

tão edemaciadas. Os reflexos tendinosos estão abolidos. Os reflexos cremasterianos também. Os abdominais estão diminuídos. Disartria espontânea. Pupilas rígidas à luz. Anicoria PD > PE. A pupila E. apresenta contorno irregular. Sinal de Romberg. Tremor da língua. Já no fim do exame, queixa-se de sofrer muito de caimbras. O exame neurológico não pôde ser feito com mais detalhes devido ao estado mental do paciente. Diagnóstico: Tabo-paralisia.

Prescrições: Exame de urina, de sangue e de *liquor*.

Exame de urina: nada de anormal.

Exame do líquido cefalo-raqueano: Xantocrônico, turvo, não coagulou, grande quantidade de sangue.

Albuminas: 8,50 grs. por litro.

Reações de: Ravaut, Nonne-Appelt, Pandy e Weichbrodt positivas + + +

Takata e Ara: Coloração rósea com precipitação tipo meningítico + + +

Hemograma retirado em 25-6-40

Glóbulos vermelhos 4.550.000 por mme.
Glóbulos brancos 12.000 por mme.

Fórmula branca:

Basófilos	0
Eosinófilos	0
Neutrófilos. { F. jovens	0
{ F. em bastonetes	3,5 %
{ F. segmentadas	79,5 %
Linfocitos	6 %
Monocitos	10 %
Células de Türek	1 %

Alguns restos nucleares. Alguns linfocitos com granações azurófilas. Muitos neutrófilos com granações patológicas.

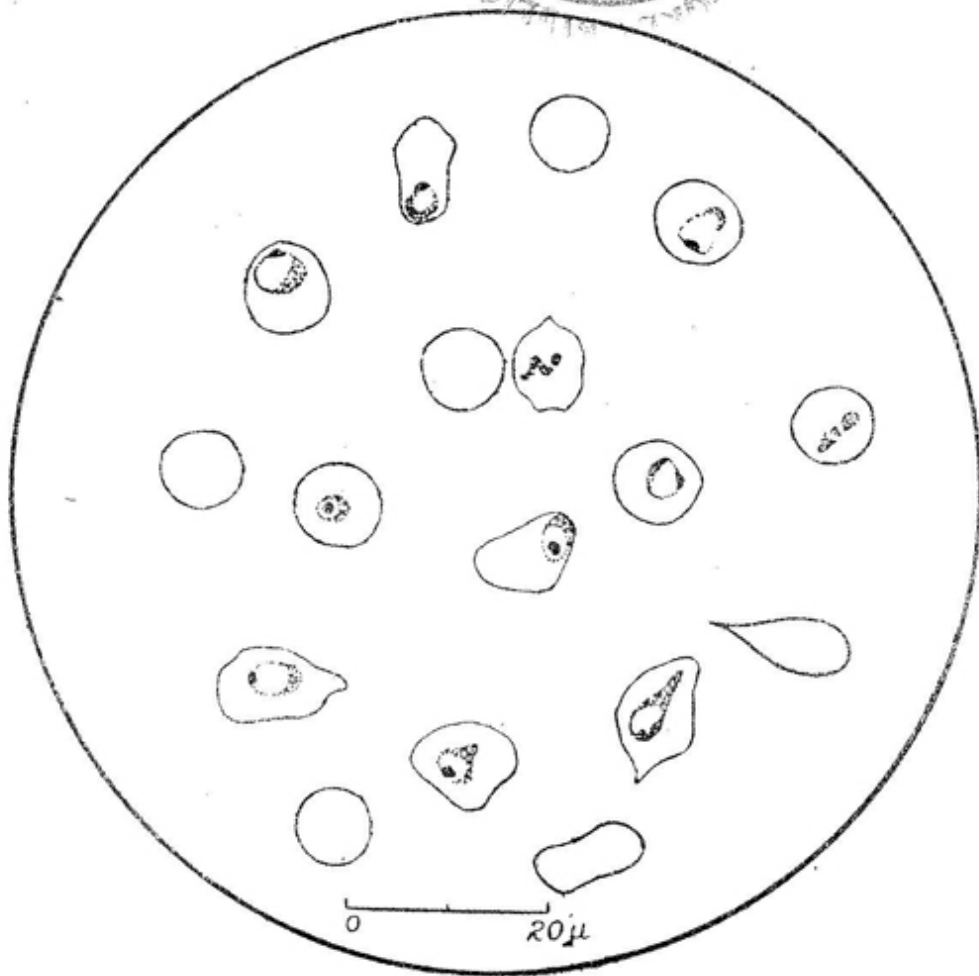


Fig. 5 — Doente M. R., em tratamento no H. S. P. Sangue retirado em 13/6/40 às 6 horas. Numerosos esquizontes jovens com as formas mais variadas. Hemácias deformadas.

Fórmula vermelha: Ligeira anisocitose e hipocromia leve.

Impaludado em 20 de Junho com 5 cc. de sangue sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular, do paciente n.º 10.338.

- Junho — do dia 20 ao dia 23 nada de anormal.
- Dia 24 — Pirexia das 7 horas até às 3 horas do dia 25. Temperatura máxima: 39°,6.
- Dia 25 — Nova pirexia iniciou-se às 11 horas prolongando-se até às 14 horas do dia 26, temperatura máxima: 39°,8. Medicação: Anemotrat e 10 gts. de tintura de estrofantó.
- Dia 26 — A pirexia iniciada no dia anterior manteve-se até às 14 horas. Medicação: a mesma do dia anterior. 27 horas de febre.
- Dia 27 — Elevação da temperatura das 7 às 15 horas com máximo de 38°,8. A mesma medicação do dia 25.
- Dia 28 — Notam-se nêsse dia duas elevações térmicas, a primeira das 13 às 18 horas com máximo de 39°1, a segunda das 13 às 24 horas com máximo de 40°,5. A mesma medicação do dia 25.
- Dia 29 — Novamente duas elevações térmicas: das 7 às 9 horas com máximo de 38°,4 e das 17 até o dia seguinte às 6 horas. Máximo: 39°,4.
- Dia 30 — O acesso iniciado no dia anterior terminou às 6 horas. Nova pirexia das 9 horas às 6 do dia seguinte com máximo de 40°,3.
- Julho 1 — Iniciou a interrupção da malária com quinino-uretana e cápsulas de quinino, 0,5 gr. Foi medicado com sôro de Heckel e Slocort. Elevação da temperatura

- a 39°,5 das 15 às 24 horas.
- Dia 2 — Apirexia. Tomou 1 cápsula de quinino e 1 ampola de quinino-uretana.
- Dia 3 — Leve pirexia da 1 às 4 horas. Medicação: sôro de Heckel, quinino-uretana e uma cápsula de quinino.
- Dia 4 — Apirético. Medicação: 1 ampola de quinino-uretana e uma cápsula de quinino.
- Dia 5 — Alta.

Nota: Acessos diários com grande número de horas de pirexia. Nos dias 28 e 29 notamos dois acessos por dia.

Pesquisa feita no sangue de J. B. em 25/6/40

Esquistos jovens e adultos em grande número. Hematias sem hipertrofia nas formas em anel; hipertrofiadas nos esquistos adultos. Aspecto de sangue com terçã dupla.

OBSERVAÇÃO N.º 3

L. S., com mais ou menos 26 anos de idade, branco, natural de Pôrto Alegre. Baixou em 6 de Fevereiro de 1940.

Observação psiquiátrica:

Paciente calmo, mal orientado no tempo e na pessoa. Estabelece logo contato com o observador revelando idéias de grandeza e de perseguição de natureza mística, idéias delirantes de influência, alucinações auditivas e cenestésicas. Diz ser Espírito Santo, andar pelo mundo aventurando a procura do ouro roubado de seu pai o qual acharia enterrado. Roubo de pensamentos. Neologismo: chama dioma o poder que possui, que os outros o maltratam para roubá-lo, a todo custo. Analfabeto. Reflexos ósteo-tendinosos presentes. Anisocoria: E > D. Reflexos normais. Prescrições: Exame

de urina, sangue e *liquor*.

Exame de urina: vestígios de albumina.

Exame de sangue: Reação de Wassermann — 0 0 0

Exame de *liquor*: Normal.

Diagnóstico: Oligofrenia — debilidade mental — delírio paranóide.

Hemograma retirado em 25/6/40

Glóbulos vermelhos 4.850.000 por mme.
 Glóbulos brancos 9.400 por mme.

Fórmula branca:

Basófilos	1,5 %
Eosinófilos	13,5 %
Neutrófilos. {	
F. jovens	0
F. em bastonetes	1 %
F. segmentadas	61,5 %
Linfocitos	15 %
Monocitos	7 %
Célula de Türck	0,5 %

Alguns linfocitos com granulações azurófilas. Vários restos nucleares. Leucolito eosinófilo. Alguns neutrófilos com granulações patológicas.

Fórmula vermelha: Leve policromasia.

Impaludado em 8 de Maio com 5 cc. de sangue, retirado do paciente de ficha n.º 10.244 a temperatura de 39°,3, sendo 2 cc. endovenoso e 3 intramuscular. Apresentou a primeira alteração na temperatura a 19 de Maio de 1940.

Maio 19 — A elevação da temperatura começou às 7 horas com 39° e prolongou-se até às 15.

Dia 20 — Leve acesso da 1 até às 3 horas e nova elevação com início às 18 horas prou-

