). De interesse para o conhecimento da evolução da moléstia são as observações publicadas por Pérez & Romaña (149) referentes a dois casos com período agudo comprovado e reexaminados 20 e 15 anos mais tarde, sem apresentarem evidências clínicas de alteração estrutural do coração; em um deles todas as provas laboratoriais, inclusive a reação de fixação do complemento, foram negativas para esquistotripanose, o que leva os autores a pensar em cura



clínica e parasitológica espontânea da infecção. A terceira observação é de um homem de 63 anos (pai dos casos referidos) com bloqueio intraventricular e reação de fixação do complemento positiva para esquistripanose e que, no período de dezoito meses que medeou entre os dois exames, não apresentou nenhuma modificação do estado geral ou do estado cardíaco. Sem duvidar da possibilidade de cura espontânea da esquistripanose, especialmente em infecções com amostras pouco virulentas de *S. cruzi*, interpretamos o caso descrito por Pérez & Romaña como sugestivo, mas não decisivo para provar a ocorrência do fato, pois, ocasionalmente, pode verificar-se positividade da reação de fixação do complemento após um ou dois resultados negativos, em pacientes com esquistripanose crônica. A negatividade dos xenodiagnósticos é de pouca significação para excluir a presença de infecção crônica. Pode-se admitir como possível, mas ainda não provada, a ocorrência de cura espontânea da infecção esquistripanósica. Recentemente Romaña (165) publica breve história clínica de um doente de 37 anos, com diagnóstico clínico de probabilidade de cardiopatia esquistripanósica (sem provas laboratoriais) e no qual á autópsia encontrou miocardite crônica típica, com formas de multiplicação do *S. cruzi* no interior de fibra cardíaca.

Em 1934, publicou Mazza (90) os primeiros casos de esquistripanose crônica por ele observados, dois em Jujuy e tres em Salta. Um dos casos de Jujuy, um surdo-mudo de trinta e poucos anos, no qual o *S. cruzi* foi demonstrado por inoculação de sangue em animal, apresentava evidências eletrocardiográficas e radiológicas suscetíveis de serem interpretadas como indicadoras de comprometimento cardíaco pela esquistripanose; o outro, menina de 11 anos, com reação de Machado positiva, apresentava sinais de hipotireoidismo (M.B. -16,48) e o aumento da área cardíaca e as modificações eletrocardiográficas (baixa voltagem de T1) podem ser atribuídas a esta etiologia. No ano seguinte, 1935, Mazza (91) apresentou na IX Reunião da Soc. Arg. Pat. Reg., Mendoza, o caso de uma paciente de 35 anos, com dispnéia de esforço, palpitações, ataques sincopais e edemas fugases e na qual constatou pulso irregular, desigual e positividade da reação de Machado-Guerreiro, demonstrando ainda a infecção por inoculação em animal. A doente tinha também reação de Wassermann positiva no sangue. Tratava-se, pois, de um caso de esquistripanose crônica com escassas evidências de cardiopatia. Nessa mesma Reunião, Miyara (137) relatou a história clínica de 3 doentes (idades: 30 anos, 75 anos e ?) com reação de Machado positiva, nos quais fez E.C.G. e teleradiografia do coração. Em nenhum deles, a nosso ver, existem evidências indiscutíveis de cardiopatia crônica chagásica. O mesmo pode ser dito dos casos apresentados por Basso &

Basso (7). Em 1938, Mazza, Diaz & Purnik (108) evidenciam infecção esquistripanósica, por xenodiagnóstico, em uma tuberculosa crônica, mulher de 28 anos que morreu em assistolia, concluindo os autores ser difícil, «neste caso, sem necrópsia, estabelecer na lesão cardíaca o que corresponde ao processo chagásico e o que corresponde à tuberculose crônica fibrosa». O primeiro caso, autopsiado na Argentina, de cardiopatia crônica chagásica, foi publicado em 1938 por Mazza, Jorg & Canal Feijóo (117). Tratava-se de menina de 17 anos, eximánada pela primeira vez aos 6 anos de idade, tendo então sido feito diagnóstico de «pneumonia e bradicardia com arritmia». Dois anos mais tarde a criança apresentou aumento de volume do joelho esquerdo; ao exame foi verificado um sôpro holosistólico, audível em todos os focos (no 1º exame já havia sido verificado um sôpro mesosistólico de ponta e região mesocardiaca) e pressão arterial 12 x 4 e 14 x 4 (braço direito e braço esquerdo respectivamente). Com 11 anos, apresentou dor precordial e queixava-se de acessos convulsivos com perda da consciência, os quais datavam de 5 anos. Aos 16 anos foi minuciosamente examinada. Verificou-se então, ao exame do aparelho circulatorio, ritmo cardíaco bradicárdico (38 por minuto), pressão arterial 16 x 5, sôpro sistólico na ponta e focos da base, mais intenso na ponta, sem propagação; a reação de Machado-Guerreiro foi positiva e a inoculação de sangue da paciente em cão jovem foi positiva para *S. Cruzi*. O E.C.G. mostrou: «bradicardia sinusal muito acentuada (30 por minuto), arritmia sinusal, fenômenos de escape nodal, extra-sístoles ventriculares, achatamento da onda T nas tres derivações, e derivação IV muito alterada com respeito ao normal» (Dr. A. Battro). A teleradiografia do coração mostrou «aumento global pronunciado da superfície da sombra cardíaca, do volume cardíaco e aumento predominante das dimensões do ventrículo esquerdo». Nas posições oblíquas foi evidenciado aumento da aurícula direita e pronunciado aumento da aurícula esquerda, invadindo o espaço de Holzkecht para chegar até a imagem da coluna vertebral. Conclue o radiologista que «as características anotadas permitem estabelecer que se trata de predominante hipertrofia pura de compensação, com escassos sinais de dilatação». Vinte e nove horas após a morte, que ocorreu de maneira súbita, foram obtidos fragmentos do coração e de outros órgãos para exame. Fazem os autores minucioso estudo desse material, sintetizando o diagnóstico anatômico do caso: «Epicardite fibrinosa antiga, com surto atual de reagudisação infiltrativa. Arteriolite coronária esporádica. Miocardite crônica infiltrativa em grande reagudisação com quadro de «miocardite isolada difusa»... Endocardite focal simples, parcialmente edematosa. Hepatite nodular esporádica com moderada proliferação histiocitaria». Neste importante trabalho fazem os autores extensas considerações sobre o

problema da miocardite isolada. Do ponto de vista clínico, o caso, a nosso juízo, afasta-se sob varios aspectos do que se costuma observar em casos puros de cardiopatia crônica da doença de Chagas. Entretanto, é necessário lembrar a observação de Mazza e colaboradores (117) de que «la evolución de la tripanosomiasis es muy diferente o por lo menos tiene diferencias acentuadas en ciertos períodos de tal manera que no sabemos a ciencia cierta cómo encadenar exactamente las distintas imágenes de la tripanosomiasis americana» (pg. 66). Dentre as observações de formas agudas originárias de Tucumán e Salta, publicadas por Mazza, Sabatté e Artigas (133), uma delas, referente a um menino de 12 anos, com area cardiaca normal, xenodiagnóstico e reação de Machado positivos, e eletrocardiograma, a nosso ver, indicando bloqueio de ramo direito — é um caso de cardiopatia crônica, cujos caracteres são perfeitamente semelhantes aos encontrados em muitos casos estudados de Bambuí. O segundo caso mortal, estudado minuciosamente, foi publicado por Mazza, Basso & Jorg (195). Era mulher de 21 anos, solteira, sofrendo ha seis meses de vertigens, principalmente ao esforço, crises sincopais e epigastralgias. Ao exame físico constataram cianose dos labios, acentuada arritmia, pulso irregular, 72 por minuto, pressão arterial 11 x 6, figado palpavel a um dedo transverso abaixo da reborda costal, aumento difuso da area cardiaca, metabolismo basal + 13%. Os eletrocardiogramas, segundo a interpretação do cardiologista, mostraram, em resumo: bradiarritmia sinual, extrasistolia ventricular polifocal, condução A-V normal, perturbações acentuadas da condução intra-ventricular, defeituosa irrigação coronaria (traçado G) salvas de extrasistoles ventriculares e fibrilo-flutter ventricular transitório (traçado I). O aparecimento de salvas de extrasistoles e de fibrilo-flutter ventricular foi relacionado com o aumento da excitabilidade ventricular determinado pela administração de digitalina. Conclue o cardiologista que «os traçados examinados demonstram a existencia de miocardite». A reação de Machado-Guerreiro foi positiva e a inoculação de sangue em animal foi tambem positiva. A paciente morreu subitamente. Fizeram os autores minucioso estudo histológico do coração, incluindo o sistema específico. Os achados anatomo-patológicos do coração foram resumidos da seguinte forma : Pericardite infiltrativa de focos multiplos pequenos. Epicardite infiltrativa. Ateroesclerose discretissima das arterias cardiacas direita e esquerda. Ateroesclerose acentuada da arteria auriculo ventricular esquerda. Miocardite infiltrativa, em parte difusa, em parte dispersa em pequenos e grandes focos, com infiltração predominantemente linfocitaria, em menor grau monocitoidea e plasmocelular... Periarteriolite e panflebite por propagação da infiltração difusa do miocardio. Os autores salientam que o exame histológico da zona de irrigação arteriolar do ramo auriculo ventricular esquerdo não demonstrou

existência de infarto, de cicatriz dessa lesão, nem outra alteração catabiótica atribuível ao intenso processo arterioesclerótico. Este caso é semelhante, sob alguns aspectos, a um observado em Bambuí e cujos traçados eletrocardiográficos (59, figs. 36 e 36-A) mostraram irregularidades da onda P anormalidades do QRS, alterações da onda T e crises de taquicardia ventricular. Pelos critérios seguidos por nós para interpretação de eletrocardiogramas, classificaríamos os traçados da paciente cuja observação é publicada por Mazza e col. (105), em relação às alterações de forma dos complexos ventriculares que respondem a estímulos sinuais, como baixa voltagem do QRS e alterações primárias da onda T (inversão em D2-D3, baixa voltagem em D1). Tais alterações, que têm sido vistas em numerosos casos estudados em Bambuí, são inespecíficas e diferem das que se encontram no infarto do miocárdio. Cremos, pois, que é impróprio identificá-las com as curvas de infarto e interpretá-las como devidas a defeituosa irrigação coronária. Mazza pretendeu correlacioná-las com os achados anatómicos (92): «... La existencia constante de epicarditis con arteriolitis coronaria, permitiría aclarar la aparición de trazados electrocardiográficos tipo infarto, pero transitorios (diferenciándose así de los infartos por oclusión vascular esclerótica o trombótica) y siempre localizados allí, donde la autopsia demuestra luego las más frondosas reacciones inflamatorias». Semelhante do ponto de vista discutido, ao caso acima referido, é o publicado por Mazza e col. (99), cujo eletrocardiograma (não reproduzido) mostrava «francos trastornos en la conducción intraventricular tipo *infarto de miocardio-base* (complejos bajos, espacio ST ligeramente negativo en DII y DIII; ambas TII y TIII negativas) sin desviación del eje eléctrico». Estas alterações são, sem dúvida, insuficientes para caracterizar um traçado de infarto tipo base. Esclarecidas assim as diferenças de terminologia usada por Mazza e colaboradores e por nós, com relação às alterações primárias inespecíficas da onda T, presentes nos casos acima analisados (105, 99) e em numerosos casos estudados em Bambuí, resta mencionar que foram descritas (59, 79), em casos de miocardite crônica chagásica, particularmente em pacientes com bloqueio A-V total, alterações da fase final do complexo ventricular muito semelhantes, porém não idênticas, na forma, às encontradas em casos de oclusão coronária (padrão de «lesão» e padrão de «isquemia»). Tais alterações referem-se a desnivelamentos discordantes do segmento ST nas derivações standard (discretos), com supra-desnivelamento e aspecto curvilíneo («cove-plane») deste segmento em precordiais, e inversão da onda T, que pode tornar-se profundamente negativa e que assume o contorno «coronário». Este aspecto (onda T «coronária») pode ocorrer independentemente de desnivelamentos do segmento ST. Também foram assinalados (59) diversos tipos de alterações da deflexão R em

derivações precordiais, variando desde a baixa voltagem, com ou sem espessamentos ou entalhes anormais, até a ausência desta deflexão em algumas posições do precórdio. Em um caso (59, fig. 39) o aspecto das curvas precordiais era praticamente diagnóstico de infarto antero-septal, porém, a paciente, mulher moça sem hipertensão, não apresentava clinicamente nenhuma outra manifestação que sugerisse acidente vascular cardíaco. Em tal caso as alterações do complexo ventricular atingiam a fase rápida (ausência de R), o segmento ST (aspecto curvilíneo e ligeiramente elevado) e a onda T (negativa e de aspecto «coronário»). Mais comum é que apenas a fase rápida do complexo ventricular apresente modificações semelhantes às que se observam no infarto do miocárdio. Pondé (153) também refere ter encontrado não raramente nas posições precordiais sobre o ventrículo direito o aspecto de infarto da parede anterior complicado com bloqueio de ramo direito. Temos encontrado alguns casos de BRD, nos quais a deflexão inicial é negativa nas primeiras posições precordiais; mas acreditamos que esse aspecto não significa necrose maciça (infarto) da parede anterior do coração. Entretanto, não possuímos ainda documentação anatômica para confirmar esse ponto de vista. Outra significação deve ser atribuída à ausência de R nas posições esquerdas do precórdio. Um caso de BRD com ausência de R em V-4-5-6 foi publicado (59, caso 4, E. C. G. fig. 30), tendo-se encontrado na necrópsia uma área de fibrose com considerável adelgaçamento da parede ventricular esquerda (anterior) nas proximidades da ponta do coração. É de regra encontrar-se sobre a superfície endocárdica, em correspondência com essas áreas de adelgaçamento da ponta do ventrículo esquerdo, trombos murais, em diferentes fases de organização. Na série de 38 casos de cardiopatia crônica chagásica até o momento autopsiados em Bambuí, encontramos trombose mural na ponta do ventrículo esquerdo em 12 deles, havendo em alguns casos também trombose na aurícula direita. Tais fenômenos, decorrentes por certo da endocardite parietal crônica, conforme assinalou Magarinos Torres (175), podem possuir considerável significação clínica, pois as complicações embólicas especialmente nos pulmões parecem ser bastante comuns na evolução dos doentes com cardiopatia crônica chagásica, e não raro constituem a causa imediata da morte. Muito raramente o adelgaçamento da parede do coração em correspondência com trombose da ponta do ventrículo esquerdo chega a formar um verdadeiro aneurisma da ponta do coração. Não sabemos se essas áreas de fibrose localizada, com destruição local quase completa das fibras musculares, na miocardite crônica chagásica, são consequência de distúrbios circulatórios com isquemia local. Áreas de adelgaçamento da parede cardíaca foram assinaladas por Chagas, que descreveu a espessura das paredes ventriculares em certas zonas como comparável a

de uma folha de papel, tendo encontrado á autópsia de um indivíduo que tivera morte súbita, ruptura da parede do ventrículo direito (27). Parece-nos que o emprêgo do termo infarto para interpretação das curvas encontradas em alguns casos de cardiopatia crônica chagásica, presta-se a gerar confusão, uma vez que ele tradicionalmente está ligado a síndromos vasculares do coração, usualmente do tipo oclusivo. Será, pois, mais conveniente o emprego de termos puramente descritivos, menos específicos. As alterações da onda T em certos casos têm sido descritas por nós como semelhantes às que ocorrem em casos de isquemia miocárdica (onda T de aspecto «coronária»), significando isso que o aspecto morfológico da onda é semelhante ou idêntico em ambas as condições. Também em um caso de cardiopatia aguda chagásica foi descrito (83) um aspecto eletrocardiográfico de «curva de lesão», consistindo em desnivelamento discordante (elevação em D1 e depressão em D3) nas derivações standard e supra-desnivelamento em algumas precordiais, sem alterações concomitantes do QRS, características de necrose (no sentido eletrocardiográfico) do miocárdio. Para finalizar este comentário sobre tais aspectos eletrocardiográficos, queremos mencionar um caso publicado por Montes Pareja e col. (139), o primeiro de cardiopatia crônica chagásica diagnosticado no Uruguai (cremos que também o único publicado naquele país), visto que tem sido referido (42, 14) especialmente pelo achado de um infarto do miocárdio. Tratava-se de um jovem de 24 anos, com grave insuficiência cardíaca congestiva irreduzível, arritmia, grande aumento do coração e que veio a falecer sem que se houvesse estabelecido clinicamente o diagnóstico etiológico da cardiopatia. O eletrocardiograma havia mostrado «ritmo sinusal de 125 interrompido por frequentes extrasístoles auriculares e ventriculares polimorfes. Onda P bifida. Espaço P-R no limite superior normal. Distúrbio da condução intraventricular. Onda T baixa, negativa em D1. Alternancia post-extrasistólica». A autópsia evidenciou miocardite crônica, com formas de leishmaniasis do *S. Cruzi* no interior de fibras miocárdicas, e uma área de infarto sobre a ponta do ventrículo esquerdo. Os cortes «realizados em zonas vizinhas do infarto mostram artérias alteradas por processos inflamatórios produtivos e infiltrativos que invadem todas as túnicas vasculares, produzindo estenose e oclusão de sua luz». Em resumo, «lesões intersticiais e vasculares de caráter exudativo-produtivo, como nas miocardites difusas intersticiais crônicas». Os autores, entretanto, não concluem definitivamente pela etiologia esquistosomíase das lesões vasculares encontradas, as quais para Mazza & Jorg (116) devem ser atribuídas á aterosclerose associada. Desde os trabalhos de Chagas (27), Gaspar Vianna (181), Magarinos Torres (175, 176, 177) e outros ficou estabelecido que a esquistosomíase não origina lesões importantes das artérias co-

ronárias, com redução da luz vascular. É evidente que em casos de cardiopatia chagásica podem estar presentes processos mórbidos associados e justamente a associação de esclerose coronária tem sido responsabilizada (84) pela evolutividade rápida de certos casos de cardiopatia chagásica, nos quais se manifesta uma forma irreduzível e rapidamente progressiva de insuficiência cardíaca, que conduz o doente á morte em pouco tempo.

