DARCY FARIAS LIMA
Assistente e chefe de Laboratório da Cadeira de Parasitologia da Faculdade 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

DARCY FARIAS LIMA
Assistente e chefe de Laboratório da Cadeira de Parasitologia da Faculdade 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

Oficinas Gráficas do Instituto Técnico Profissional do Rio Grande do Sul

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

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, Fiordispini, observou a cura de muitos psicopatas após o cólera que grassou em Roma naquela época.

Em 1875 publicava Rosemblum 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 sôbre as psicoses iniciou a piretoterapia. Wagner acreditava que as modificações observadas eram devidas à febre; tentou inocular a erisipela sem resultado. Êste 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 contribuido 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 sôbre a ação da febre recorrente nas psicoses são citadas por Rosemblum e verificadas durante uma epidemia que grassou em Odessa 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 espiriquetoses, agissem sôbre o virus luético influenciando favoravelmente a paralisia geral. A formação de anti-corpos de grupo é um fenômeno já bem estudado experimentalmente. Um outro fato que veiu reforçar as esperanças dos AA. foram as experiências de Mondovan referentes à ação dos arseno-benzóis sôbre os treponemas e tripanossomás, "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 *Spirella 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 Haguenau tentaram várias proteinas 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: E' uma proteina 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.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

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 *Anópheles,* 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 dificilmente 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

excluida. 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 possue 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, apezar de não se fazer a caracterização dos grupos sanguíneos.

Em 1932, Ducosté aplicou 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: colocam-se 10 a 15 cc. de sangue num frasco com 2 cc. de sol. de dextroze a 50 % e pérolas de vidro. Desfinibrar. 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 póde 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, difícil 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 acidentes 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.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA

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.° 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 Kirchuer, é inversamente proporcional à quantidade de germes inoculados. O aparecimento da febre está subordinado a um número fixo de germens 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 atribuida 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 póde 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.° acesso, *limite piretogênico,* é muito variável de indivíduo a indivíduo. A julgar pelo que se observa no sangue periférico, para alguns autores êste número póde variar de 0 a 900 por mmc. Outros encontram no máximo 300 parasitos por mmc. por ocasião do 1.° acesso febril.

Capítulo IV

MECANISMO DE AÇÃO DA MALARIOTERAPIA

A ação da malária sôbre 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 Pilcz, a responsável pelos resultados observados com a malarioterapia. A observação de 4.134 sifilíticos dos quais 195 que foram acomentidos de Paralisia Geral não tiveram doenças febris durante os primeiros anos após o contágio; enquanto 241 que contrairam moléstias febris nenhum apresentou a Paralisia Geral. A diatermoterapia, a piretoterapia pelas substâncias químicas, biológicas e de orígem 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, tambem 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 evoluido quasi apirética. Casos semelhantes observaram Weigaudt, Muhlens, 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 bacteriótropo 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 sifilítica 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 pessôa 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 sôbre o baço, medula óssea, sistema retículo-endotelial, e sôbre o rítmo 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 sôbre os plasmódios, pondo em liberdade o antígeno pela destruição dos mesmos, provocaria a formação de anticorpos que iriam agir sôbre a meta-sífilis.

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

a destruição de numerosos eritrocitos durante o acesso febril e a provável ação proteinoterápica dêsses elementos destruidos.

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 necessaria 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 proteinas; 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 meningea, 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 péle, 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 piarexia, incontestavelmente, tem uma parte nos resultados; a ação do *liquor* sôbre os espiroquetas mostra a formação de anticorpos provavelmente originários do choque merozoitico. 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.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Capítulo V

ANATOMIA PATOLÓGICA

Do trabalho sôbre "Paludisme" de J. Montpellier, A. Manceaux e J. Catanei; da "Encyclipédie Medico-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.° — 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.° — Coração — Reação dos elementos histiocitários estimulados, de protoplasma basófilo. Em tôrno dos pequenos vasos: mobilisação e multiplicação dos histiocitos médios e grandes contendo hematozoários e pigmentos.

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

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. Folículos 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 constituidos 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 evolvendo para a desgamação. 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 hematias 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 nêsses casos de impaludismo seguido de morte: fígado pequeno, necrose centro-lobular, degenerescência vacuolar e necrótica parenquimatosas; edema sub-kuppferiano 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. Êsses ficam nas regiões que lhes deram orígem: 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 fócos 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 sanguineos. 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 orígem. 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 Kuppfer. 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 ciclio 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 esporozoitico 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 eritrocitos do indivíduo parasitado.

2. Ainda não possuimos 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 eritrocitos 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 contribuiram para elucidar as modificações apresentadas pelos paralíticos 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" extraimos os seguintes dados: de 202 casos de Paralisia Geral 34 foram punciónados 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 REFRATÁRIO 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 pessôas, realizado quasi simultaneamente, tem determinado resultados que nos levaram a admitir uma certa imunidade ou estado refratário 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 refratários.

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
Brancos	37	35	2
Pretos	7	4	3
Mixtos	5	3	2

Êste 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. Êste 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. Êste estado refratário incompleto resistiu a diversas reativações.

A ação da mudança de clima foi observada pelo Dr. R. di Primio nos trabalhos: "O impaludismo autoctone 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 Tôrres 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 anomala.

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 Agôsto 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 piretoterapia com Dmelcos.

Observação n.º 6

A. P. — Papeleta n.º 8.223. 44 anos, *preto*. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado em 13/5/38 por via endovenosa. Reimpaludado em 26/5/38. Novamente reimpaludado em 1.º/6/38. Logo após a inoculação de sangue por via endovenosa, apresentou elevação da temperatura a 38°,5. Nova elevação térmica no dia seguinte. A temperatura não mais se elevou até o dia 3, quando foi iniciada a piretoterapia pelo Dmelcos.

Observação n.º 7

P. M. C. — Papeleta n.º 4.918. Diagnóstico: Paralisia geral.

Fez em 1934 malarioterapia com resultado. Novamente reimpaludado em 30 de Maio de 1938 com resultado.

Observação n.º 8

L. S. — Papeleta n.º 8.178. 32 anos, branco. Impaludado como fonte.

Malarisado em 19/6/38. Apresentou uma crise a 22. Reimpaludado em 30/6/38 sem resultado. Alta a 27/7/38 sem ter apresentado novo acesso.

Observação n.º 9

A. R. — Papeleta n.º 7.549. 45 anos, branco. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em 1937. Reimpaludado em 6/7/38 por via endovenosa. Novamente reimpaludado em 14/7/38. No mesmo dia apresentou elevação térmica a 39°,8 das 14 às 22 horas. Nos dias 15, 16, 17 e 18 teve acessos diários com temperatura acima de 40°. Do dia 18 em diante não apresentou mais crises. Teve alta em 1/8/38.