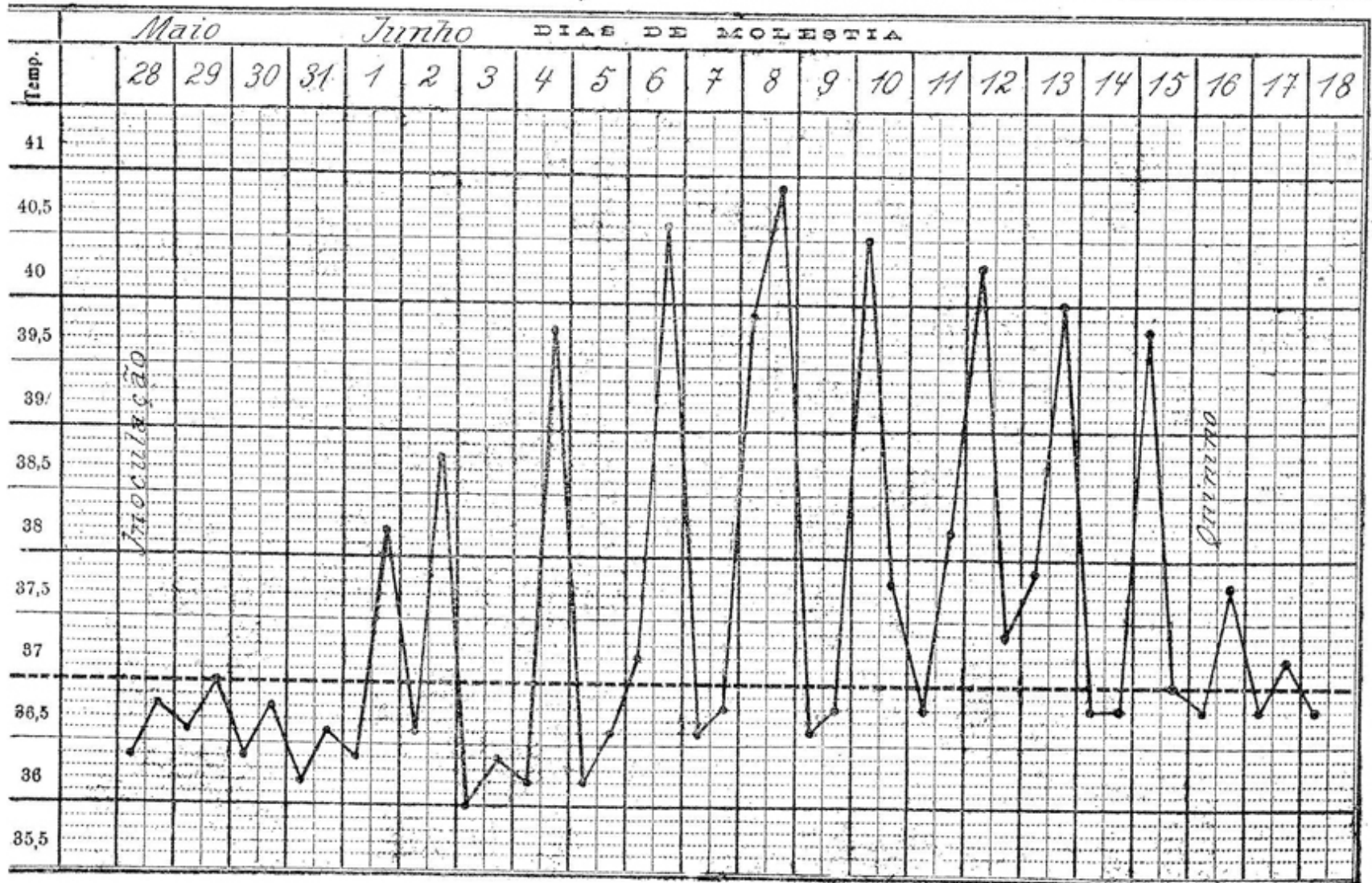


Fig. 6 — Quadro térmico de M. R., em tratamento no H. S. P. Tipo febril tercã do dia 4 ao dia 12, Febre de KORTEWEG nos dias 1 e 2.

gando-se ao dia seguinte. Temperatura máxima: 39°,5.

Dia 21 — O acesso iniciado no dia anterior manteve-se até às 12 horas. Temperatura máxima: 39°,7.

Do dia 22 de Maio em diante o paciente não apresentou mais febre apesar de ter tomado adrenalina para reativar a infecção.

Pesquisa de hematozoário em 19 de Maio de 1940

Diversas formas em anel. Esquizonte com o protoplasma fixado em pleno movimento. Hematias hipertrofiadas muito discretamente; ausência de granulações de Schüffner.

Em 1.º/6/40 — Alguns esquizontes jovens e raras formas amebóides. Hematias hipertrofiadas.

Em 25/6/40 — Raras formas em anel. Forma em anel com a cromatina partida em 2 grânulos. Hematias sem modificações.

O caso de L. S. apresenta-se com grande interesse devido a ausência de temperatura apesar de mostrar o plasmódio no sangue periférico.

OBSERVAÇÃO N.º 4

A. M. G., com 33 anos de idade, mixto, solteiro, jornalista, d'êste Estado. Baixou em 11 de Maio de 1940.

Observação psiquiátrica.

Apresenta-se tranquilo. Orientação autopsíquica e desorientação alopsíquica. Acentuado "deficit" mental global. Extrovertido e com aceleração do curso de idéias. Fuga de idéias. Profunda incoerência do pensamento que chega a se tornar incompreensível. Disartria. Tremor leve dos dedos e da língua. Reflexos fo-

tomotores de excursão limitada. Pupilas em mioses conservando o reflexo de acomodação. Reflexos ósteotendinosos exagerados. Diagnóstico provável: Parilisia geral.

Prescrições: Exame de urina, sangue e *liquor*.

a) Exame do liquido céfalo-raqueano: Líquido claro de aspecto límpido.

Albuminas: 0,56 grs. por litro.

Prova de Ravaut: Positiva + + +

Nonne-Appelt: positiva + + +

Pandy: positiva + +

Takata e Ara: floculação imediata, precipitação total em 5 horas + +

Benjoim coloidal 222222222000000

Wassermann: positiva + + +

b) Exame de sangue: Reação de Wassermann: positiva + + +

c) Exame de urina: nada de anormal.

Diagnóstico: Parilisia geral.

Transferido para a secção de malarioterapia.

Inoculado em 15 de Junho de 1940 com 5 cc. de sangue, retirado do doente n.º 3.778, sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular.

Junho — do dia 16 ao dia 19 nada de anormal.

Dia 20 — Leve alteração da temperatura das 7 às 8 horas; máximo 38°,5. Medicação: Anemotrat e 10 gts. de Tint. de Estrofantó.

Dia 21 — A temperatura começa a elevar-se às 7 horas; às 10 horas alcança 40°; às 11 horas 40°,5, às 16, 40°; às 24, 38°. Medicação: a mesma do dia anterior.

Dia 22 — Das 7 horas do dia anterior a temperatura mantém-se elevada até às 24 horas de hoje. Temperatura máxima: 40°,2. A mesma medicação do dia anterior.

- Dia 23 — Novo acesso das 10 às 20 horas. Temperatura máxima 40°,7. Medicação a mesma do dia 21.
- Dia 24 — Das 8 às 14 horas novo acesso com temperatura máxima 40°,4. Medicação a mesma.
- Dia 25 — A's 9 horas a temperatura elevou-se acima de 38° e manteve-se até às 16. Temperatura máxima 40°,6.
- Dia 26 — Discreta elevação da temperatura da 1 às 4 horas (max. 38°,4). Forte elevação das 7 às 15 horas com máximo de 40°,8. A mesma medicação.
- Dia 27 — Acesso das 8 às 19 horas com máximo de 40°,7.
- Dia 28 — Inicia a interrupção com Cardiazol-quinino.
- Dia 29 — a 4 de Julho. Duas injeções diárias de Cardiazol-quinino.

Pesquisa de hematozoário em 26/6/40

Diversas formas em anel. Alguns esquizontes adultos. Duas gerações do parasito no sangue. Hematias levemente hipertrofiadas.

OBSERVAÇÃO N.º 5

J. P., papeleta n.º 9.395, com 27 anos, branco, solteiro.

Diagnóstico: Esquisofrenia catatónica. Fez sem resultado insulino e convulsoterapia.

Impaludado em 28/4/40 como fonte, sendo 2 cc. por via endovenosa e 3 cc. por via intramuscular. A 1.º de Maio apresentou o primeiro acesso febril, aliás de pequena intensidade. Até o dia 7 de Maio não tinha aparecido nova alteração da temperatura. Medicado com 10 gts. de adrenalina.

- Maio 9 — Injetou-se 1/3 de ampola de Dmelcos com reação das 15 às 22 horas. Máximo 39°,4. O Dmelcos foi aplicado para reativar a malária.
- Dia 10 — Discreta ascensão térmica às 18 horas.
- Dia 11 — Aperexia.
- Dia 12 — Das 14 às 19 horas pirexia com máximo de 38°,6.
- Dia 13 — Grande acesso febril com início às 13 horas prolongando-se ao dia seguinte. Gêlo sôbre o precórdio e sôbre a cabeça.
- Dia 14 — A pirexia iniciada no dia anterior termina às 7 horas. Apresentou grande sudação. Máximo 40°,1.
- Dia 15 — Apirexia.
- Dia 16 — Novo acesso com início às 15 prolongando-se até às 24 horas. Temperatura máxima 40°,2.
- Dia 17 — Grande calefrio precedeu o acesso. A temperatura começou a elevar-se às 10 e prolongou-se até às 21 horas. Medicação empregada: Cordia-med, cardigan, sôro de Heckel.
- Dia 18 — Iniciada a interrupção da malária com quinino. O impaludismo manifestou-se 14 dias após a inoculação. Foi necessário reativar no dia 7 com Adrenalina e no dia 9 com 1/3 de ampola de Dmelcos.

Pesquisa de parasitas no sangue em 17/5/40

Esquizonte adulto muito irregular. Esquizonte com a cromatina em divisão. Esquizontes jovens em forma de anel. As hematias acham-se hipertrofiadas em leve grau; ausência de granulações de Schüffner.

Nome *O. G. B.*

Pap. 10.252

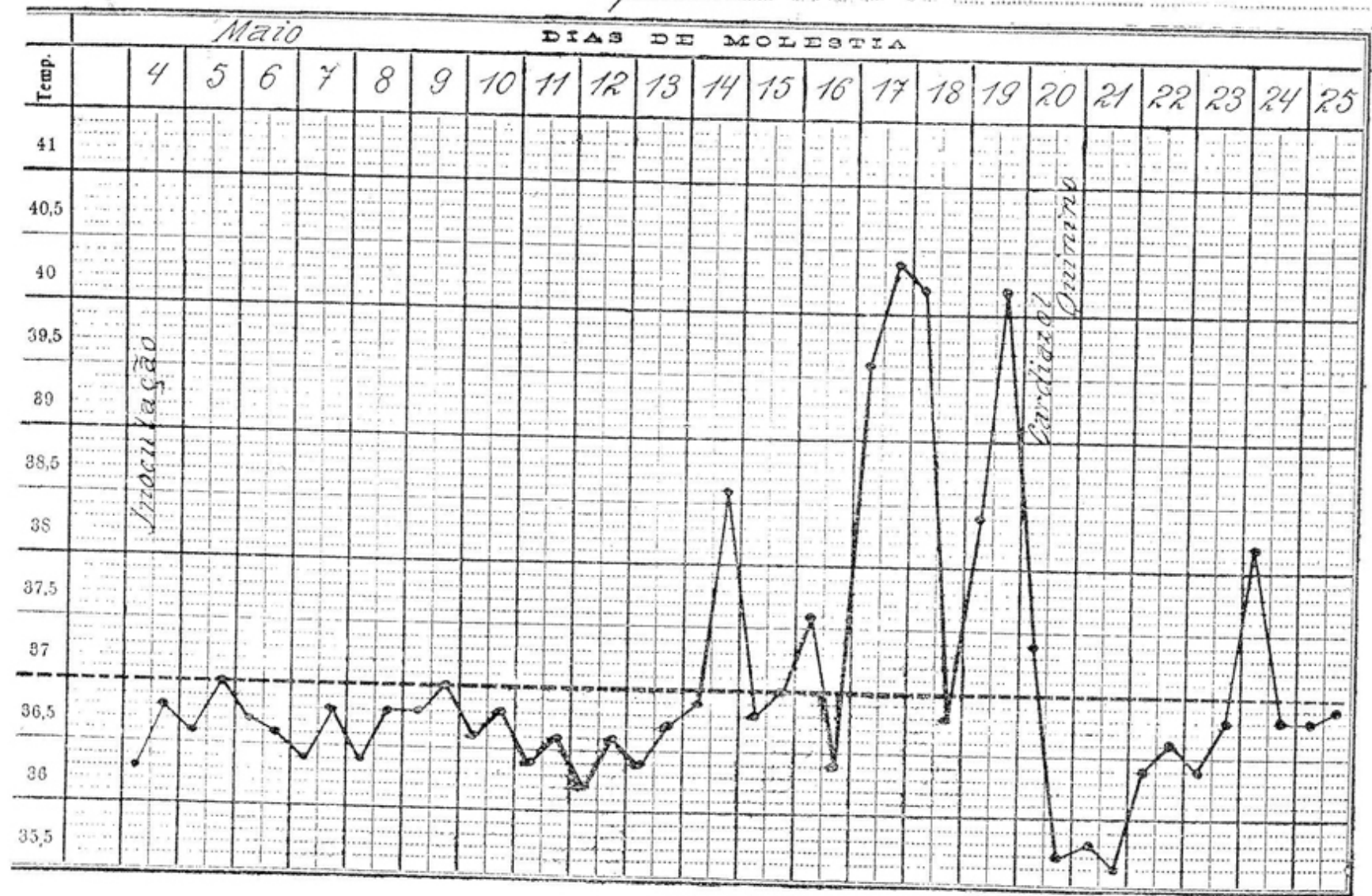


Fig. 8 — Quadro térmico de O. G. B., em tratamento no H. S. P. Curva febril irregular com queda da temperatura.

