

Antonio Frederico Novaes de Magalhães

ANTONIO FREDERICO NOVAES DE MAGALHÃES

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA FISIOPATOLOGIA
DAS ALTERAÇÕES DIGESTIVAS DA POLINEUROPATIA
AMILOIDÓTICA FAMILIAL TIPO CORINO DE ANDRADE.

Tese apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Uni-
versidade Estadual de Campi-
nas para obtenção do grau de
Doutor em Ciências.

UNIVERSIDADE DE CAMPINAS

Biblioteca Central

CAMPINAS - SÃO PAULO - 1970

À memória de meu pai,

DR. CELSO WEY DE MAGALHÃES

À minha mãe.

À RITA,

constante e dedicada companheira

e às minhas filhas,

REBECA

SABRINA e

KARINA

AGRADECIMENTOS

Não tivéssemos recebido a colaboração amiga e desinteressada de quantos nos auxiliaram, jamais teríamos ultimado êste trabalho. Queremos, pois, consignar-lhes aqui nosso reconhecimento:

Ao Prof. Dr. SÍLVIO DOS SANTOS CARVALHAL, nosso orientador, com quem temos tido a ventura de conviver, dêle recebendo continuamente palavras de estímulo, sábia e fecunda orientação, apôio e auxílio inestimáveis.

Ao Prof. Dr. OSVALDO DE FREITAS JULIÃO, a quem devemos a inspiração do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. DAVID ROSEMBERG, pelas preciosas sugestões.

Ao Prof. Dr. JOSÉ LOPES DE FARIA, Prof. Dr. FRANCISCO GOMES DE ALCÂNTARA, Dr. NELSON MODESTO, Dr. JOSÉ FRANCISCO MONTEIRO SALLES e Dr. JOÃO PLUTARCO RODRIGUES LIMA, pela ajuda na interpretação dos achados anátomo-patológicos.

Ao Prof. Dr. WALTER AUGUST HADLER, pela acolhida que nos dispensou, permitindo-nos facilidades de acesso ao serviço.

Ao Dr. OSMAR JOSÉ BENEDICTO HADLER DE LUCICA, pela orientação na parte histoquímica, na análise estatística dos resultados e pelo contínuo incentivo em tôdas as fases do trabalho.

Ao Dr. ISNARD DOS REIS FILHO, pelas facilidades proporcionadas à execução das provas de laboratório.

Ao Prof. Dr. PAULO MANGABEIRA ALBERNAZ, pelas valiosas sugestões na correção do texto original.

Ao Sr. PEDRO GIMENEZ e às Srtas. CIBELI DOMINGUES, MARIA INÊS CARVALHAL, CARMEN LÚCIA CONFORTI, VILMA PROIDE, ALAÍDE PEDRO e às Sras. ZILDA ALBIÉRI e LUÍZA DE ARAÚJO FARAH, pela dedicação e ajuda.

Finalmente, os meus sinceros agradecimentos a quantos de um modo ou de outro, conosco colaboraram.

SUMÁRIO

	pág.
1 - INTRODUÇÃO	1
2 - LITERATURA	4
2.1. DEFINIÇÃO, QUADRO CLÍNICO, EXAMES LABO RATORIAIS E DIAGNÓSTICO DA POLINEURO- PATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAL TIPO <u>CORI</u> NO DE ANDRADE (P.A.F.).	
2.2. ALTERAÇÕES DIGESTIVAS DA P.A.F.	9
2.3. HISTOPATOLOGIA DA P.A.F.	12
2.4. HISTOQUÍMICA DA SUBSTÂNCIA AMILÓIDE..	14
2.5. FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES DIGESTI VAS DA P.A.F.	17
3 - MATERIAL E MÉTODO.....	19
4 - RESULTADOS.....	34
5 - DISCUSSÃO.....	70
6 - CONCLUSÕES	90
7 - OBSERVAÇÕES CLÍNICAS.....	92
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	138

1 - INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma afecção de causa desconhecida, caracterizada pelo acúmulo de uma substância protéica, amorfa, em vários órgãos e tecidos do corpo. É denominada primária quando surge sem causa predisponente evidenciável e secundária, quando associada com outras moléstias.

Uma grande variedade de moléstias pode estar associada com a amiloidose: doenças infecciosas crônicas (tuberculose, lepra, sífilis, osteomielites, bronquiectasias); doenças provavelmente infecciosas (Síndrome de Reiter, doença de Wipple); doenças inflamatórias crônicas (artrite reumatóide e outras doenças difusas do tecido conectivo, doença de Crohn, colite ulcerativa); neoplasias (doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, carcinoma de células renais, carcinoma medular da tiróide, etc.) e doenças metabólicas (Diabetes Mellitus).

Nos últimos anos foi descrita uma série de amiloidoses heredo-familiares, entre as quais avulta, pela frequência de casos descritos, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo português (P.A.F.), descrita por CORINO DE ANDRADE em 1951. Esta moléstia, caracterizada clinicamente por um quadro de polineuropatia periférica, impotência sexual e distúrbios digestivos, tem sido estudada principalmente por neurologistas, destacando-se os trabalhos de CORINO DE ANDRADE, em Portugal e de FREITAS JULIÃO, no Brasil.

As alterações digestivas, que são intensas e muitas vêzes constituem os sintomas iniciais da moléstia foram especificamente estudadas apenas por médicos portugueses: ROSÁRIO, ANTUNES, BARROS, PINTO E BAPTISTA (1963) e GOUVEIA MONTEIRO (1968 e 1969). O número de casos estudados na literatura, com provas de absorção intestinal, é pequeno, não permitindo conclusões definitivas a respeito da frequência e importância da esteatorréia nesta moléstia.

O objetivo do presente trabalho é estudar e divulgar esta síndrome digestiva pouco conhecida. Com a utilização de testes de função intestinal, biópsias gástrica e jejunal, estudo radiológico, electromanometria do esôfago associada à prova da metacolina, provas terapêuticas e estudo histopatológico, pretendemos trazer alguma contribuição para o esclarecimento da fisiopatologia das alterações digestivas que ocorrem na P.A.F.. Os pesquisadores que estudaram esta moléstia não analisaram a intensidade do comprometimento do plexo nervoso intrínseco do tubo digestivo, dado que se reputa de fundamental importância para a interpretação de alterações da motricidade. Diante de omissão, resolvemos realizar o estudo quantitativo e qualitativo dos neurônios do sistema nervoso intrínseco do esôfago em 3 de nossos pacientes que faleceram, a fim de serem observadas eventuais alterações destes plexos.

Aproveitando o copioso material de biópsias que colhemos e os casos de necrópsia, realizamos também cuidadoso estudo histoquímico no sentido de procurar estabelecer a natureza da substância amilóide na P.A.F..

Na elaboração deste trabalho somente mencionamos as publicações concernentes ao tema específico da P.A.F.. Descrevemos os métodos aos quais submetemos o material para estudo. Os resultados a que chegamos são apresentados e confrontados com os citados na literatura, no capítulo de discussão.

Algumas conclusões pertinentes são citadas. Ao final, são descritas as observações clínicas que constituem nossa casuística e, por último, são mencionados os trabalhos citados no texto.

2 - LITERATURA

2-1 - DEFINIÇÃO, QUADRO CLÍNICO, EXAMES LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO DA P.A.F.

A primeira descrição da P.A.F. como entidade clínica independente, foi feita por CORINO DE ANDRADE em 1951, em pacientes que observou no Hospital Santo Antonio (Pôrto), provenientes, em sua maioria, da Póvoa do Varzin e seus arredores. No ano seguinte, êste neurologista português (ANDRADE, 1952) definiu os aspectos clínicos e patológicos da moléstia, assinalando seu caráter familiar em 61 de 74 casos por êle estudados.

A P.A.F., denominação proposta pelo neurologista brasileiro RODRIGUES DE MELLO (1959) e adotada pelos portugueses (CANIJO e PINHO y COSTA, 1968; MONTEIRO, 1969) é também chamada Para-amiloidose tipo Português (HORTA e TRINCÃO, 1963; ROSÁRIO, ANTUNES, BARROS, PINTO e BAPTISTA, 1963) ou Amiloidose Familiar Primária com polineuropatia, tipo Português (Cohen, 1967).