Observação n.º 10

W. N. R. — Papeleta n.º 5.149. 37 anos, branco. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em 1934. Reimpaludado em 7/7/38. A 14/7/38 novamente reimpaludado. Do dia 16 ao dia 5/8/38 fez 6 injeções de Dmelcos. Novamente reimpaludado nos dias 11 e 25 de Agosto sem resultado. Alta em 12/9/38.

Observação n.º 11

I. S. B. — Papeleta n.º 7.355. 59 anos, branco. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em Maio de 1937. Reimpaludado em 7/7/38. Nos dias 16, 17, 18 e 19 apresentou elevação de temperatura de 39°,5 a 40°. Do dia 20/7 ao dia 11/8 não teve mais acessos devidos à malária, apesar de ter reativado com 2 injeções de Dmelcos nos dias 29/7 e 5/8. A 12 de Agôsto foi novamente reimpaludado. Adrenalina a 20 sem sucesso. Alta a 1/9/38.

Observação n.º 12

A. B. — Papeleta s/n.º. 30 anos, branco. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em Dezembro de 1937. Reimpaludado por via endo-venosa em 14/7/38. Nos dias 21, 22, 23 e 24 teve acessos diários com temperatura máxima de 40°. Dêsse dia em diante não apresentou mais acessos apesar de feita reativação com Dmelcos e reimpaludado nos dias 30/7, 11/8 e 17/8.

Observação n.º 13

J. B. — Papeleta n.º 2.149. 45 anos, branco. Diagnóstico: Paralisia geral.

Impaludado pela primeira vez em 1925, no Rio. Novamente impaludado em Março de 1930 em Pôrto Alegre. Remalarisado em Março de 1931 com sucesso. Com proveito, pela quarta vez, em Março de 1934. Reimpaludado sem contrair a infecção em 27/7, 16/8 e 4/9/1938.

Observação n.º 14

L. N. — Papeleta n.º 4.019. 29 anos, preto, fonte. Impaludado em 4/9/38. Até o dia 12 apresentou quatro crises. No dia 15 foi reimpaludado. Crise no dia 16. Dêsse dia em diante não mais apreseitou acessos febris apesar de ter sido reimpaludado no dia 22/9/38.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Capítulo VII

PLASMODIUM VIVAX (Grassi e Feletti, 1890)

O *Plasmodium vivax* pertence à família *Plasmodiidae,* sub-ordem *Haemosporidiidea,* ordem dos *Coccidiida* e a classe *Sporozoa.* Sendo um parasito da hematia, o ciclo evolutivo esquizogônico é endo-globular.

O *Plasmodium vivax* é um protozoário de contornos pouco distintos apresentando, antes de atingir a forma de divisão, movimentos muito vivos. Os esquizontes maduros são arredondados, de diâmetro maior que o da hematia normal; as formas em divisão são encontradas facilmente no sangue periférico. Apresentam pigmento negro em bastonetes, muito moveis. As formas em divisão contém de 15 a 25 novos elementos ou merozoitos. As hematias parasitadas são hipertrofiadas, descoradas, irregulares, apresentando granulações pequenas e numerosas, chamadas granulações de Schüffner, nem sempre presentes. Os gametocitos são esféricos, maiores que uma hematia normal, distinguindo-se o microgametocito — macho — do macrogametocito — fêmea — pelo protoplasma mais corado, núcleo maior e os grãos de cromatina mais finos.

O ciclo evolutivo esquizogônico, que se passa nas hematias do homem, dura em média 48 horas e póde ser assim descrito: "O jovem plasmódio, que acaba de infestar um glóbulo, é constituido por uma pequena massa de protoplasma de forma variável, capaz de se mover pela formação de pseudopodos; êle contém um núcleo com nucléolo ao qual se dá geralmente o nome de

cariosoma. Êste parasito aumenta, adquire pigmento e num determinado momento, quando atingir seu maior tamanho, o núcleo sofre uma série de divisões sucessivas, sem divisão consecutiva do protoplasma. Quando todos os núcleos estiverem formados, cada núcleo secundário envolve-se de uma certa porção de protoplasma e constitue um merozoito. No momento do acesso de febre, êstes merozoitos, pôstos em liberdade no plasma sanguíneo, invadem glóbulos vermelhos sãos e o ciclo evolutivo recomeça. Dá-se o nome de corpos em rosácea, de corpos em margarida, de corpos muriformes, à massa formada pela aglomeração dos merozoitos no interior do glóbulo vermelho. (E. Brumpt)".

A formação de gametos seria, para alguns autores, determinada por um princípio de imunidade, o que é negado por outros. Um merozoito já fadado a formar um gameto evolve até uma forma muito semelhante à de divisão e se diferencia em macro ou em microgametocito. No sangue periférico de um doente de terçã benigna, algum tempos após a infecção, encontram-se gametos dos dois sexos. A evolução dêsses gametos só poderá continuar no organismo de mosquitos do gênero *Anopheles*. Se um mosquito dêste gênero alimentar-se com sangue de um portador de gametocitos a evolução dos mesmos inicia-se logo após. Os gametocitos comportam-se de maneira diversa conforme seu sexo. O microgametocito — o macho — emite flagelos, espermatozoides, que destacando-se do corpo gerador saem, ativamente, a procura do macrogameto para proceder a fecundação. O macrogametocito, por sua vez, chegando no estômago do mosquito elimina os glóbulos polares tornando-se apto à fecundação. A união do microgameto — espermatozoide — com o macrogameto — óvulo — dá formação ao zigote ou oocineto que por meio de movimentos ativos atravessa a parede do estômago do mosquito enquistando-se numa parte favorável dessa parede tornando-se oocisto. O oocisto aumenta de volume rapidamente, quando a

temperatura é favorável, e no interior dele formam-se os esporozoitos que são libertados pela rutura do mesmo. Os esporozoitos libertados, por um tropismo especial, são atraidos às glândulas salivares do mosquito e aí aguardam o momento da picada para, com a saliva, penetrarem num novo hospedador. Segundo a opinião do Prof. Heitor P. Fróes, da Baía, os esporozoitos ao penetrarem no organismo humano iriam ao sistema retículo-endotelial onde se multiplicariam, antes de parasitar as hematias.

Plasmodium vivax empregado na malarioterapia do H. S. P.

Com a descoberta de Wagner von Jauregg, o emprêgo da malária no tratamento da sífilis nervosa, principalmente na Paralisia Geral, os centros psiquiátricos de todo o mundo lançaram mão do novo método terapêutico que trazia uma enorme esperança para milhares de doentes.

No Rio Grande do Sul, Estado que infelizmente já tem o impaludismo, nos municípios de Tôrres e Osório, a instalação do serviço de malarioterapia data de 10 anos.

Os portadores iniciais, em número de 3 foram trazidos pelo Dr. di Primio, do município de Tôrres. Dos tres doentes transportados para Pôrto Alegre dois não mais apresentaram acessos febris. Esta atenuação expontânea da malária a uma simples mudança de região é causada por consições meteorológicas diferentes. O Dr. di Primio, em trabalho publicado na Revista dos Cursos 1934, estuda detalhadamente a influência das condições meteorológicas sôbre os parasitos e parasitoses mostrando a inegável ação dos climas.