Voltando á analize dos casos de cardiopatia crônica publicados pelos pesquisadores da M.E.P.R.A., assinalemos, em ordem cronológica, a observação de um paciente, publicada por Mazza e Lobos (118) que apresentava sinais de cardiopatia crônica chagásica (aumento cardíaco, arritmia, T1 negativa), e a de outro, publicada por Mazza, Lovaglio & Grondona (120). Neste, o diagnóstico de cardiopatia baseou-se na sintomatologia (palpitações e angústia precordial) e no aumento da sombra cardíaca, havendo a etiologia esquistripanósica sido demonstrada pela reação de Machado e por inoculação em animal, ambas positivas. Na mesma publicação (120) consta outro caso de esquistripanose crônica (pg. 82), associada a sífilis e com evidências prováveis de cardiopatia. Na publicação N° 64 da M.E.P.R.A. (100) há menção de dois casos de cardiopatia crônica. Um deles (caso n° 8) refere-se a um homem de 50 anos, com cardiopatia reumática (lesão mitral, fibrilação auricular e insuficiência cardíaca), no qual foi evidenciado o agente etiológico da esquistripanose. Trata-se, propriamente, de um caso de cardiopatia reumática, com esquistripanose associada. Assinalam os autores que «lo curioso en la evolución de este enfermo reside en la total falta de repercusión del proceso chagásico en su carditis reumatica, que en ningún momento sufrió agravamiento ni exacerbación sintomatológica» (pg. 84). O outro caso referido nesta mesma publicação (100), é o de uma criança de 5 anos, que ao fim de 3 anos e 6 meses de evolução de uma infecção esquistripanósica inicial, apresentou aumento da sombra cardíaca, sendo, entretanto, normal o eletrocardiograma feito nessa época. Ainda em 1943, Mazza & Oribe (128) assinalam dois casos de esquistripanose crônica em adultos com reação de Machado positiva, um deles com aumento da area cardíaca e prolongamento do intervalo P-R e o outro com eletrocardiograma normal, mas com aumento da sombra cardíaca. Fazem ainda referência a alguns casos com alterações radiológicas da sombra cardíaca, nos quais foram positivas a reação de Machado e reações para lues. Esses casos foram selecionados dentre 45 adultos com perturbações cardíacas, em 15 dos quais foi positiva a reação de Machado; dentre estes, 11 apresentavam também positividade das reações para lues no sangue. Em todos os 15 casos o xenodiagnóstico foi positivo.

Mazza, Diaz & Purnik (109) descrevem o caso de um menino de 8 anos, com esquistripanose aguda, que foi acompanhado durante tres anos, tendo sido feito, nesta época, o diagnóstico de pericardite adesiva. Os autores não descrevem os elementos que os conduziram a este diagnóstico, mas apenas assinalam que «los exámenes radiológicos simples y la kimo y tomografía permitieron establecer existencia de miocarditis o miocardosis cortical y ademas de pericarditis en evolución esclerótica sinequial que constituye la primera comprobación de pericarditis parietal en Enfermedad de Chagas, siendo su hallazgo clínico de especial importancia, por cuanto la posible organización esclerótica definitiva de esta taquipericarditis puede conducir a la cardiocatequia de Sacconaghi (freno de la función cardiaca) por periequia, imposibilitando el hiperdiástole de esfuerzo y dificultando la refiguración sistólica rotatoria y a la *asincóresis* del mismo autor. (Derrame transudativo pericárdico por rigidez de pericárdio parietal y creación de un falso espacio pericárdico neumático en la sístole cardíaca)» (pg. 75). Seria, sem dúvida, decisiva a confirmação do diagnóstico pela necrópsia, pois, a julgar-se pelos dados da observação publicada, os elementos sobre os quais ele foi baseado não estão suficientemente claros de modo a não deixar dúvidas sobre a existência de pericardite adesiva. Não nos consta tenham os patologistas encontrado pericardite crônica adesiva atribuível à esquistripanose e hipotética é a ocorrência de mecanismo hipodiastólico, conseqüente a aderências pericárdicas, em casos de insuficiência cardíaca da esquistripanose. Tem-se assinalado clinicamente (26, 58, 83) a existência de derrame pericárdico (transudato) em casos de esquistripanose aguda e ele tem sido verificado por varios autores em necrópsias de casos agudos, podendo admitir-se que, quando volumoso e formado rapidamente, tenha o derrame pericárdico alguma influência na genese da insuficiência circulatória que ocorre nesse período da esquistripanose, conforme foi assinalado (81). Na insuficiência cardíaca da esquistripanose crônica, tem sido referido (84) que «em geral predominam os sinais de congestão passiva na grande circulação, encontrando-se com certa frequência doentes com grande elevação da pressão venosa, pronunciada turgência jugular e grande hepatomegalia, sem, contudo, acusar dispnéia de decubito. Em tais casos o síndrome de insuficiência circulatória tem, sob alguns aspectos, semelhança com o que ocorre na pericardite crônica constrictiva (turgência jugular, alta pressão venosa, hepatomegalia, ascite, edemas discretos). Um caso de cardiopatia crônica chagásica, estudado em Bambuí, apresentando esse tipo de insuficiência cardíaca, mas com sinais evidentes de insuficiência tricúspide funcional, foi autopsiado, não se encontrando alterações importantes no pericárdio. Como tem sido salientado (84),



a insuficiência tricúspide funcional é comum em casos avançados de insuficiência cardíaca, na cardiopatia crônica da moléstia de Chagas.

Em 1940 foi evidenciado no Chile, por Alvañay & Gasic (4), o primeiro caso de forma cardíaca de esquistripanose. Bartin Soto (8), no mesmo ano, refere o caso de um homem de 40 anos, com xenodiagnóstico positivo, apresentando extrasístoles ventriculares politópicas. Em 1941, Alvañay & Carvajal (3) publicam os dados de mais quatro casos de cardiopatia crônica e referem os achados eletrocardiográficos de 30 casos de esquistripanose, agudos, sub-agudos e crônicos. Uma observação interessante é relatada por Hermosilla, Awad & Rojas (73), em 1943, referente a um jovem de 23 anos, quase sem sintomas, sem antecedentes da fase aguda, com xenodiagnóstico positivo, com grande cardiomegalia, mas sem sinais de insuficiência cardíaca, e que apresentava no eletrocardiograma bloqueio intra-ventricular, flutter auricular e extrasístoles ventriculares. Em trabalhos recentes (179, 152, 143) descrevem-se no Chile varios casos com alterações eletrocardiograficas atribuíveis á esquistripanose crônica. De um total de 397 eletrocardiogramas tomados em individuos com xenodiagnóstico positivo, encontraram Valls e col. (179, 152) 43 francamente alterados (bloqueios A-V simples, bloqueios de ramo, extrasístoles, etc.). Alterações eletrocardiográficas semelhantes foram notadas por Palma Solari (143) em outra região endêmica do Chile, onde evidenciou 11 eletrocardiogramas anormais, dentre um total de 121 traçados feitos em pacientes com esquistripanose. Os tipos de alterações eletrocardiográficas encontrados pelos autores chilenos em casos de esquistripanose crônica são, em linhas gerais, semelhantes aos descritos pelo grupo de Bambuí. O total de casos de esquistripanose, agudos e crônicos, até agora encontrados no Chile já alcança a 1.626 (9). Si a incidência da cardiopatia entre esses individuos é semelhante á que ocorre em Bambuí o número de casos de cardiopatia crônica chagásica deve ser bastante alto no Chile.

Na Venezuela, Cuenca (46) assinala, em 1935, o primeiro caso de forma cardíaca da doença de Chagas. Dois casos são descritos no mesmo ano por Pons (155), tendo em um deles sido feita autópsia, a qual mostrou existência de miocardite crônica, não evidenciando, porém, a presença do parasito, Iriarte (75) estuda um caso crônico de cardiopatia mixta, chagásica e sífilítica, no qual foram encontradas formas arredondadas de *S. cruzi* no interior de fibra miocárdica e lesões de endarterite obliterante com formações gomosas no miocárdio. Era uma doente de 38 anos, com grande aumento do coração, insuficiência cardíaca congestiva, reações positivas para lues no sangue, xenodiagnóstico positivo, tendo o eletrocardiograma mostrado fibrilação auricular, extrasístoles ventriculares e bloqueio intra-ventri-

cular. Dao (47) descreve quatro casos de infecção crônica, com xenodiagnóstico positivo, que tiveram morte súbita. O mesmo autor relata (48), em 1945, sumariamente a observação de 18 casos de esquistosomose, um agudo e 17 crônicos, confirmados pelo xenodiagnóstico, os quais foram assim classificados, de acordo com o síndrome clínico: 9 com forma cardíaca, 3 com forma cardíaca associada a síndrome hepato-esplênica, 2 com forma pseudo-mixedematosa. Nove desses casos crônicos faleceram, tendo 4 deles morte súbita. Em um foi realizada autópsia, encontrando-se miocardite muito extensa, com grandes infiltrados e cicatrizes, mas não foi verificada a presença do parasito. Um outro caso, rapaz de 16 anos, morreu em insuficiência cardíaca congestiva. Embora ainda escassos os casos de cardiopatia chagásica publicados na Venezuela, é de esperar que essa casuística em futuro próximo cresça rapidamente, mediante pesquisas adequadas, pois há razões para se admitir seja ali comum este tipo de cardiopatia. Torrealba (173a) refere-se a vários casos humanos de infecção crônica pelo *S. cruzi*, comprovada pelo xenodiagnóstico, que apresentavam alterações cardíacas. Este autor, que conta com extensa experiência clínica de zonas rurais da Venezuela, é de opinião que a moléstia de Chagas representa ali um dos importantes fatores etiológicos de cardiopatias crônicas. Dois casos de miocardite aguda chagásica são referidos por Torrealba (173b), em material obtido por viscerotomia cardíaca e estudado por Mazza.

Na Colômbia, Fasquelié (66) estuda o eletrocardiograma de 3 casos (um deles com alterações de T) e Hernandez-Mora (74) descreve 7 casos crônicos, um dos quais, menino de 12 anos, com xenodiagnóstico positivo, apresentava retardamento da condução A-V (P-R com 0.30").

Floch (68), na Guiana Francesa, diagnostica forma cardíaca da doença de Chagas em um paciente de 38 anos, com arritmia extrasistólica, grande aumento da sombra cardíaca, normotenso e com xenodiagnóstico positivo.

Um caso muito instrutivo de cardiopatia sub-aguda ou crônica foi publicado no Panamá por Kean (78). Era um negro de 71 anos, com arterioesclerose e moderada hipertensão, com insuficiência cardíaca congestiva, cujo início datava de 15 dias. O paciente morreu após duas semanas de hospitalização, tendo sido a impressão clínica de que morrera por «cardiopatia coronária com insuficiência cardíaca congestiva». A autópsia demonstrou a existência de grave miocardite sub-aguda, com extensas áreas de infiltração linfocitária e plasmocelular, edema intersticial difuso e numerosas fibras miocárdicas parasitadas por formas arredondadas de *S. cruzi*. As artérias coronárias eram normais. A miocardite chagásica foi dada como causa mortis. No mesmo trabalho (78) há referência a outro caso fatal, diagnosticado no

Panamá por Cavanaugh (caso não publicado), o de uma mulher de 48 anos, hipertensa, com insuficiência cardíaca congestiva datando de 2 ou 3 semanas e na qual a autópsia mostrou existência de miocardite chagásica. Semelhante, sob o ponto de vista clínico, ao caso publicado por Kean é a observação feita por Lundeberg (86), também no Panamá, referente a um velho de 77 anos, com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva datando de uma semana e que veio a falecer com diagnóstico de cardiopatia coronária. A autópsia evidenciou uma extensa miocardite aguda chagásica, responsável pelo quadro clínico. Esses casos são bastante demonstrativos da dificuldade do diagnóstico clínico em certos doentes e da necessidade de pensar-se na etiologia chagásica em pacientes cardíacos (qualquer que seja a idade), provenientes de zonas em que haja triatomídeos infectados com *S. cruzi*.

Por esta revisão da literatura, que acreditamos incluir a totalidade ou a quase totalidade dos casos de forma cardíaca da esquistripanose publicados fora do Brasil, pode formar-se impressão errônea da frequência desta forma clínica da doença de Chagas, parecendo que ela constitui raridade, cujos casos, quando diagnosticados, merecem um por um publicação. Até o momento atual (dezembro de 1948), o número total de casos de cardiopatia crônica chagásica publicados fora do Brasil atinge a 137, incluindo-se nesta cifra 13 casos de esquistripanose crônica com evidências discutíveis de cardiopatia. Somente em 9 casos houve oportunidade para comprovação necroscópica dos achados clínicos, sendo que apenas em 4 desses casos foi encontrado o parasito no coração. Não era outra até há bem poucos anos a situação no Brasil.

Vejamos agora a evolução dos conhecimentos clínicos, depois de Chagas, sobre as alterações cardíacas da fase aguda da esquistripanose.

#### IV — ESTUDOS SOBRE ALTERAÇÕES CARDÍACAS DA ESQUISTRIPANOSE AGUDA, FEITOS FORA DO BRASIL (1934-1948)

Em contraste com o reduzido número de trabalhos sobre formas crônicas, encontra-se uma abundante literatura, especialmente na Argentina e no Uruguai, sobre forma aguda da esquistripanose, estudando-a sob diversos aspectos. Pouca atenção tem sido dada, porém, às manifestações cardíacas da esquistripanose aguda, não obstante as profundas alterações anatômicas encontradas no coração em casos humanos fatais e em animais experimentalmente infectados. Só recentemente se tem procurado estudar de maneira sistemática (58, 81, 83) a cardiopatia da fase aguda da esquistripanose, analisando-lhe as manifestações clínicas, os caracteres eletrocardiográficos, os

critérios de diagnóstico, os caracteres evolutivos e a importância prognóstica. O número de casos comprovados de esquistosomose aguda é já muito elevado, destacando-se, como as maiores, a casuística argentina, que atinge, a 1.300 (94) e a uruguaia, cujo número se eleva a 322 (170). Pouca oportunidade, porém, tem havido para realizar estudos sistematisados e com técnica satisfatória das manifestações cardíacas da esquistosomose aguda e isso é devido não só à circunstância de serem os casos de infecção aguda mais vezes constituídos por crianças, encontradas nas zonas rurais endêmicas, onde usualmente os recursos materiais são escassos, mas principalmente ao fato de as demais manifestações desta fase da infecção terem atraído mais a atenção dos investigadores. Conforme foi salientado (81), o estudo das manifestações da cardiopatia aguda esquistosomótica é sobretudo dificultado pela presença concomitante dos sintomas e sinais infectuosos agudos, os quais alteram a exteriorização clínica daquelas tornando por vezes quasi impossível determinar precisamente o que cabe à infecção em si e o que decorre da cardiopatia. Além disso, a transitoriedade de algumas manifestações, que podem desenvolver-se e regredir completamente em poucos dias ou poucas semanas, exige exames cuidadosos e repetidos, especialmente o eletrocardiograma e o exame radiológico, que devem ser procedidos amiudadamente. Apesar dessas dificuldades, algumas contribuições foram feitas, depois de Chagas, para enriquecer nossos conhecimentos sobre este aspecto clínico da esquistosomose aguda. Embora seja nosso objetivo limitar esta revisão apenas às manifestações cardíacas da esquistosomose, merece referência, como contribuição clínica valiosa, a descrição e interpretação da «conjuntivite esquistosomótica unilateral», feita por Romaña (162), manifestação esta conhecida geralmente como sinal do olho ou sinal de Romaña. Segundo Dias (53), este sinal teve marcada influência no progresso do estudo da infecção aguda esquistosomótica, facilitando o reconhecimento de numerosos casos, especialmente na Argentina e no Uruguai. Varias outras contribuições, feitas especialmente por Mazza e colaboradores, enriqueceram nossos conhecimentos sobre diversos aspectos da esquistosomose aguda; sua revisão escapa ao objetivo deste trabalho.

Na monografia de Talice e col. (171), onde são descritos 101 casos agudos, há as seguintes referências aos sinais circulatórios da esquistosomose aguda: taquicardia (encontrada em quasi 30 casos), hipotensão (encontrada nos seis casos em que a pressão pode ser tomada), arritmia extrasistólica (encontrada em um caso), cardiomegalia (verificada por teleradiografia em um caso).