OBSERVAÇÃO N.º 6

O. G. B., papeleta n.º 10.252, 24 anos, branco, casado, d'êste Estado.

Diagnóstico: Parilisia geral.

Impaludado em 4/5/40 com 5 cc. de sangue, retirado do paciente n.º 10.244, sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular. O período da incubação decorreu sem acidentes. O primeiro acesso febril surgiu no dia 14 de Maio. (Vide fig. 8).

- Maio 14 — Das 22 às 24 horas a temperatura elevou-se a 38°,7, marcando o início da malária com um pequeno acesso.
- Dia 15 — Da 1 até às 6 horas discreta pirexia. Das 17 até às 2 horas do dia seguinte pequena elevação térmica.
- Dia 16 — A pirexia iniciada no dia anterior termina às 2 horas.
- Dia 17 — Grande elevação térmica das 8 às 19 horas com máximo de 40°,3. Medicação: Esparteina, cordia-med.
- Dia 18 — Pirexia das 2 até às 10 horas, com máximo de 40°,2.
- Dia 19 — Nova elevação térmica das 2 às 13 horas com máximo de 40°,3. Medicação: Oleo canforado, cordia-med, sôro de Heckel.
- Dia 20 — Discreta pirexia seguida de queda a 35°,2 com leves oscilações. Medicação: Cardiazol, cordia-med, cardigan e sôro de Heckel.
- Dia 21 — A temperatura mantém-se baixa. Repetida a medicação do dia anterior.
- Dia 22 — Iniciou-se a interrupção da malária com Cardiazol-quinino e cápsulas de quinino.
- Dia 23 — Medicação Cardiazol-quinino e 2 cápsulas de quinino.

Dia 24 — Leve pirexia das 8 às 15 horas.

Dia 26 — Temperatura normal.

Dia 27 — Queda da temperatura a 35°. Medicação: 2 ampolas de Cardiazol e 3 de cordia-med.

Dia 31 — Alta da sala de malária.

Nota: Acessos quotidianos com o aspecto de terçã dupla nos dias 17, 18, 19. Incubação 10 dias.

Pesquisa de hematozoário em 19/5/40

Muitos esquizontes jovens em forma de anel. Diversas formas em divisão. Forma em rosácea com 15 merozoitos. Esquizontes adultos. Duas formas em anel numa só hematia. Hematias hipertrofiadas. Granulações de Schüffner em algumas hematias parasitadas. Numa só lâmina encontram-se todas as formas evolutivas do parasito, excluindo os gametocitos. (Fig. n.º 7).

OBSERVAÇÃO N.º 7

J. A. F., papeleta n.º 8.543, com 21 anos, branco, solteiro, agricultor.

Diagnóstico: Esquisofrenia.

Internado em 23 de Setembro de 1938. Fez, sem resultado, insulino e convulsoterapia. Impaludado em 14 de maio de 1940 como fonte.

Maio 23 — Primeiro acesso da malária começou às 2 horas prolongando-se até às 19 com máximo de 40°,3. Gêlo sôbre o precórdio e a cabeça.

Dia 24 — Novo acesso às 19 horas. Máximo 40°. Gêlo.

Dia 25 — O acesso iniciado no dia anterior prolongou-se até às 15 horas. Máximo 40°,2.

- Dia 26 — Pirexia das 17 às 24 horas com máximo de 40°,3. Gêlo.
- Dia 27 — Apirexia.
- Dia 28 — Pirexia das 13 às 19 horas, com 39°,8.
- Dia 29 — Apirexia.
- Dia 30 — Das 5 até às 15 horas a temperatura manteve-se elevada com máximo de 40°,5.
- Dia 31 — Novo acesso com início às 21 horas. Máximo 40°.
- Junho 1.º — O acesso iniciado no dia anterior prolongou-se até às 6 horas.
- Dia 2 — Pirexia das 15 horas às 24 horas com máximo de 40°.
- Dia 3 — Iniciou a interrupção com quinino. Elevação das 16 à 1 hora do dia seguinte.
- Dia 4 — Das 11 às 20 horas nova pirexia com máximo de 40°,6. Cardiazol-quinino e cápsulas de quinino.

Do dia 5 até o dia 12 apresentou discretas elevações térmicas, sendo medicado diariamente com 2 cápsulas de quinino.

Alta a 13 de Junho.

Nota: Do dia 26 ao dia 30 a malária toma o aspecto típico da terçã. Incubação 9 dias.

A pesquisa de hematozoário no dia 23/5/40 não revelou a presença do parasito no sangue circulante.

Pesquisa de hematozoario em 28/5/40. Diversos esquizontes adultos ao lado de fórmias em anel. Hematias levemente hipertrofiadas. Raras fórmias de divisão.

OBSERVAÇÃO N.º 8

E. D., com 29 anos de idade, casado, dêste Estado, pedreiro, natural do município de Passo Fundo. Baixou em 27/5/40.

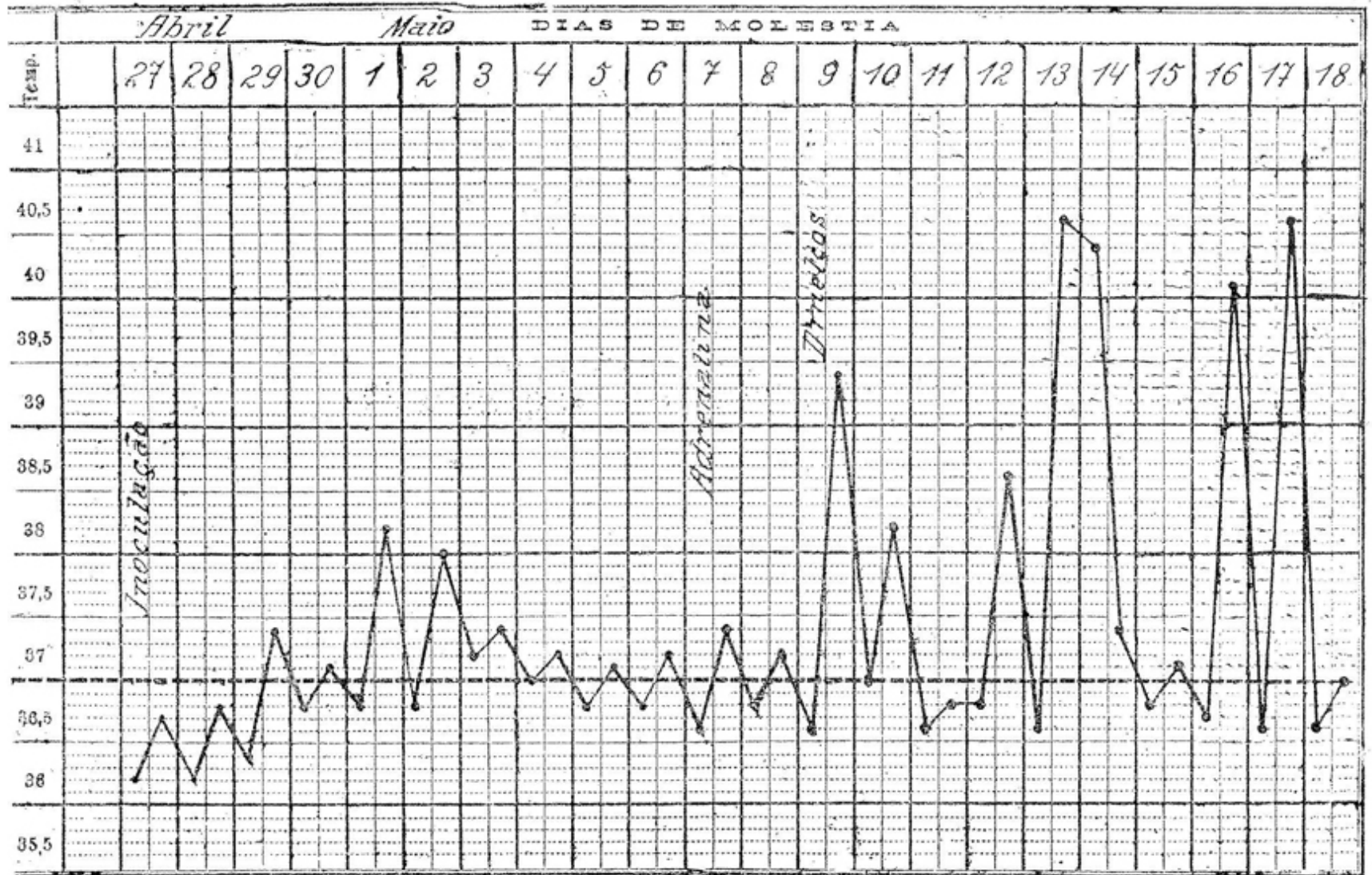


Fig. 9 — Quadro térmico de J. P., em tratamento no H. S. P, Resistência à infecção malárica. Reativação pela Adrenalina e pelo Dmelcos,

Observação psiquiátrica: Paciente calmo e solícito. Disartria às palavras de prova. Diz sentir-se doente da cabeça: “umas loucuradas”. O certificado informa mudança brusca de caráter, agressividade. Passado venéreo. Sua fisionomia é desfeita, a gesticulação escassa. Ligeiro enfraquecimento psíquico, sobretudo acentuado “deficit” da compreensão que se evidencia quando tentamos o exame da acomodação por não compreender o paciente o que queríamos.

Diagnóstico: Paralisia geral.

Exames de laboratório: a) Líquido céfalo-raqueano: côr clara, aspecto límpido.

Exame químico: Albumina 0,56 grs. por mil.

Reação de Ravaut: positiva + + +

Reação de Nonne-Appelt: positiva + + +

Reação de Pandy: positiva + + +

Weichbrodt: positiva + +

Takata e Ara: Floculação e precipitação imediata + + +

Benjoim coloidal: 222112220000000

Reação de Bordet-Wassermann: Positiva + + +

Exame citológico: 52,4 por mmc. (Nageotte)

b) Sangue: Reação de Wassermann: + + +

Impaludado em 15/6/40 com 5 cc. de sangue do paciente n.º 3.778, sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular.

Junho 17 — Às 17 horas a temperatura começou a elevar-se até atingir 39°, mantendo-se elevada até o dia seguinte.

Dia 18 — Todo o dia o paciente teve temperatura elevada. Máximo 39°.

Dia 19 — Até às 3 horas temperatura acima de 38°. Foi medicado com 10 gts. de tint. de estrofantó e uma ampola de Anemotrat.