Desde então não houve solução de continuidade no serviço de malarioterapia do H. S. P. com passagens sucessivas do hematozoário.

O parasito empregado é o *Plasmodium vivax*.

Estudo parasitológico do plasmódio empregado no H. S. P.

1.º Método de pesquisa

Para chegarmos ao resultado visado, isto é, estudo do *Plasmodium vivax* na malarioterapia fizemos os seguintes estudos:

Exame do parasito sem coloração

Exame do parasito corado
- Sangue circulante
- Punção do baço
- Punção do esterno
- Punção do fígado

A cultura não foi feita por motivos alheios à nossa vontade. A passagem pelo organismo do mosquito não foi possível devido à ausência de gametos na fonte em estudo.

a) Exame direto do parasito sem coloração

A técnica empregada foi a clássica: colocar uma gota de sangue sôbre uma lâmina, cobrir com uma lamínula e examinar com médio e grande aumento.

b) Exame após coloração

Técnica empregada para o estudo das formas em circulação no sangue periférico: O material para exame foi retirado por picada da polpa digital em horas e dias diversos no mesmo doente. Em alguns o sangue foi retirado de duas em duas horas durante 24 horas seseguidas. Naqueles as lâminas foram feitas antes, durante ou após o acesso febril. Noutros fizemos lâminas longe de toda manifestação térmica.

Para a coloração das lâminas de sangue existem numerosos processos.

Coloração simples: a coloração simples antigamente usada no estudo do parasito hoje tem apenas valor histórico. E' pouco usada no estudo do plasmódio.

Os corantes empregados são: Solução de azul de metileno, tionina fenicada, etc., que coram com o parasito sem o contraste dos corantes derivados do Romanowsky ou de dupla coloração.

Coloração vital: entre os corantes vitais citam-se o azul de metileno em solução a 1/5.000 e o "verde brilhante de cresil" em sol. alcoólica a 1 %. A técnica para o emprêgo do "verde brilhante de cresil" é a seguinte: humedecer uma face de diversas lamínulas com a solução corante. Deixar secar. Quando se quiser proceder uma coloração vital coloca-se o material sôbre uma lâmina e recobre-se com uma lamínula preparada, tendo o cuidado de colocar sôbre o líquido a examinar a face da lamínula que contém o corante. Coloca-se, em seguida, a lâmina assim preparada numa câmara húmida de 10 a 30 minutos. Examinar com imersão; luz de intensidade média.

A coloração vital com o azul de metileno é de técnica mais simples: juntar ao material a examinar, já sôbre a lâmina, a solução de azul de metileno a 1/5.000; misturar, colocar a lumínula e examinar.

Coloração com os eosinatos complexos: os corantes derivados do Romanowsky têm como base o eosinato de azur II e dão belas colorações no sangue parasitado pelo *Plasmodium vivax*. Os principais são: Leishman, May-Grünwald e notadamente o Giemsa. Descreveremos resumidamente as respectivas técnicas.

Método de Leishman: Fixar com o próprio corante durante 3 minutos (prepara-se o corante em alcool metílico). Juntar água distilada num número duplo de gotas. Corar de 5 a 10 minutos. Lavar. Secar. Examinar.

O método de May-Grünwald tem técnica idêntica.

Método de Giemsa: existem duas técnicas de coloração: o rápido e o lento. Método rápido: nêste método existe duas modalidades de coloração:

1.° — Fixar com o Giemsa puro durante um minuto; juntar água distilada, o mesmo número de gotas que se empregou de Giemsa; corar 5 minutos. Lavar. Secar. Examinar.

2.° — Fixar com Giemsa-alcool metílico em partes iguais durante 1 ou 2 minutos. Juntar água em quantidade igual a que se empregou de fixador corante. Corar 5 a 10 minutos. Lavar. Secar. Examinar.

Giemsa lento — Fixar com um dos fixadores habituais (alcool absoluto 10', alcool metílico 3', alcool-éter, etc.) Corar com a mistura Giemsa 1 gota, água distilada 1 cc. de 1/2 a 2 horas. Lavar. Secar. Examinar.

Nota: quanto ao número de gotas de Giemsa alguns preferem o clássico: 1 gota para 1 cc. de água distilada, outros em solução mais forte: 3 gotas para 2 cc. ou 2 gotas por cc.; ou em solução mais fraca: 2 gotas para 3 cc., ou 1 gota para 2 cc., com variações de tempo.

Método Panótico. — Fixar durante 3 minutos com o corante de May-Grünwald. Juntar água distilada, o mesmo número de gotas, corar 1 minuto. Desprezar o corante e, sem lavar, corar na solução de Giemsa, 1 gota para 1 cc. de água distilada, durante 15 a 30 minutos.

Método de R. Ross ou da gota espessa. — Colocar sôbre uma lâmina 4 a 5 gotas de sangue, espalhar ligeiramente; deixar secar bem e então deshemoglobinizar com uma solução fraca de Giemsa — 1 gota para 2 cc. de água; lavar bem com a mesma solução e corar com a solução de Giemsa 3 gotas para 2 cc. de água distilada. Êste método dá ótimos resultados quando os parasitos são raros no sangue periférico.

c) Punção do esterno, baço e fígado.

O material necessário para o estudo da medula óssea foi retirado por punção do esterno. Após aneste-

siar a péle, o tecido celular subcutâneo e o periosteo, com uma agulha grossa, de bizel curto, munida de mandril, perfura-se a péle e procura-se atravessar a tábua anterior do osso com movimentos de rotação à direita e à esquerda, tendo como eixo a propria agulha. Sente-se a penetração da agulha, retira-se o mandril e, com uma seringa hipodérmica, aspira-se o material. O sangue passando para a seringa arrasta partículas da medula óssea. Com o material assim retirado faz-se esfregaços para exame sob coloração.

L. C. Brumpt estudando a punção medular nas doenças parasitárias, com o emprêgo da agulha de Mallarmé, cuja técnica indica com detalhes, salienta, com referência aos hematozoários as seguintes particularidades: mesmo estado evolutivo na medula e no sangue, onde também se encontra a mesma proporção de esquizontes e de gametos; pouca diversidade de aspecto na medula e no sangue; hipótese da medula óssea se comportar mais como lugar de passagem e não de reprodução; ausência de formas intracelulares nas células endoteliais, nem de esquizontes fagocitados pelos polinucleares neutrófilos; pigmento ferruginoso muito abundante, terminando, após outras considerações, com as seguintes conclusões:

"No paludismo agudo, a punção esternal não se mostra superior ao exame de sangue para a descoberta do hematozoário.