Na Argentina o número de casos agudos comprovados e publicados pela M.E.P.R.A. é bastante elevado e, no entanto, só se encontram referências

esparsas em uma abundante literatura de casuística às alterações cardíacas da esquistosomose aguda. Em diversos trabalhos Mazza e colaboradores salientaram a importância do comprometimento cardíaco na fase aguda da infecção e publicaram vários casos nos quais esse comprometimento é evidenciado, especialmente por elementos radiológicos. Procuramos analisar esses casos, a fim de comparar suas manifestações cardíacas com as que temos verificado em Bambuí. Cerca de 70 casos de esquistosomose aguda, com comprometimento cardíaco indiscutível, podem ser encontrados nas publicações da M.E.P.R.A. (93, 95 a 99, 101 a 104, 106, 107, 110 a 115, 119 a 127, 129, 131, 132, 134, 161, 164), alguns deles com estudos anatomo-patológicos (95, 102, 127, 129 a 131, 164). Poucas referências são feitas a sintomas e na maioria dos casos não acusam os doentes sintomas cardíacos; alguns sentem palpitações, nos casos mais graves pode haver dispnéia, com crises de ortopnéia, e opressão precordial. No exame físico figura em quase todas as observações a presença de taquicardia, cujo valor diagnóstico Mazza salientou, interpretando-a como evidência do comprometimento cardíaco na esquistosomose aguda: «la participación del miocardio en el proceso se trabujo por taquicardia persistente durante la observación del enfermo» (115). Também muito frequente é a referência a bulhas cardíacas «um pouco apagadas» e em algumas observações são mencionados sôpros sistólicos, de ponta ou de base, transitórios. Em um caso assinalam Mazza e col. (101) a presença de ritmo de galope. Hipotensão arterial comum e raramente arritmia extrasistólica. Em um caso foi encontrada bradicardia sinusal desde o início da infecção (119). Em alguns casos o comprometimento cardíaco foi evidenciado unicamente pelo aumento da sombra cardíaca em teleradiografia (104, 106, 107, 110, 113, 114, 115, 125, 126, 132, 134); em outros havia além disso, alterações eletrocardiográficas (93, 98, 99, 103, 111, 112, 121, 120, 122, 124). Aguirre & Gimenez (1) encontraram aumento da sombra cardíaca em 53 dentre 61 casos agudos (86%). O aumento da sombra cardíaca, segundo estes autores, é do tipo ampliação miogênica de Kirch Moritz, predominante em ambos os ventrículos, porém, mais acentuada no esquerdo. Nos casos de evolução prolongada encontraram dimensões cardíacas sempre maiores que o normal para os pacientes e, além disso, verificaram variações cíclicas do aumento volumétrico do coração, parecendo em alguns casos verdadeiras dilatações agudas. Consideram esta periodicidade cíclica do aumento volumétrico e mensural do coração como uma das características radiológicas mais importantes da cardiopatia chagásica.

Depara-se com certa dificuldade para analisar os dados eletrocardiográficos da casuística publicada pela M. E. P. R. A., pois na maioria das vezes os traçados não são reproduzidos nas publicações, constando nelas

apenas um relatório das conclusões eletrocardiográficas, o qual não permite, em muitos casos, formar idéia exata das alterações presentes, pois, aparentemente, os critérios utilizados na interpretação dos traçados diferem em alguns pontos dos que são hoje adotados pela generalidade dos cardiologistas. Em 2 casos (121, 98) há prolongamento do espaço P-R; em 1 (98) fibrilação auricular; em 2 (121, 124), extrasístoles; em um caso referem os autores (99) «eletrocardiograma tipo infarto de miocardio-base (complexos baixos, ST ligeiramente negativo em D2 e D3, ambas T2 e T3 negativas) sem desvio do eixo elétrico»; em alguns (121, 123, 124) mencionam «defeituosa irrigação coronária»; e na maioria dos casos encontram «transtornos da condução intra-ventricular». Aparentemente, quaisquer alterações da fase final do complexo ventricular são interpretadas como significando distúrbios da irrigação coronária. Quanto à interpretação de transtornos da condução intra-ventricular, não estão bem claros nas publicações os critérios utilizados pelos autores para estabelecer esse diagnóstico, pois não mencionam alargamento do Q.R.S., nem espessamentos ou entalhes anormais da fase rápida do complexo ventricular. Aparentemente incluem (93) alterações da onda T entre os distúrbios da condução infra-ventricular: «ligeiros transtornos de conduccion intraventricular caracterizados por onda T negativa em II derivacion (por algunos autores considerada como variacion dentro de las modificaciones fisiologicas» (pg. 28). Em uma analize de 138 doentes, Mazza e col. (123) encontram as seguintes alterações eletrocardiográficas:

Alterações do ritmo : 15 (11%)

a) bradiarritmia sinusal respiratoria . . . . .	11	
b) taquiarrítmia sinusal respiratoria . . . . .	4	
Transtornos da condução auriculo-ventricular . . .	17	(12%)
Transtornos da condução intra-ventricular . . . . .	67	(48%)
		} 87 (63%)
Defeituosa irrigação coronária . . . . .	20	(15%)

“Apreciadas únicamente por las modificaciones electrocardiograficas, vemos que son más frecuentes y alcanzan al 63% los trastornos de la conducción intraventricular, carácter que las diferencia de las alteraciones reumáticas con mayor frecuencia aurículo-ventriculares. Estes trastornos han existido también en casos comprobados de Enfermedad de Chagas a aun en proporciones apreciables (12%), pero se han caracterizado por su poca duración” (123).

Na casuística estudada em Bambuí os achados eletrocardiográficos tem sido um pouco diferentes. Temos encontrado o retardamento da condução A-V (geralmente de grau leve) e as modificações primárias da onda T como

as alterações eletrocardiográficas mais frequentes na cardiopatia aguda da doença de Chagas, sendo raros os bloqueios intra-ventriculares, somente observados em casos fatais (3 casos com bloqueio de ramo direito). De acordo, pois, com Laranja, Dias e Nobrega (83), as alterações eletrocardiográficas na cardiopatia aguda chagásica e na cardite reumática são, em conjunto, muito semelhantes entre si.

Os 138 doentes cujos achados eletrocardiográficos foram expostos acima, fazem parte de um grupo de 164, dos quais apenas 26 não apresentavam alterações cardíacas. Portanto, encontram os autores (123) alterações cardíacas em 83,78 % dos casos de esquistripanose aguda. Só em 19 doentes havia aumento da sombra cardíaca, ou seja, em 14 % dos casos. Em todos os 138 casos o eletrocardiograma mostrou modificações, que os autores interpretaram como evidencia de comprometimento cardíaco. Aparentemente consideram as bradiarritmias e as taquiarritmias sinusais respiratórias como tradutoras de comprometimento cardíaco pela esquistripanose aguda, critérios estes que não têm sido adotados no estudo dos casos de Bambuí. De outra parte, em nossa experiência é elevada a percentagem de casos com infecção aguda que mostram aumento da sombra cardíaca, aumento este em regra transitório, sendo por isto necessário repetir frequentemente o exame radiológico, afim de apreciá-lo devidamente. Neste particular, nossa experiência é concordante com a de Aguirre & Gimenez (1). Também em relação ao valor relativo dos métodos eletrocardiográfico e radiológico no diagnóstico das alterações cardíacas da esquistripanose aguda, nossos dados afastam-se daqueles acima analisados, de acordo com os quais o eletrocardiograma se mostrou anormal em elevada percentagem de casos (86 %) ao passo que o exame radiológico só evidenciou aumento da sombra cardíaca em 14 % dos doentes. Tem-se insistido (59, 84) sobre o valor do método eletrocardiográfico no diagnóstico da cardiopatia crônica da esquistripanose, pois ele é o que com maior frequência evidencia alterações cardíacas e muitas vezes é o unico método que as evidencia. Tanto é assim, que a incidência da cardiopatia em doentes com infecção crônica, estudados em Bambuí, tem sido determinada com base nos achados eletrocardiográficos, não só porque estes representam elementos objetivos, de algum modo não sujeitos a fator pessoal, como também porque a experiência nos tem ensinado ser este o método mais conveniente para demonstração das lesões miocárdicas da esquistripanose crônica. Deve ser bastante raro encontrar casos de cardiopatia crônica chagásica com aumento indiscutível da sombra cardíaca e sem alterações eletrocardiográficas; são, porém, numerosos os casos em que a área cardíaca é normal e o eletrocardiograma evidencia alteração miocárdica. O mesmo não podemos dizer em relação á esquistri-

panose aguda. Embora seja ainda relativamente pequena a experiência com as alterações cardíacas desta fase da infecção, é nossa impressão atual que se devem usar conjugadamente os dois métodos de exame, radiológico e eletrocardiográfico, para evidenciar a cardiopatia aguda, pois parece-nos que ambos revelam alterações em numero aproximadamente igual de casos, ou talvez seja o exame radiológico, nas primeiras semanas da infecção, mais demonstrativo das alterações cardíacas do que o eletrocardiograma.

Poucos casos de cardiopatia aguda são encontrados na literatura estrangeira, afora os de Mazza e colaboradores. Romaña (161) publicou dois casos com dilatação cardíaca comprovada pelo exame radiológico. Talice e col. (173) encontram discreto aumento do diametro transverso cardíaco (+ 10%) em uma criança de 5 anos, com infecção aguda. Gonzalez & Rivarola (70) assinalam no Paraguai o primeiro caso de cardiopatia aguda, que é também o primeiro caso de doença de Chagas diagnosticado naquele país. Gotta (72) descreve o caso de um jovem de 18 anos, que se infectou durante uma viagem a zona endêmica, apresentando precocemente alterações cardíacas, caracterizadas por aumento da sombra cardíaca, alterações primárias da onde T e hipotensão arterial relativa. Moseley e Miller (140) diagnosticam dois casos de esquistripanose aguda que se infectaram no Panamá, um dos quais (caso 2) apresentou aumento transitório da área cardíaca e alterações eletrocardiográficas (alt. primárias de T, extrasístoles ventriculares, retardamento da condução A-V chegando ao bloqueio da 2º grau). Estes autores salientam a possibilidade de se apresentarem sintomas articulares na esquistripanose aguda, simulando assim, e por outros aspectos, a febre reumática. Tem-se apontado (83, 84) semelhanças entre a cardiopatia chagásica e a cardite reumática e insistido na necessidade de serem essas condições consideradas no diagnóstico diferencial, em alguns casos.

Na literatura encontram-se poucos casos de cardiopatia aguda esquistripanósica autopsiados. Além dos quatro referidos por Chagas (26) entre as observações da forma aguda da moléstia e do caso estudado por Crowell (45), todos provenientes de Lassance, e do caso publicado por Vianna Martins, Torres e Torres Sº (88), originário de Bambuí, encontram-se na literatura argentina 5 casos publicados por Mazza e col. (129, 130, 131, 95, 102, 127), na literatura uruguaia, um caso descrito por Talice e col. (172); na Venezuela, dois casos referidos por Torrealba (173b), e no Panamá, quatro casos descritos por De Coursey (49), Johnson e De Rivas (77) e Lundberg (86) (dois outros casos de miocardite fatal descritos no Panamá (78) são subagudos ou crônicos e já foram mencionados). Um total de 18 casos autopsiados.



Numero tão restrito de observações evidencia, de certo modo, a dificuldade em conseguir-se autópsia em casos agudos fatais (como, de resto, sucede com os casos crônicos nas zonas rurais endêmicas) e demonstra a escassês de oportunidades que se tem tido para correlacionar as manifestações clínicas com os achados anatômicos. Isto se torna ainda mais evidente quando se verifica pelos dados clínicos da quasi totalidade dos casos agudos autopsiados que a cardiopatia constituiu achado de autópsia. Tal fato é particularmente importante quando se considera a constância da miocardite aguda, presente em todos os casos autopsiados. Achado anatômico tão constante e quasi sempre descrita como intensa, deve a miocardite ter consideravel significação clínica e representar fator importante na determinação do prognóstico imediato do caso.

V — ESTUDOS SOBRE ALTERAÇÕES CARDÍACAS DA ESQUISTRIPIANOSE, AGUDA E CRÔNICA, FEITOS NO BRASIL, FORA DE LASSANCE, (1930-1934).

Fora de Lassance foi Villela (184) quem descreveu os primeiros casos de forma cardiaca da doença de Chagas, no Brasil, quando, em 1930, em inquérito realizado nos hospitais e em habitantes dos arredores de Belo Horizonte, encontrou 53 reações de fixação do complemento positivas, entre indivíduos com manifestações clínicas diversas (forma cardiaca, forma nervosa e distrófica). Menciona nesse trabalho breves noticias clínicas sobre 11 casos de forma cardiaca, dos quais apresenta eletrocardiogramas demonstrativos de diversas alterações (bloqueio A-V total, bloqueio de ramo, fibrilação auricular, extrasístoles ventriculares, alterações da onda T). Em 1936, Miguel Couto F.<sup>o</sup> (44) diagnostica forma cardiaca da doença de Chagas em um moço de 18 anos, internado em Hospital do Rio de Janeiro, proveniente de zona rural endêmica de Minas e que apresentava positividade da reação de fixação do complemento para esquistripanose. Era um caso de arritmia extrasistólica com bloqueio A-V, no qual pode ser acompanhada, nos dois anos de observação do doente, a progressão do bloqueio A-V parcial para bloqueio A-V total com variabilidade no foco heterotópico idioventricular. O paciente morreu subitamente pouco tempo após um quadro clínico de infarto agudo do miocárdio. Ao que parece, não houve comprovação necroscópica do caso, permanecendo o diagnóstico em bases clínico-sorológicas. Quatro anos mais tarde, Cardoso & Rosenfeld (15) publicam as observações de quatro casos de esquistripanose encontrados em S. Paulo, um agudo e tres crônicos, todos com E. C. G. normal. Dois casos crônicos apresentavam leve aumento da area cardiaca e queixavam-se de dispnéia.

Romeiro 168 em 1941, encontra dois casos crônicos em Goiás, ambos com acentuada arritmia e reação de Machado positiva. Posteriormente, publica (169) um caso fatal de infecção aguda, em menino de 5 anos, que apresentava «sinal do olho», anasarca, hepato-esplenomegalia, intensa dispnéia, taquicardia, «duplo sôpro na ponta do coração» (?) e que faleceu após mais ou menos um mês de doença, sendo a causa mortis atribuída à miocardite aguda chagásica. Não houve autópsia. Cesar Pinto (151) descreve as observações de 6 casos, 3 agudos e 3 crônicos, encontrados no Rio Grande do Sul, tendo feito eletrocardiograma e radiografia do coração em 5 desses casos. Estudando a epidemiologia da moléstia de Chagas nesse Estado, o mesmo autor (151a) refere, de passagem, em alguns casos, perturbações cardíacas, possivelmente tradutoras do comprometimento miocárdico pela moléstia. Em 1942, Dias (54) apela para os clínicos do interior afim de que se interessassem pelo estudo da doença de Chagas e divulga noções clínicas e laboratoriais para orientar o diagnóstico da esquistosomose, aguda e crônica. Com a mesma finalidade e como contribuição à educação sanitária das populações de zonas rurais, outros trabalhos (55, 57) eram mais tarde publicados por este autor. Em 1943, Chiaverini (42) publica a observação de um caso de cardiopatia crônica chagásica diagnosticado pela necropsia. Manifesta este autor o ponto de vista de que «a cardiopatia crônica chagásica apresenta-se, nas formas bem delineadas, sob a feição clínica de uma miocardite crônica, por si só indistinguível das miocardites crônicas reumáticas». Outro caso com comprovação necroscópica, mas no qual o diagnóstico de cardiopatia chagásica havia sido feito em vida do doente, foi publicado por Meira e Ramos Jor. (135). Era um indivíduo de 58 anos, natural da Baía, que apresentava esquistosomose associada. Os autores estudaram o eletrocardiograma em 20 pacientes com esquistosomose, tendo o cuidado de considerar outras causas possíveis para as alterações eletrocardiográficas, em particular a doença de Chagas, ponto este que merece referência especial porque não tem sido levado em consideração por autores estrangeiros que descrevem pronunciadas alterações cardíacas na esquistosomose. A doença de Chagas começava a despertar alguma curiosidade nos nossos meios clínicos, aparecendo trabalhos de divulgação (150, 180) e prosseguindo a publicação de casos isolados. Ariovaldo de Carvalho (16, 17) descreve dois casos de cardiopatia crônica, ambos com bloqueio A-V total e insuficiência cardíaca, e E. Monteiro (138) apresenta um caso de bloqueio A-V total e síndrome de Stokes-Adams, com reação de Machado positiva. Almeida Prado (2), a propósito de um caso de megaesôfago em indivíduo de 25 anos, apresentando uma cardiopatia miocárdica, com bloqueio A-V total, no qual suspeitou clinicamente a etiologia chagásica sem, entretanto, ter opor-

tunidade de confirmá-la, faz oportunas considerações, entre outras, sobre a forma cardíaca da doença de Chagas. Ariovaldo de Carvalho (18) publica um valioso trabalho sobre a forma cardíaca da moléstia de Chagas, trazendo o testemunho de sua experiência de vários anos de clínica em cidade do interior, durante os quais teve oportunidade de observar e tratar muitos casos de cardiopatias crônicas de etiologia não esclarecida e que hoje o autor crê em sua maioria devidos à doença de Chagas. Acredita que a moléstia é muito mais comum do que se pensa e adota o ponto de vista de que «as alterações cardíacas na moléstia de Chagas, em sua forma crônica, apresentam algumas peculiaridades, que quando bem apreciadas, no seu conjunto, permitem um diagnóstico de grandes probabilidades». Em Minas Gerais, Vianna Martins e col. (8), realizando xenodiagnóstico em um grupo de 63 casos de «miocardite crônica», encontram positividade em 23, ou sejam, 36,5% dos casos; incidência esta surpreendentemente alta, si se considerarem os poucos casos de cardiopatia crônica chagásica que haviam até então sido publicados fora de Lassance.