Em nosso meio tem sido exaustivamente estudada por FREITAS JULIÃO, que já conta 25 pacientes em sua casuística. Êste neurologista também foi o primeiro a descrever a moléstia no Brasil (JULIÃO E MIGNONE, 1955), com a publicação de 3 casos de P.A.F.. Dois dêles, com estudo histopatológico, já haviam sido descritos antes (JULIÃO e COUCEIRO, 1940), sem que pudesse ser estabelecido o diagnóstico de amiloidose por falta de identificação

da substância amilóide com colorações específicas. O terceiro caso consistiu em um paciente cujo diagnóstico foi realizado ainda em vida, por meio de biópsias de nervo cutâneo e de testículo.

Destacam-se, também, na literatura nacional, os trabalhos de MELLO (1959) e de MAC CLURE, RAICK, LEMOS e FERREIRA (1960).

MELLO estudou 2 casos desta moléstia e descreveu, pela primeira vez, as alterações electromiográficas da P.A.F., as quais classificou como de tipo miopático. Assinalou, ainda, alterações no electroencefalograma e na electroforese das proteínas do sôro. MAC CLURE e colaboradores tiveram oportunidade de realizar estudo necropsópico e algumas reações histoquímicas no material obtido da necropsopia de um dos casos de P.A.F., descritos por MELLO.

Realizando intensa pesquisa da moléstia na zona norte de Portugal, a equipe chefiada por CORINO DE ANDRADE (citado por CANIJO e PINHO Y COSTA, 1968) registrou 732 casos pertencentes a 165 famílias e mais 24 casos isolados. Com base neste grande número de casos, o grupo de CORINO DE ANDRADE definiu a P.A.F. como moléstia hereditária, autossômica e dominante, de início insidioso entre os 20 e 30 anos de idade e de curso progressivo até a morte, que sobrevém entre os 7 e 12 anos de evolução, por caquexia, infecções intercorrentes ou colapso cardiovascular. Caracteriza-se clinicamente por uma síndrome

sensitivo-motora, que se inicia e predomina nas extremidades, distúrbios esfinctéricos, perturbações tróficas e impotência sexual precoce. Ao lado destas manifestações, surgem os transtornos gastro-intestinais, que são constantes e podem aparecer como sintomas iniciais. São frequentes as alterações cardiovasculares, caracterizadas por defeitos da condução e praticamente inexistência de insuficiência cardíaca congestiva (ANDRADE E MOREIRA, 1960; TRANCHESI, JULIÃO, EBAID, PILEGGI, SILVA, BERDUG & LARIVA, 1965). Os pacientes evoluem com emagrecimento e piora progressiva do estado geral.

O quadro clínico, na fase florida da moléstia, é bastante característico, predominando os sintomas neurológicos e gastro-intestinais.

Sintomas neurológicos - começam, em geral, com alterações de tipo parestético: sensação de formigamento, de ferroadas, de queimação ou de frio, de adormecimento e dores às vezes intensas. As parestesias podem aparecer isoladamente ou acompanhadas de alterações objetivas. As perturbações objetivas são características da moléstia: hipocrestesia térmica e dolorosa, iniciando-se geralmente nos dedos dos pés, que progressivamente avança para os demais segmentos dos membros inferiores, bem como para os membros superiores e para o tronco.

A sensibilidade táctil é afetada, em geral, em fases mais avançadas da evolução, assim também como a

sensibilidade profunda. Existem alterações da sudorese nas zonas de perturbações sensitivas.

Os primeiros sintomas motores são: paresia discreta dos extensores dos dedos dos pés e diminuição ou abolição dos reflexos aquíleos. Logo no início, o doente não pode manter-se de pé, nem andar nas pontas dos pés ou sobre os calcanhares. Os reflexos musculares profundos podem conservar-se no princípio e, em certos casos, são vivos. A abolição dos aquíleos é constante e precoce. Os reflexos que subsistem são geralmente assimétricos e variáveis. A atrofia muscular é muito variável em intensidade, ocorrendo desde alterações discretas até graves amiotrofias. A atrofia da pele e dos pêlos é praticamente constante nas extremidades. As ulcerações da pele são parecidas com as das outras neuropatias, com predomínio do mal perfurante plantar. Podem ocorrer mutilações.

A impotência sexual é constante no período de plena evolução da moléstia, mas pode ser a queixa inicial. Na fase final surgem distúrbios esfinctéricos (incontinência urinária e fecal).

A sintomatologia digestiva inicial, isoladamente, não tem nada de característica, compreendendo distúrbios dispépticos e alterações do hábito intestinal. No início há, geralmente, constipação intestinal, que pode ser muito intensa, chegando às vezes, a ficar até 10 a 15 dias sem evacuar. Na fase de constipação, o doente se queixa de estufamento epigástrico, mau hálito e digestão

difícil. Eructações intensas, roncos e borborigmos abdominais precedem a segunda fase do ciclo inicial dos distúrbios gastro-intestinais, caracterizada por uma diarreia explosiva, aquosa, que dura em média 1 a 3 dias. Náuseas e vômitos são observados em alguns casos. Com o progredir da moléstia, as crises de diarreia vão se tornando mais duradouras e intensas. Nesta fase, o paciente sente-se enfraquecido, às vezes com dores abdominais e eventualmente com tenesmo anal. A diarreia muitas vezes é pós-prandial, matutina ou noturna. Nas fases de piora das crises diarreicas o número de evacuações é muito grande, de até 20 ou mais ao dia. Podem ocorrer períodos de enterorragia devidos a hemorróidas e edema de mucosa retal. Na fase final da moléstia, a diarreia torna-se persistente e muito grave, associada a incontinência fecal, levando o paciente a estado de caquexia (ROSÁRIO, ANTUNES, BARROS, PINTO e BAPTISTA, 1963; CANIJO e PINHO y COSTA, 1968; MONTEIRO, 1968 e 1969).

O exame físico do abdome é pobre em dados para o diagnóstico. Distensão abdominal, discreto dolorimento difuso e borborigmos são os sinais mais frequentes. O toque retal sempre mostra certo grau de diminuição do tônus do esfíncter anal, que não raramente está completamente relaxado (MONTEIRO, 1968).

Os exames laboratoriais de rotina mostram apenas discretas alterações. O hemograma pode ser normal, mas a maioria dos pacientes apresenta discreta anemia e, às vezes, leucopenia (MONTEIRO, 1968 e 1969). As taxas de

proteínas, uréia, cálcio, sódio, potássio e cloro no plasma são quase sempre normais (ANTUNES, ROSÁRIO, BARROS, SILVA e COELHO, 1963; MONTEIRO, 1968 e 1969). ANDRADE e PINHO y COSTA (1965), em um estudo realizado em 39 pacientes, encontraram alterações na dosagem das proteínas plasmáticas, caracterizadas por diminuição da albumina e aumento das alfa e gama globulinas, sobretudo desta última. Estes resultados confirmam os obtidos por MELLO (1959), TRINCÃO (1962) e JULIÃO (1963).

As provas de função hepática não mostraram alterações significantes (ROSÁRIO e colaboradores, 1963; MONTEIRO, 1968 e 1969).

A prova de vermelho Congo é habitualmente negativa (JULIÃO, 1963) e não tem valor diagnóstico (MONTEIRO, 1969), embora ANDRADE (1952) tenha encontrado a prova positiva em um de seus casos.

O diagnóstico de certeza é feito pelo encontro de substância amilóide em material de biópsia. Tem sido utilizada de preferência a biópsia de nervo periférico. Outros locais também revelam alta positividade de amiloidose na biópsia: biópsia gástrica, jejunal e retal (MONTEIRO, 1963, 1968 e 1969)., biópsia cutânea (MONTEIRO, 1969) e gingival (JULIÃO, 1970).

2-2 - ALTERAÇÕES DIGESTIVAS DA P.A.F.