Nas formas crônicas, é possível que, em casos raros, o exame da medula mostre o hematozoário, ao passo que o exame do sangue é negativo; mas, na maioria dos casos, pode-se admitir que, se o parasito se encontra na medula, ter-se-ia igualmente visto em gota espessa no sangue.

Na ausência do parasito, o exame do mielograma dá argumentos de diagnóstico de um grande valor: a mononucleose, o número e o aspecto dos monocitos melaníferos, os conjuntos de pigmentos isolados, são sinais

de quasi certeza que persistem mais de um mês depois do desaparecimento do hematozoário".

A punção do baço não foi praticada devido ser pequena a hipertrofia do mesmo na malária terapêutica.

O fígado não foi puncionado por motivos alheios à nossa vontade.

d) Cultura dos plasmódios

Laveran conservou plasmódios durante 10 dias em gota suspensa, onde não constatou nem evolução, nem reprodução.

Depois de algumas tentativas de culturas por vários autores, entre outros, Coronado e Caspar Miller em 1891 e 1894 e H. Vincént em 1897, deve-se a Bass, e, depois, a Bass e Johns, em 1912, a cultura das tres espécias de plasmódio, com ulteriores modificações de alguns autores, cujos resultados são analisados no trabalho de Horovitz e Sautet, que para a obtenção das "culturas" do hematozoário, serviram-se da técnica de Bass, modificada por Row em 1928, que a seguir transcrevemos:

Para Bass e Johns há verdadeiras culturas, onde os parasitos asexuados apresentam aumento de volume, segmentação, formação de merozoitos e penetração em novas hematias, o que se poderia verificar em 1 ou 2 gerações, e, em 1 caso, até a 4.ª.

Horovitz e Sautet, da análise de numerosas observações fazem as seguintes consideraçõec, que servem a interpretações várias e que a seguir resumimos: em geral os autores não indicam processos para avaliação do aumento do número dos parasitos, cuja técnica, pela irregular distribuição nas hematias, não conduziria a resultados seguros; dificuldade na interpretação das formas jovens sem evolução, não se podendo filiar a uma nova geração ou de uma antiga não evoluida; dificuldade, também, de interpretação das "culturas" nos casos de serem observadas várias gerações; evolução *in*

vitro de uma geração do plasmódio; ausência de reprodução sexuada nas culturas; fagocitose dos parasitos *in vitro*; casos isolados de culturas de várias gerações; verificação da maior facilidade de cultura do *P. falciparum* do que do *P. malariae* e do *P. vivax*; escassas referências das dificuldades e dos insucessos obtidos.

Os mesmos autores, com os resultados medíocres, como assim denominam, tentaram "culturas" de *Plasmodium vivax* inoculado em cinco paralíticos gerais. Concluem, principalmente: pela incerteza do aumento do número de parasitos; verificação segura da invasão de novas hematias *in vitro* partindo de uma nova geração e conservação dos parasitos sem nenhuma transformação.

Na ausência de multiplicação certa, não consideram como culturas verdadeiras os parasitos encontrados, traduzindo o fato simples conservação "fugaz para ter uma aplicação prática qualquer".

Exame das preparações

Exame sem coloração: Os jovens esquizontes em exame sem coloração mostram o aspecto irregular característico, medindo 2 a 3 microns, móveis, sem pigmentos; o grânulo de cromatina é bem visível devido à sua grande refringência. O vacuolo é constante. Nos esquizontes mais velhos, com mais de 24 horas na hematia, a conformação irregular, amebóide, é ocasionada pela mobilidade com múltiplas emissões de pseudópodos. O pigmento é visível sob a forma de bastonetes, móveis, muito refringentes, mais ou menos agrupados na parte espêssa do protoplasma.

Exame após coloração: Os esquizontes jovens, fixados e corados, apresentam-se com contornos irregulares e nítidos. O protoplasma, corado em azul, quando usamos o Giemsa, mostra-se homogêneo, disposto em forma de anel. A cromatina apresenta-se ora única, ora bipartida, sempre bem corada. Os aneis encon-

tram-se em número variável de doente a doente; em algumas lâminas e em determinadas fases evolutivas mostram-se particularmente abundantes. Vimos raras hematias com dois esquizontes. O vacuolo é quasi sempre presente. Os esquizontes com mais de 24 horas apresentam o protoplasma volumoso, muito irregular, às vezes segmentado. Esta irregularidade deve-se à grande mobilidade dos parasitos que é fixado em pleno movimento. A cromatina do núcleo, segmentada, ou filamentosa, encontra-se disseminada pelo protoplasma. Os grânulos de pigmento negro são constantes. Encontramos em algumas lâminas belas formas em divisão — rosáceas — com a cromatina repartida e outras já com os merozoitos formados. Essas rosáceas com 10 a 12 microns de diâmetro, bem coradas, pouco numerosas, mostram o pigmento reunido e regeitado como "reliquat". Vimos rosáceas com 14 e 15 merozoitos. Constatamos em quasi todos os sangues examinados a coexistência de duas gerações do parasito. Ao lado de esquizontes adultos, muito irregulares, de dimensões quasi igual a de uma hematia, encontramos formas jovens, em anel medindo 1/4 ou 1/3 do eritrocito normal. Deve-se salientar em outras lâminas a presença de parasitos em todas as fases de seu desenvolvimento esquizogônico. Êste fato já foi assinalado por diversos autores e explica a irregularidade dos acessos febris na malarioterapia. O plasmódico usado na Europa, desde 1919, apresenta a mesma irregularidade. Notaram ainda que logo nas primeiras passagens mecânicas êste fato já se observa. Não encontramos formas sexuadas nos diversos exames que fizemos. Êste fato provém do pequeno espaço de tempo decorrido entre o primeiro acesso e o início da interrupção da malária. Segundo Brovetta a formação de gametos inicia-se decorridos 8 a 12 dias da primeira manifestação febril. Em muitos doentes em tratamento no H. S. P. êste tempo é ultrapassado mas não encontramos gametocitos. Na malária trans-

mitida pelo mosquito, como no processo inglês, a formação de gametos é muito mais rápida; já nos primeiros dias são encontrados no sangue circulante. A questão da raça do hematozoário é também importante; a raça B de Viena é mais rica em gametos que a raça A.

As hematias parasitadas pelo hematozoário sofrem devido a ação do mesmo, profundas alterações terminando pela destruição. A hipertrofia característica produzida pelo *Plasmodium vivax* é pouco acentuada nas formas jovens; grande e constante nas outras formas. O descoramento das hematias parasitadas é acentuado quando os parasitos estão bem desenvolvidos. A fórmula hemática não sofre grandes alterações devido o tempo relativamente curto do tratamento e a benignidade do *Plasmodium vivax*. As granulações chamadas de Schüffner são encontradas raramente. Pequenas, numerosas, coradas, em vermelho, são características do *Plasmodium vivax*. O número de hematias parasitadas varia de indivíduo a indivíduo. Para alguns o máximo observado é de 10.000 parasitos por milímetro cúbico de sangue; para outros o número de glóbulos parasitados, no máximo da infecção, estaria na proporção de 1 por 200 eritrocitos indenes.