Dia 20 — Das 14 às 16 elevação da temperatura com máximo de 39°,3. Foi aplicada a mesma medicação.

- Dia 21 — Pirexia das 7 às 16 horas. Máximo 39°,9.
A mesma medicação.
- Dia 22 — Das 7 às 17 elevação da temperatura, com máximo de 39°,3. Foi aplicada a mesma medicação.
- Dia 23 — Pirexia das 4 às 14 horas. Máximo 40°,3.
Medicação como no dia anterior.
- Dia 24 — A temperatura elevou-se das 2 às 6 horas. Máximo 39°,4. Medicado como nos dias anteriores.
- Dia 25 — Elevação térmica das 3 às 12 horas com máximo de 40°. Mesma medicação.
- Dia 26 — Pirexia das 4 às 12 horas com máximo de 39°,4. Medicado como nos dias anteriores.
- Dia 27 — Iniciou a interrupção da malária com Cardiazol-quinino.
- Nota: acessos quotidianos.

Pesquisa de hematozoário em 26/6/40

Muitos esquizontes jovens em forma de anel. Diversos esquizontes adultos. Hematias sem alterações.

OBSERVAÇÃO N.º 9

G. S., papeleta n.º 10.406, 32 anos, casado, mixto.

Diagnóstico: Paralisia geral.

a) Líquido céfalo-raqueano.

Albumina: 0,56 grs. por litro.

Ravaut: positiva + + +

Nonne-Appelt e Pandy: positiva + + +

Weichbrodt: positiva + + +

Benjoim coloidal: 222222220000000

Exame citológico: 52,6 células por mmc. (Nageotte)

b) Sangue: Wassermann: positiva + + +

Inoculado em 25/6/40 com 5 cc. de sangue sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular.

Dia 26/6/40. Elevação térmica das 13 às 14 horas com temperatura máxima de 39°,1.

Não mais apresentou alteração térmica até o dia 19/7/40 quando fez a 1.^a dose de Dmelcos. Não foi possível impaludar G. S. apesar de ter sido reinoculado mais tres vezes.

Medulograma: O exame do material retirado por punção do esterno não mostrou parasitos.

Sangue periférico:

Hemograma:

Glóbulos vermelhos 4.300.000 por mme.
Glóbulos brancos 7.200 por mme.

Fórmula leucocitária:

Basófilos	0
Eosinófilos	4 %
Neutrófilos. { F. jovens	0
{ F. em bastonetes	1,5 %
{ F. segmentados	64 %
Linfocitos	21,5 %
Monocitos	7,5 %
Células de Türck	1 %
Células de Rieder	0,5 %

Algumas placas reticuladas. Alguns restos nucleares.

Fórmula vermelha: Ligeira anisocitose e normocromia.

Pesquisa do hematozoário: Não foram encontrados parasitos em diversos exames.

Nota: O paciente G. S. mostrou-se um caso típico de estado refratário à malária. Impaludado e reimpaludado diversas vezes, a malária não se positivou.

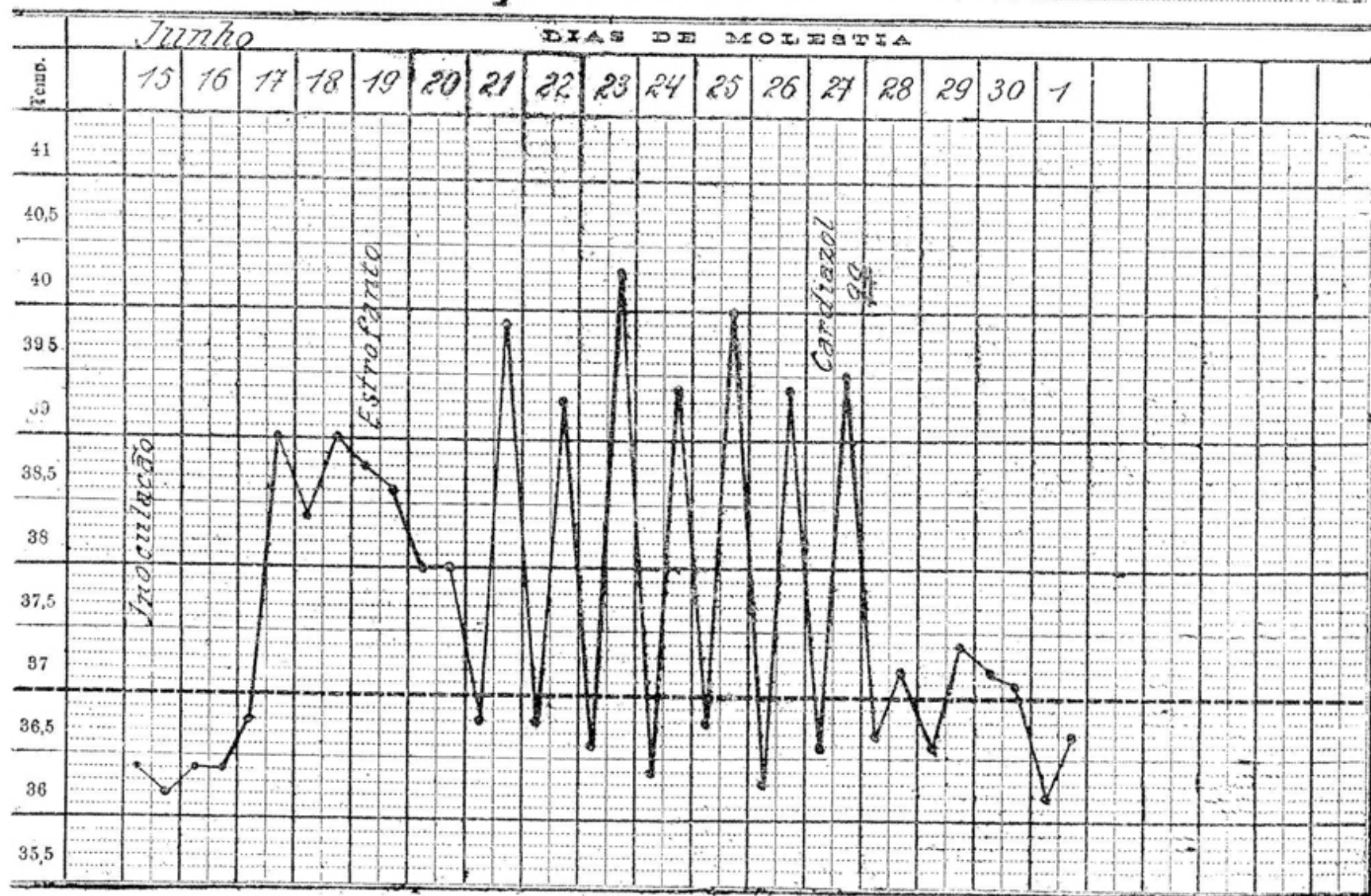


Fig. 10 — Quadro térmico de E. D., em tratamento no H. S. P. Nota-se que a temperatura nos dias 21, 23, 25 e 27 é mais elevada que a dos dias 22, 24 e 26. Coexistência de duas gerações de parasitos.

OBSERVAÇÃO N.º 10

V. O., 25 anos, solteiro, mixto.

Diagnóstico: Paralisia geral.

Inoculado em 20 de Julho de 1940.

Dia 22 — Primeira elevação térmica a 39°,5.

Medulograma: Não foram encontrados parasitos no material retirado do esterno.

Pesquisa do hematozoário — Muitos parasitos no sangue circulante. Alguns esquizontes em via de divisão. Raros esquizontes jovens. Hematias sem hipertrofia marcada e sem granulações.

OBSERVAÇÃO N.º 11

C. A., branco, mais ou menos 35 anos. Diagnóstico: Paralisia geral.

Inoculado em 2 de Julho com 5 cc. de sangue, sendo 2 cc. endovenoso e 3 cc. intramuscular.

No dia 7 apresentou o primeiro acesso com temperatura máxima de 40°,2.

Do dia 7 ao dia 15 apresentou acessos diários com temperatura acima de 40°; o tratamento constou de 9 acessos febris.

Hemograma retirado em 8/7/40

Glóbulos vermelhos	4.410.000	por mme.
Glóbulos brancos	7.900	por mme.

Fórmula branca:

Basófilos	0		
Eosinófilos	0		
Neutrófilos..	{	F. jovens	0
		F. bastonetes	6,5 %
		F. segmentadas	63 %

Linfocitos	26,5	%
Monocitos	2,5	%
Células de Türk	1	%
Células de Rieder	0,5	%
Raros restos nucleares. Várias placas reticuladas.		
Leucolitos neutrófilos.		

Fórmula vermelha:

Anisocitose com macro e microcitos, normocromia.

Pesquisa de parasitos no sangue periférico:

Regular número de parasitos. As hematias parasitadas apresentam-se irregularmente hipertrofiadas. Granulações de Schüffner presentes em algumas hematias. Esquizontes jovens em número relativamente grande. Aneis, grandes e médios.

CONCLUSÕES

I

E' de grande valor o estudo da malarioterapia em zonas de condições climatéricas diversas, para melhor confronto das ocorrências mórbidas e parasitárias em face dos fatores endogenos e exogenos.

II

Em o nosso meio, nos doentes inoculados com o *Plasmodium vivax* o período de incubação oscilou entre 3 a 12 dias, adotada a técnica, na maioria dos casos, da inoculação endovenosa e intramuscular.

III

A raça negra apresenta, entre nós, maior resistência do que a branca, o que significa uma ratificação às observações de outros pesquisadores.

IV

Não foi observada anomalia apreciável na evolução clínica da malária relacionada com a idade e o sexo.

V

A evolução do *Plasmodium vivax* apresenta aspectos variáveis ligados a fatores complexos.

VI

A virulência do *Plasmodium vivax*, base das nossas observações, mantem-se em relativa estabilidade, através das numerosas gerações esquizogônicas e das passagens mecânicas.

VII

Constatamos indivíduos refratários à malária experimental.

VIII

No decurso dos nossos trabalhos verificamos um caso de malária inaparente.

IX

O tipo mais frequente da modalidade clínica é o da tercã dupla, podendo-se observar a predominância térmica em uma determinada geração do parasito.

X

Comportam-se as hematias diferentemente quanto ao parasitismo. Ao lado de umas grandemente hipertrofiadas, outras apresentam diâmetros normais ou ligeira contração.

XI

As mais frequentes variações qualitativas das hematias são: pecilocitemia, anisocitemia e anisocromia.

XII

As hematias podem apresentar parasitos em diferentes estados evolutivos.

XIII

Da diversidade de aspectos morfológicos sobreleva notar a presença irregular das granulações de Schüffner, escassas ou ausentes em muitos casos.

XIV

Em alguns casos hematias parasitadas por dois parasitos, em forma de anel, não se distanciam do aspecto morfológico normal.

XV

A evolução da malária experimental apresenta modalidades e aspectos clínicos interessantes e variáveis.