Com efeito, o numero de casos de cardiopatia crônica chagásica, publicados no Brasil até 1945, excluídos os provenientes de Lassance, era 45 (compreendidos nesta cifra os 23 casos de «miocardite crônica» com xenodiagnóstico positivo, publicados por Viana Martins), tendo havido necrópsia em apenas 3 desses casos.

Se tomarmos o ano de 1945, como ponto de referência e fizermos um balanço das contribuições em casuística sobre a cardiopatia da doença de Chagas, feita fora de Lassance, isto é, no período dos 35 primeiros anos após a descoberta da esquistotripanose, chegaremos á conclusão de que toda razão assistia a Villela (184) quando, em 1930, assinalava «que a importância de pesquisas clínicas nos casos crônicos, principalmente de forma cardíaca, tem escapado não só aos clinicos do nosso interior como aos pesquisadores estrangeiros». Veremos que esta situação só muito recentemente, a partir de 1945, tende a modificar-se em nosso meio. A revisão da literatura, sob o aspecto das manifestações cardíacas da esquistotripanose, permite-nos algumas deduções, que assinalam a evolução dos conhecimentos sobre o problema até o ano de 1945:

- 1) O numero total de casos de forma cardíaca da doença de Chagas encontrado na literatura estrangeira (até 1948) e na nacional (até 1945), afora os provenientes de Lassance, não chega a atingir a duas centenas, assim distribuídos aproximadamente: Argentina cerca de 50 casos, Venezuela cerca de 20, Chile cerca de 60 e Brasil cerca de 50 casos (incluindo os 23 casos

de «miocardite crônica» com xenodiagnóstico positivo, publicado por Vianna Martins e col.). Apenas em cerca de 13 desses casos houve oportunidade para verificação necroscópica dos achados cardíacos e na maioria deles não foi encontrado o parasito no coração.

2) Pela casuística encontrada na literatura poder-se-ia deduzir que não têm sido confirmadas, no Brasil e no estrangeiro, as idéias de Chagas a respeito da frequência da forma cardíaca da esquistripanose. Ele julgava que numerosos indivíduos nas zonas de endemia apresentavam alterações cardíacas atribuíveis à esquistripanose e, no entanto, poucos casos têm sido publicados.

3) Embora houvesse Chagas descrito precisamente as manifestações clínicas essenciais e traçado os critérios de diagnóstico da cardiopatia crônica da esquistripanose, esses critérios, aparentemente, não foram considerados devidamente pela maioria dos investigadores ou não foram aplicados em estudos clínicos nas zonas de endemia, resultando o restrito número de casos de forma cardíaca encontrado na literatura. Em realidade, a falta de confirmação à interpretação etiopatogênica atribuída por Chagas e diversas condições comuns em certas zonas de endemia chagásica, em particular o bócio, abalou profundamente toda a sistematização clínica das manifestações da esquistripanose crônica, inclusive a forma cardíaca, originando-se dúvidas por parte da maioria dos investigadores quanto à realidade das formas crônicas da moléstia, dúvidas essas que se generalisaram aos meios clínicos do nosso país. Após admitir que na Guatemala a esquistripanose não origina regularmente manifestações clínicas tardias (crônicas), julga Reichnow (158) que ainda não foram apresentadas provas de que em outros lugares ocorram essas manifestações crônicas da esquistripanose: «Parece-me que a existência da doença de Chagas crônica em outros países não foi ainda demonstrada» (pg. 515). Várias autoridades, em trabalhos recentes, emitem conceitos não muito diversos dos de Reichnow. Segundo Johnson (76) a forma crônica da esquistripanose, além de não estar ainda bem definida, é via de regra assintomática. Também Moseley e Miller (140) acreditam que é somente no período agudo da doença que o diagnóstico pode ser feito pelo quadro clínico. Em seu último trabalho (94), assim se expressa Mazza em relação às formas crônicas: «Em nossas comprovações e nesta exposição somente nos referimos a formas primárias ou de primeiro período da doença. Não é nosso intuito estudar o assunto com referência às formas do segundo e terceiro períodos, com o seu mais frequente resultado — a cardiopatia ou cardite chagásica — entidade complexa e absolutamente ainda não bem definida clinicamente, cuja análise seria extremamente complicada. Não resta

dúvida que, em determinados casos, a cardite chagásica genuína reveste particular gravidade, mas é realmente grande a confusão reinante sobre a sua natureza e o meio de comprová-la com segurança». Sem negar, portanto, a existência de manifestações crônicas da esquistripanose, admitia Mazza (1946), com sua grande experiência e autoridade nestes assuntos, que a cardiopatía chagásica, resultado mais frequente da infecção crônica pelo *S. Cruzi*, é uma entidade complexa e ainda não bem definida clinicamente, podendo em determinados casos revestir-se de particular gravidade. Collier, Fulton e Innes (43) adotam o ponto de vista de que «as relações exatas do bócio, edema e cardiopatía com a infecção pelo *S. Cruzi* aguardam ainda uma interpretação mais adequada». Já em 1937, em revisão crítica da literatura, reclamava Yorke (185) provas mais convincentes sobre as relações entre as alterações cardíacas aparentemente tão comuns em certas regiões do Brasil, Argentina e Uruguai e a infecção pelo *S. Cruzi* e admitia que si tais provas fossem apresentadas seria de esperar que a tripanosomiase americana assumisse um papel de primeira grandesa na patologia desses países. Tais provas foram recentemente (1948) apresentadas pelo grupo de Bambuí (82), com fatos de ordem clínica e experimental, e o incremento que tem tomado nestes dois últimos anos o estudo da moléstia de Chagas no nosso país, com vertiginoso aumento da casuística, justifica admitir-se o acerto da previsão de Yorke, tendendo a assumir esta moléstia um lugar de relevo entre as causas de cardiopatías crônicas em nosso país, conforme se verá mais adiante.

4) Se pairavam dúvidas sobre a possibilidade de caracterização clínica da esquistripanose crônica, ou até mesmo sobre a própria existência de formas clínicas crônicas, é evidente que deveriam ser escassos os conhecimentos adquiridos, depois de Chagas, em relação a frequência da infecção crônica em zonas endêmicas, á incidência da cardiopatía crônica e aos critérios para caracterisá-la. Este ponto está sintetizado convenientemente em publicação recente (1948): «El analisis de la bibliografía y de la casuística de «miocarditis» por enfermedad de Chagas, deja la impresión de que aún do existe un criterio definido respecto de la frecuencia, modalidad e intensidad del compromiso cardíaco por el *T. Cruzi*» (152).

5) O cepticismo generalizado quanto á realidade das fórmulas crônicas da esquistripanose desviou a orientação da pesquisa da moléstia, até há bem poucos anos, para os casos agudos, nos quais era fácil a demonstração do agente etiológico e nos quais o quadro clínico era considerado suficientemente característico. Os casos crônicos, porém, não atraíam o interesse dos investigadores, ainda que apresentassem manifestações que, de acordo com

as descrições de Chagas, identificavam as formas clínicas crônicas da esquistripanose, pois neles a demonstração do parasito é em regra difícil e os poucos casos publicados com diagnóstico firmado em bases clínico-sorológicas têm sido considerados por muitos (94, 152, 179) como objetáveis, por insuficientemente caracterizados do ponto de vista etiológico. Isto refletia a falta de confiança no valor do quadro clínico e no valor do dado sorológico para o diagnóstico da esquistripanose crônica. Dessa forma, embora numerosos casos agudos tenham sido encontrados por pesquisas sistemáticas durante vários anos, particularmente na Argentina e no Uruguai, a importância real da moléstia não pôde ser claramente demonstrada e o interesse pelo problema permaneceu limitado a pequenos grupos de investigadores especializados.

Analizemos agora os estudos feitos no Brasil desde 1945. Na 1ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Cardiologia (S. Paulo, 1944), Ramos Jr. e Tibiriçá (156) apresentam dois casos de cardiopatia crônica chagásica, diagnosticados clinicamente e comprovados pela necrópsia (o 2º caso havia sido publicado por Meira e Ramos Jr., 135) e chamam a atenção para o pouco ou nenhum interesse demonstrado pelos clínicos em nosso meio pela forma crônica cardíaca da moléstia de Chagas, manifestando a impressão de que esta cardiopatia deveria ser mais comum do que se pensava. No ano seguinte, por ocasião da IIª Reunião daquela Sociedade (Rio, 1945), Ramos Jr. e Laus (157) descrevem mais quatro casos, um dos quais necropsiado; Magalhães e Freire (87) apresentam um caso com súbitas variações na condução A-V, indo até o bloqueio completo A-V; e Aristoteles Brasil (12) refere 14 casos diagnosticados entre doentes de sua clínica particular em B. Horizonte. Na mesma ocasião, Dias, Laranja e Nobrega (59) fazem um estudo eletrocardiográfico dos primeiros 189 casos crônicos parasitologicamente comprovados (dos quais 90 apresentavam cardiopatia) em Bambuí, Minas Gerais. Esse número elevado de casos, relativamente ao que até então havia sido publicado, adquiria significação ainda maior ao considerar-se que representava apenas o resultado de pesquisas durante pouco mais de um ano em pequenas localidades do interior. Em princípios de 1946 a casuística estudada em Bambuí elevava-se a 254 (56), dos quais 210 com diagnóstico parasitológico. Uma análise dos electrocardiogramas de 357 casos de infecção crônica, dos quais 208 apresentavam evidências de comprometimento miocárdico, foi apresentada, em 1946, ao IIº Congresso Interamericano de Cardiologia (Mexico) por Laranja, Dias e Nobrega (79). Recentemente, o grupo de Bambuí refere-se (82, 83, 84) a 608 casos (103 agudos e 505 crônicos) diagnosticados naquela localidade (em cerca de metade dos casos crônicos o diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na positividade da reação de fixação do complemento). Nessa casuística não estão incluídos 79 casos de megaeosôfago

com reação positiva para doença de Chagas, estudados por Laranja, Dias e Nobrega (80, 82) e 120 casos com reação positiva para esquizotripanose, encontrados em inquérito recente feito por Dias, Laranja e Pellegrino (61). Essas cifras apresentam-se em evidente contraste com as encontradas anteriormente na literatura, constituindo os achados de Bambuí a primeira demonstração concreta da elevada incidência da esquizotripanose em uma área endêmica e a primeira confirmação cabal às idéias enunciadas por Chagas a respeito da frequência da forma cardíaca da doença. É necessário referir que pelo menos nestes dois últimos anos em Bambuí não se tem feito esforço para aumentar a casuística catalogada no Centro e o trabalho ali tem sido em grande parte dirigido no sentido de acompanhar os casos já diagnosticados. A experiência naquela localidade tem demonstrado que se pode em pouco tempo reunir um número considerável de casos de esquizotripanose, desde que se disponha de pessoal para realizar exames em massa na população, pois uma elevada percentagem desta é infectada pelo *S. cruzi*. Para determinação da incidência real da moléstia, maior interesse que o número absoluto de casos que se possam colecionar em determinada zona, possuem os resultados de inqueritos em populações não selecionadas de zona endêmica, conforme foi feito recentemente nas vizinhanças de Bambuí por Dias, Laranja e Pellegrino, ou em doentes não selecionados de hospitais para onde haja afluência de indivíduos provenientes de zonas rurais endêmicas, como fizeram Pellegrino e Borrotchin (148) na Sta. Casa de B. Horizonte. Desde a descrição sistematisada do quadro eletrocardiográfico da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas, feita pelo grupo de Bambuí (59, 79), coube ao método eletrocardiográfico importância especial para o reconhecimento desta cardiopatia. Os pesquisadores do Centro de Estudos da Moléstia de Chagas em Bambuí encontraram, em grupos numerosos de doentes com cardiopatia crônica esquizotripanósica, alterações eletrocardiográficas que por sua incidência particularmente elevada nesta cardiopatia, e por outras razões, constituem, de certo modo, uma característica peculiar a esta cardiopatia e representam elemento importante para sua caracterização. Este quadro eletrocardiográfico não é encontrado em análises de grupos semelhantes de indivíduos com outros tipos de cardiopatia, nem em grupos de indivíduos das zonas endêmicas que não apresentam provas laboratoriais positivas para doença de Chagas (82). O quadro eletrocardiográfico da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas constitui um dos mais variados e curiosos que se encontram em cardiopatologia, estando nele representados quase todos os tipos de alterações do eletrocardiograma. Destacam-se, por sua frequência particular, as extra-sístoles ventriculares, o bloqueio de ramo direito, os bloqueios auriculo-ventriculares de todos os graus, as alterações

primárias da onda T, que algumas vezes assume o "contorno coronário", e alterações atípicas da fase inicial do complexo ventricular (59, 79, 84). Cerca de 75 % dos doentes com cardiopatia crônica apresentam distúrbios da condução do estímulo, dentre os quais os casos de bloqueio de ramo direito formam a maioria. A grande incidência do bloqueio de ramo direito, presente em quasi metade dos casos de cardiopatia crônica, assinalada e valorizada em sua significação diagnóstica pelos trabalhos feitos em Bambuí, constitue uma das peculiaridades da cardiopatia crônica chagástica, não havendo exemplo de outra etiologia que ocasione tão elevada incidência desse distúrbio da condução, especialmente se se considera a frequência proporcionalmente mínima dos bloqueios completos de ramo esquerdo observados nesta cardiopatia. A presença de bloqueio de ramo direito ou de bloqueio A-V total em indivíduo com menos de 50 anos e que tenha tido contacto com triatomídeos infectados deve orientar desde logo para a esquistosomose a pesquisa etiológica da cardiopatia. Também frequentes na cardiopatia crônica da moléstia de Chagas são os distúrbios da formação do estímulo, representados na grande maioria das vezes pelas extra-sístoles ventriculares, comumente politópicas e múltiplas, ora ritmadas, ora irregulares, conforme havia assinalado Chagas. Os achados eletrocardiográficos descritos nos trabalhos feitos em Bambuí resultaram de análise de um grupo numeroso de casos de cardiopatia crônica, compreendendo indivíduos em sua maioria não seleccionados, ambulatorios e em idades variando entre amplos limites, de modo que representam a média daquilo que ocorre na cardiopatia crônica da moléstia de Chagas. É evidente que si forem feitas estatísticas em grupos homogêneos, por exemplo em pacientes que procuram serviços hospitalares, nos quais a cardiopatia já se encontra em fase mais avançada, ou em pacientes adultos, a incidência das alterações eletrocardiográficas poderá ser diferente. Os achados eletrocardiográficos descritos pelo grupo de Bambuí, muitos dos quais constituem apenas uma confirmação extensa dos trabalhos de Chagas, têm sido confirmados em trabalhos recentes de diversos autores, em outras regiões. Pode-se, pois, dizer que os dados encontrados na literatura recente justificam concluir-se que está bem conhecido o quadro eletrocardiográfico da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas e que está bem assentado o valor diagnóstico dos diversos tipos de alterações do eletrocardiograma originadas por esta cardiopatia.

Semelhantes, em conjunto, às descritas pelo grupo de Bambuí na cardiopatia crônica da doença de Chagas, foram as alterações eletrocardiográficas encontradas por Laranja, Dias e Nobrega (80, 82), em estudo de 81 casos de megaesôfago, provenientes de vários municípios do interior de S. Paulo e Minas, tendo sido verificado também que 79 dos 81 casos estudados (97%)



apresentavam reação de fixação do complemento positiva para doença de Chagas. As alterações eletrocardiográficas encontradas foram interpretadas como devidas à esquistripanose crônica, presente nos casos de megaesôfago estudados.

O método de estudo adotado inicialmente em Bambuí, nos primeiros 250 casos diagnosticados parasitológicamente, permitiu demonstrar numerosos casos de infecção crônica sem evidências clínicas, radiológicas ou eletrocardiográficas de comprometimento cardíaco, determinando-se assim a incidência da cardiopatia entre os portadores de infecção crônica esquistripanósica (59). Esta incidência foi de aproximadamente 50 % nos primeiros 189 casos crônicos não selecionados, estudados em Bambuí. Utilizou-se o método eletrocardiográfico como critério de demonstração do comprometimento cardíaco pela esquistripanose crônica, pois a experiência tem demonstrado ser ele o que, nesta eventualidade, mais frequentemente proporciona elementos seguros de diagnóstico. Com efeito, não são poucos os casos em que apenas o eletrocardiograma evidencia comprometimento cardíaco pela esquistripanose, não apresentando o doente quaisquer sintomas, nem alterações do tamanho do coração (cardiopatia assintomática). Os doentes com infecção crônica e sem evidências de comprometimento cardíaco foram classificados (59, 82) como pertencendo à forma crônica indeterminada da esquistripanose e considerados como cardíacos potenciais, visto haver sido demonstrada (82) a possibilidade de sua passagem para a forma cardíaca (cardiopatia crônica), com o aparecimento de alterações eletrocardiográficas.