A fórmula leucocitária segundo V. Schilling e seus colaboradores sofre variações muito importantes durante o acesso febril. Três fases são notadas por êles:

1.ª fase: vai do início até o acme do acesso febril;

2.ª fase: começa no declínio indo até o fim do acesso;

3.ª fase: corresponde o intervalo dos acessos.

Na 1.ª fase da hiperleucocitose neutrófila e desvio do índice de Arneth para a esquerda. Grande atividade da medula óssea. A 2.ª fase é a monocitária; o sistema retículo-endotelial participa com hiperfunção. Na 3.ª fase nota-se grande aumento dos linfocitos e reaparecimento dos eosinófilos.

BIBLIOTECA DA FAC. DE MEDICINA

Abaixo reproduzimos o quadro da fórmula branca de M. R. feita, assim como as demais, por nimia gentileza do Prof. W. Castilho.

FÓRMULA LEUCOCITÁRIA DE M. R.

		Dia 11	Dia 11	Dia 12	Dia 12	Dia 13
		12 horas	24 horas	2 horas	4 horas	6 horas
Basófilos		0,5 %	0	0	0	0
Eosinófilos		0,5 %	1 %	0	0	0
Neutrófilos	Mielocitos	0	1 %	1,5 %	0	0,5 %
	F. Jovens	2,5 %	2,5 %	2 %	0	1 %
	F. Bastonetes	7 %	5,5 %	5 %	1	8,5 %
	F. Segmentadas	7,5 %	2,5 %	5,5 %	2 %	52 %
Linfocitos		68,5 %	78,5 %	58 %	75 %	23 %
Monocitos		11,5 %	5 %	26 %	19 %	8 %
Células de Türck		1 %	2,5 %	0	0	4,5 %
Células de Rieder		0	0	0	1 %	2 %
Plasmocitos		1 %	1,5 %	2 %	1 %	0

Nos quatro primeiros hemogramas, dos dias 11 e 12, chama logo a atenção o número elevado de linfocitos. A ausência de eosinófilos afasta da 3.ª fase de Schil-

ling. Há também, no 3.° hemograma uma notável elevação dos monocitos. No 5.° hemograma, dia 13, às 6 horas notamos o número já elevado de segmentados. Verifica-se ainda a presença de mielocitos, formas jovens, células de Türck e Rieder. O rítmo pendular de V. Schilling está apenas esboçado na linfocitose e na reação do S. R. E. caracterizado pela mononucleose.. Julgamos que devido a presença de 2 gerações do parasita no sangue, apesar do tipo febril ser da terçã, prejudicou a manifestação do rítmo pendular de Schilling.

Medula óssea:

Os medulogramas foram negativos; um por ter sido feito num caso nitidamente refratário à malária e outro recentemente inoculado. Os autores notaram na medula macrófagos carregados de pigmentos, hematozoário e pigmento ocre.

Punção do baço. Nos doentes malarisados com fins terapêuticos a esplenamegalia é pouco acentuada; devido a isto e outras dificuldades que não pudemos vencer, a punção deixou de ser praticada. *A punção hepática* também não foi feita por motivos de fôrça maior.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA PORTO ALEGRE

Capítulo VIII

EVOLUÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS DA MALÁRIA EXPERIMENTAL

As primeiras manifestações da malária experimental, às vezes aparecem no próprio dia da inoculação com uma leve alteração térmica, "febre de injeção", devido as proteinas injetadas.

Esta febre tem uma particularidade interessante assinalada pelos autores: a temperatura se eleva paralelamente à do doador, na mesma hora, porém, menos intensa.

Decorrido o período de incubação o impaludismo se instala. As primeiras manifestações térmicas são irregulares e pouco elevadas. E' a chamada febre de invasão ou de Korteweg. As pesquisas de hematozoário efetuadas nêsse período inicial revelam raramente a presença do mesmo.

No quadro térmico de M. R. (Fig. 6) observa-se nitidamente a febre de invasão nos dias 1 e 2 de Junho. Em 36 horas houve 2 ascensões térmicas a 38°,2 e 38°,8 com um espaço apirético. Outras vezes esta febre toma o aspecto contínuo como na observação de E. D. (Fig. 10). Durante 4 dias manteve-se acima de 38° sem ir além de 39°.

Decorrido o período de Korteweg, os acessos típicos sobrevêm com a sintomatologia clássica do impaludismo. O calefrio em alguns doentes apresenta-se particularmente intenso.

Via de regra os acessos febris sobrevêm diariamente, assumindo o aspecto da terçã dupla constatado pela presença de duas gerações do *Plasmodium vivax* no sangue periférico. Quando a febre toma este aspecto nota-se que o 1.°, o 3.° o 5.° acessos mostram a temperatura mais elevada que o 2.°, 4.°, 6.°, etc. (Fig. 10). Êste fato é devido a coexistência de duas gerações do hematozoário sendo uma, a mais numerosa, responsável pelos acessos maiores e a outra menos abundante, em fase evolutiva mais jovem, causadora dos acessos menores. Outras vezes os acessos no início são típicos da terçã, mais tarde, a geração menos numerosa do hematozoário, que sempre existe, manifesta-se por acessos intercalados aos primeiros. Mesmo quando aparentemente há uma só geração de parasitos, como na observação de M. R. (Fig. 10), pois o aspecto do quadro térmico é típico da terçã o exame do sangue periférico revela duas gerações do hematozoário sendo uma muito mais numerosa que outra. Esta geração menos numerosa, vai, pouco a pouco, aumentando até que mais tarde provoca elevações térmicas alternadas com a outra geração.

Outros doentes como O. G. B. com quadro térmico atípico (Fig. 8) evolução grave da malária, os parasitos encontrados numa só lâmina apresentavam todas as fases evolutivas do ciclo esquizogônico. (Fig. 7).

Os casos graves como o de O. G. B. são raros; a mortalidade alta dos primeiros anos da paludoterapia está afastada observando bem as contraindicações.

Quando a temperatura eleva-se acima de 40° usa-se o gêlo sôbre o precórdio e cabeça ou pequenas doses de quinino.

A questão do número de acessos úteis é segundo W. von Jauregg de 8.

A dosagem pelo número de horas de pirexia acima de 38° não é usada nem aconselhada por êle.