A sintomatologia digestiva e o exame físico do abdome já foram descritos no item anterior.

O exame da secreção gástrica tem revelado hipocloridria na maioria dos pacientes: ROSÁRIO, ANTUNES, BAR

ROS, LINTO e BATTISTA (1963) encontraram acloridria pela prova de cafeína de Kalk em dois casos, hipo-acidéz em seis casos e secreção normal em apenas 1 caso. JULIÃO (1963) descreveu hipo ou acloridria pela prova de Katsch - Kalk em alguns de seus casos. MONTEIRO (1969) estudou 35 casos de P.A.F. e encontrou secreção gástrica normal em 18,2% , hipercloridria em 22,7%, hipocloridria em 45,5% e acliori dria em 13,6% dos pacientes estudados. Não encontrou, entretanto,, nenhum caso de acloridria após o teste de Kay (estímulo máximo com histamina). A dosagem de uropepsinogênio foi normal em 38% e revelou valores baixos em 62% dos casos de MONTEIRO (1969).

A biópsia gástrica realizada em 11 casos de MONTEIRO (1969), mostrou sempre mucosa normal, exceto a presença de depósitos da substância amilóide nos vasos e , eventualmente, na muscularis mucosae.

A curva glicêmica clássica, por via oral, foi realizada em 8 casos de ROSÁRIO e colaboradores (1963). Estes autores concluíram que havia má absorção de glicose na maioria de seus pacientes. MONTEIRO (1968) também encontrou geralmente uma curva plana no teste de tolerância à glicose por via oral.

A prova da D.Xilose, realizada em 10 casos de ROSÁRIO e colaboradores (1963) revelou alterações intensas (excreção urinária da Xilose muito baixa) em 3 pacientes e moderadas em 6, sendo a prova normal em apenas 1 caso . MONTEIRO (1969) encontrou má absorção da D. Xilose em

37,5% de seus pacientes.

O exame microscópico das fezes não tem revelado alterações importantes no grau da digestão (ROSÁRIO e colaboradores, 1963). Estes autores estudaram a absorção de gordura com a prova da trioleína marcada com iôdo I^{131} , em 7 casos, tendo demonstrado excreção fecal alta da gordura marcada em 3 casos.

MONTEIRO (1969) encontrou má absorção de trioleí na $-I^{131}$ em 43,5% e de ácido oleico- I^{131} em 26,3% de seus pacientes. Realizou dosagem química de gordura fecal pelo método de Van de Kamer em 8 casos, tendo encontrado esteatorrêia em apenas 1 paciente.

A biópsia jejunal realizada em 11 casos de MONTEIRO (1968) mostrou quadro histológico essencialmente normal, exceto pelos depósitos de substância amilóide encontrados na muscularis mucosae e nos vasos da sub-mucosa. Não foi possível estabelecer qualquer correlação entre a quantidade da substância amilóide depositada e a gravidade da alteração digestiva.

A prova da secretina não revelou alteração significativa e, o exame histopatológico do pâncreas mostrou apenas depósitos de substância amilóide nos vasos, mas estrutura parenquimatosa normal (MONTEIRO, 1969).

O estudo radiológico do tubo digestivo não tem revelado alterações orgânicas.

ROSÁRIO e colaboradores (1963) realizaram exames radiográficos em 15 pacientes, tendo encontrado alterações do tipo funcional, especialmente no intestino delgado, ca

racterizadas por: 1) alterações distônicas: hipotonia (alças dilatadas e muitas vezes com níveis líquidos) ou hipertonia, ou mesmo as duas associadas; 2) alterações do peristaltismo e da velocidade do trânsito intestinal. A associação da distonia com as perturbações do peristaltismo, provocavam imagens de segmentação e floculação do contraste. Estas alterações intestinais eram frequentemente acompanhadas por atonia e lentidão no esvaziamento gástrico, dilatação do bulbo duodenal (em 4 casos) e mega-sigmóide do tipo funcional (em 2 casos).

MONTEIRO (1969) também encontrou alterações na motricidade gastro-intestinal ao exame radiológico, caracterizadas por: a) alterações no peristaltismo esofágico, presença de refluxo gastro-esofágico e, às vezes, esôfago dilatado; b) estômago dilatado, hipotônico, hipocinético, com estase de até 12 horas após a ingestão do contraste; c) intestino delgado com trânsito lento em 52% dos casos, especialmente na região do bulbo duodenal e duodeno; d) intestino grosso hipotônico e hipocinético, com dificuldade de retenção do enema baritado.

JULIÃO (1963) também já havia assinalado alterações radiográficas em seus pacientes, com hipotonia das alças intestinais e hipoperistaltismo.

2-3 - HISTOPATOLOGIA DA P.A.F.

O estudo histopatológico da P.A.F. mostra depósitos de substância amilóide nos nervos, acompanhados de intensos fenômenos de desmielinização e degeneração das

fibras nervosas. Observam-se também depósitos idênticos nos vasos de todos os calibres e no tecido conjuntivo dos diversos órgãos. Por ordem de frequência e intensidade, os órgãos mais afetados são: as meninges, os nervos raquídeos, o sistema neuro-vegetativo (gânglios e nervos), o rim, o tubo digestivo, o coração, os testículos e o ovário. O fígado não é afetado e o baço, só raramente (ANDRADE, 1968 - Citado por CANIJO e PINHO y COSTA, 1968).

No nervo, a substância amilóide deposita-se tanto no perinervo como no endonervo. No endonervo, HORTA (1955) descreveu blocos arredondados ou ovais de substância amilóide nas paredes dos vasos e de pericólio com as fibras nervosas, comprimindo-as e destruindo-as em fase ulterior. Os depósitos da substância no endonervo, segundo este patologista português, são característicos desta forma familiar de amiloidose, dando-lhe o sêlo histológico. As bainhas de mielina sofrem desintegração, porém não se encontram reações inflamatórias ou corpúsculos grânulo-gordurosos (HORTA, 1955), exceto nos nervos cranianos, nas raízes raquidianas e nos gânglios e nervos simpáticos, nos quais se observa proliferação das células de Schwann (HORTA e TRINCÃO, 1963).

Apesar do constante comprometimento renal nos casos de P.A.F., não foi descrito nenhum caso de síndrome nefrótica ou insuficiência renal grave (CANIJO e PINHO y COSTA, 1968).

O fígado, quer na biopsia (ROSÁRIO e colaboradores, 1963; MONTEIRO, 1969), ou na necrópsia (ANDRADE, 1952; HORTA, 1955), mostra sempre estrutura normal, apenas com presença de pequenos depósitos de substância amilóide nas arteríolas.

O pâncreas apresentou-se intensamente infiltrado por substância amilóide nos 2 casos iniciais de ANDRADE (1952), que descreveu destruição de parte do parênquima pancreático. Analisando maior número de casos, HORTA e TRINCÃO (1963) e MONTEIRO (1969) concluem que a estrutura pancreática é normal, com depósitos de substância amilóide apenas nos vasos.

2-4 - HISTOQUÍMICA DA SUBSTÂNCIA AMILÓIDE

A substância amilóide tem aparência amorfa, hialina e eosinófila à microscopia óptica. Grosseiramente, pode ser identificada pela coloração azulada que toma, quando em presença de iôdo em meio ácido (WIRCHOW, 1860).

A composição química da substância amilóide, ainda não totalmente elucidada, é objeto de pesquisa desde longa data; admite-se que seja composta de carbo-hidratos e proteínas.

A presença de carbo-hidratos na composição química da substância amilóide, foi assinalada por inúmeros pesquisadores (WIRCHOW, 1860; EPPINGER, 1922; HASS, 1942; GILES e CALKINS, 1955; CALKINS, COHEN e GITHIN, 1958; BRAUNSTEIN e BUERGER, 1959; PEARSE, 1961), sendo, parte

dêsses carbo-hidratos constituída por polissacárides do tipo ácido condroitin sulfúrico (HASS, 1942; CALKINS, COHEN e GITHIN, 1958). A presença de ácido condroitin-sulfúrico, fazendo parte do material amilóide, foi confirmada histoquimicamente por WINDRUM e KRAMER (1957). EFFINGER (1922) e HASS (1942) admitem que a substância amilóide seja constituída, em grande parte, de glicoproteínas. GILES e GITHIN (1958) demonstraram, na composição química da substância amilóide, proteínas que contêm glicosamina, galactose, fucose, manose e, em menor quantidade, condroitin-sulfato.