B I B L I O G R A F I A

- Alvim, James Ferraz — A Therapeutica das Molestias Nervosas pela Febre. (Rev. Neurologia e Psychiatria de São Paulo, Vol. III, N.º 1, 1937).
- Aragão, D. Henrique de Beaurepaire — Evolução dos gametos do *Plasmodium falciparum*. (Mem. do Inst. O. Cruz. T. XXIV — Fasc. 2 de Setembro de 1930).
- Bering — Malária experimental no Trat. da Tabes. (J. dos Clínicos, 1925).
- Brumpt, E. — *Precis de Parasitologie*. 1936.
- Brumpt, L. C. — La ponction médullaire dans les maladies parasitaires. *Annales de Parasitologie*, T. XVII, N. 6 — 1939, p. 481-514.
- Castellani, A. e I. Jacono — *Manuale di Clínica Tropicale*, 1937.
- Chagas, Carlos e Evandro Chagas — *Manual de Doenças Tropicais Infecciosas*. Vol. I, 1935.
- Decourt, Philippe — *La Malariothérapie — La Medicine Internationale Illustree*, N.º 8, 1930, p. 230.
- Fróes, Heitor P. — Lições de clinica tropical — *Clinica medica regional — I Malaria*. Baía, 1933.
- Fróes, H. P. — Uma tentativa de interpretação científica das formas “duplas”, “triplas” e “dobradas” da malária. (Estratto dalla “*Revista di Malariologia*”. Ano XVII (1938) N.º 2, p. 154-161).
- Grall et Clarac — *Traité de Pathologie exotique*. “Paludisme” 1910 I.
- Guiart, J. — *Parasitologie* — 3.ª Ed., 1930.
- Horovitz, A e Sautet, J. — Remarques sur la culture des parasites du paludisme. *Annales de Parasitologie*, T. VII, N. 2, 1929, p. 151-160.
- König, — *Recurrentoterapia na Paralisia Geral*. (J. Clínicos N.º 4, A. III).
- Laveran, A. — *Traité Du Paludisme*, 1898.
- Maciel, Heraldo — *Noções Clinicas de Laboratorio*, 3.ª edição, 1934.
- Manzon-Bahr, Felipe H. — *Enfermedades tropicales*. Trad. Esp. da 7.ª ed. inglesa, Barcelona, 1924.
- Marchiafava, E. — *Bignami, A. — La Infezione Malarica*, 1931.
- Montpellier, J.; Manceaux, A. e Catanei, J. — *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*.

- Pacheco e Silva, A. C. e Passos, Leopoldino — Malarioterapia na Paralisia Geral (Mem. do Hospital do Juquery. Ano III-IV. Ns. 3-4. 1926-1927. P. 33).
- Pacheco e Silva, A. C. — Neurosifilis.
- Pinto, Cesar — Zoo-Parasitos de interêsse Médico e Veterinário, 1938.
- Pires, Telemaco E. — Contribuição ao estudo da Malarioterapia na Paralisia Geral. (Tese de Doutorado. Fac. de Medicina de Pôrto Alegre, 1929).
- Pires, Waldemiro — Malarioterapia.
- Primio, R. di — O impaludismo autochtone do Estado do Rio Grande do Sul (Congresso das Municipalidades Pôrto Alegre, 1929).
- Primio, R. di — O impaludismo autochtone do Rio Grande do Sul. (Anais da Soc. de Medicina de Pôrto Alegre. Ano I. N.º 1, 1931, p. 120).
- Primio, R. di — A espécie dominante do plasmodio na zona endemo-epidemia de malaria no Rio Grande do Sul. (Arq. Rio Grand. de Medicina, Ano XII, 1933, N.º 4, p. 197).
- Primio, R. di — Influencia dos fenomenos meteorologicos e das condições geograficas sobre os parasitos animais e as parasitoses (Arq. R. Grand. de Medicina. Ano XIII, 1934, N.º 5, p. 199 e Revista dos Cursos da Fac. de Medicina. Ano XX. N.º 20, 1934).
- Primio, R. di — Sobre a presença do *Plasmodium falciparum* no Rio Grande do Sul. (Brasil Medico N.º 16. 1936, p. 331 e Arq. R. Grand. de Medicina, Ano XV, 1936, N.º 4, p. 178).
- Rist, et Jeanselme — *Precis de Pathologie Exotique.*
- Roger, G. H. — Widal, F. — Teissier, P. T. — *Nouveau Traité de Médecine. Fascicule V. 1924.*
- Souza, D. Soares de e Pires, Telémaco E. — Contribuição ao Estudo do Líquido Céfaló Raqueano em Psiquiatria. (Arq. Rio Grand. de Medicina, Ano XI, 1932, N.º 8, p. 524.)
- Souza, D. Soares de — Considerações sobre o diagnóstico e o prognóstico em psiquiatria. (Arq. R. Grand. de Medicina, Ano XII, 1933, N.º 1, p. 31).
- Souza, D. Soares de e Costa, Avelino Avila — Contribuição ao estudo da malarioterapia nos negros. (Arq. Rio Grand. de Medicina, Ano XIV, 1935, N.º 4, p. 165).
- Varela, M. E. — *Leciones de hematologia "El Ateneo", 3.ª Ed., 1935.*



DARCY FARIAS LIMA

Assistente e chefe de Laboratório da
Cadeira de Parasitologia da Facul-
dade de Medicina da Universidade
de Pôrto Alegre



Plasmodium vivax na Malarioterapia

Tese de concurso à livre docência da cadeira de
Parasitologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de Pôrto Alegre

1940

77

DARCY FARIAS LIMA

Assistente e chefe de Laboratório da
Cadeira de Parasitologia da Facul-
dade de Medicina da Universidade
de Pôrto Alegre

Plasmodium vivax na Malarioterapia

Trabalho de contribuição ao estudo do Plasmodium vivax empregado na
Malarioterapia do Hospital São Pedro.

MED

05300538

T

WM140 L732p 1940

[000324764] Lima, Darcy Farias. Plasmodium
vivax na malarioterapia. 1940. 88 p. : il.

Tese de concurso à livre docência da cadeira de
Parasitologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de Pôrto Alegre

1940

Officinas Gráficas do Instituto Técnico Profissional do Rio Grande do Sul



Capítulo I

RESUMO HISTÓRICO DA MALARIOTERAPIA

A Humanidade deve, sem dúvida, inúmeras vidas ao empirismo.

Muitos observadores haviam notado que o aparecimento de um surto febril provocava, em alguns alienados, grande melhora de sua psicose. Hippócrates e Galeno citaram o fato. As testemunhas são numerosas. Mas ninguém antes de Wagner von Jauregg teve a genial idéia e a coragem necessária para provocar uma infecção febril com fins terapêuticos. A Natureza havia mostrado ao homem o caminho a seguir.

A glória coube ao sábio psiquiatra vienense Wagner von Jauregg.

A ocorrência de casos de remissão na Paralisia geral após uma supuração ou uma moléstia febril ocasional, levou Meyer, em 1820, a procurar a cura da moléstia mediante fricções repetidas do couro cabeludo com uma pomada de tártaro emético que provoca, de hábito, supurações rebeldes.

Koster, em 1848, e Nasse, em 1864, verificaram a ação benéfica da malária em doentes mentais. O primeiro pensou em construir um hospital onde o impaludismo fosse endêmico.

Em 1867, o diretor do manicômio de Roma, Fiorispini, observou a cura de muitos psicopatas após o cólera que grassou em Roma naquela época.

Em 1875 publicava Roseblum o resultado da ação da febre recorrente em alienados.

Antigoni Raggi mostra, em uma publicação de 1876, a ação benéfica da infecção febril nos doentes mentais.

Wagner von Jauregg após observar a influência de infecções febris sobre as psicoses iniciou a piretoterapia. Wagner acreditava que as modificações observadas eram devidas à febre; tentou inocular a erisipela sem resultado. Este insucesso não o fez desanimar. Continuou com as experiências, lançando mão da tuberculina de Koch (a substância de origem microbiana melhor conhecida na época) e obteve os primeiros sucessos. Atualmente a tuberculina, ainda é empregada mas em pequena escala. Além da tuberculina, outras substâncias foram usadas por Jauregg. As vacinas de Besredka, as substâncias químicas como o nucleinato de sódio e o leite descremado foram empregadas com resultados medíocres.

Em 1917 o impaludismo foi inoculado pela primeira vez. Nove paralíticos foram inoculados com *Plasmodium vivax*. Houve tres remissões completas, tres incompletas e tres sem modificações. Os resultados entusiasmaram tanto o iniciador da piretoterapia que, no ano seguinte, inoculou a malária em duzentos paralíticos gerais.

Depois de estudos comparativos dos tres tipos de parasitos do impaludismo preferiu o da terçã benigna — *Plasmodium vivax* — pelas seguintes razões:

- 1) não comprometer a vida do paciente.
- 2) facilidade de ser julgado quando necessário.

Os aplausos de Nonne, Weichbrodt, Muhlens, Kirchbaun, Weigaudt, Pilcz, Drussac, etc., com 50 a

60 % de curas, firmam, em publicações a nova terapêutica.

No Brasil, W. Pires, do serviço de neurologia da Fundação Gaffré-Guinle, encontrou 35 % de remissões mais ou menos completas. Em publicações mais recentes eleva a porcentagem a 80 % quando a terapêutica é aplicada no início da moléstia.

Pacheco e Silva em diversas publicações tem amplamente estudado a malarioterapia. As remissões parciais e totais somam cerca de 50 % dos casos.

Telémaco Pires em trabalho feito no Hospital São Pedro, em 1929, obteve 33 % de remissões completas. Observa o autor que a síndrome humoral sofre modificações sob a ação da malária.

Os Drs. Décio S. de Souza e Avelino A. Costa, sob o título "Contribuição ao estudo da malarioterapia nos negros", publicado em 1935, ressaltam a menor receptividade da raça negra à inoculação do plasmódio, como adiante vai assinalado.

Novis, James F. Alvim, Vampré, Farjado e muitos outros têm contribuído ao estudo da malarioterapia no Brasil.

Outras infecções têm sido usadas no tratamento da neuro-lues, especialmente na paralisia geral:

Febre recorrente

As primeiras observações sobre a ação da febre recorrente nas psicoses são citadas por Roseblum e verificadas durante uma epidemia que grassou em Odesa em 1875.

Em 1919, Plaut e Steiner inocularam, pela primeira vez o espiroqueta da febre recorrente em paralíticos, visando afastar alguns inconvenientes da malária e baseando suas experiências em certos fenômenos de ordem biológica. Plaut-Steiner e mais tarde Weigandt-Kirchbaum pensavam que os anti-corpos formados, em

vista da afinidade das duas espiroquetoses, agissem sobre o vírus luético influenciando favoravelmente a paralisia geral. A formação de anti-corpos de grupo é um fenômeno já bem estudado experimentalmente. Um outro fato que veio reforçar as esperanças dos AA. foram as experiências de Mondovan referentes à ação dos arseno-benzóis sobre os treponemas e tripanossomas, “in vitro” e “in vivo”. Em ambos os casos os arsenicais incorporam-se aos germens, mas, sómente “in vivo” são capazes de imprimir as necessárias transformações para adquirir ação treponemicida. Nos paralíticos os treponemas perdem a capacidade de transformar os arsenobenzóis em substâncias nocivas e o espiroqueta da febre recorrente supriria essa deficiência. O espiroqueta empregado foi o da recorrente africana *Spirochaeta duttoni*.

Salomom Berk, Theiler e Clay preferem a *Spirochaeta morsus-muris*, agente do Sodoku, na terapêutica da paralisia geral.

Em 1926, Demay empregou o *Spirochaeta hispanica*, agente da recorrente espanhola, com resultados apreciáveis.