Quando houver acentuada diminuição da resistência orgânica do paciente deve-se proceder a malarioterapia em dois tempos. Após 4 a 5 acessos interrom-

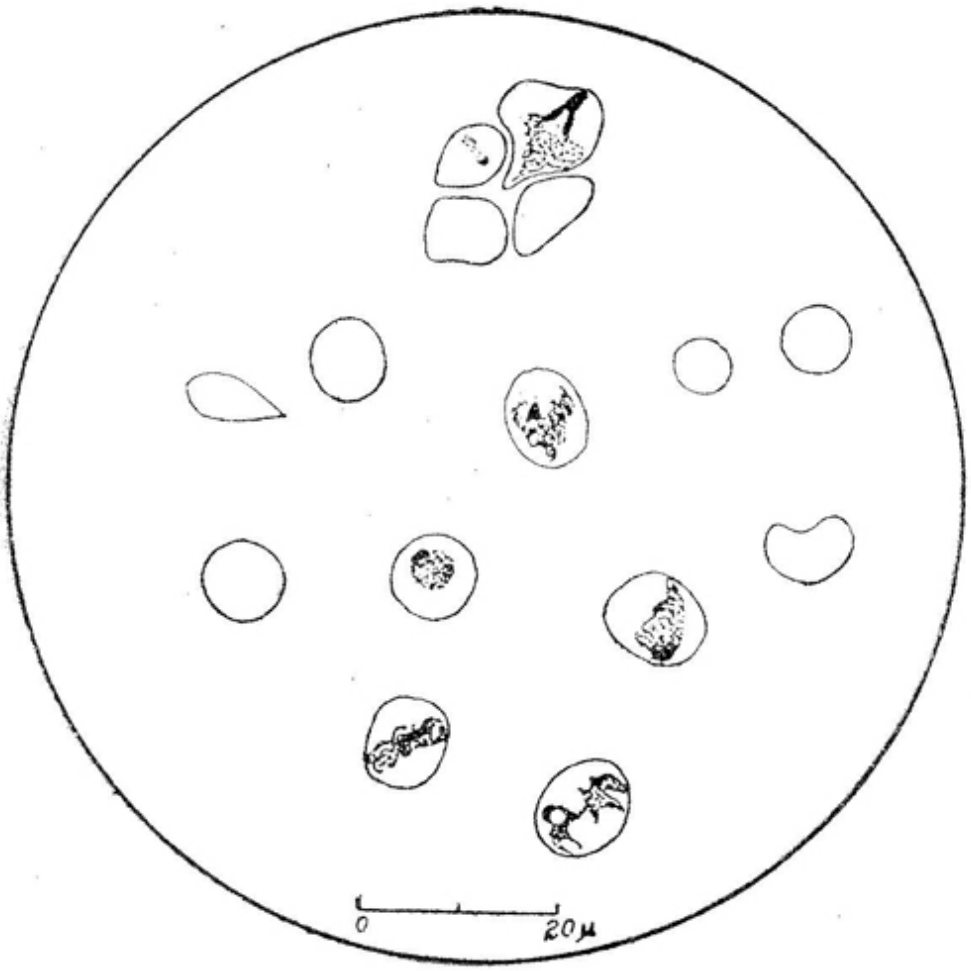

Fig. 1 — Doente M. R. em tratamento no H. S. P. Sangue retirado em 11/6/40 às 12 horas. Encontrava-se apirético. Esquizontes bem desenvolvidos. Hematias parasitadas irregularmente hipertrofiadas. Uma hematia parasitada com os diâmetros normais. Anisocitose e pecilocitose.

pe-se a malária e decorridos 2 meses, mais ou menos, reinocula-se e depois de 4 a 6 acessos novamente é jugulada. No intervalo entre as duas curas faz-se tratamento específico.

Deve-se, durante a paludoterapia, velar cuidadosamente os orgãos essenciais à vida do paciente. O fígado, o baço, o coração e os rins são vigiados. O coração, principalmente, merecerá todo o cuidado devido ao grande esfôrço dispendido.

A jugulação da malária é feita com sulfato de quinino ou preparados a base do mesmo.

Via de regra após as primeiras dóses de quinino ainda persistem leves oscilações térmicas. O plasmódio empregado na Europa é muito mais sensível à quinina que o usado aqui. Lá, com 0,20 de quinina, os acessos são interrompidos. Aqui é necessário empregar 1 gr. ou mais por dia. A atebrina e a plasmoquina são usados excepcionalmente.

Contraindicações da malarioterapia

Os primeiros tempos da malarioterapia foram férteis em acidentes mortais porque as contraindicações não estavam bem determinadas.

Nos estados avançados de P. G. com lesões no coração, aorta, com "deficit" cardíaco, há formal contraindicação. A tuberculose, o alcoolismo crônico, afecções cirróticas do fígado contraindicam a paludoterapia.

Os resultados da Paludoterapia

Pacheco e Silva diz que as remissões parciais e totais somam 50 % dos casos tratados.

Nos Hospitais não chegam a êste número porque os doentes quando são internados já se acham em estado tal que as remissões completas não são possíveis sinão em porcentagem muito baixa.

W. Pires estima que as remissões possam atingir até 80 % dos casos tratados quando feita em tempo oportuno. Os trabalhos de Telémaco Pires e Décio de Souza dão como média de remissões completas 50 % e parciais 20 %.

Abaixo vão estudadas, sob o ponto de vista parasitológico, uma série de observações feitas em doentes do H. S. P. Em algumas acrescentamos o exame psiquiátrico do doente observado com exames subsidiários de Laboratório.

Detivemô-nos, particularmente, sôbre o estudo das variações térmicas ocasionadas pelo *Plasmodium vivax*.

OBSERVAÇÃO N.° 1

M. R., 40 anos, branco, casado, operário, dêste Estado.

Diagnóstico: Paralisia geral.

Exames de laboratório:

Líquido cefalo-raqueano: Albuminas: 0,70 por litro.

Ravaut: positiva + + +
Nonne-Appelt: positiva + + +
Pandy: positiva + + +
Weichbrodt: positiva + + +
Takara e Ara: positiva + + +
Benjoim coloidal 2222222220000000
Wassermann: positiva + + +
Elementos figurados (Nageotte): 54,8 por mmc.

Sangue: Wassermann: positiva + + +

Impaludado com 3 cc. de sangue retirado do paciente n.° 9.001. Inoculado por via endovenosa em 28 de Maio de 1940.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