A franca positividade da substância amilóide em relação à reação do ácido periódico-reativo de SCHIFF (PAS), confirma seu alto teor em carbo-hidratos; êste resultado é corroborado pela positividade que demonstra com a reação do hidroxamato férrico (PEARSE, 1961).

A coloração metacromática que toma a substância amilóide quando corada pela violeta de metila, considerado o único método capaz de distinguir a substância amilóide de outras deposições de proteínas hialinas é, provavelmente, devido à presença de mucopolissacárides ácidas (PEARSE, 1961). Corroborando êsse resultado, verifica-se que a reação de HALE (1946), efetuada em tecido não fixado, é fortemente positiva. CARNES e FORKER (1956) demonstraram, por meio de técnicas baseadas na absorção espectrofométrica, diferenças entre as mucopolissacárides ácidas, presentes na substância amilóide e o condroitin-

-sulfato, presente nas cartilagens.

A presença de proteínas que fazem parte da composição da substância amilóide, foi assinalada por GILES e CALKINS (1955) os quais encontraram, em uma amostra de substância amilóide localizada em fígado humano, hidroxiprolina, glicina e tirosina; êstes mesmos autores concluem ainda, que menos de 10% do total da substância amilóide é constituído por colagênio.

Testes histoquímicos realizados com a finalidade de demonstrar a presença de aminoácidos ou proteínas básicas, foram fracamente positivas (WAGNER, 1957; PEARSE, 1969). O triptofano, embora não demonstrado por meio de testes bioquímicos, é facilmente detectável, histoquimicamente (PEARSE, 1961). A presença de gama-globulina associada à deposição de material amilóide, foi demonstrada por BOHLE, HARTMANN e POLA (1950) no sôro sanguíneo em casos de amiloidose, na parede dos capilares sanguíneos, por MELLORS e ORTEGA (1956), e demonstrada no material amilóide depositado, por VASQUEZ e DIXON (1956) através de técnicas de imuno-fluorescência.

Dados de literatura sugerem ausência de material lipídico e ácido nucleico, na substância amilóide (PEARSE, 1961).

Com relação à substância amilóide da P.A.F., esta apresenta birrefringência verde característica de toda substância amilóide quando corada pelo Vermelho Congo e examinada à luz polarizada (GANIJO e PINHO y COSTA,

1968). Quando examinada com microscópio óptico, apresenta-se corada em róseo pálido pelo Vermelho Congo (MELLO, 1959; MAC CLURE, RAICK, LEMOS e FERREIRA, 1960). Cora-se metacromáticamente pelo Cristal Violeta (JULIÃO e MIGNONE, 1955; CANIJO e PINHO y COSTA, 1968) e pela Violeta de Metila (MELLO, 1959; MAC CLURE e colaboradores, 1960). A reação do PAS é pouco intensa, sendo que a substância amilóide apresenta-se com coloração rósea (MAC CLURE e colaboradores, 1960).

2-5 - FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES DIGESTIVAS DA P.A.F.

Já assinalara CORINO DE ANDRADE, em 1952, que os distúrbios gastro-intestinais estavam provavelmente relacionados com as lesões do sistema nervoso vegetativo (gânglios simpáticos e sistema nervoso intrínseco do tubo digestivo).

ROSÁRIO e colaboradores (1963) admitem, baseados em suas observações, que existe uma síndrome de má absorção intestinal na P.A.F., que parece ser provocada por alterações localizadas no intestino delgado (depósitos de substância amilóide) e, em particular, por aquelas que atingem o sistema nervoso vegetativo extrínseco e intrínseco do tubo digestivo.

MONTEIRO (1968 e 1969), por outro lado, não encontrou evidência de má absorção intestinal em seus pacientes com P.A.F.. Assinala que as alterações nos testes de absorção não são conspícuas e, quando presentes,

podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo atraso no esvaziamento gástrico. Acredita que a síndrome digestiva é principalmente devida a distúrbio motor complexo do tracto gastro-intestinal, ocasionado provavelmente por lesões amiloidóticas no sistema nervoso autônomo, visto que a infiltração amilcíde nos nervos vagos, sistema nervoso simpático e plexos intrínsecos é intensa.

Esta interpretação continua sendo esposada pela escola de ANDRADE (Citado por CANIJO e PINHO y COSTA, 1968).

3 - MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 11 casos de P.A.F., pertencentes a quatro famílias de portugueses ou filhos de portugueses, residentes no Brasil.

O diagnóstico foi estabelecido baseado nos antecedentes familiares, na história clínica e na biópsia de nervo periférico e/ou gengiva.

A história clínica e os exames laboratoriais vêm descritos nas observações clínicas.

Com o objetivo de obter dados para interpretação fisiopatológica das alterações digestivas, foram realizados os seguintes testes:

3-1 - SECREÇÃO GÁSTRICA BASAL - Os pacientes eram mantidos em jejum de 12 horas, desde às 20 horas do dia anterior, até às 8 horas, quando então se introduzia uma sonda naso-gástrica. Procedia-se, inicialmente, ao esvaziamento do líquido de estase gástrico por aspiração, com seringa de 20ml. Este líquido era desprezado e então era colhida a secreção gástrica basal, durante 1 hora. Nos casos em que havia refluxo de bilis para o estômago durante a colheita da secreção basal, a prova era interrompida e se media apenas o pH das primeiras porções da secreção, ainda não contaminadas por bilis, utilizando-se uma fita de papel indicador universal (pH: 1 a 10). Quando não ocorria refluxo de bilis, a secreção basal de uma hora era encaminhada ao laborató

rio, onde se procedia à dosagem da acidez em miliequivalentes por hora, utilizando-se o indicador Púrpura de Bromo Cresol.

3-2 - BIÓPSIA GÁSTRICA - Foi realizada com sonda de biópsia tipo WOOD e colaboradores (1949), no corpo gástrico, com contrôle fluoroscópico. Os pacientes eram mantidos em jejum de 12 horas e a introdução da sonda era feita pela boca, após prévia anestesia da orofaringe com "Xilocaína Spray". Com contrôle fluoroscópico, localizava-se a cápsula da sonda à altura do corpo gástrico, onde se procedia à biópsia. Os fragmentos eram fixados em formol a 10% e enviados ao Serviço de Patologia para o exame histológico.

3-3 - CURVA GLICÊMICA (VIA ORAL) - Estando os pacientes em jejum de 12 horas, colhia-se inicialmente uma amostra de sangue venoso para a dosagem de glicemia. Em seguida, os pacientes ingeriam 1,75g de glicose por quilo de peso corporal, dissolvidos em 300ml de água. A seguir, colhiam-se amostras de sangue 1/2 hora, 1,2 e 3 horas após a ingestão da solução glicosada. As glicemias foram desadas pelo método clássico de Somogyi-Nelson.

3-4 - PROVA DA D-XILOSE - Estando os pacientes em jejum de 12 horas, recomendava-se que eles esvaziassem totalmente a bexiga. Em seguida, uma solução de 200 ml de água contendo 5g de D-Xilose era ingerida pelos

pacientes. Acrescentava-se novamente água ao recipiente que continha a solução de D-Xilose, que era também ingerida. Procedia-se, então, à colheita da urina durante 5 horas. A dosagem de D-Xilose era feita na urina, pela reação de TAUBER (SCHMIDT, SAKUDA, MENG e CARVALHO, 1962; SCHMIDT, 1968). O valor normal para este método é 18,76% de D-Xilose na urina de 5 horas, com valores extremos de 7,07 a 32%.

Em um dos casos (de observação nº 2) a prova foi repetida com introdução da solução de D-Xilose no duodeno, por meio de sonda duodenal.