O estudo clínico dos numerosos casos de cardiopatia crônica chagásica, observados no Centro de Estudos da Moléstia de Chagas em Bambuí e acompanhados durante um período relativamente longo, permitiu confirmar amplamente descrições prévias de Chagas, Villela, Ev. Chagas e outros, bem como evidenciar elementos novos para a caracterização desta entidade clínica e traçar-lhe tipos evolutivos, com diferente significação prognóstica. O estudo das diversas formas de dispnéia decorrentes da insuficiência cardíaca deste tipo de cardiopatia; a ocorrência frequente de sintomas abdominais por congestão passiva do fígado, como manifestação precoce desta insuficiência cardíaca, que, muitas vezes, assume a forma predominantemente direita, conforme a observação de Villela e a nossa própria, ou assume a forma inicialmente bilateral; a fácil restauração do equilíbrio circulatório nas primeiras descompensações cardíacas de muitos casos de cardiopatia crônica chagásica, fato este observado também por A. de Carvalho (17); a observação da ocorrência frequente de desdobramento da 2.<sup>a</sup> bulha no foco pulmonar, achado a que atribuímos valor diagnóstico em determinadas circunstâncias, e de acen-

tuação relativa do tom pulmonar, mesmo em ausência de insuficiência cardíaca; o caráter tardio da cardiopatia crônica no curso da infecção esquistosomíase, com evolução usualmente lenta e longa sobrevivência do doente; a descrição sistematisada dos caracteres radiológicos do coração em casos de cardiopatia crônica; constituem, entre outras, observações assinaladas ou particularmente salientadas pelos estudos feitos pelo Instituto Oswaldo Cruz em Bambuí.

As descrições do quadro clínico da cardiopatia crônica chagásica, feita nos casos estudados em Bambuí, do mesmo modo que observações de outros autores (12, 69, 152), afastam-se sob alguns aspectos das descrições anteriores desta entidade clínica, nas quais o quadro clínico era descrito como de maior gravidade: coração grandemente dilatado, com compasso profundamente irregular, ausência de grandes edemas e de hipertensão ou ruídos de lesões valvulares, hipotensão arterial de regra muito pronunciada e congestão visceral aparecendo nos casos avançados de insuficiência cardíaca e manifestando-se do mesmo modo por que é observada no comum das insuficiências circulatórias (37). Tal descrição traduz o que se encontra em casos avançados de cardiopatia crônica chagásica. A observação prolongada, feita de maneira sistemática, em grande número de indivíduos com provas laboratoriais positivas para esquistosomíase, como se realizou em Bambuí, permitiu evidenciar numerosos casos com lesões cardíacas pouco extensas, nos quais os sintomas e sinais físicos estão ausentes ou são discretos e nos quais a observação durante período mais ou menos prolongado não demonstra progressão das lesões cardíacas, ou demonstra que esta é muito lenta, permitindo longa sobrevivência e comportando, pois, um prognóstico favorável (84).

Recentemente, Laranja, Dias e Nobrega revêm as manifestações da infecção aguda, baseados na experiência com 103 casos estudados em Bambuí, descrevendo de maneira sistematisada os sinais da cardiopatia aguda esquistosomíase. Analizam particularmente o valor diagnóstico de alguns sinais físicos (bulhas cardíacas, hipotensão arterial, taquicardia), revêm a patogenia do edema da fase aguda, o chamado "mixedema", descrevem os achados eletrocardiográficos, que são em conjunto diferentes dos que se encontram na cardiopatia crônica, assinalam a ocorrência frequente de aumento da sombra cardíaca, devido, provavelmente, em muitos casos, à presença de derrame pericárdico, insistindo, ainda, sobre o caráter reversível das alterações cardíacas desta fase da infecção.

A confirmação experimental às descrições clínicas e eletrocardiográficas feitas nos casos estudados em Bambuí, foi dada por Pellegrino (146, 147) e Laranja, Pellegrino e Dias (85), que reproduziram em cães experimentalmente infectados com *S. cruzi* uma cardiopatia muito semelhante sob diversos

aspectos (clínico, eletrocardiográfico, radiológico) á que corre em casos humanos, nos periodos agudo e crônico da esquistotripanose. Dentre seis cães experimentalmente infectados com *S. cruzi*, observou Pellegrino em um deles, após um ano de moléstia, extra-sístoles ventriculares e auriculares, alterações de P, baixa voltagem do QRS e bloqueio intra-ventricular, e no outro, curva típica de bloqueio de ramo direito (146, 147). Um dos cães morreu em insuficiência cardíaca congestiva, com pronunciada ascite. Extenso estudo experimental foi feito por Laranja, Pellegrino e Dias (85), em cães experimentalmente infectados com *S. cruzi* e estudados sob diversos aspectos. As conclusões desse trabalho podem ser sintetizadas sob a seguinte forma: Cães experimentalmente inoculados com sangue de casos humanos de doença de Chagas ou com conteúdo intestinal de triatomas infectados com *S. cruzi*, foram estudados sob os aspectos clínico, eletrocardiográfico, radiológico e anatomo-patológico. Cães assim infectados apresentaram um tipo de cardiopatia muito semelhante, sob diversos aspectos, á que se encontra em casos humanos de doença de Chagas, em seus periodos agudo e crônico. As semelhanças entre os dois tipos de cardiopatia, a experimental e a humana, são particularmente notáveis no periodo crônico da infecção. Após varios meses (cerca de um ano) de inoculação, verificaram-se varios tipos de disturbios do ritmo cardíaco, aumento do coração (em particular das cavidades direitas) e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, com dispnéia, ritmo de galope, edema e ascite. Morte em insuficiência cardíaca e morte súbita foram observadas em cães inoculados. As alterações eletrocardiográficas observadas incluem: bloqueio de ramo direito, completo e incompleto; extra-sístoles ventriculares, isoladas, bigeminadas, trigeminadas, ou ocorrendo em forma de curtos paroxismos (taquicardia extra-sistólica ventricular); bloqueio A-V de grau leve; dissociação completa A-V transitória (dissociação isoritmica); alterações primárias transitórias da onda T; padrão eletrocardiográfico de "isquemia-lesão" da parede anterior do coração e prolongamento do intervalo Q-T (miocardite aguda); bloqueio incompleto de ramo esquerdo; alterações atípicas do QRS; curva de hipertrofia ventricular direita. A possibilidade de reproduzir-se em cães um tipo de cardiopatia muito semelhante ao encontrado em casos humanos de doença de Chagas, além de fornecer evidências convincentes sobre a validade das descrições clínicas da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas, conforme foram feitas por Chagas e recentemente por nós, pode abrir um fértil campo de investigações sobre outros aspectos da cardiopatologia". No momento atual dos nossos conhecimentos já se pode afirmar que a cardiopatia da doença de Chagas é uma das mais bem estudadas em cardiopatologia, posto que seu agente etiológico é conhecido, seus caracteres clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e anatomo-patológicos estão bas-

tante bem delimitados e ela é susceptível de ser reproduzida experimentalmente em animais inoculados com *S. cruzi*. Urge determinar-lhe a verdadeira extensão e a real incidência, pois dados atualmente disponíveis tendem a situá-la entre as cardiopatias mais importantes em certas zonas rurais do nosso país. Com efeito, o número de casos publicados nestes três últimos anos já é bem significativo. Pondé e colaboradores (153), em pouco mais de um ano de pesquisas, conseguem reunir na Baía 37 casos de esquistripanose, 36 crônicos e um agudo. Dois dentre aqueles, haviam sido publicados anteriormente por Barros Barreto e Pondé (5). Encontrou Pondé sinais da cardiopatia em 33 dos 36 casos crônicos, fazendo deles adequado estudo clínico, radiológico e eletrocardiográfico. Um dos casos, menina de 8 anos, apresentava infecção aguda, com aumento da sombra cardíaca e extra-sístoles ventriculares. A análise, por idades, dos 36 casos crônicos mostra que os 3 casos sem evidência de cardiopatia tinham menos de 15 anos e que as idades dos demais variaram entre 16 e 48 anos, estando 50% dos doentes compreendidos entre os 20 e os 30 anos. Aparentemente houve seleção clínica dos doentes, sendo especialmente pesquisada a etiologia chagásica em casos que apresentavam o quadro clínico da cardiopatia crônica, explicando-se assim a alta percentagem com que esta foi encontrada. O fato de serem, em sua quasi totalidade, doentes com cardiopatia avançada explica a ausência de casos de cardiopatia assintomática e diferenças na incidência de alterações da condução aurículo-ventricular, em relação ao que havia sido verificado em Bambuí. É muito importante, quando se comparam as manifestações da esquistripanose crônica em casuísticas diferentes, que se levem em consideração em especial as diferenças de idades dos grupos comparados, pois, não só a incidência da cardiopatia como o tipo de manifestações desta dependem em grande parte do tempo de infecção, conforme tem sido claramente assinalado nos trabalhos em Bambuí. Considerados esses fatos, pode concluir-se, da análise da casuística publicada por Pondé e col., que as manifestações da cardiopatia crônica chagásica, encontrada pelos autores nos doentes diagnosticados na Baía, são muito semelhantes àquelas descritas nos casos estudados em Bambuí. O mesmo pode ser dito em relação a outros casos, publicados recentemente em S. Paulo e Minas, como se verá mais adiante. Este ponto merece saliência particular porque o material susceptível de comparação, encontrado na literatura, não é abundante, pela diversidade dos critérios diagnósticos empregados. Há todo interesse em conhecer-se o quadro clínico apresentado pelos doentes em outras regiões endêmicas, fora de Bambuí (melhor dito, fora de Minas), posto que si os achados ali descritos, particularmente os referentes à frequência da cardiopatia crônica chagásica, forem confirmados nas outras

áreas endêmicas, como o estão sendo no Estado de S. Paulo, a esquistosomose virá a representar uma das mais importantes causas de cardiopatia em extensas regiões rurais onde existem triatomídeos transmissores infectados. Embora evidente por si mesmo, queremos salientar uma questão decisiva na apreciação da frequência deste tipo de cardiopatia, qual seja a da importância do conhecimento adequado das manifestações da cardiopatia chagásica por parte do médico. O trabalho de Pondé e col. é, com efeito, bem demonstrativo neste sentido, pois conseguiram os autores em pouco tempo de pesquisas clínicas bem orientadas evidenciar um numero apreciavel de casos em um Estado onde até então nenhum caso de cardiopatia crônica chagásica havia sido descrito. Mais recentemente, Pondé (154) acrescenta á casuística anterior 7 novos casos de cardiopatia crônica, diagnosticados na Baía. Em São Paulo os estudos sobre a moléstia de Chagas têm tido notavel desenvolvimento nestes tres últimos anos, havendo rápida divulgação dos conhecimentos sobre a cardiopatia crônica entre os clínicos e evidenciando-se numerosos casos, não só em hospitais da capital como em localidades do interior do Estado. Decourt, Pedreira de Freitas e Romeiro Neto (50) descrevem o caso de um jovem de 17 anos com o quadro clínico da cardiopatia crônica, no qual um xenodiagnóstico havia sido negativo e a reação de fixação do complemento não pode ser feita, permanecendo o diagnóstico inteiramente em bases clínicas. Á autópsia foi encontrada miocardite típica, com presença de formas arredondadas de *S. cruzi* no miocardio. Decourt e col. (51) estudam 12 casos de cardiopatia crônica (7 deles publicados anteriormente, (50, 158, 157, 156, 135), dos quais 5 autopsiados, tendo sido encontrados ninhos de leishmanias de *S. cruzi* no miocardio em 3 destes. Os autores salientam que em 6 casos, ao lado de sinais comuns nas hiposistolias graves chamou a atenção a existência de um pulso arterial periférico muito fino, quasi imperceptível á palpação, já tendo mesmo sido feitas (158) biopsias do peitoral de vários deles para a pesquisa de lesões arteriais periféricas, que resultou negativa. Dentre os 12 casos estudados 11 apresentavam extrasístoles, 6 tinham bloqueio de ramo direito, 2 tinham bloqueio de arborização e 2, bloqueio A-V total. Todos eram casos de cardiopatia avançada, de grave prognóstico, e 5 dentre os casos fatais tiveram morte subita. Em trabalho recente sobre diagnóstico da moléstia de Chagas por processos de laboratório, refere Pereira de Freitas (144) numerosos casos de cardiopatia crônica (ver quadros), comprovados por xenodiagnóstico ou por positividade da reação de fixação do complemento. Faria, Vasconcellos e Rosenfeld (65) encontram 41 reações de fixação do complemento positivos (21 +++, 9 ++ e 11 +) entre 143 soldados da 2ª Região Militar, com idades entre 20 e 22 anos, 14 deles tendo sido incapacitados com o diagnóstico de cardiopatia

crônica chagásica. Vários dos casos em que estabeleceram este diagnóstico eram inteiramente assintomáticos. Barros (6) estuda as manifestações cardíacas em 28 casos de cardiopatia crônica, 8 dos quais autopsiados, Rodovalho e colaboradores (159), na 1ª Clínica Médica do Hospital das Clínicas, em São Paulo, encontram no período 1944-1948, durante o qual foram internados 1.560 doentes, 40 casos de esquistripanose crônica (2,5%). Apparently não houve pesquisa etiológica indiscriminada, em todos os doentes internados, mas apenas naqueles que apresentavam alguma evidência clínica de esquistripanose crônica, especialmente entre os que eram diagnosticados de «miocardite crônica inespecífica». Mais 40 casos foram diagnosticados em outros serviços do mesmo Hospital e do total de 80 casos, dos quais 74 apresentavam cardiopatia crônica, os autores (159) fazem uma análise das manifestações clínicas. Eram quasi todos casos de cardiopatia avançada, com insuficiência cardíaca (45 doentes eram classe funcional IV) e a mortalidade foi de 31,2% (os 25 casos fatais foram necropsiados). Em analogia ao que tem sido observado em casos de cardiopatia avançada, estudados em Bambuí, os autores encontraram um tipo de insuficiência cardíaca predominantemente direita com hepatomegalia frequentemente bastante pronunciada (havia hepatomegalia em 58 doentes, sendo que em 38 destes o fígado excedia a reborda costal de tres dedos transversos ou mais), ascite presente em muitos casos (26 dentre os 62 que apresentavam redução da capacidade funcional cardíaca), estase pulmonar radiologicamente evidente raramente encontrada (só em dois casos era acentuada e em cinco casos era pequena), sopro de insuficiência mitral funcional muito comum, e, quanto às alterações eletrocardiográficas, encontraram, extra-sístoles em 53,7% dos casos, bloqueio do ramo direito em quasi 38% dos casos, bloqueios A-V de vários graus também muito comuns e raridade da fibrilação auricular. Em breve excursão a municípios do interior do Estado do Rio Grande do Sul, Gonzalez, Osório & Cunha (71) encontram nove casos com reação de Machado-Guerreiro positiva, alguns dos quais apresentavam alterações eletrocardiográficas. Figueiredo & Marques (67) descrevem em Pernambuco um caso de esquistripanose crônica com alterações eletrocardiográficas. Diniz & Pellegrino (64), fazendo reação de Machado-Guerreiro em doentes de leprosários de Minas, referem cinco casos com cardiopatia crônica chagásica, 2 deles com bloqueio de ramo direito. Dias & Nobrega (62) encontram prolongamento do tempo de condução A-V em um caso agudo estudado em Bambuí e descrevem (63) um outro caso estudado na mesma localidade, no qual a autópsia evidenciou uma miocardite crônica e subaguda em focos. Borrotchin (11) descreve tres casos de cardiopatia crônica chagásica em gestantes, e Miron de Menezes (136), dentre doentes de sua clínica particular em Uberlândia,

encontra 32 casos de cardiopatia crônica chagásica. Borges da Fonseca, Schlesinger & Lisboa (10) descrevem cinco casos diagnosticados em hospitais do Distrito Federal, tendo um deles sido o diagnóstico feito pela necrópsia; nos demais o quadro clínico da cardiopatia orientou o diagnóstico, que foi confirmado pela reação de fixação do complemento.