Brumpt, em 1927, fez as primeiras inoculações da recorrente espanhola no Uruguai. Ali essa terapêutica adquiriu grande difusão. No Brasil foi ensaiada por Vampré e P. Long em São Paulo e Murilo de Campos e Artur Moses no Rio; sendo os resultados clínicos pouco encorajadores, não logrando sucesso.

Piretoterapia pelas substâncias de origem microbiana

Dmelcos: Antes de empregar a malária, Wagner ensaiou a vacina anti-tífica com resultados bons, mas, com recidivas precoces. Sicard, Wallich e Haguenu tentaram várias proteínas sem sucesso. Recorreram então à vacina do cancro mole de Nicolle — o *Dmelcos* — com resultados satisfatórios. Ainda hoje é empre-

gada a vacina Dmelcos quando há contra-indicação da malária.

Saprovitan: Dreyfus e Hanau idealizaram o Saprovitan que é composto de germens saprófitas vivos. O uso dêste preparado provocou graves acidentes mortais por septicemia. Foi abandonado.

Pirifer: É uma proteína bacteriana oriunda do *Escherichia coli*. O choque é semelhante ao do Dmelcos. Alguns autores o empregam com sucesso.

Piretoterapia pelas substâncias químicas e biológicas

As reações pouco acentuadas do leite e do nucleinato de sódio fizeram com que fossem abandonados.

Enxofre coloidal: Schroeder idealizou o Sulfosin, que é uma suspensão oleosa de enxofre coloidal. Os resultados são bons, mas os da malária são melhores.

Fisioterapia

A piretoterapia introduzida por Osborne e Neymann, método diatérmico, foi lançado após diversas experiências em animais de laboratório. Os resultados foram amplamente divulgados e discutidos. No Brasil existem os trabalhos sôbre a diatermoterapia de Pacheco e Silva e J. Fajardo, Jacinto Campos e H. Peres.

Koenig e Neymann publicaram uma estatística sôbre o estudo comparativo dos 3 métodos: Salomon (Soduku), Wagner-Jauregg e Osborne-Neymann em que ressalta a superioridade da diatermoterapia sôbre os demais.



Capítulo II

INOCULAÇÃO DA MALÁRIA EXPERIMENTAL

O estudo da malária experimental teve início com as célebres experiências de Manson inoculando seu próprio filho e Warren com mosquitos de gênero *Anopheles*, infestados na Itália. Passado o período de incubação necessário, Th. Manson e Warren apresentaram a sintomatologia característica e, decorridos alguns dias, o hematozoário no sangue circulante. Estava provado que os Anophelinos transmitiam a malária e o advento do estudo da malária experimental. Os psiquiatras ingleses ainda empregam mosquitos para transmitir a malária aos doentes que necessitam da paludoterapia. Os mosquitos são infestados num portador de gametos da terçã benigna e conservados no laboratório. Quando fôr necessário transmitir o impaludismo é bastante fazê-los picar o doente que precisa ser impaludado. Êste método ideal de transmitir a malária encontra, na prática, grandes dificuldades. A necessidade de possuir mosquitos do gênero *Anopheles* indenes, que difficilmente se póde criar no laboratório, é, talvez, o maior obstáculo. Outro entrave é a necessidade de portadores de gametos exclusivamente da terçã benigna quando os mosquitos infestados estiverem esgotados ou mortos. Êstes obstáculos fizeram com que o creador da malarioterapia imaginasse um outro processo menos trabalhoso e menos perigoso.

O método de Wagner Jauregg consiste em inocular de homem a homem; a passagem no mosquito fica

excluída. A técnica é muito simples. Após repetidos exames e constatada a pureza da fonte, num portador de impaludismo, retira-se sangue e injeta-se no doente que vai fazer a malarioterapia.

As vias de inoculação do impaludismo terapêutico são: subcutânea, intramuscular, endovenosa, intracerebral, intraventricular e intradérmica. As tres primeiras são as mais empregadas. A via subcutânea recomendada por W. Pires é a mais usada no Rio e em S. Paulo. Retira-se 5 cc. de sangue da veia do doador e injetam-se no tecido celular subcutâneo do dorso, de preferência, para subtrair da vista do paciente o conteúdo da seringa e evitar que êle atinja facilmente com as mãos o local da inoculação. Esta via de inoculação não é usada no Hospital São Pedro.

A via muscular é de técnica, também, muito simples: injetam-se 2 a 4 cc. de sangue nos glúteos do paciente fazendo movimentos laterais com a agulha para romper os capilares e facilitar a penetração dos parasitos na torrente circulatória.

A via endovenosa possui sôbre as precedentes algumas vantagens: menor quantidade de sangue a injetar, incubação mais curta e maior êxito nas inoculações. Injeta-se 1 ou 2 cc. de sangue na veia do receptor despresando-se, geralmente, a classificação do grupo sanguíneo.

No Hospital São Pedro empregam-se as vias intramuscular e endovenosa, isoladas ou associadas. A via intramuscular é reforçada com a inoculação endovenosa. Injetam-se 2 cc. nesta via e 3 cc. naquela. Nunca apareceram acidentes dignos de nota, apesar de não se fazer a caracterização dos grupos sanguíneos.

Em 1932, Ducosté applicou pela primeira vez a via intracerebral no tratamento da paralisia geral. A técnica consiste em injetar, por uma pequena trepanação ao nível da região anterior do lóbo frontal, 5 cc. de sangue palúdico citratado em plena substância branca.

O período de incubação é de cêrca de 8 dias e silencioso. Na Baía o Prof. Aristides Novis tem empregado essa via com ótimos resultados.

A via intraventricular ainda é pouco empregada. A técnica manda injetar 5 a 10 cc. de sangue na cavidade ventricular, retirando antes 10 a 20 cc. de *liquor*. Estes dois últimos processos não são usados no Hospital São Pedro.

A via intradérmica imita o mosquito. Não é empregada aqui.

Conservação do parasito

Existem diversos processos de conservação do sangue portador de hematozoário fora do organismo humano.

Processo do sangue citratado: retirar 5 cc. de sangue palúdico e misturar com 5 cc. de solução de citrato de sódio a 0,5 %, agitar docemente e fechar o tubo com rolha de borracha. O sangue conservado desta maneira é ativo até 12 horas.

Processo do sangue gelatinado: coloca-se 2 a 3 cc. de sangue palúdico com 10 a 15 cc. de sol. de gelatina, préviamente liquefeita a 30° no B. M.; mistura-se bem e deixa-se solidificar. No momento de injetar liquefaz-se no banho-maria a 38° e agita-se. Com êsse processo o sangue conserva-se ativo por 2 a 3 dias.

Processo do sangue desfibrinado e dextrozado: collocam-se 10 a 15 cc. de sangue num frasco com 2 cc. de sol. de dextroze a 50 % e pérolas de vidro. Desfibrinar. Passar para um tubo esteril que é fechado com uma rolha de borracha. A atividade do parasito acha-se assegurada por 24 horas desde que se conserve à temperatura do organismo.

A conservação do plasmódio depende do momento que foi retirado o sangue. Essa é a opinião de Preprohow e Kirchbaum. O melhor momento encontra-se no declínio da febre.

Todos estes processos conservam o plasmódio por algumas horas ou alguns dias. A conservação do parasito de uma maneira indefinida só pôde ser assegurada no organismo humano.

No Hospital São Pedro o parasito da malária é reinoculado de homem a homem, de um paralítico a outro ou de um paralítico a um doente que não tenha contraindicação. Assim é conservada a fonte. Não tendo nos arredores de Pôrto Alegre o impaludismo, difficil seria conseguir nova fonte. Após um certo número de acessos febrís ou um certo número de horas de pirexia a malária é repicada em outro doente, paralítico ou não, e a interrupção é iniciada com a medicação mais indicada. A conservação em bôa forma desses doentes malarizados requer uma vigilância constante na evolução clínica de cada caso assim como um bom controle da temperatura.

A secção de malarioterapia do Hospital São Pedro está a cargo do Dr. Ferreira da Silva que muito facilitou o nosso trabalho e concorreu com a parte clínica do mesmo. A vigilância constante dos doentes na secção de malarioterapia tem garantido ao H. S. P. um serviço eficiente e modelar. Qualquer acidente, queda de temperatura ou medicação são anotados no "termograma". Assim a qualquer momento sabe-se o número de horas de pirexia e os accidentes desde o início do tratamento. Para evitar o esgotamento da fonte, por encontrar um doente refratário à malária, as repicagens são feitas aos pares e de maneira que não se inicie a interrupção no doador sem que pelo menos um dos inoculados apresente um acesso febril.



Capítulo III

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Segundo as observações dos Drs. Pacheco e Silva e Leopoldino Passos o período de incubação foi em média de 10 dias, assinalando, entretanto dois casos: um caracterizado pela precocidade dos primeiros calafrios no fim de 4 dias e outro pelo retardamento da reação febril que só apareceu no 18.º dia.

Se o período de incubação está ligado à virulência do parasito e às condições especialíssimas do indivíduo, deve-se admitir, também, na malária experimental, a influência das condições climatéricas. E' por êste motivo que a questão merece referência especial. Além das condições climatéricas e da virulência do parasito, outras causas modificam o período de incubação. A via endovenosa é a que tem o período mais curto; os mais longos são observados quando se inocula por via intramuscular ou subcutânea. Ducosté observou com seu processo de inoculação, a média de 8 dias.

O período de incubação, segundo Doerr e Kirchner, é inversamente proporcional à quantidade de germes inoculados. O aparecimento da febre está subordinado a um número fixo de germes por milímetro cúbico. Esta explicação não satisfaz; os períodos de incubação de dois pacientes inoculados com o mesmo material infeccioso, pela mesma via, simultaneamente, variam grandemente.

A predisposição ou resistência à infecção malárica atribuída a raça, o sexo e a idade, assim como a fase de desenvolvimento em que se encontra o parasito no momento da inoculação, a virulência do mesmo, o clima e a estação influem, sobremaneira, no período de incubação.

Alguns autores provaram, com auto-experimentação, que a malária inoculada no outono pôde ficar latente até o verão seguinte. Estas experiências foram feitas na Europa onde o inverno é muito rigoroso.

No serviço de malarioterapia do Hospital São Pedro o procedimento, no período de incubação, é o seguinte: si dentro de 8 - 10 dias a malária não se manifestar procede-se a reativação com adrenalina, Pyrifer ou Dmelcos. Se apesar da reativação o impaludismo não aparecer de 4 a 6 dias será feita nova reativação ou reinoculação.

Quando a malária não se positivar com repetidas reativações e reinoculações o tratamento é feito com outras substâncias piretogênicas.

Damos abaixo um quadro em que observamos o período de incubação em 124 doentes dos quais 95 de: Paralisia Geral e 1 de: Tabes:

Os resultados foram	{	Malária positiva com 1 inoculação	108
		Após reinoculação	4
		Após reativação	4
		Refratários	8

Dos 108 que apresentaram a malária sem reativação ou reinoculação fizemos o quadro abaixo:

Com	12	dias	de	incubação	1	doente
"	11	"	"	"	2	doentes
"	10	"	"	"	2	"
"	9	"	"	"	6	"
"	8	"	"	"	14	"
"	7	"	"	"	18	"
"	6	"	"	"	21	"
"	5	"	"	"	12	"
"	4	"	"	"	13	"
"	3	"	"	"	19	"

Analisando êste quadro notamos que o maior número de pacientes teve 6 dias de incubação; entretanto, com 3 e 4 dias tivemos 19 e 13 doentes respectivamente, o que representa 30 % do número total de inoculações. Êste alto número de casos com curto período de incubação é devido, provavelmente, à inoculação endovenosa, que se faz quasi sistematicamente no H. S. P.