3-5 - DOSAGEM DE GORDURA FECAL - Os pacientes eram mantidos em dieta que continha 70 a 100g de gorduras por dia. As fezes eram colhidas durante 4 dias em recipientes de plástico previamente pesados e envolvidos em pedras de gelo. Terminado o período da colheita, as fezes eram homogenizadas, pesadas e uma amostra era enviada ao laboratório para dosagem química da gordura fecal, pelo método de Van de KAMER, HUININK e WEYERS, (1949), cujo valor normal é de 7g ou menos de gordura por dia.

Durante os períodos de colheita de fezes, os pacientes eram sempre mantidos sem qualquer tipo de medicação. Realizou-se apenas um período de colheita de fezes nos pacientes que apresentavam constipação intestinal ou hábito intestinal pouco alterado. Nos outros, realizaram-se 2 ou mais períodos de colheita de fezes,

3-6 - pH DO SUCO DUODENAL - Em alguns pacientes, aproveitou-se a sonda utilizada para a biópsia jejunal para a colheita de pequena quantidade de suco duodenal, no qual foi medido o pH com fita-papel indicador universal (pH: 1 a 10).

3-7 - BIÓPSIA JEJUNAL - Foi realizada em 6 pacientes, utilizando-se a cápsula de CHOUDHURY modificada por CASTRO (CHOUDHURY, NICHOLSON e COOKE, 1964; CASTRO, 1966). A sonda era introduzida pela boca, estando o paciente em jejum de 12 horas, e o trajeto era acompanhado por meio de fluoroscopia, até que a cápsula se localizasse nas proximidades do ângulo de Treitz, onde era procedida a biópsia. Em um dos pacientes (de observação nº 2), a biópsia foi realizada aproximadamente 30 cm após o ângulo duodeno-jejunal (fig. 1 - pag. 23). Os fragmentos foram fixados em formol a 10%, examinados com microscópio de dissecação, de acordo com a técnica descrita por HOLMES, HOURIHANE e BOOTH (1961) e BOOTH, STEWART, HOLMES e BRACKENBURY, (1962) e fotografados, sendo depois enviados para o Serviço de Patologia, para exame histológico.

Em um dos pacientes (de observação nº 5), não foi feito o exame histológico do fragmento, sendo apenas examinado com o microscópio de dissecação.

Em 5 pacientes (observações nºs 1, 2, 4, 6 e 7) foram realizadas medidas da mucosa jejunal no corte histológico, com auxílio de uma escala previamente gra-

duada na ocular do microscópio. Foram medidas: a espessura total da mucosa, que corresponde à distância do tôpo das vilosidades até a muscularis mucosae; a altura e largura das vilosidades, sendo o resultado anotado, a média aritmética das medidas de 10 vilosidades em cada caso; e a altura das células epiteliais, tendo sido medidas 20 células epiteliais em cada corte histológico.



Fig. 1 - caso nº 2
Radiografia simples do abdome, para localização da sonda de biópsia intestinal.

3-8 - EXAME RADIOGRÁFICO DO TUBO DIGESTIVO - O exame radiográfico foi realizado em todos os pacientes, sob contrôle fluoroscópico, utilizando-se, como contras

te, uma solução de Neobar.

3-9 - ELECTROMANOMETRIA DO ESÔFAGO E TESTE DE METACOLINA - Este teste foi realizado em 6 pacientes (observações n.ºs. 2, 4, 5, 6, 10 e 11) e em 10 indivíduos normais, para contrôlo. O grupo contrôlo consistiu em estudantes de medicina e médicos, todos masculinos, com idade de 23 a 37 anos, com passado chagásico negativo, sem qualquer tipo de sintomas clínicos e com exame físico normal.

Para o registro electromanométrico do esôfago foi empregado o aparelho "Dual Channel Carrier Amplifier Recorder", modelo 321 da "Sanborn", com 2 transformadores de pressão (transdutores) modelos 267 AC e 268 A, com variação tônica de -100 a + 400 mmHg para o transdutor 287 AC e de - 40 a + 40 mmHg para o modelo 268 A.

A medida das pressões endo-esofágicas foi feita por intermédio de uma sonda de borracha de dupla luz, com calibre interno de 2mm para cada luz, as duas com orifícios terminais seccionados transversalmente e distantes um do outro 10 cm. O comprimento total da sonda era de 1,5m.. Foram praticadas marcações na sonda de 5 em 5 cm, a partir da extremidade distal.

Na extremidade proximal da sonda, individualizavam-se 2 terminações, uma para cada luz que, através de 2 torneiras de 3 vias, eram conectadas com 2 frascos de sôro fisiológico e com os 2 transdutores, conforme es

quematizado na fig. 2. Os 2 frascos de sôro eram dispo_stos a uma altura de 1 metro dos transdutores.

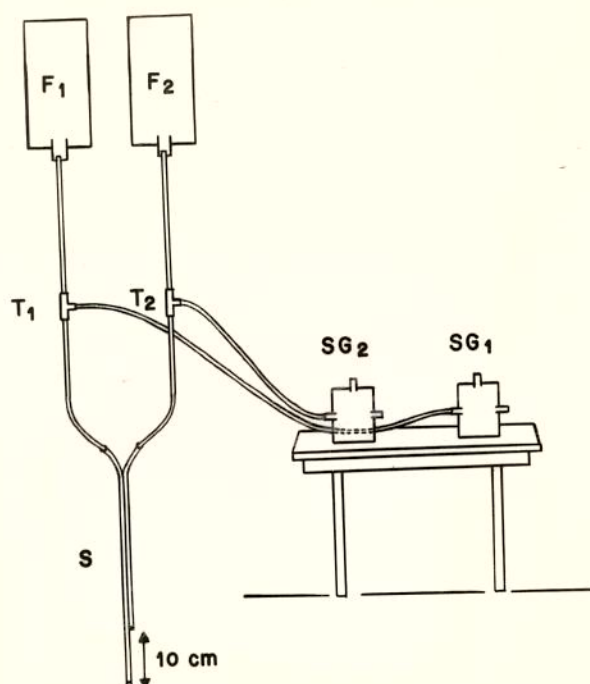


Fig. 2
Esquema da sonda para exame
electromanométrico (s):
T₁ e T₂: torneiras de 3 vias
F₁ e F₂: frascos de sôro
SG₁ e SG₂: transdutores

Antes de iniciada cada prova, todo o sistema era totalmente preenchido por sôro fisiológico no sentido de se eliminar qualquer bôlha de ar. As duas luzes da sonda eram sempre mantidas cheias de líquido pelo gotejamento contínuo de sôro fisiológico a uma velocidade de

10 a 15 gôtas por minuto.

A introdução da sonda era feita através de uma das narinas, com o paciente sentado, atingindo-se o estômago. Uma vêz localizada a sonda no estômago, o paciente assumia o decúbito dorsal, com a meia altura do tórax no mesmo nível que os transdutores.

A localização da sonda no estômago era realizada facilmente quando se verificava que a inspiração profunda provocava deflexão positiva no aparelho registrador, ao passo que, quando localizada no esôfago, a deflexão era negativa às inspirações.

Antes de cada prova, o aparelho era calibrado com uma coluna de água de 20cm, adaptada aos transdutores. Isto provocava deflexão positiva de aproximadamente 2cm, no papel registrador. A velocidade de papel de registro utilizada foi de 2,5mm por segundo. Na parte superior do papel registravam-se as pressões correspondentes ao orifício proximal da sonda e, na parte inferior, as pressões do orifício distal.

Na borda inferior do papel era inscrito o marcador de tempo, correspondendo cada traço a um segundo. O registrador de tempo podia ser interrompido a qualquer momento pela pressão em botão apropriado, de modo a inscrever uma linha contínua enquanto se mantinha o botão pressionado. Isto possibilitava a marcação das deglutições, das inspirações profundas e da injeção de drogas.

No início da prova, os dois orifícios da sonda estavam sempre localizados no estômago. A sonda era então retirada lentamente, de forma intermitente ou contínua, de 1/1 a 5/5 cm, até a altura do esfíncter superior do esôfago.