Embora muito expressiva, no conjunto, a casuística sobre cardiopatia crônica da moléstia de Chagas, publicada no Brasil nestes últimos tres anos, pois já ultrapassa em muito a que havia sido publicada em todos os países, desde a descoberta da doença até o ano de 1945, ela ainda não traduz a realidade da situação atual do problema. Pode dizer-se que se encontra ainda em início o período em que se deverá determinar a verdadeira importância da moléstia de Chagas como causa de cardiopatia uma vez que atualmente já não mais podem pairar dúvidas sobre a sua realidade clínica e que os progressos recentes, nos domínios clínico e laboratorial vieram facilitar consideravelmente sua identificação. Neste sentido, merecem atenção particular os inquéritos clínicos-laboratoriais, realizados em populações não selecionadas de zonas endêmicas, ou em grupos não selecionados de doentes internados em hospitais para onde haja afluência de populações rurais provenientes de zonas de triatomídeos infectados, como foi iniciado recentemente pelo grupo de Bambuí. Dessa maneira será possível ter idéia aproximada da incidência da esquistripanose entre a população e da frequência da cardiopatia chagásica, entre os demais tipos etiológicos de cardiopatia. Em inquérito feito na Sta. Casa de Belo Horizonte, encontraram Pellegrino & Borrotchin (148), entre 181 pacientes tomados ao acaso, 37 indivíduos com provas laboratoriais positivas para doença de Chagas (20,44%). Dentre os 181 casos estudados, 49 eram cardíacos, sendo nestes os fatores etiológicos assim distribuídos: cardiopatia chagásica 18 casos, arterioesclerose 13 casos, hipertensão arterial 12 casos, sífilis 6 casos, febre reumática 3 casos, cardiopatia congênita 1 caso, cor pulmonale crônico 1 caso. A cardiopatia chagásica foi, pois, a mais frequente. Examinando populações não selecionadas nas vizinhanças de Bambuí, encontraram Dias, Laranja e Pellegrino (61) uma incidência de 39,1% de positividade da reação de fixação do complemento para doença de Chagas em 312 indivíduos examinados. A cardiopatia chagásica apresentou-se neste estudo como a mais frequente, representada por 34 casos, sendo que o número total de casos com os demais tipos etiológicos de cardiopatias encontradas não atingiu aquela cifra. No município de Cajurú, distrito de Cassia dos Coqueiros, S. Paulo, Pedreira de Freitas (145) praticou a reação de fixação do complemento para esquistripanose em 979 indivíduos tomados indiscriminadamente, moradores em casas infestadas por triatomídeos, encontrando

reações forte ou moderadamente positivas em 54,9% dos casos. O estudo clínico e eletrocardiográfico de cerca de 500 desses indivíduos com reação positiva evidenciou numerosos, casos de cardiopatia crônica, estando ainda estes dados sendo analisados para publicação.

Os dados acima revistos, que de maneira tão impressionante quão surpreendente, colocam a esquistosomose entre as causas mais importantes de cardiopatias em certas regiões, poderão, si confirmados, modificar inteiramente as estatísticas de incidência relativa dos diversos tipos etiológicos de cardiopatias em extensas áreas rurais do nosso país e quiçá de muitos outros países americanos. É deveras surpreendente que em tão pouco tempo se esteja processando modificação tão radical do pensamento médico em relação a esta doença, e em especial em relação á cardiopatia que ela origina em sua fase crônica, cardiopatia esta, até há bem poucos anos, tida como não bem definida clinicamente ou até mesmo como duvidosa em sua realidade clínica, e considerada nos meios clínicos como raridade, sem nenhuma expressão médico-social. Tanto era assim, que a possibilidade da etiologia esquistosomótica de um caso de cardiopatia crônica nunca entrava em cogitação, pela quasi totalidade dos médicos em nosso país. Hoje, o panorama que se nos apresenta é bastante diferente: a realidade clínica da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas já não mais comporta duvidas, pois suas características clínicas, electrocardiograficas, radiológicas e anatomo-patológicas (da mesma forma que as da cardiopatia aguda) estão bastante bem delimitadas, e sua reprodução em animais experimentalmente infectados foi realizada, confirmando inteiramente as descrições clínicas; por outro lado, dados atualmente disponíveis tendem a apontar-lhe consideravel significação como problema médico-social da maior importância, em certas regiões, e há por parte de grande número de médicos vivo interesse por este problema. O conhecimento dos caracteres clínicos da cardiopatia crônica chagásica estão sendo rapidamente assimilados nos meios clínicos do nosso país e muitos casos têm sido ultimamente diagnosticados por médicos de diversas regiões. São particularmente aqueles que exercem suas atividades em regiões endêmicas que poderão trazer valiosas contribuições ao estudo clinico desta moléstia, quer sob o ponto de vista de sua incidência, quer sob o ponto de vista dos seus caracteres clínicos, quer sob outros aspectos. Os resultados iniciais de pesquisas realizadas nestes últimos anos, em particular os relacionados com a incidência da esquistosomose como causa de cardiopatias em zonas endêmicas, tornam obrigatória a realização de novas pesquisas sistematizadas, para confirmar, no todo ou em parte, aqueles resultados, ou para informá-los. Tais pesquisas são demasiado extensas para constituir tarefa de pequenos grupos de investigadores, mas deverão contar com o concurso de numerosos médicos, em es-



pecial daqueles que trabalham nas zonas rurais infestadas de triatomídeos transmissores, onde têm repetidas oportunidades de examinar e acompanhar durante longo tempo os casos clínicos. Um importante obstáculo á realização de contribuições clínicas ao estudo desta moléstia tem sido, a nosso ver, a falta de familiaridade, por parte da grande maioria dos médicos, com a literatura sobre esquistripanose. O fato não é extranhavel, de vez que a maioria das publicações sobre clínica desta moléstia é pouco acessível aos médicos em geral e não se acompanha de referências bibliográficas ou estas não são suficientemente orientadoras. Aí uma das razões de ser, evidentemente não a principal, desta revisão. É um esforço para facilitar o trabalho dos que se interessam pelo aspecto clínico da esquistripanose e uma tentativa para despertar em outros médicos curiosidade por este problema, tão fascinante do ponto de vista científico quão doloroso e trágico do ponto de vista social.

## VI — SÍNTESE GERAL

Pode admitir-se que os conhecimentos clínicos sobre a moléstia de Chagas, desde a descoberta da doença em 1909 até o momento atual (1948), passaram por tres fases evolutivas distintas :

a) A primeira fase corresponde á descoberta da doença, feita por Chagas, no ano de 1909, em Lassance, Estado de Minas Gerais, e á descrição por ele e seus primeiros colaboradores das manifestações clínicas essenciais da nova entidade mórbida. Além das manifestações clínicas da infecção aguda, descreveu Chagas várias formas clínicas na infecção crônica humana pelo *S. Cruzi*. Entre 1913 e 1943 a doença foi sendo assinalada em 15 países americanos, registrando-se na maioria deles casos esporádicos.

b) Surgiu consideravel divergência de opiniões ás idéias de Chagas a respeito da importância da nova entidade mórbida por ele descoberta e particularmente a respeito da realidade de várias formas clínicas por ele descritas na esquistripanose crônica. Importantes argumentos contrarios á doutrina da etiologia esquistripanósica do bócio endêmico, advogada por Chagas, foram apresentados e também não se confirmou a interpretação etiopatogênica por ele dada a outras manifestações clínicas (paralisias, distrofias, mixedema) presentes em casos de esquistripanose; as dúvidas a respeito da realidade das formas clínicas crônicas da esquistripanose incluíram também a forma cardíaca, abalando toda a sistematização clínica estabelecida por Chagas para a infecção crônica humana pelo *S. cruzi*. Daí o reduzido número de casos de cardiopatía crônica encontrado na literatura durante um longo

período. O cepticismo generalizado quanto á realidade das formas clínicas crônicas, orientou a pesquisa da moléstia para os casos de infecção aguda, nos quais a facilidade da demonstração do parasito no organismo permitia deduções etiopatogênicas seguras para as manifestações clínicas encontradas. Ainda que apresentassem clinicamente manifestações que, de acôrdo com as descrições de Chagas, identificavam as formas crônicas da esquistripanose, os casos crônicos não atraíam o interesse dos investigadores dada a dificuldade em demonstrar-se neles a presença do agente etiológico da moléstia. Dessa forma a orientação na pesquisa afastava-se da que havia sido traçada por Chagas e seus colaboradores, de acôrdo com a qual consideravel importância era atribuída ás formas clínicas crônicas. Caracterisou-se esta segunda fase do estudo da esquistripanose pelo interesse particular nos casos de infecção aguda e durante ela foram feitas varias contribuições valiosas á clinica da esquistripanose aguda. Embora tenham sido encontrados numerosos casos agudos, especialmente na Argentina e no Uruguai, mediante pesquisas sistemáticas durante varios anos, a importância real da moléstia, como problema médico-social não pode ser claramente demonstrada e o interesse pelo assunto permaneceu limitado a pequenos grupos de investigadores especializados.

c) A terceira fase ou fase atual, inicia-se, ao que nos parece, no ano de 1945. Ainda é cedo para caracterisá-lo definitivamente, mas pode dizer-se que ela se está identificando, fundamentalmente, por uma orientação semelhante á que havia sido traçada por Chagas, com objetivo diretriz constituído pelos casos de infecção crônica, norteando-se, porém, os critérios clínicos pelas manifestações da cardiopatia crônica. A descrição de um quadro eletrocardiográfico com caracteres particulares em um grupo numeroso de casos de esquistripanose crônica, a revisão dos caracteres clínicos da cardiopatia crônica da moléstia de Chagas, com extensa confirmação dos achados descritos por Chagas, a reprodução de uma cardiopatia com caracteres clínicos e eletrocardiográficos semelhante em animais experimentalmente infectados com *S. cruzi*, afora os fatos de ordem anatômica já conhecidos desde os estudos iniciais de Chagas e seus colaboradores, colocaram esta cardiopatia em posição de entidade clínica de realidade indiscutível e imprimiram ás suas manifestações importância especial no diagnóstico clínico da esquistripanose crônica. Além disso, os progressos recentes no estudo da sorologia da moléstia de Chagas vieram facilitar consideravelmente o reconhecimento dos casos de infecção crônica. Por outro lado, uma soma apreciavel de dados recentes justificam atribuir-se a esta cardiopatia importância consideravel, em extensas regiões rurais, e grande interesse por este problema começa a manifestar-se nos meios clínicos do nosso país. O interesse recente pelo pro-

blema em nosso meio está bem traduzido no aumento vertiginoso da casuística sobre cardiopatía crônica da moléstia de Chagas, publicada nestes últimos quatro anos. Desde 1930, quando foram descritos fora de Lassance os primeiros casos de cardiopatía crônica no Brasil, até 1944 (inclusive) apenas 45 casos, dos quais 3 autopsiados, haviam sido descritos, ao passo que no período 1945-1948 o número de casos de cardiopatía crônica chagásica já ultrapassa 600. Fora do Brasil, desde a descrição dos primeiros casos de cardiopatía crônica até o momento atual, isto é, no período 1934-1948, foram publicados 134 casos, dos quais 9 autopsiados. Em contraste com estas cifras, a literatura estrangeira sobre esquistotripanose aguda já contém mais de dois milhares de casos.

## VII — SUMÁRIO

Foi feita uma revisão crítica da literatura sobre cardiopatía da Doença de Chagas, discutindo-se os principais aspectos clínicos desta cardiopatía á luz da experiência por nós adquirida nestes últimos anos.

A evolução dos conhecimentos clínicos sobre esquistotripanose pode ser sintetizada em tres fases :

a) A primeira corresponde á descoberta da doença, feita por Chagas, e á descrição por ele e seus primeiros colaboradores das manifestações clínicas essenciais da nova entidade mórbida, na qual distinguiu a forma aguda e várias formas crônicas.

b) Na segunda fase, a pesquisa orientou-se essencialmente pela busca dos casos de infecção aguda, havendo considerável dúvida a respeito da realidade clínica das formas crônicas da infecção. Durante um longo período raros casos de cardiopatía crônica foram publicados. Até o momento atual (1948) encontram-se na literatura estrangeira 134 casos de cardiopatía crônica chagásica, dos quais 9 autopsiados; até fins de 1944, o número de casos publicados no Brasil, fora de Lassance, era de 45, dos quais 3 autopsiados.

c) A terceira fase ou fase atual, tende a caracterisar-se por um interesse particular nos casos de infecção crônica, orientando-se porém a pesquisa clínica essencialmente pelas manifestações da cardiopatía. Contribuições recentes de ordem clínica e experimental trouxeram ampla confirmação ás idéias de Chagas a respeito desta cardiopatía e colocaram-na em posição de entidade clínica de realidade indiscutível. Sua importância social está sendo deter-

minada e os dados disponiveis já lhe apontam relevante significação em certas regiões. Mais de 600 casos de cardiopatia crônica chagásica foram publicados no Brasil nestes últimos quatro anos.

Instituto Oswaldo Cruz, Abril de 1949.

*Nota* — Expressamos aqui nossos agradecimentos aos companheiros de trabalho, Drs. Emanuel Dias e J. Pellegrino, pelas valiosas sugestões que nos ofereceram para a realização desta revisão e pela ajuda que nos prestaram na organização da bibliografia. Não nos teria sido possível fazer revisão bibliográfica tão extensa não fora a possibilidade de dispormos da coletânea de trabalhos sobre moléstia de Chagas, pertencente ao Dr. Dias, provavelmente a mais completa atualmente existente, e que nos foi gentilmente posta á disposição.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 — AGUIRRE, J. A. & GIMENEZ, C.  
*Consideraciones de semiologia radiologica sobre 168 Roentgencardiometrias en la enfermedad de Chagas.* VI Congr. Nac. Med., Cordoba, 3:150-154, 1939.
- 2 — ALMEIDA PRADO, A.  
*Mal de engasgo ou doença de Chagas? (Bloqueio A-V total).* São Paulo Médico, 18 (2): 95-112, 1945.
- 3 — ALVAYAY, J. & CARVAJAL, V.  
*Trypanosomiasis cardiaca americana.* Investigacion clinica y electrocardiografica. Comunicacion preliminar. Rev. Med. de Chile, 69 (12):833-840, 1941.
- 4 — ALVAYAY, J. & GASIC, G.  
*Tripanosomiasis cardiaca.* Prensa Med. (Valparaiso) 4 (21):22, 1940.
- 5 — BARROS BARRETO, A. L. & PONDÉ, A.  
*Doença de Chagas na Bahia. Dois casos parasitologicamente confirmados.* Brasil-Medico, 59 (46, 47), Nov., 1945 (separata).
- 6 — BARROS, L. C.  
*Estudo clinico do aparelho cardio-vascular no periodo terciario da Tripanosomose Americana.* Rev. do Hosp. de Clin., 3:155, 1948.
- 7 — BASSO, G. & BASSO R..  
*Estudio de enfermos del Asilo de Mendigos de Mendoza com reaccion de Machado positiva.* MEPRA, 9ª Reunión, 1:454-516, 1935.
- 8 — BERTIN SOTO, V.  
*Consideraciones sobre la epidemiologia de la Enfermedad de Chagas en Chile.* Boletin Médico Social N° 77 (Nov.), 1940 (apartado).
- 9 — BOLETIN de información tecnica — Departamento de Parasitologia de la Dirección General de Sanidad. Vol. II (3). Santiago de Chile, 1947.

- 10 — BORGES DA FONSECA, R., SCHLESINGER, P. & MARCIO LISBÔA, A.  
*Cardiopatia da doença de Chagas. Apresentação de cinco casos observados no Distrito Federal. Arq. de Clin. VIII (1 e 2) : 32-47, 1949.*
- 11 — BORROTCHIN, M.  
*Cardiopatia da doença de Chagas na gravidez. Trab. apres. ao 2º Congr. Med. do Triang. Min., Uberlandia, 1948. Res. na Rev. Gin. e Obstet., 1 (1):62, 1949.*
- 12 — BRASIL, A.  
*Forma cardíaca crônica da doença de Chagas. O Hospital, 29:199-224, 1946.*
- 13 — BULLRICH, R. A.  
*Los trastornos cardiacos en la enfermedad de Chagas. Rev. Med. Latino-Americana XV (169):13-41, 1929.*
- 14 — CAPRIGLIONE, L.  
*Doença de Chagas. Patologia e Terapêutica das Doenças Internas. Ed. Científica, Rio. 1946. Tomo 1, pgs. 906-1.019.*
- 15 — CARDOSO, F. A., & ROSENFELD, G.  
*Molestia de Chagas no Estado de São Paulo. Rev. Clin., S. Paulo 7(5):155-173. 1940.*
- 16 — CARVALHO, A.  
*Dois casos de molestia de Chagas com insuficiência cardíaca. Rev. Paul. Med. 25 (4) : 253-256, 1944.*
- 17 — CARVALHO, A.  
*Dois casos de molestia de Chagas com insuficiência cardíaca. An. Paul. Med. Cir., 49 (2):135-138, 1945.*
- 18 — CARVALHO, A.  
*Alterações cardíacas da doença de Chagas. São Paulo Medico 18 (2): 120-135, 1945.*
- 19 — CHAGAS, C.  
*Nova Trypanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum Cruzi n.gen., n.sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem. Inst. Osw. Cruz, 1:158-218, 1909.*
- 20 — CHAGAS, C.  
*Nova espécie mórbida do homem, produzida por um trypanosoma (Trypanosoma cruzi). Nota previa. Brazil Medico, 23(16):161, 1909.*
- 21 — CHAGAS, C.  
*Aspecto clínico da nova entidade mórbida produzida pelo Schizotrypanum cruzi. Brazil Medico, 24 (27):263-265, 1910.*
- 22 — CHAGAS, C.  
*Nova entidade mórbida do homem. Conferencia realizada na Academia Nacional de Medicina, a 26 de Outubro de 1910, por ocasião da posse do A. Brazil Med., 24 (43).*
- 23 — CHAGAS, C.  
*Molestia de Carlos Chagas ou Thyroidite parasitaria. Nova doença humana trans-*

mitida pelo barbeiro (*Conorhinus megistus*). Segunda conf. na Acad. Nac. Med., Rio, Agosto de 1911. Fol. de 28 pgs. Manguinhos.