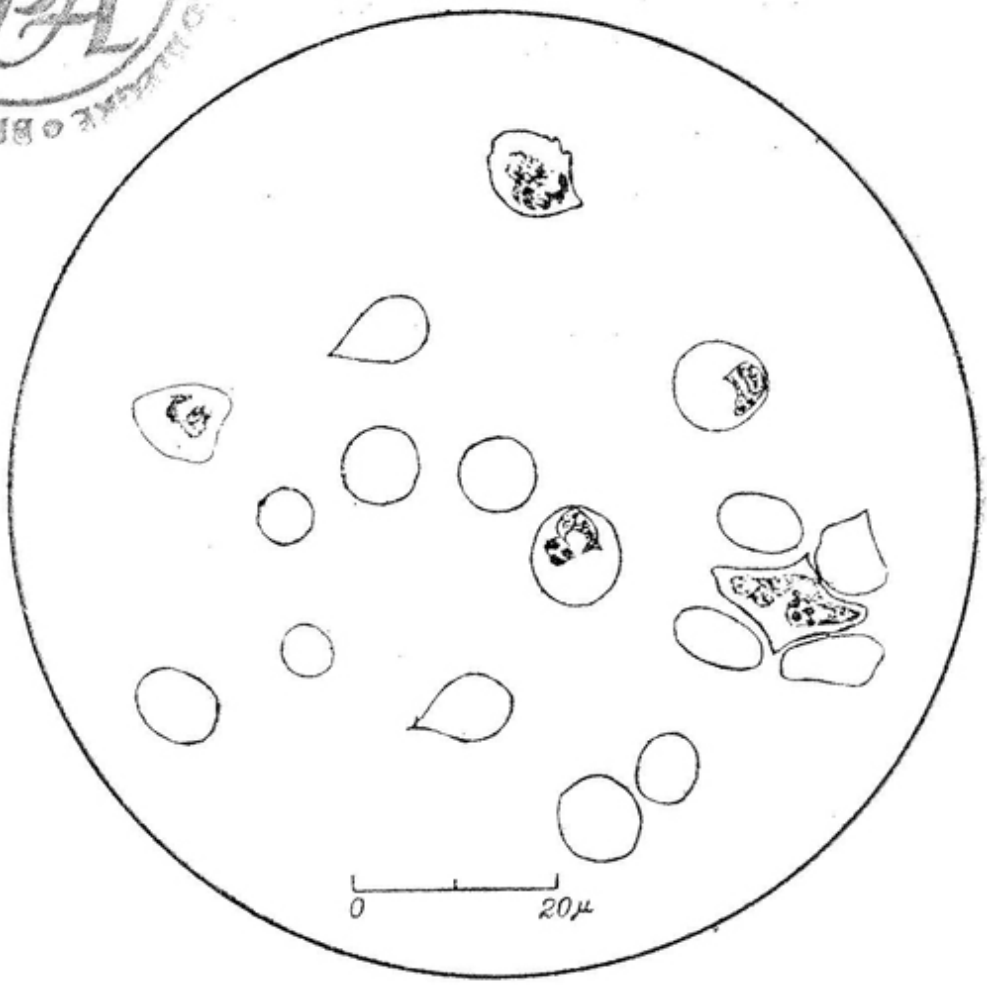

Fig. 2 — Doente M. R. em tratamento no H. S. P. Sangue retirado no dia 11/6/40, às 24 horas.

Duas gerações de parasitos. Esquizontes jovens e formas adultas. Hematias hipertrofiadas. Numerosos microcitos.

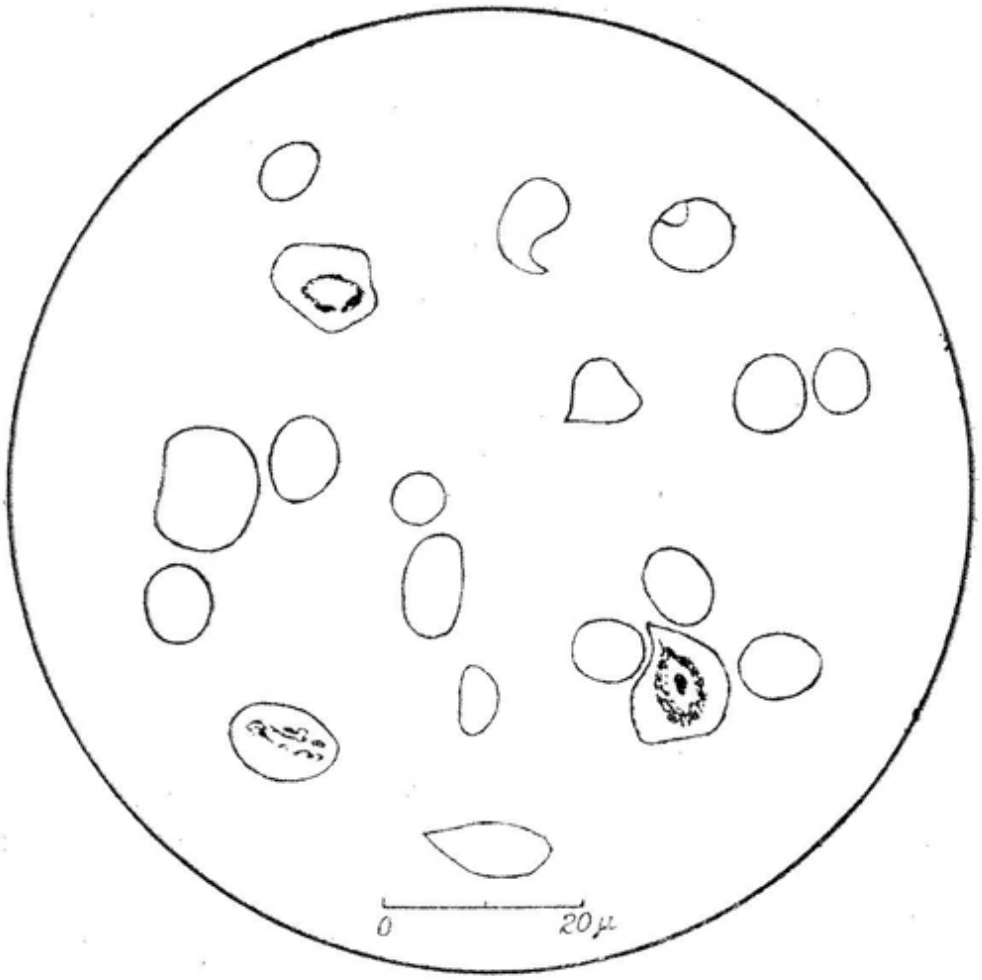

Fig. 3 — Doente M. R. em tratamento no H. S. P. Sangue retirado às 2 horas do dia 12/6/40.

Parasitos em duas fases da evolução. Anisocitose e pecilocitose.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Junho 1.º — Leve pirexia das 18 horas até o dia seguinte às 6 horas. Máximo 38°,2.

Dia 2 — Novo acesso das 17 horas até às 2 do dia seguinte.

" 3 — Das 2 às 6 horas queda de temperatura a 35°,5. Medicação: cardiazol, cordiamed e sôro de Heckel.

" 4 — Pirexia das 13 às 17 horas com máximo de 39°,8.

" 5 — Apirexia.

" 6 — Grande acesso das 14 às 24 horas com máximo de 40°,6. Gelo.

" 7 — Apirexia.

" 8 — Pirexia das 8 às 19 horas com máximo de 40°,9. Medicação: gelo, ascorbotrat.

" 9 — Apirexia.

" 10 — Grande elevação da temperatura da 0 hora às 10 com máximo de 40°,5. Medicação: gelo, ascorbotrat, cardiazol e sôro de Henckel.

" 11 — Das 22 horas em diante a temperatura começou a elevar-se.