O reconhecimento dos esfíncteres do esôfago foi realizado em todos os casos, de acôrdo com o método de PINOTTI (1964 e 1967) e de GODOY (1969).

Durante a prova, recomendava-se ao paciente permanecer imóvel, com respiração calma. Em cada etapa do trajeto da sonda, pedia-se ao paciente para realizar uma ou duas inspirações profundas e várias deglutições "sêcas" (só de saliva), sendo êstes eventos devidamente registrados com o marcador de tempo.

A prova da Metacoliná[‡] foi realizada apenas nos pacientes com P.A.F., segundo a técnica de VIEIRA (1968) e GODOY (1969), com dose de 0,05 mg por quilo de peso corporal, por via subcutânea. Êstes autores verificaram que nesta dosagem a metacolina não provoca alterações ma nométricas no esôfago de indivíduos normais, só ocorrendo modificações quando há lesões das estruturas nervosas do órgão.

Para efeito de comparação com os dados da literatura e comprovação da eficácia da droga utilizada (metacolina), foi feito o estudo electromanométrico do esôfago em 3 pacientes com esofagopatia chagásica, já com mega-esôfago, de graus II a III.

‡ Metacolina (acetil beta metilcolina): Mecholyl Chloride Sterile power - Merck Co. Inc. Rahway, N.J. -U.S.A.

3-10 - PROVAS TERAPÊUTICAS - Objetivando melhorar a diarréia dos pacientes, foram realizadas algumas provas terapêuticas, com observação diária do número de evacuações e do aspecto das fezes. A grande variabilidade do funcionamento intestinal, mesmo nos casos com diarréia persistente, obrigou a utilização de períodos longos de provas terapêuticas e a repetição das provas mais de uma vez, em um mesmo paciente.

As provas foram consideradas negativas, quando a média do número de evacuações e o aspecto das fezes mantinham-se inalterados em relação à observação sem qualquer tipo de medicação. Sabendo-se da grande variabilidade da dosagem de gordura fecal em um mesmo paciente, mesmo sem alterações na dieta ou na medicação (como será visto no capítulo: Resultados), não foi realizada a dosagem de gordura fecal após cada prova terapêutica, o que poderia ocasionar falsas interpretações.

Foram utilizadas as seguintes provas terapêuticas:

a) Pancreatina[‡] - 10g por via oral, fracionadas em doses de 2g antes das refeições, durante 15 dias. O efeito da pancreatina foi avaliado em 6 casos (observações: 1, 2, 5, 6, 9 e 10).

b) Antibióticos -

1) Neomicina - 2 g por via oral, em doses fracionadas, durante 10 dias. Esta prova foi realizada 2 vezes nos casos de observações 2, 9 e 10.

‡ Pancreatina em pó: obtida na Farmácia "Botica Ao Veadinho D'Ouro", em São Paulo.

2) Tetraciclina - 2g por via oral, em doses fracionadas, durante 8 dias, em 4 casos (observações: 1, 2, 5, 6 e 9).

c) Dieta sem glúten - Os casos n^{os} 2 e 9 foram mantidos em dieta isenta de glúten durante 2 meses e o efeito sobre a diarreia foi avaliado ao fim deste período.

d) Dieta sem leite e derivados - Durante 15 dias, 4 pacientes (observações: 1, 2, 9 e 10) receberam dieta geral, mas isenta de leite e derivados (manteiga, queijo, etc.).

3-11 - ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO - Três pacientes (observações n^{os} 1, 2 e 3) faleceram no Hospital, tendo sido possível a realização das necrópsias. Dos doentes foram retirados fragmentos dos diferentes órgãos que foram fixados em solução de formalina a 10%, incluídos em parafina e cortados com 10 micra de espessura. Este material foi utilizado para exames histopatológicos e para contagem dos neurônios do plexo intrínseco.

Exames histopatológicos - Os cortes das peças utilizadas no exame histopatológico foram corados pela hematoxilina-eosina, conforme técnica de rotina, e pela solução aquosa de Azul de toluidina a 0,1%, pH 4,5 em tampão de Walpole.

Contagem de neurônios - A técnica para avaliação quantitativa dos neurônios do plexo intrínseco obe-

deceu, em linhas gerais, ao método preconizado por KOBBERLE (1963), tendo sido contados os neurônios do plexo intrínseco da porção inferior do esôfago. Procedeu-se desta maneira para que os resultados obtidos nos casos de P.A.F. pudessem ser comparados com os resultados de indivíduos normais citados por KOBBERLE (1963).

3-12 - TESTES HISTOQUÍMICOS - Com a finalidade de se pesquisar as diferentes propriedades da substância amilóide em casos de P.A.F., foram efetuados os seguintes testes histoquímicos em cortes histológicos, obtidos das mesmas peças e conforme técnica descrita, no estudo histopatológico.

3-12-1) Reação do PAS, conforme MCMANUS (1946), modificada por HOTCHKISS (1948).

2) Reação do PAS, após digestão pela amilase.

3) Reação do PAS, após digestão pela pepsina.

4) Reação do PAS, após metilação.

5) Reação do PAS, após metilação-saponificação.

6) Reação do PAS, após sulfatação.

7) Coloração pelo azul de Toluidina a 0,1% - pH 3,5; 4,5; 5,5, em tampão ácido cítrico M/10-fosfato M/5 (LISON, 1960).

8) Coloração pelo azul de Toluidina a 0,1%, nos mesmos pH que o anterior, após sulfatação.

- 9) Coloração pelo azul de Toluidina a 0,1% nos mesmos pH, após digestão pela amilase, ou pepsina.
- 10) Coloração pelo azul de Toluidina a 0,1% nos mesmos pH, após metilação.
- 11) Coloração pelo azul de Toluidina a 0,1% nos mesmos pH, após metilação-saponificação.
- 12) Coloração pelo azul de Toluidina a 3,0%, pH 3,0 em tampão ácido cítrico M/10-fosfato M/5 a 70°C. (BRAUSTEIN e BUERGUER, 1959).
- 13) Coloração pela violeta de metila, conforme técnica descrita por LENDRUM (1951).
- 14) Aloxana-Schiff, conforme técnica descrita por YASUMA e ICHIKAWA (1952; 1953).
- 15) Reação de MILLON, modificada por BENSLEY e GERSH (1933).
- 16) Coloração pelo amarelo de naftol-S, segundo DEITCH (1955).
- 17) Reação de DMAB-nitrito, conforme ADAMS (1957).
- 18) Reação do ferrocianeto férrico, conforme técnica preconizada por ADAMS (1956).
- 19) Reação do ferrocianeto férrico após pré-tratamento por solução de tioglicolato de sódio.

- 20) Tratamento pelo reativo de Schiff durante 10 minutos, seguido de 3 banhos com solução de bissulfito de sódio a 0,5%, sendo o tempo de duração de cada banho, 3 minutos.
- 21) Tratamento pelo reativo de Schiff após pré-tratamento por solução de tioglicolato de sódio.
- 22) Coloração pelo Sudan negro, conforme LISON (1960).
- 23) Reação da hidroxilamina, segundo técnica de HADLER e ZITI (1969).
- 24) Reação da benzidina, para grupos sulfatos, conforme técnica de HADLER, ZITI e HOFLING (1970).

Pré-tratamento: em inúmeros casos, os testes histoquímicos foram precedidos por diversos pré-tratamentos. As técnicas usadas foram as seguintes:

- a) Digestão pela amilase, efetuada conforme técnica descrita por LISON (1960), usando-se saliva.
- b) Digestão pela pepsina: feita conforme técnica descrita por PEARSE (1961), usando-se como contrôlo, a remoção da camada protéica de um filme de fotografia.
- c) Metilação: efetuada conforme FISHER e LITTLE (1954).

- d) Saponificação: conforme técnica de SPICER e LILLIE (1959).
- e) Sulfatação: conforme técnica descrita por MOORE e SCHOENBERG (1957).
- f) Solução de tioglicolato de sódio a 0,48%, pH 8,0 (ajustado na hora do uso pela adição de gotas de NaOH M/10), a 60°C, durante uma hora (LISON, 1960).