24 — CHAGAS, C.

*Nova entidade morbida do homem*. Resumo geral dos estudos etiologicos e clinicos. Mem. Inst. Osw. Cruz, 3(2):219-275, 1911.

25 — CHAGAS, C.

*O mal de Chagas*. Arch. Soc. Med. Cir., S. Paulo, 3 (9, 10):34-66, 1912.

26 — CHAGAS, C.

*Tripanosomiase Americana*. Forma aguda da molestia. Mem. Inst. Osw. Cruz, 8 (2):37-60, 1916.

27 — CHAGAS, C.

*Processos patogênicos da trypanosomiase americana*. Mem. Inst. Osw. Cruz, 8:7-36, 1916.

28 — CHAGAS, C.

*Cardiac form of American trypanosomiasis* (folheto sem data).

29 — CHAGAS, C.

*Informações prestadas á Academia de Medicina*. Arch. Bras. Med., 14:69-88, 1924.

30 — CHAGAS, C.

*A forma cardiaca da trypanosomiase americana*. Arch. Bras. Med., 18:46-56, 1928.

31 — CHAGAS, C.

*Sur les altérations du coeur dans la trypanosomiasis américaine* (Maladie de Chagas). Arch. Maladies du Coeur, 21 (10) : 641, 1928.

32 — CHAGAS, C.

*Estado actual da Trypanosomiase Americana*. Rev. Biol. e Hig., 5 (2):58-64, 1934.

33 — CHAGAS, C. & VILLELA, E.

*Forma cardiaca da trypanosomiase americana*. Mem. Inst. Osw. Cruz, 14:5-61, 1922.

34 — CHAGAS, C. & VILLELA, E.

*Forme cardiaque de la Trypanosomiase américaine*. Folheto de 27 pags., 1923.

35 — CHAGAS, Ev.

*Sobre algumas perturbações curiosas do rythmo do coração na trypanosomiase americana* (3ª e 4ª observações). A Folha Medica, Nos. de 5 e 15-6-1928.

36 — CHAGAS, Ev.

*Estudo electro-cardiographico na forma cardiaca da trypanosomiase americana*. A Folha Medica, Rio, 11 (9):97-99, 1930; 11 (10):113-115, 1930; 11 (14):159-160, 1930.

37 — CHAGAS, Ev.

*Forma cardiaca da trypanosomiase americana*. Tese de livre docencia. Fac. Med., Rio, 1930. 39 pags.

38 — CHAGAS, Ev.

*Forma cardiaca da Trypanosomiase americana*. O Hospital, 3 (4):215, 1931.

- 39 — CHAGAS, Ev.  
*Novos estudos sobre a forma cardíaca da Trypanosomíase americana.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 26 (3): 329-338, 1932.
- 40 — CHAGAS, Ev.  
*Infection experimentale de l'homme par le Trypanosome cruzi.* C.R. Soc. Biol., 115:1339-1341, 1934; *idem.* 117:390-392, 1934; *idem.* 118:290-291, 1936; *idem.* 118: 718, 1935.
- 41 — CHAGAS, Ev.  
*Sumula dos conhecimentos atuais sobre a trypanosomíasis americana.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 30 (3):387-416, 1935.
- 42 — CHIAVERINI, R.  
*Doenças do coração.* Patologia e Terapêutica. S. Paulo, 1943.
- 43 — COLLIER, H. O. J., FULTON, J. D. and INNES, J. R. M.  
*The oedema of mice infected with Trypanosoma cruzi, and the accompanying pathological lesions.* Ann. Trop. Med. and Paras., 36 (3):137-150, 1942.
- 44 — COUTO FILHO, M.  
*Lesões do sistema específico do miocárdio num caso de tripanosomíase americana.* O Hospital. 8 (11):1223-1227, 1936.
- 45 — CROWELL, B. C.  
*The acute form of american trypanosomíasis: notes on its pathology, with autopsy report and observation on trypanosomíasis cruzi in animals.* Am. J. Trop. Med. 3:425-454, 1923.
- 46 — CUENCA, H.  
*La forma cardíaca de la enfermedad de Chagas con presentación de nuestro primer caso.* Arch. Ven. Card. y Hemat., 1 (3):144, 1935.
- 47 — DAO, L. L.  
*Muerte súbitas en la enfermedad de Chagas.* Bol. Hosp. Civiles Distr. Fed. Venez., 43 (6), Nov.-Dez., 1944 (Reimpresso, 8 pgs.).
- 48 — DAO, L. L.  
*La enfermedad de Chagas en el Distrito Aragua (Estado Anzoátegui — Venezuela).* Reimpr. de la Rev. de la Policlínica Caracas, 14 (84), Set.-Out., 1945 (45 pgs.).
- 49 — DE COURSEY, E.  
*The first fatal case of Chagas' disease observed on the Isthmus of Panama.* Am. J. Trop. Med., 15:33, 1935.
- 50 — DECOURT, L. V., PEDREIRA DE FREITAS, J. L. & ROMEIRO NETO, M.  
*Alterações cardíacas na molestia de Chagas.* Sep. Rev. Hosp. das Clínicas 1 (1): 32-47, 1946. São Paulo.
- 51 — DÈCOURT, L. V. et al.  
*Cardiopatia crônica da doença de Chagas.* Mem. del Segundo Cong. Interam. Cardiol., Mexico, D.F., Octubre, 1946. 3:1451-1469.
- 52 — DIAS, E.  
*Persistence de l'infection par le S. cruzi chez l'Homme.* Comptes rendues des Séances de la Soc. Biol., CXVII: 506-507, 1934.

- 53 — DIAS, E.  
*O sinal de Romana e sua influência na evolução dos conhecimentos sobre a molestia de Chagas.* Brasil Med., 53 (42):965-970, 1939.
- 54 — DIAS, E.  
*Apelo aos clínicos do interior para a colaboração no estudo da doença de Chagas.* O Hospital, 21 (6):921-926, 1942.
- 55 — DIAS, E.  
*Doença de Chagas. Noções.* Folheto de divulgação do Serv. Nac. de Educação Sanitaria (M.E.S.), 16 pgs., 1944.
- 56 — DIAS, E.  
*Acerca de 254 casos de doença de Chagas comprovados em Minas Gerais.* Brasil Medico, 60 (5, 6):41-44, 1946.
- 57 — DIAS, E.  
*O barbeiro e a doença de Chagas.* Carlos Chagas e a grande descoberta de uma nova doença humana. Eu Sei Tudo, Rio, 30 (4):43-50, 1946.
- 58 — DIAS, E. & LARANJA, F. S.  
*Chagas' disease and its control.* Proceedings of the Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Washington, D.C., May 10-18, II; 1159-1167, 1948, and Revue de Paludisme et de Médecine Tropicale 7 (57):38, 1949 (abstract).
- 59 — DIAS, E., LARANJA, F. S. & NOBREGA, G.  
*Doença de Chagas.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 43 (3):495-582, 1945.
- 60 — DIAS, E., LARANJA, F. S. & NOBREGA, G.  
*Clinica y terapéutica de la Enfermedad de Chagas.* Medicina, Rev. Mexicana, 28 (557):224-236, 1948. (Trab. apres. ao II Cong. Mex. Med., Novembro de 1947, Mexico, D.F.).
- 61 — DIAS, E., LARANJA, F. S. & PELLEGRINO, J.  
*Estudos sobre a importância social da doença de Chagas.* Inquérito clínico-epidemiológico feito nas vizinhanças de Bambuí, Minas Gerais. Brasil Med., 62 (49, 50, 51, 52):412-413, 1948.
- 62 — DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Um caso mortal de doença de Chagas complicado de noma.* Brasil Med., 60 (20, 21):179-182, 1946.
- 63 — DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Tres casos agudos de doença de Chagas observados em Bambuí, Minas Gerais.* Arq. de Clin., 2 (1):54-56, 1946.
- 64 — DINIZ, O. & PELLEGRINO, J.  
*A reação de fixação do complemento com antígeno de cultura de «Schizotrypanum cruzi» em sôros de leprosos.* Arq. Min. de Leprologia, 8:11-120, 1948.
- 65 — FARIA, R., VASCONCELLOS, F. & ROSENFELD, G.  
*Contribuição ao estudo da doença de Chagas na 2ª Região Militar.* Rev. Med. Militar, 27 (2):229-250, 1948.



- 66 — FASQUELLE, E.  
*Reporte de los estudios electrocardiográficos practicados en los dos casos de tripanosomiasis presentados por el Dr. Arturo Romero y el Dr. Ranulfo A. Castro.* Gaceta Med. del Occidente, 4 (23, 24):867-868, 1942.
- 67 — FIGUEIREDO, A. & MARQUES, A.  
*Doença de Chagas em Pernambuco — dois novos casos.* Rev. Med. da Paraíba, 7 (25):9-15, 1946.
- 68 — FLOCH, H.  
*Maladie de Chagas. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et du Territoire de l'Inini pendant l'année 1946,* 97-82.
- 69 — GASIC, G.  
*Algunos hechos sobre clinica y epidemiología de la enfermedad de Chagas en Chile.* Atas da XI Conf. San. Panam., 287-297, 1942, Rio.
- 69a.—GASIC, G. & CARVAJAL, V.  
*Clinica y epidemiologia de la enfermedad de Chagas en Chile,* Rev. Med. de Chile, LXIX (12) : 818-833, 1941.
- 70 — GONZALEZ, G. & RIVAROLA, J. B.  
*Enfermedad de Chagas aguda. Primer caso autoctono identificado en el Paraguay.* An. Fac. de Ciencias Med., 7 (12):39-56, 1940 (apartado).
- 71 — GONZALEZ, M. J., OSÓRIO, J. A., & CUNHA, C. V.  
*Manifestações cardiacas da moléstia de Chagas. Aspectos do problema no Estado do Rio Grande do Sul.* Rev. Med. Rio Grande do Sul, 3 (18):315-324, 1947.
- 72 — GOTTA, H.  
*Enfermedad de Chagas.* Medicina (B. Aires), 6:627-642, 1946.
- 73 — HERMOSILLA, J., AWAD, S. y ROJAS, M.  
*Forma cardiaca de enfermedad de Chagas en un paciente joven.* Rev. Med. de Chile, 71:892-896. 1943.
- 74 — HERNANDEZ-MORA, C.  
*Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Colombia.* Tese Univ. Nacional, Bogota, 1946 (119 pgs.).
- 75 — IRIARTE, D. D.  
*Caso cronico de Enfermedad de Chagas.* Estudios histopatologicos. Trabajos Cientificos. Editorial Elite. Caracas, 1937.
- 76 — JOHNSON, C. M.  
*American Trypanosomiasis.* Med. Cl. of North America, May 1943, New York Number (reprint), pgs. 822-834.
- 77 — JOHNSON, C. M., and DE RIVAS, G. T.  
*Six new cases of Chagas' disease in Panama with review of previous cases.* Am. J. Trop. Med., 16:47-57, 1936.
- 78 — KEAN, B. H.  
*Fatal Chagas' disease.* Am. J. Cl. Path., 16 (2):81-87, 1946.

- 79 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*O eletrocardiograma na cardiopatia crônica da doença de Chagas.* Mem. II Cong. Interam. Cardiol., Mexico, 1946, 3:1470-1477.
- 80 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Estudo eletrocardiográfico de 81 casos de megaesôfago.* Trab. apres. ao I Cong. Panam. Med., Rio, 1946 (não publicado).
- 81 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Manifestações clínicas e diagnóstico da cardiopatia aguda da doença de Chagas.* Trab. apres. ao I Cong. Panam. Med., Rio, 1946 (não publicado).
- 82 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Clinica e Terapêutica da doença de Chagas.* I. Formas Clínicas. Rev. Bras. Med., 5 (8):591-596, 1948.
- 83 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Clinica e Terapêutica da doença de Chagas.* II. Manifestações da fase aguda. Rev. Bras. Med. 5 (9):672-681, 1948.
- 84 — LARANJA, F. S., DIAS, E. & NOBREGA, G.  
*Clinica e Terapêutica da doença de Chagas.* III. A cardiopatia crônica. Terapêutica. Rev. Bras. Med., 5 (10):738-749, 1948.
- 85 — LARANJA, F. S., PELLEGRINO, J. & DIAS, E.  
*Experimental Chagas' Heart Disease.* Pub. of IIIrd Interamerican Cardiological Congress Chicago, Outubro, 1948, pp. 50 (abstract).
- 86 — LUNDEBERG, K. R.  
*A fatal case of Chagas' disease occurring in a man 77 years of age.* Am. J. Trop. Med., 18 (2):185-196, 1938.
- 87 — MAGALHÃES, B. F. & FREIRE, S.A.  
*Um aspecto eletrocardiográfico na molestia de Chagas.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 43 (2):287-300, 1945.
- 88 — MARTINS, A. V. et al.  
*Sobre 25 casos agudos de molestia de Chagas observados em Minas Gerais.* Mem. Inst. Ezequiel Dias, 3, 4:5-51, 1943.
- 89 — MARTINS, A. V., VERSIANI, V. & TUPINAMBÁ, A. A.  
*Estudos sobre a molestia de Chagas no Estado de Minas Gerais.* Arq. Inst. Químico-Biológico, 1:63-70, 1945.
- 90 — MAZZA, S.  
*Casos crônicos de enfermidade de Chagas determinados em Jujuy.* M.É.P.R.A., 18:3-19, 1934.
- 91 — MAZZA, S.  
*Forma crônica cardíaca de la enfermidade de Chagas comprobada por inoculación en el Departamento El Carmen, Jujuy.* Novena Reunión de la S.A.P.R., Mendoza, Tomo I, pg. 418, 1935.

- 92 — MAZZA, S.  
*Formas crónicas de la enfermedad de Chagas.* Actas y trabajos del VI Cong. Nac. Med., Tomo 3:99-102 (M.E.P.R.A.), 1939, Rosario.
- 93 — MAZZA, S.  
*Enfermedad de Chagas en las provincias de Salta y Jujuy.* M.E.P.R.A., 45:3-34, 1940.
- 94 — MAZZA, S.  
*La enfermedad de Chagas en Argentina.* Relatorio oficial ao Iº Cong. Panam. Med., Rio, 1946 (não publicado).
- 95 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Primer caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobado en Mendoza.* M.E.P.R.A. 33:3-32, 1937.
- 96 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Casos agudos de enfermedad de Chagas en Mendoza.* VI Cong. Nac. Med., 3:143-145, 1939.
- 97 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Caracteres de la curva térmica en primer período de la enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 58:35-55, 1941.
- 98 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Ensayos terapéuticos del producto 97 36 (As) Bayer y de su acción comparada con el 7602 (Ac) Bayer en la enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 61:3-76, 1942.
- 99 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Enfermedad de Chagas en primer período diagnosticada exclusivamente por biopsia de ganglio linfático con hallazgo de parásitos leishmaniiformes.* M.E.P.R.A., 63:3-48, 1942.
- 100 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Naturaleza histopatológica de reacciones alérgicas cutáneas provocadas en chagásicos con lisados de cultivos de S. cruzi.* M.E.P.R.A., 64:3-143, 1943.
- 101 — MAZZA, S., BASSO, G. & BASSO, R.  
*Contribución para la terapéutica de la enfermedad de Chagas.* Ultimos ensayos quimioterápicos: M 3024, I.C.I. Aplicación de penicilina. M.E.P.R.A., 70:3-81, 1945.
- 102 — MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R. & CHAMBOULEYRON, E. J.  
*Segundo caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobado en Mendoza.* M.E.P.R.A., 36:3-25, 1938.
- 103 — MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R., HERRERA, J., JORG, M. E. & MIYARA, S.  
*Esquizotripanides.* Manifestaciones eruptivas agudas en la enfermedad de Chagas (exantemas o roseolas). M.E.P.R.A., 51:3-75, 1941.
- 104 — MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R., FREIRE, R. & MYIARA, S.  
*Esquizotripanides (IIª nota).* Esquizotripanides urticariformes. M.E.P.R.A., 52:3-31, 1941.