O aparecimento da febre está condicionado: à quantidade de parasitos no sangue circulante. O menor número de parasitos necessários para provocar o aparecimento do 1.º acesso, *limite piretogênico*, é muito variável de indivíduo a indivíduo. A julgar pelo que se observa no sangue periférico, para alguns autores êste número pôde variar de 0 a 900 por mmc. Outros encontram no máximo 300 parasitos por mmc. por ocasião do 1.º acesso febril.

Capítulo IV

MECANISMO DE AÇÃO DA MALARIOTERAPIA

A ação da malária sobre a Paralisia Geral, ainda hoje, não está completamente esclarecida; muitas hipóteses fôram lançadas, todas baseadas na experimentação ou em estatísticas. Enumeremô-las:

Teorias que incriminam a hipertermia:

A hipertermia é, para Mattauscheck e Pilecz, a responsável pelos resultados observados com a malarioterapia. A observação de 4.134 sifilíticos dos quais 195 que foram acometidos de Paralisia Geral não tiveram doenças febris durante os primeiros anos após o contágio; enquanto 241 que contraíram moléstias febris nenhum apresentou a Paralisia Geral. A diatermoterapia, a piretoterapia pelas substâncias químicas, biológicas e de origem microbiana reforçam esta hipótese. A menor ação terapêutica dessas substâncias, mostra, que não é só a hipertermia a responsável pelos resultados terapêuticos.

Weichbrodt e Jahnel, também pensavam que a ação da malária fosse devida a hipertermia e baseavam sua hipótese na seguinte experiência: colocando coelhos com lesão sifilítica no escroto, numa estufa a 41° meia hora por dia, durante vários dias, obtiveram a cura com desaparecimento dos treponemas. No homem a explicação não deve ser a mesma, pois, Hermann e Bructsch tiveram casos de Paralisia Geral com

remissão completa tendo a malária evoluído quasi apirética. Casos semelhantes observaram Weigandt, Muhlen, Nonne e Gerstsmann.

Teorias biológicas

Hoff e Silberstein demonstraram a presença, no sangue de paralíticos, de maior quantidade de bacteriotropinas microbianas desde a primeira fase febril, e no *liquor* na terceira fase, alcançando o máximo na quinta; o poder bacteriótropa do sôro conserva-se durante toda a fase de remissão. Observaram, também, durante a malarioterapia, a passagem de aglutininas do tifo e do cólera ao *liquor*. A mistura de leucocitos e *liquor* de doentes que sofreram a malarioterapia imobilizam os espiroquetas em duas horas até a destruição completa. Coelhos inoculados com partículas de lesão sífilítica e, em seguida, *liquor* e leucocitos de doentes malarisados não contraem a sífilis, o que não acontece com os que se injeta *liquor* e leucocitos de pessoa não malarisada.

No decorrer do tratamento a defesa se exalta. Os anticorpos passam do sangue para o *liquor*. Na febre recorrente há exaltação da defesa orgânica porém em menor escala.

A ação da malária inoculada sobre o baço, medula óssea, sistema retículo-endotelial, e sobre o ritmo pendular dos acessos febris com suas tres fases: neutrófila, monocitária e linfocito-eosinófila, foi cuidadosamente estudada por V. Schilling.

Para Yorke e Maefie a ação da quinina sobre os plasmódios, pondo em liberdade o antígeno pela destruição dos mesmos, provocaria a formação de anticorpos que iriam agir sobre a meta-sífilis.

Busson demonstrou que as hematias de pessoas malarisadas logo após o acesso febril têm uma ação tóxica sobre os leucocitos. Chama, também, a atenção para

a destruição de numerosos eritrocitos durante o acesso febril e a provável ação proteínoterápica desses elementos destruídos.

Bratz e Schultz pensam que as hematias parasitadas influenciam os capilares cerebrais, dilatando seu calibre, permitindo a passagem dos anticorpos que circulam no plasma.

Helion Póvoa e Wladimir Pizza constataram, após reiterados exames hematológicos, que o acesso febril na malária é um choque provocado pela descarga merozoítica.

Os autores alemães recomendam associar à terapêutica específica da sífilis nervosa, o choque, na crença que êste favoreça a ação daquela.

As experiências de Kandis e Stranky sôbre a ação tóxica dos sais de chumbo em cobaias mostram a ação benéfica do choque. Dividiram os animais em dois lotes. No primeiro injetaram óxido de chumbo; no segundo óxido de chumbo associado ao leite em quantidade necessária para provocar elevação térmica. Todos os animais do segundo grupo resistiram a prova e do primeiro raros se salvaram. O choque protêico estimula o organismo mobilizando suas defesas. A malarioterapia nada mais é do que um extraordinário estímulo de defesa.

Um trabalho de Donath e Heiling sôbre os ácidos aminados do plasma e do *liquor*, mostra que o aumento dos amino-ácidos no plasma é maior que no *liquor* quando se provoca um choque com proteínas; na malária o aumento é maior no *liquor* que no plasma. Isto vem provar que a malária gasta menos albumina que as outras substâncias piretogênicas e tem acentuada predileção pelo sistema nervoso.

Baseado em provas clínicas e experimentais, Wagner Jauregg prova a superioridade da malária sôbre os outros agentes piretogênicos.

Poltzl julga que as lesões verificadas na Paralisia Geral são devidas a substâncias hemolíticas. Weil e

Kafka encontraram no *liquor* dos paralíticos hemolisinas que lá não se encontram normalmente. Estas hemolisinas passam devido ao aumento da permeabilidade meníngea, o que, aliás, pode desaparecer com a malarioterapia. Horn encontrou 62 % de casos positivos antes da malária e apenas 6 % após.

Wagner diz que a malarioterapia provoca uma regeneração psíquica e somática desde a primeira semana e atinge seu máximo depois de um ano. Essa durabilidade da ação da malária, é um fator importante na cura da molestia de Bayle.

Markixewecz em 1923, Schultz no mesmo ano, Weisslonne em 1927, relatam casos de paralíticos gerais que depois da malarioterapia apresentaram fenômenos terciários na pele, curados com tratamento específico. Sträussler explica estes fatos pela transformação da meta-sífilis em sífilis comum.

Do que vimos, as teorias que procuram explicar o modo de agir da malária são muitas e variadas. Parece provado que a malária tem um neurotropismo acentuado. Os autores procuraram explicar a ação da malarioterapia por um único mecanismo; talvez, a ação do impaludismo seja devida a diversos fatores. A pírrexia, incontestavelmente, tem uma parte nos resultados; a ação do *liquor* sôbre os espiroquetas mostra a formação de anticorpos provavelmente originários do choque merozoítico. Reativando a medula óssea, o baço e o sistema retículo-endotelial o plasmódio age inespecificamente. O certo é que a malária modifica as relações entre o espiroqueta e o organismo, e reativa as defesas celulares e humorais.



Capítulo V

ANATOMIA PATOLÓGICA

Do trabalho sôbre “Paludisme” de J. Montpellier, A. Manceaux e J. Catanei; da “Encyclopédie Médico-Cirurgicale”, transcrevemos a parte referente à Anatomia patológica, resumo que, os autores acima referidos, fizeram dos trabalhos de Materna, de Bernhard, Jutz e Auguste Jacobi, e particularmente das pesquisas minuciosas, como assim assinalam, de Herholz.

“1.º — Pulmões — Ao mesmo tempo, células septais e elementos histiocitários entram em estímulo, dando às vezes grandes macrófagos, contendo hematozoário e glóbulos vermelhos. Presença de alguns elementos redondos basófilos. O endotélio vascular reage pouco; nem fagocitose, nem mobilização. Os capilares contêm: macrófagos vacuolados, monocitos, linfocitos e células redondas basófilas, menos numerosas aliás do que nas sinozoides hepáticas.

Encontram-se regiões extensas de hepatisação cinzenta e vermelha, enxameadas em todos os lóbos, sobretudo médios e inferiores; infiltração intensa de polinucleares.

2.º — Coração — Reação dos elementos histiocitários estimulados, de protoplasma basófilo. Em tôrno dos pequenos vasos: mobilização e multiplicação dos histiocitos médios e grandes contendo hematozoários e pigmentos.

3.º — Aorta — Nos vaso-vasorum da adventícia e da média: reação endotelial ligeira, numerosos histiocí-

tos sanguíneos, plasmocitos e células redondas basófilas. Na adventícia mesmo, algumas células hísticas ativas.

4.º — Suprarenais — Estimulação dos elementos histiocitários, em evolução macrofágica. Numerosas células redondas basófilas, sobretudo na medular; parasitos intra e sobretudo extracelulares.

5.º — Gânglios linfáticos — Sinus dilatados; grande reação macrofágica das células reticulares, podendo conter, mas raramente, hematozoários e pigmentos. Numerosas células redondas basófilas; alguns linfocitos e plasmocitos. Foliculos pouco mais ou menos normais.

6.º — Medula óssea — Numerosas células redondas basófilas não maduras; macrófagos contendo parasitos, glóbulos vermelhos e pigmento ócre.

7.º — Baço — A polpa branca oferece corpúsculos de Malpighi muito pouco distintos, de centros germinativos pouco visíveis; êles são constituídos por linfocitos e plasmocitos em número igual. Algumas células reticulares ativadas ligeiramente. Na polpa vermelha: ativação das células reticulares dos cordões; numerosos plasmocitos e células redondas basófilas mais ou menos maduras. Sinus dilatados e engurgitados de glóbulos vermelhos. Células endoteliais ativadas, salientes, de protoplasma um pouco vacuolar e evoluendo para a descamação. Êsses elementos mobilizados têm um núcleo redondo, grande, vesicular, em um protoplasma claro, pálido, rico em vacuolos. Ao contrário do que existe no fígado, muito pouco pigmento nesses elementos livres ou nas células ainda fixadas.

Numerosos elementos reticulares, libertados, ricos em pigmento, e macrófagos estimulados, tendo fagocitado hemátias ou leucocitos. As veias mais largas mostram frequentemente a parede levantada pelos plasmocitos, células redondas basófilas, linfocitos. No seu interior, grande número de macrófagos, plasmocitos, cé-

lulas redondas basófilas, linfocitos; poucos polinucleares.

8.º — Fígado — Materna notou nesses casos de impaludismo seguido de morte: fígado pequeno, necrose centro-lobular, degenerescência vacuolar e necrótica parenquimatosas; edema sub-kupfferiano deslocando as trabéculas, infiltrado de pequenas células no espaço porta, alterações vasculares consistindo em degenerescência do endotélio sobrecarregado.

Numerosos parasitos nos capilares; células endoteliais carregadas de pigmento.

9.º — Sangue — O sangue periférico não dá a imagem completa do que se passa nos órgãos, notadamente em matéria de histiocitos macrofágicos. Esses ficam nas regiões que lhes deram origem: Simpson e Kuyono notaram o fato para os macrófagos em geral.

10.º — Sistema nervoso — Meninges — Estímulos das células de superfície e dos macrófagos histiocitários, mais do que em todo o resto do sistema nervoso central.