3-13 - ANÁLISE ESTATÍSTICA - A análise estatística dos resultados da contagem dos neurônios do plexo intrínseco da porção inferior do esôfago consistiu no cálculo da média com seu respectivo desvio padrão e na análise de variância comparando-se os resultados obtidos neste trabalho com os resultados normais citados por KOBERLE (1963).

4 - RESULTADOS

O quadro clínico das alterações digestivas, encontrado na casuística apresentada (descrito no capítulo: Observações clínicas) pode ser assim resumido:

Ao lado das manifestações gástricas de má digestão, empachamento epigástrico pós-prandial e grande lentidão no esvaziamento do estômago, associado às vezes a vômitos de estase, apresentam, os pacientes, na fase inicial da moléstia, alternância de constipação intestinal com crises diarréicas. Alguns pacientes apresentam, nesta fase, intensa constipação intestinal (como observada nos casos nºs 7 e 11). Vômitos e dores abdominais podem ser os sintomas principais (como no caso nº 7). Nas fases mais avançadas da moléstia, predomina quadro diarréico muito característico, constituído por evacuações numerosas, às vezes volumosas, de fezes liquefeitas, com presença de restos alimentares mal digeridos, associado frequentemente a cólicas abdominais intensas. É notória a exacerbação pós-prandial da diarréia em alguns pacientes, como foi visto especialmente no caso nº 9. Não foi observada diarréia noturna importante, a não ser quando aparecia a incontinência fecal. Nesta fase, o paciente amanhecia frequentemente com as vestes sujas de fezes.

A diarréia tem comportamento muito variável, com períodos de melhora e piora, independentes de qualquer medicação ou regime alimentar.

No exame físico geral, não foram encontradas alterações do tipo carencial evidentes na pele, pêlos e língua. O edema foi raro, mesmo nos casos com diarréia intensa, tendo sido encontrado em apenas 2 casos (observações nº 3 e 9). O caso nº 9, além do edema nos membros inferiores, apresentava também alterações do tipo carencial na pele e anexos.

Os exames laboratoriais de rotina estão sumariados no capítulo: Observações clínicas. Revelaram, na maioria dos casos, apenas discreta anemia. As provas de função hepática e a electroforese de proteínas plasmáticas foram normais, exceto nos casos nºs 1, 3, 5 e 9, em que havia discreta hipo-albuminemia. Os exames de urina e a dosagem de uréia foram normais em todos os casos, exceto o caso nº 1, que teve proteinúria e uremia nas fases finais da evolução.

Os exames parasitológicos e as culturas de fezes foram sempre negativas na ocasião da realização das provas de função intestinal. No caso nº 2, sofria o paciente de ancilostomose, que foi tratada, sendo os exames de fezes subseqüentes, negativos.

Os resultados das provas realizadas foram:

4-1 - SECREÇÃO GÁSTRICA BASAL - Dois pacientes (observações 5 e 8) não permitiram a introdução da sonda naso-gástrica para a colheita da secreção gástrica. Nos casos de observações nºs 1, 4, 6, 7 e 11, não foi possível a colheita da secreção basal durante uma hora devido a dificuldades técnicas (náuseas, refluxo de bi-

lis para o estômago ou nervosismo intenso dos pacientes). Nêstes casos foi realizada apenas a medida do pH das amostras de secreção basal não prejudicada pelo refluxo biliar. Os casos n^{os} 1 e 11 tiveram pH da secreção gástrica em condições basais, igual a 5 e os casos n^{os} 4, 6 e 7, igual a 2. No caso n^o 3 foi feita a dosagem da acidêz gástrica basal em ml de NaOH 0,1 N. A acidêz total foi de 59. Nos casos n^{os} 2, 9 e 10 a secreção basal de 1 hora foi dosada utilizando-se o indicador púrpura de bromo-cresol, e os resultados (empressos em milequivalente por hora) foram: caso n^o 2: 1,15; caso n^o 9: 3,4; caso n^o 10: 0,98 mEq/hora.

4-2 - BIÓPSIA GÁSTRICA - Foi realizada em 3 casos (observações n^{os} 1, 10 e 11). Nos casos 1 e 11, a biópsia gástrica nada revelou de anormal. No caso n^o 10 o quadro histológico era de gastrite crônica, com presença de infiltrado inflamatório mononuclear e destruição de parte das glândulas gástricas.

4-3 - CURVA GLICÊMICA - Em 7 casos (observa - n^{os} 1, 5, 6, 7, 9, 10 e 11), a curva glicêmica não pôde ser realizada porque a ingestão da solução glicosada provocou imediatamente náuseas e vômitos. Em todos êstes pacientes, menos no caso n^o 7, a ingestão da gli cose provocou também o aparecimento de diarréia.

Apenas os doentes das observações n^{os} 2, 4 e 8 não tiveram vômitos após a ingestão da solução glicosada. Os resultados da curva glicêmica dêstes pacien-

tes estão resumidos na tabela I.

Tabela I: curva glicêmica

Casos	Glicemia (mg%)				
	jejum	1/2hora	1 hora	2 horas	3 horas
2	90,2	131	80	65,6	82
4	73	120	100	63	68
8	88	184	173	176	179

As curvas glicêmicas foram, portanto, normais nos casos nºs 2 e 4. No caso nº 8 a curva foi do tipo diabético.

4-4 - TESTE DA D-XILOSE - Foi realizado em 6 casos (nºs 1, 2, 4, 6, 9 e 10) resumidos na tabela II.

Casos	D-Xilose na urina (g/5 horas)
1	0,84 (ou 16,8%)
2	0,187 (ou 3,74%)
4	1,53 (ou 30,6%)
6	1,89 (ou 37,8%)
9	2,16 (ou 43,2%)
10	3,75 (ou 63%)

A repetição do teste no caso nº 2, injetando-se a D-Xilose por meio de sonda duodenal, revelou o resultado de 1,87 g/5horas (ou 37,4%).

4-5 - DOSAGEM DE GORDURA NAS FEZES - Os pacientes que apresentavam diarréia mais intensa e contínua foram submetidos a mais de um período de balanço de gorduras nas fezes (observações nºs 1, 2, 9 e 10) . Estes casos, que estavam em fase mais avançada da moléstia, apresentavam, entretanto, variações diárias no número de evacuações, mesmo sem alterações na dieta e na ausência de qualquer medicação.

No caso da observação nº 3, que apresentava diarréia muito intensa, não foi realizado balanço de gorduras nas fezes.

O caso nº 6 apresentava crises diarréicas com duração de 2 a 3 dias, intercaladas com períodos de 1 a 3 dias de melhora, com 1 a 2 evacuações diárias. Neste caso foi realizada a dosagem de gordura fecal em 3 períodos de 4 dias.

Os doentes das observações nºs 5 e 11 apresentavam crises diarréicas discretas e o da nº 7 sofria de constipação intestinal.

Os pacientes das observações nºs 4 e 8 estavam na fase inicial da moléstia, com crises diarréicas discretas, intercaladas com períodos de funcionamento intestinal normal.

As dosagens das gorduras das fezes, em g/dia e a média do peso diário das fezes nos períodos correspondentes, estão relatadas na tabela III.(pag. 39).

Foi, portanto, demonstrada esteatorréia em 6

pacientes (observações nºs 1, 2, 4, 6, 9 e 10). A esteatorréia foi discreta nos casos de nºs 1, 4 e 6 e mo

Tabela III: dosagem de gordura fecal

Casos	Pêso das fezes (média) (g/dia)	Dosagem de gorduras (g/dia)
1	375,3 268,0	8,05 3,94
2	899,0 266,6 528,5 462,5 300,0	28,22 5,00 6,80 9,10 8,10
4	134,6 128,0	9,04 4,60
5	200,0 66,6	4,32 1,17
6	252,3 280,0 366,6	9,83 1,72 1,77
7	100,0	1,20
8	160,0	1,68
9	880,0 916,0	41,80 19,40
10	280,0 274,0 300,0	12,20 9,12 14,40
11	114,0	2,80

derada ou intensa nos casos de nºs 2, 9 e 10. Nos pacientes com distúrbios digestivos iniciados há pouco tempo (nº 5, 8 e 11), e no paciente sem diarreia (nº7), o balanço de gorduras foi normal. O caso de observação nº 4, apesar de estar na fase inicial da moléstia, com distúrbios gastro-intestinais pouco intensos, revelou esteatorréia em um período e resultado normal em outro período de colheita de fezes.