- 105 — MAZZA, S., BASSO, G., BASSO, R. & JORG. M. E.  
*Primer caso mortal de forma crónica cardiaca de enfermedad de Chagas, comprobada en Mendoza.* M.E.P.R.A., 42: 3-73, 1939.
- 106 — MAZZA, S. & CORNEJO, A.  
*Observaciones benignas agudas de Enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 45: 11-118, 1940.
- 107 — MAZZA, S., DIAZ, S. M. & PURNIK, A.  
*Dacrioadenitis bilateral (Mazza-Benitez) en adulto, con reagudización de enfermedad de Chagas crónica.* M.E.P.R.A., 37: 51-59, 1938.
- 108 — MAZZA, S., DIAZ, S.M. & PURNIK, A.  
*Forma cardiaca de enfermedad de Chagas demostrada por xenodiagnóstico en tuberculosis crónica.* M.E.P.R.A., 37: 60-64, 1938.
- 109 — MAZZA, S., DIAZ, M. S. & PURNIK, A.  
*Observación de tres años de un caso de Enfermedad de Chagas.* VI Congr. Nac. Med. 3:70-75, 1939.
- 110 — MAZZA, S., DIAZ, S. M., PURNIK, A. & CATALAN, R.  
*Sobre varias formas agudas benignas de enfermedad de Chagas observadas en la ciudad La Rioja.* M.E.P.R.A., 37:65-78, 1938.
- 111 — MAZZA, S., DIAZ, S.M., PURNIK, A., CATALAN, R. & TACCONI, F.  
*Forma aguda de enfermedad de Chagas con manifestación palpebral provocada por traumatismo.* M.E.P.R.A., 37: 3-33, 1938.
- 112 — MAZZA, S. & FREIRE, R. C.  
*Formas agudas de enfermedad de Chagas en los departamentos: Campo del Cielo y Tapengá, Chaco.* M.E.P.R., 40:11-68, 1939.
- 113 — MAZZA, S. & FREIRE, R.S.  
*Manifestaciones cutáneas de inoculación, metastáticas y hematógenas en Enfermedad de Chagas.* Chagomas de inoculación, chagomas metastáticos y chagomas hematógenos. M.E.P.R.A., 46:3-38, 1940.
- 114 — MAZZA, S., GIORDANO, J. J. & DOBLADEZ, M. J. L.  
*Forma aguda de enfermedad de Chagas por contaminación de picadura cutánea.* M.E.P.R.A., 43:36-40, 1940.
- 115 — MAZZA, S., IDELSOHN, F. & PARCERISA, P. J.  
*Segundo caso de forma aguda benigna de enfermedad de Chagas en Entre Rios.* M.E.P.R.A., 28: 23-28, 1936.
- 116 — MAZZA, S. & JORG, M. E.  
*Diferencias entre anatomía patológica de carditis reumática y carditis de enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 42:74-97, 1939.
- 117 — MAZZA, S., JORG. M. E. & CANAL FEIJÓO, E. J.  
*Primer caso crónico mortal de forma cardiaca de enfermedad de Chagas, demostrado en Santiago del Estero.* M.E.P.R.A., 38:3-75, 1938.
- 118 — MAZZA, S. & LOBOS, M. M.  
*Casos de enfermedad de Chagas y animales domésticos infectados naturalmente con S cruzi comprobados en el Dep. de Trancas, provincia de Tucumán.* M.E.P.R.A., 32:18-33, 1937.

- 119 — MAZZA, S. & LOVAGLIO, J.  
*Primer caso de forma aguda de Enfermedad de Chagas por contaminación de picadura cutánea comprobada en Cañayate (Salta), caracterizado por bradicardia.* M.E.P.R.A., 45: 4-48, 1940.
- 120 — MAZZA, S., LOVAGLIO, J. & GRONDONA, B.  
*Sobre cinco casos de enfermedad de Chagas comprobados en Cañayate y Loro Huasi Dep. Cañayate (Salta).* M.E.P.R.A., 45:49-85, 1940.
- 121 — MAZZA, S. & MIYARA, S.  
*Estudio diario de quince casos agudos de enfermedad de Chagas en Mendoza.* VI Congr. Nc. Med., Córdoba, 3 : 43-60, 1939.
- 122 — MAZZA, S. & MIYARA, S.  
*Dos adultos con formas severas de enfermedad de Chagas, uno con exantema (esquizontripanide) de la Prov. de San Juan.* M.E.P.R.A., 43: 59-72, 1940.
- 123 — MAZZA, S., MIYARA, S., BASSO, G., & BASSO, R.  
*Primer quinquenio de la investigación por la MEPRA de la enfermedad de Chagas en la provincia de Mendoza.* M.E.P.R.A., 1941, 36 pp.
- 124 — MAZZA, S., MIYARA, S. & JORG, M. E.  
*Exámenes histológicos de biopsias de conjuntiva en primer periodo de Enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 68: 3-80, 1944.
- 125 — MAZZA, S., MIYARA, S. & JORG, M. E.  
*Naturaleza de la reacción conjuntival en primer periodo de la Enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 69: 3-152, 1945.
- 126 — MAZZA, S. & OLLE, R.  
*Observaciones de formas agudas benignas de enfermedad de Chagas, una dellas considerada sinusitis frontal, en Santiago del Estero.* M.E.P.R.A., 39: 22-35, 1938.
- 127 — MAZZA, S. & RENDON, E. C.  
*Casos de primer periodo de Enfermedad de Chagas, los más australes reconocidos en América.* M.E.P.R.A., 57: 3-19, 1941.
- 128 — MAZZA, S. & REYES ORIBE, H.  
*La enfermedad de Chagas en el Territorio Nacional Formosa.* M.E.P.R.A., 66: 3-47, 1943.
- 129 — MAZZA, S. & ROMAÑA, C.  
*Otro caso de forma aguda de enfermedad de Chagas en el norte santafecino.* M.E.P.R.A., 15: 25-54, 1934.
- 130 — MAZZA, S. & ROMAÑA, C.  
*Nota complementaria para la publicación nº 15, II.* M.E.P.R.A., 24: 17-18, 1935.
- 131 — MAZZA, S., ROMAÑA, C. & PARMA, B.  
*Un nuevo caso de enfermedad de Chagas observado en el norte santafecino.* M.E.P.R.A., 21: 3-18, 1935.
- 132 — MAZZA, S., ROMAÑA, C. & ZAMBRA, E. R.  
*Comprobación de lesión cutánea de inoculación en un caso de enfermedad de Chagas.* M.E.P.R.A., 28: 34-40, 1936.

- 133 — MAZZA, S., SABBATTÉ, E. & ARTIGAS, M.  
*Observaciones de formas agudas de enfermedad de Chagas originarias de Tucumán y Salta.* M.E.P.R.A., 39: 50-68, 1938.
- 134 — MAZZA, S. & URCELAY, G.  
*Casos de enfermedad de Chagas en el Dep. Napalpi (Chaco).* M.E.P.R.A., 40: 73-90, 1939.
- 135 — MEIRA, J. A. & RAMOS JR., J.  
*Considerações sobre o eletrocardiograma na esquistosomiase mansonii.* Contribuição para o estudo da miocardite esquistosomótica. Concomitância de forma cardíaca de molestia de Chagas com esquistosomiase mansonica avançada no mesmo doente. O Hospital, 26 (5): 717-746, 1944.
- 136 — MENEZES, MIRON.  
*Miocardite chagásica crônica.* Sua incidência no Brasil Central. Trabalho apresentado ao 2º Congr. Médico do Triângulo Mineiro, Uberlândia, setembro de 1948.
- 137 — MIYARA, S.  
*Enfermos con reaccion de Machado positiva determinados en la provincia de San Luis.* IX Reunión de la S.A.P.R., 422-438, 1935. Mendoza.
- 138 — MONTEIRO, E.  
*Molestia de Chagas com síndrome de Stokes-Adams.* Rev. Paul. Med., 25 (4): 256-1944.
- 139 — MONTES PAREJA, J., AMARGÓS, A., ESTABLE, J. J. & FERREIRA BERRUCCI, P.  
*Forma cardíaca de la Tripanosomiasis cruzi.* Arch. Urug. Cardiol., 2: (4): 119-133, 1938.
- 140 — MOSELEY, V. & MILLER, H.  
*South American Trypanosomiasis (Chagas' disease).* Arch. Int., Med., 76: 219-229, 1945 (reprint with additions).
- 141 — MUNIZ, J. & AZEVEDO, A. P.  
*Novo conceito da patogenia da doença de Chagas (Trypanosomiasis americana).* Inflamação alérgica granulomatoide (A) e miocardite hiperérgica (B), produzidas em «rhesus» (macaca mullata), inoculados com formas mortas de cultivo do «Schizotripanum cruzi». O Hospital, 32 (2): 165-183, 1947.
- 142 — NASCIMENTO, A. D., MCDOWELL, H., & FONSECA, M.  
*A doença de Chagas.* Arch. Brasil. Med., 14: 52-69, 1924.
- 143 — PALMA SOLARI, A.  
*Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas.* V. Consideraciones epidemiológicas sobre la enfermedad de Chagas en la provincia de Coquimbo. Tese. Universidad de Chile. Santiago. 1947.
- 144 — PEDREIRA DE FREITAS, J. L.  
*Contribuição para o estudo do diagnóstico da molestia de Chagas por processos de laboratório.* Tese de doutoramento. Univ. S. Paulo. Fac. Medicina. 1947. 160 pags.
- 145 — PEDREIRA DE FREITAS, J. L.  
*Orientação para o diagnóstico das formas crônicas de molestia de Chagas.* Rev. Clin. São Paulo, 24 (, 2): 1-9, 1948.

- 146 — PELLEGRINO, J.  
*O eletrocardiograma na fase crônica da doença de Chagas experimental no cão.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 44 (4): 615-647, 1946.
- 147 — PELLEGRINO, J.  
*O eletrocardiograma na doença de Chagas experimental no cão.* Brasil Med., 61: 299-301, 1947.
- 148 — PELLEGRINO, J. & BORROTCHIN, M.  
*Inquérito sobre a doença de Chagas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil).* Mem. Inst. Osw. Cruz, 1948. Res. Brasil Med. 62: 314-315, 1948.
- 149 — PÉREZ, A., & ROMAÑA, C.  
*Estado actual de antiguos casos de enfermedad de Chagas en una familia de Monteros (Tucumán).* An. Inst. Med. Reg. (Tucumán), 1 (2): 214-228, 1945.
- 150 — PESSÔA, S. & Cols.  
• *Varios Trabajos. Resumos.* Rev. Med. Cir. S. Paulo, 4 (7-8) : 207-214, 1944.
- 151 — PINTO, C.  
*Tripanosomiasis cruzi (doença de Carlos Chagas) no Rio Grande do Sul, Brasil.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 37 (4): 443-537, 1942.
- 151a — PINTO, C.  
*Epidemiologia da doença de Chagas no Rio Grande do Sul.* Mem. Inst. Osw. Cruz, 44: 363-400, 1946.
- 152 — PIZZI, T., VALLS, J. & FLORENZANO, R.  
*Estudio preliminar sobre la cardiopatia chagastica en la zona central de Chile.* Rev. Med. de Chile, 76 (6): 315-323, 1948.
- 153 — PONDÉ, A. & Cols.  
*A doença de Chagas na Bahia.* Arq. Univ. da Bahia, Fac. Med., Salvador, 1: 332-456, 1946.
- 154 — PONDÉ, A.  
*A cardiopatia crônica da doença de Chagas.* Arq. Bras. Card., 1 (1): 27-70, 1948. Prensa Med. Argent., 35: (23) 1075-1086, 1948.
- 155 — PONS, A.  
*Algo más sobre la dolencia de Chagas en Venezuela.* Cooperativa de artes graficas, Caracas, 1936 (33 pags.).
- 156 — RAMOS JR., J. & TIBIRIÇÁ, P. T. Q.  
*Miocardite chagática crônica.* Rev. Clin. S. Paulo, 16 (2): 85-88, 1944. *Miocardite crônica na moléstia de Chagas. Considerações clínicas e anatomo-patológicas.* Rev. Bras. Med., 2 (1): 1-9, 1945.
- 157 — RAMOS JR., J. & LAUS Fº, J. A.  
*Miocardite crônica na tripanosomiase americana.* Considerações clínicas em torno de seis casos. O Hospital, 29 (2): 231-250, 1946.
- 158 — REICHNOW, E.  
*Beitrag zur Kenntnis der Chagaskrankheit.* Arch. f. Schiffs -u. Tropenhyg., 38: 459-519, 1934.

- 159 — RODOVALHO, O. A., DECOURT, L. V., DIAS, J. C., RAMOS JR., J., CORREIA, I. L. A. & TRANCHESI, B.  
*Miocardite crônica chagásica*. Arq. Bras. Card., 1 (4): 333-346, 1948.
- 160 — ROMAÑA, C.  
*Comprobación de formas crónicas cardiacas de Tripanosomiasis Americana en el Norte Santaferino*. M.E.P.R.A., 14: 25-42, 1934.
- 161 — ROMAÑA, C.  
*Dos casos agudos más de enfermedad de Chagas en el norte santafecino*. M.E.P.R.A., 21: 19-32, 1935.
- 162 — ROMAÑA, C.  
*Acerca de un sintoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas*. M.E.P.R.A., 22: 16-30, 1935.
- 163 — ROMAÑA, C.  
*Diagnósticos de enfermedad de Chagas en el norte santafecino*. Nov. Reun. de la S.A.P.R., Mendoza, 1: 323-324, 1936.
- 164 — ROMAÑA, C.  
*Diagnósticos de enfermedad de Chagas en el norte santafecino*. 9ª Reun. M.E.P.R.A., 1: 323-342, 1939.
- 165 — ROMAÑA, C.  
*Miocardite crónica esquizotripanósica (hallazgo de Schizotripanum cruzi en el corazón)*. An. Inst. Med. Reg., Tucumán, 2 (1): 1-18, 1947.
- 166 — ROMAÑA, C. & COSSIO, F.  
*Formas crónicas cardiacas de la enfermedad de Chagas*. An. Inst. Med. Reg., Tucumán, 1 (1): 9-91, 1944.
- 167 — ROMAÑA, C., COSSIO, F., HERRERA, N. & ROJAS, R.  
*Importancia social de las cardiopatías tripanósicas crónicas en la provincia de Tucumán*. Primer Cong. Asist. Social y Estad., Tucumán, 1942.
- 168 — ROMEIRO, O. S.  
*Encontro de caso agudo e de casos crônicos da doença de Chagas no Estado de Goiaz*. O Hospital, 20 (4): 587-590, 1941.
- 169 — ROMEIRO, O. S.  
*Caso agudo mortal de moléstia de Chagas com sinal de Romãna, observado em Pires do Rio, Goiás*. Brasil Medico, 57: 404-405, 1943.
- 170 — TALICE, R. V.  
*La enfermedad de Chagas en el Uruguay*. An. Inst. Hig. Montevideo. 1 (1): 75-86, 1947.
- 171 — TALICE, R. V., COSTA, R. S., RIAL, B. & OSIMANI, J. J.  
*Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)*. Monogr. del Inst. Higiene de Montevideo. A. Monteverde & Cia., Palacio del Libro, 1940.
- 172 — TALICE, R. V., FERREIRA-BERRUCCI, P. & COSTA, R. S.  
*Forma aguda cardiaca mortal de enfermedad de Chagas con puerta de entrada cutánea en una niña*. Estudio clínico y anatomo-patológico. An. Fac. Med., Montevideo, 25 (12- ), 1941.



- 173 — TALICE, R. V., LONSTAN, H. L. & SAPRIZA, J. P.  
*Primera observación de forma aguda de enfermedad de Chagas en Carmelo (Depto. de Colonia)*. Imprenta «rosgal». Montevideo. 16 pags.
- 173a — TORREALBA, J. F.  
Investigaciones sobre Enfermedad de Chagas en Zaraza, Estado-Guarico, Venezuela. Fasc. II, Tip. Garrido. Caracas, 1946.
- 173b — TORREALBA, J. F.  
La Enfermedad de Chagas, Gaceta Medica de Caracas, ns. 21 e 22, Novembro 1939.
- 174 — TORRES, C. M.  
*Estudo do miocardio na molestia de Chagas (forma aguda)*. Alterações na fibra muscular cardiaca. Mem. Inst. Osw. Cruz, 9 (1): 114-135, 1917.
- 175 — TORRES, C. M.  
*Endocardite pariétale dans la maladie de Chagas (Trypanosomiase américaine)*. C. R. Soc. Biol., 99: 886-887, 1928.
- 176 — TORRES, C. M.  
*Patogenia de la miocarditis crónica ei la enfermedad de Chagas*. V. Reun. Soc. Arg. Pat. Reg. Norte, 902-915, 1930.
- 177 — TORRES, C. M.  
*Sobre a anatomia patologica da doença de Chagas*. Mem. Inst. Osw. Cruz 36 (3): 391-404, 1941.
- 178 — TORRES, C. M.  
*Alterações dos capilares do coração na infecção experimental pelo Schizotrypanum cruzi*. An. Acad. Brasil. Ciencias, 14 (1): 1-15, 1942.
- 179 — VALLS, D. J.  
*Contribuciones al estudio de la enfermedad de Chagas*. VI Estudio cardio-vascular de enfermos de trypanosomiasis americana. Rev. Chil. Hig. Med. Prev., 9 (2): 189-247, 1947.
- 180 — VERSIANI, O.  
*Diagnóstico diferencial da doença de Chagas*. Res. Clin. Cient., 280-286, 1944.
- 181 — VIANNA, G.  
*Contribuição para o estudo da anatomia patologica da molestia de Carlos Chagas*. Esquizotripanose humana ou Tireoidite parasitaria. Mem. Inst. Osw. Cruz, 3 (2): 276-294, 1911.
- 182 — VILLELA, E.  
*Molestia de Chagas — Descrição clinica, 1.<sup>a</sup> parte*. Folha Medica, 4 (5): 33-35, 1923.
- 183 — VILLELA, E.  
*Molestia de Chagas — Descrição clinica (2.<sup>a</sup> parte)*. Folha Medica, 4 (6): 41-43, 1923.
- 184 — VILLELA, E.  
*Da occrrencia da doença de Chagas nos Hospitais de Beilo Horizonte e na população de seus arredores*. Folha Medica, 11 (20): 229-235, 1930.
- 185 — YORK, W.  
*Chagas' disease. A critical review*. Trop. Dis. Bull., 34: 275-300, 1937.