" 12 — A pirexia iniciada no dia anterior prolongou-se pela madrugada até às 5 horas. Temperatura máxima 40°,3 a 1 hora. Medicação: sôro de Heckel, gelo.

" 13 — Das 5 às 10 horas a temperatura manteve-se elevada com máximo de 39,6. Das 17 às 24 horas nova elevação da temperatura a 40°.

" 14 — Apirexia. Iniciou a interrupção da malária com quinino.

" 15 — Elevação da temperatura a 39°,9 da 0 às 6 horas (Vide Fig. 6).

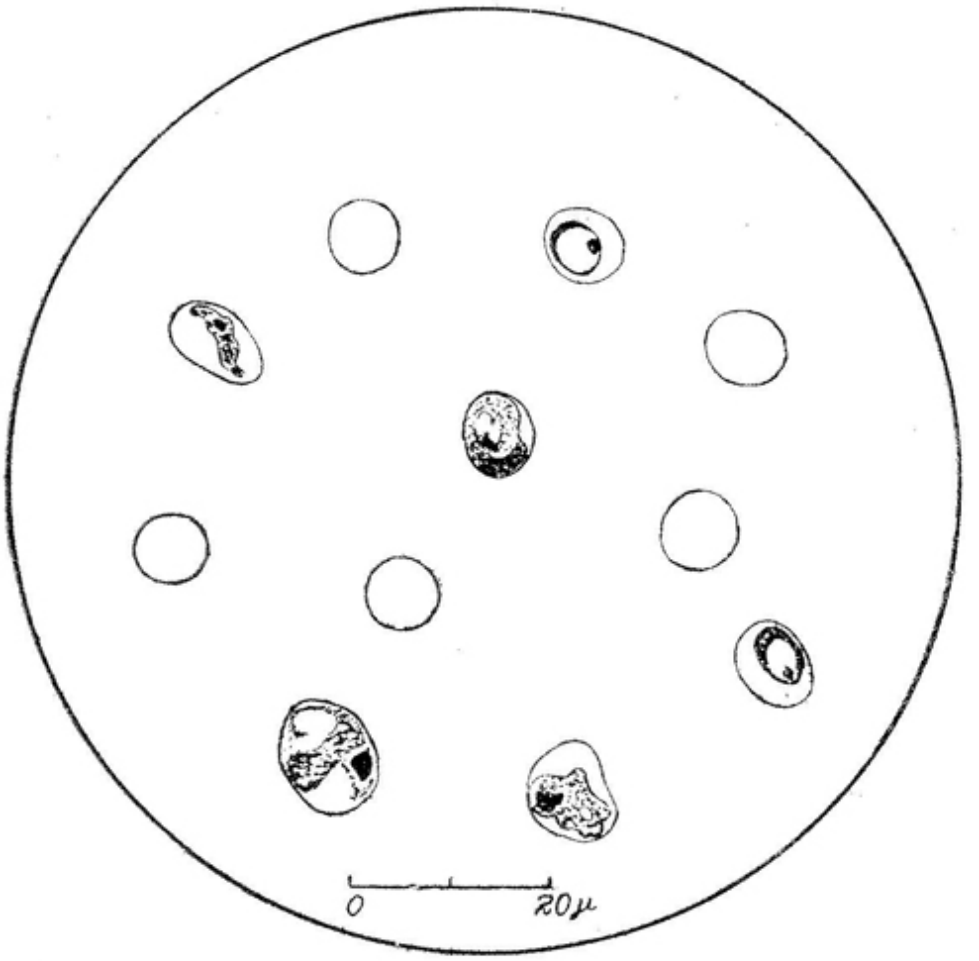

Fig. 4 — Doente M. R., em tratamento no H. S. P. Sangue retirado no dia 12/6/40 às 4 horas.

Esquizontes adultos ao lado de formas em anel. Hematia parasitada sem hipertrofia. Eritrocitos sem granulações.

Exame hematológico de M. R.

Fórmula leucocitária	Dia 11 12 horas	Dia 11 24 horas	Dia 12 2 horas	Dia 12 4 horas	Dia 13 6 horas
Basófilos	0,5 %	0	0	0	0
Eosinófilos	0,5 %	1 %	0	0	0
Neutrófilos — Mielocitos	0	1 %	1,5 %	0	0,5 %
Neutrófilos — F. Jovens	2,5 %	2,5 %	2 %	0	1 %
Neutrófilos — F. Bastonetes	7 %	5,5 %	5 %	1	8,5 %
Neutrófilos — F. Segmentadas	7,5 %	2,5 %	5,5 %	2 %	52 %
Linfocitos	68,5 %	78,5 %	58 %	75 %	23 %
Monocitos	11,5 %	5 %	26 %	19 %	8 %
Células de Türck	1 %	2,5 %	0	0	4,5 %
Células de Rieder	0	0	0	1 %	2 %
Plasmocitos	1 %	1,5 %	2 %	1 %	0

Pesquisa do hematozoário:

Dia 11/6/40 — 12 horas — (Fig. 1). Esquizontes bem desenvolvidos. Algumas formas são mais jovens que outras. Hematias parasitadas hipertrofiadas; um glóbulo parasitado de diâmetro normal. Anisocitose e peci-

locitose. Ausência de granulações de Schüffner.

Dia 11/6/40 — 24 horas — (Fig. 2). Esquizontes de duas gerações; formas amebóides e irregulares. Hematias parasitadas hipertrofiadas, sem granulações.

Dia 12/6/40 — 2 horas — (Fig. 3). Numerosos esquizontes jovens e adultos. Hipertrofia das hematias parasitadas.

Dia 12/6/40 — 4 horas — (Fig. 4). Numerosos esquizontes adultos ao lado de formas em anel. Algumas hematias parasitadas sem a hipertrofia característica.

Dia 13/6/40 — 6 horas — (Fig. 5). Numerosos esquizontes jovens e adultos. Duas gerações de parasitos com predominância das formas jovens. Hematias sem granulações.

OBSERVAÇÃO N.° 2

J. B., com 50 anos de idade, casado, carpinteiro, natural deste Estado, Sto. Angelo. Baixou em 10 de Junho de 1940.

Observação psiquiátrica.

Intranquilo. Orientado na pessôa e no espaço e parcialmente no tempo. Conta sua história com prolixidade. Diz que de um mês para cá começou a sofrer de ataques e que há poucos dias foi encontrado nú na campanha por onde andava caminhando atôa. Espíritos maus o perseguiam. Pediu a Deus (chama Deus de "paizinho", em tom familiar) que o protegesse. Deus e Jesus mataram então, de uma só vez, dezesseis dêsses espíritos. Depois Deus — o paizinho — ensinou-lhe meios de ganhar dinheiro, a ponto de ficar dono do mundo. Êsses meios de enriquecer são absurdos, ilógicos. Durante a palestra chora, às vezes, mas logo se refaz. Apresenta um ferimento na face direita, extendendo-se até a órbita. As pálpebras dêsse lado es-