Encéfalo — Na cortex, pouca cousa; algumas células ganglionares gordurosas; muito ligeira reação endotelial dos vasos, cuja luz contém macrófagos, portadores de pigmento e de hematozoários. Na substância branca, alterações mais nítidas: alguns focos hemorrágicos perivenulares. Nos núcleos centrais, mesma alteração, indo mesmo até uma reação micróglica. Os plexos coróides mostram células endoteliais estimuladas, com numerosos histiocitos nas bainhas.

A hipófise mostra uma reação do endotélio do sinus, como a supra-renal.

Em resumo, o tecido mesodérmico responde à infecção malárica artificial pelos seus dois grupos de fagocitos:

Os histiocitos endoteliais;

Os histiocitos do tecido conjuntivo.

I) Os primeiros (endotélios do fígado, do baço, dos gânglios, da medula óssea) são muito mais ativos;

êles se mobilizam. São os “endotelial-leucocitos” de Mallory. O estado de estímulo dêsses elementos leva sua assinatura no fato que seu protoplasma torna-se basófilo e vacuolar. Êles se mostram fagocitários antes mesmo de se mobilizarem.

Êsses endotélios “específicos” não são os únicos a se mobilizar e fornecer macrófagos sanguíneos. O endotélio dos vasos da cortex cerebral, por exemplo, faz o mesmo, com a diferença que os elementos não se tornam fagocitários senão depois de sua mobilização: a maior parte dos pequenos vasos, igualmente. Só os grossos vasos conservam seu endotélio inerte. Êsses diversos monocitos endotelióides ficam na região ou no órgão que lhes deu origem. Também encontram-se pouco no sangue periférico.

II) Os histiocitos do tecido conjuntivo reagem igualmente na vizinhança dos vasos. O cérebro oferece belos exemplos dêsses fatos, em particular na meninge mole; o fígado igualmente. Nêste último, vêm-se elementos mesenquimatosos indiferenciados se mobilizar, multiplicar em células redondas basófilas mais ou menos maduras, provavelmente dotadas de propriedades hemocitoblásticas. Êsses elementos se multiplicam nos espaços portas, e também ao longo das trabéculas hepáticas entre a célula hepática e a célula de Kupffer. Na suprarenal, no pulmão, no tecido adiposo mesmo, tal fenômeno é contestável.

Todos êsses elementos histiocitários, fixos ou mobilizados, são fortemente solicitados pela malária”.

No Brasil temos os notáveis trabalhos sôbre o impaludismo do Prof. Heitor P. Fróes cujas conclusões sôbre o ciclo monogônico primário, que se passa no sistema retículo-endotelial, muito nos interessa; a seguir transcreveremos as conclusões do trabalho do Prof. H. P. Fróes:

Conclusões.

“I. Existem, na evolução dos parasitos da malária humana, ao lado de um ciclo anfigônico por esporo-



gonia (realizado no organismo do anofelino transmissor) dois ciclos monogônicos, que se consumam no organismo do homem: Um ciclo esporozoítico por esquizogonia (ciclo monogônico primário, exo-eritrocítico ou aneritrocitário), que se passa em elementos celulares pertencentes todos, provavelmente, ao sistema retículo-endotelial, e um ciclo esquizôntico ou esquizoítico (ciclo monogônico secundário ou eritrocitário), que se verifica nos próprios eritrócitos do indivíduo parasitado.

2. Ainda não possuímos um conhecimento completo do modo porque se consuma o mencionado ciclo monogônico primário, mas tudo indica que o aparecimento de trofozoitos capazes de parasitar os eritrócitos é precedido de um certo número de divisões esquizogônicas dos elementos consequentes à divisão inicial dos esporozoitos maduros (multiplicando-se essas formas iniciais, apigmentadas, como dissemos acima, no seio dos elementos constituintes do sistema retículo-endotelial, mas nunca nos eritrócitos ou seus precursores).

3. A permanência dos esporozoitos, durante um espaço de tempo mais ou menos prolongado, nas glândulas salivares do anofelino, a existência de um período de maturação dos referidos elementos a partir do momento em que se dá a rutura dos esporocistos e o fato de não ser obrigatoriamente simultânea a rotura dos esporocistos de um mesmo anofelino — esclarecerão talvez o fato, até o presente inexplicado, da superveniência de formas febris duplas, triplas e dobradas — após, uma mesma, e única picada do mosquito transmissor.”

W. Pires cita diversos autores que contribuíram para elucidar as modificações apresentadas pelos parolíticos gerais. As primeiras observações foram feitas por Sträussler e Koskinas. Muitos outros publicaram trabalhos e observações. Nos casos de remissão as lesões observadas eram tão pequenas que sem o conhecimento da história clínica do paciente o diagnóstico anátomo-patológico se tornava quasi impossível.

Pacheco e Silva acha muito otimista a hipótese do *restitutio ad integrum*, não sofrendo os tecidos nervosos, segundo os clássicos, regeneração. Encontrou raros espiroquetas no cérebro de paralíticos tratados pela malária.

Nos casos autopsiados, Telémaco Pires encontrou, afora as lesões próprias da metasífilis, grande hiperemia dos centros nervosos.

Líquido céfalo-raqueano

Do trabalho dos Drs. Décio S. Souza e Telémaco E. Pires "Contribuição ao Estudo do Líquido Céfalo-Raqueano em Psiquiatria" extraímos os seguintes dados: de 202 casos de Paralisia Geral 34 foram puncionados antes e após a malarioterapia. Dêsses 34 tiveram 18 curados, 8 melhorados e 8 sem melhoras. Transcrevemos o seguinte período: "A citologia dos sem melhoras deu-nos uma cifra inferior à dos outros grupos e a R. de Wassermann a mesma média que nos curados. Igualmente a albuminose, as reações de Pandy, Takata-Ara, Wassermann e a leucocitose são menos intensas nos sem melhoras do que nos melhorados; em compensação a R. de Nonne, Weichbrodt e Benjoin são mais atenuadas nessas últimas". As reações do *liquor* são modificadas pela ação da malária tendendo a se normalisarem quando há remissão completa.

Capítulo VI

IMUNIDADE OU ESTADO REFRACTÁRIO À MALÁRIA

A inoculação experimental do impaludismo muito contribuiu para elucidar vários fenômenos que nas condições normais ou naturais não encontram elementos tão seguros e comprobatórios.

Assim, a introdução do material contaminado, oriundo de uma fonte ou doador, em numerosas pessoas, realizado quasi simultaneamente, tem determinado resultados que nos levaram a admitir uma certa imunidade ou estado refractário à malária e, em outros, evidentes casos de infecções inaparentes.

Corrobóra esta asserção os resultados diversos obtidos com a inoculação em indivíduos de raças diferentes, épocas e climas variados.

As diferentes raças que povôam o mundo reagem de maneira diversa em face da mesma infecção. Uns são mais sensíveis como por exemplo os anglo-saxões à escarlatina; outros menos sensíveis, mostrando verdadeiros estados refractários.

Esta imunidade apresentada pelo indivíduo decorre geralmente de um ataque anterior provocando a formação de anticorpos específicos.

A seleção natural poupando os mais fortes de uma coletividade instala uma imunidade que é transmitida pela hereditariedade. Com a malária esta imunidade existe em grau relativo para a raça negra.

No trabalho dos Drs. Décio S. de Souza e Avelino A. Costa “Contribuição ao estudo da malarioterapia nos negros” publicado em 1935, a questão da resistência da raça negra foi amplamente estudada. Segundo os AA os pacientes da raça negra apresentam em cerca de 40 % dos casos uma acentuada resistência à malária; com a inoculação por via intramuscular observaram maior resistência que associando-a a endovenosa; nos casos positivos a curva térmica é regular nada diferindo da dos brancos; os acessos mostram-se mais seguidamente quotidianos; os resultados clínicos inferiores ao dos brancos com alto índice de letalidade (50 % dos casos observados faleceram durante o tratamento); notaram ainda a ausência de delírios secundários. Concluem que há entre as duas raças, branca e preta, diferentes reações biológicas em face da malária. Com o *Treponema pallidum* não existe esta diferença pois as reações da metasífilis são as mesmas nas duas raças. Terminavam prescrevendo uma série de normas aos doentes de raça preta.

A conclusão de Décio de Souza e Avelino Costa está plenamente confirmada por diversos autores principalmente norte-americanos. Krass em 8.364 casos de Paralisia geral observou de 10 a 60 % de negros refratários.

No quadro abaixo verificamos o mesmo fato tanto com os negros como com os mixtos.

	Número	Positivo	Negativo
Branços	37	35	2
Pretos	7	4	3
Mixtos	5	3	2

Este pequeno quadro, sem valor isoladamente, corrobora os resultados obtidos anteriormente.

Pacheco e Silva encontrou na raça árabe grande resistência à infecção malárica.

A resistência apresentada pelas raças negra e árabe à malária é encontrada, isoladamente em indivíduos de uma raça receptível.

Esta imunidade é muitas vezes incompleta; não permite o aparecimento da malária pela sintomatologia clássica mas deixa no sangue periférico formas evolutivas do parasito. Este é o caso da observação de L. S. que após ter apresentado, durante alguns dias, a sintomatologia clássica da malária esta tornou-se inaparente com desaparecimento dos sintomas persistindo o hematozoário no sangue circulante. Este estado refratário incompleto resistiu a diversas reativações.

A ação da mudança de clima foi observada pelo Dr. R. di Primio nos trabalhos: "O impaludismo autotone no Rio Grande do Sul", publicado em 1931 e "Influência dos phenomenos meteorologicos e das condições geographicas sobre os parasitos animaes e parasitoses" publicado em 1934. O A. estuda a influência dos diversos fatores meteorológicos. Sôbre a mudança de clima cita o fato por êle observado: desaparecimento expontâneo da sintomatologia em dois portadores do impaludismo, unicamente com a vinda de Torres para esta Capital quando para cá eram trazidos afim de servirem de fonte inicial ao serviço de malarioterapia do H. S. P.

Reproduzimos em seguida uma série de observações resumidas de casos refratários ou de evolução anormal.

Observação n.º 1

J. W. R. — Papeleta n.º 7.801. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado em 11/12/37. Não apresentou elevação de temperatura. Reimpaludado em 21/1/38 sem resultado. Alta em Fevereiro sem ter apresentado a infecção malárica.

Observação n.º 2

M. O. — Papeleta s/n.º. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado em 22 de Janeiro de 1938. Foi necessário fazer o tratamento com Dmelcos pois a temperatura só se elevava sob a ação da vacina. Alta em 2 de Março sem apresentar impaludismo.

Observação n.º 3

J. F. R. — Papeleta n.º 7.857. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado em 18/1/38. Teve alta da sala de malarioterapia em 21/2/38 sem apresentar a infecção apesar de ter sido inoculado por tres vezes.

Observação n.º 4

A. P. — Papeleta n.º 6.617 — 42 anos, preto, casado. Diagnóstico: Paralisia geral.

Fez malarioterapia pela primeira vez em Agosto de 1936. Nove crises. Reimpaludado em 2/5/38. Teve apenas quatro acessos com 42 horas de febre.

Observação n.º 5

E. P. F. — Papeleta n.º 7.540. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em 10/9/36. Em 2/5/38 foi reimpaludado sem sucesso. Alta a 17/6/38 após ter feito piritoterapia com Dmelcos.