A esteatorréia foi geralmente intermitente, com períodos em que a dosagem de gordura fecal foi normal e outros em que houve aumento da excreção de gorduras. Assim, do mesmo modo que no caso de observação nº 4, o paciente de observação nº 1 apresentou esteatorréia discreta em um período e resultado normal em outro período. No paciente de observação nº 2 foram realizados 5 períodos de balanço de gorduras, tendo sido encontrada esteatorréia intensa em um período, discreta em dois períodos e resultado normal em 2 períodos. No nº 6 foram realizados 3 períodos de balanço de gorduras, tendo sido demonstrada esteatorréia em apenas um. Nos casos de observações nº 9 (com 2 períodos de colheita de fezes) e nº 10 (com 3 períodos), a dosagem de gorduras revelou sempre esteatorréia.

4-6 - pH DO SUCO DUODENAL - Realizado em 4 casos (observações nºs 2, 5, 6 e 9). Em todos, o pH foi sempre alcalino: pH 7 a 8.

4-7 - BIÓPSIA JEJUNAL -

a) Exame com microscópio de dissecação:

A mucosa jejunal do doente do caso nº 1 apresentava vilosidades predominantemente em forma de "pontes"; o do caso nº 2 apresentava vilosidades predominantemente em forma de "fôlhas"; o do caso nº 5 apresentava também predominantemente vilosidades em forma de "fôlhas"; o do caso nº 4 tinha predominância de "fôlhas e pontes"; o do caso nº 6 apresentava vilos "digitiformes e foliiformes"; o do caso nº 7, vilos predominantemente "foliiformes" e o do caso nº 9 tinha vilosidades em forma de "pontes", com áreas em que as vilosidades assumiam o aspecto de "convoluções".

As fotografias da mucosa jejunal com microscopia de dissecação dos casos nº 1, 2, 4, 6, 7 e 9 estão representadas na fig. 3 (pag. 42).

b) Exame histológico da mucosa jejunal

O exame histológico da mucosa jejunal mostrou alterações apenas discretas em todos os casos estudados. Nos cortes histológicos havia predominância de vilosidades com altura e largura normais e relação vilo-cripta em torno de 4:1. Algumas vilosidades tinham aumento de diâmetro transversal. O infiltrado celular do cório das vilosidades estava dentro dos limites normais. As células epiteliais eram cilíndricas, com núcleos basais bem ordenados.

As medidas das mucosas jejunais estão descritas na tabela IV (pag. 43).

No doente de caso nº 5 não foi realizado exame histológico e no do caso nº 9 não foram realizadas medidas da mucosa em vista da má orientação do corte histológico.

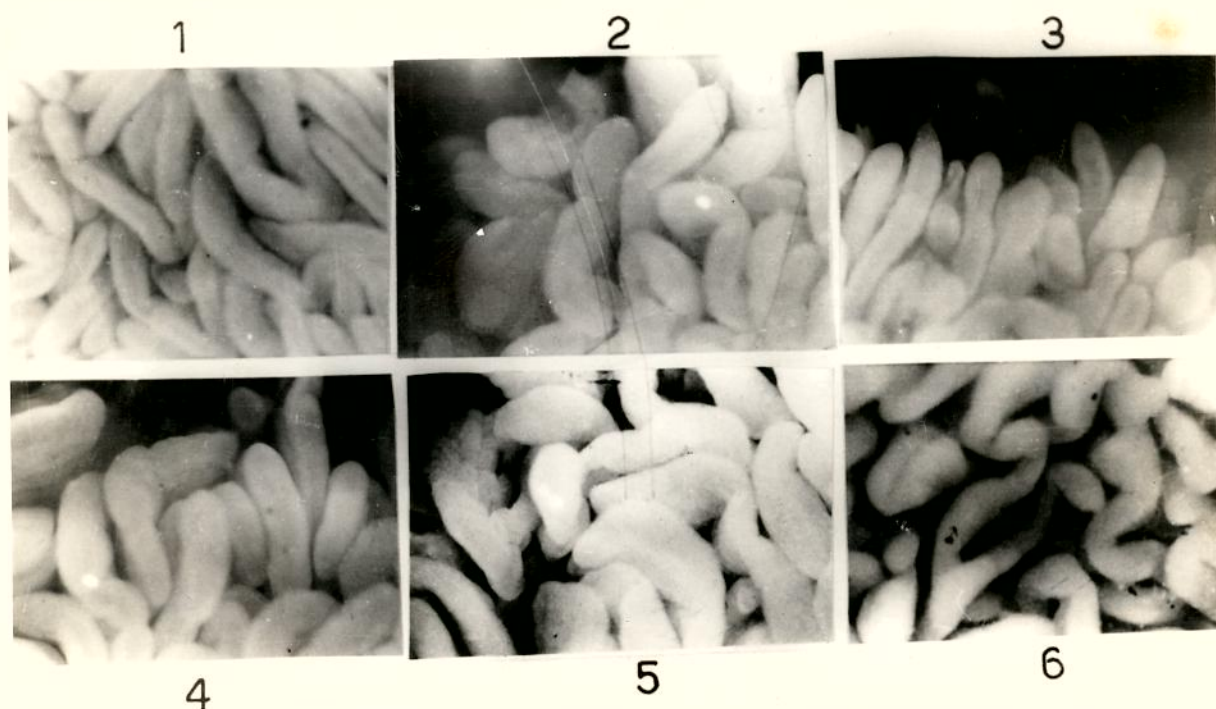


Fig. 3:
Mucosa jejunal ao microscópio de dissecação (10 x).
1: caso nº 1 - predominância de "pontes".
2: caso nº 2 - predominância de "fôlhas".
3: caso nº 6 - predominância de vilosidades digitiformes e foliformes.
4: caso nº 7 - predominância de "fôlhas".
5: caso nº 4 - predominância de "fôlhas" e "pontes".
6: caso nº 9 - área da mucosa onde as vilosidades assumiam a forma de "convoluções".

A fig. 4 (pag.44) mostra exemplos do quadro histológico da mucosa jejunal dos doentes dos casos nºs 1, 2, 6 e 7.

Tabela IV : medidas da mucosa jejunal (em micra)

Casos	ETM	A.V.	L.V.	ACE
1	480	435	120	28,8
2	570	510	105	30,4
4	555	512	128	29,7
6	538	486	148	28,4
7	540	498	112,5	27,2

ETM: espessura total da mucosa
 AV : altura dos vilos (média)
 LV : largura dos vilos (média)
 ACE: altura das células epiteliais (média)

4-8 - EXAME RADIOGRÁFICO DO TUBO DIGESTIVO -

Não foram encontradas alterações significativas no trânsito esofágico dos pacientes, exceto no caso nº 2, onde havia nítida demora no esvaziamento esofágico, com resíduo de contraste após 1 minuto da ingestão da solução baritada, mas sem dilatação ou alterações na transição esôfago-gástrica (fig. 5 - pag.45).

Em todos os casos havia hipotonia e hipomotricidade gástrica, com demora do contraste em atingir o duodeno. Em alguns casos (nº 2 e 7) notava-se presença de líquido de estase no estômago.

O bulbo duodenal era também hipotônico e às vezes dilatado, especialmente no doente do caso nº 9.

A motricidade do intestino delgado foi variável. No doente do caso nº 1 ocorreu chegada do contraste até o ângulo esplênico do colo após uma hora da in-

gestão, permanecendo depois no colo esquerdo, durante 24 horas. A repetição do exame neste paciente revelou trân

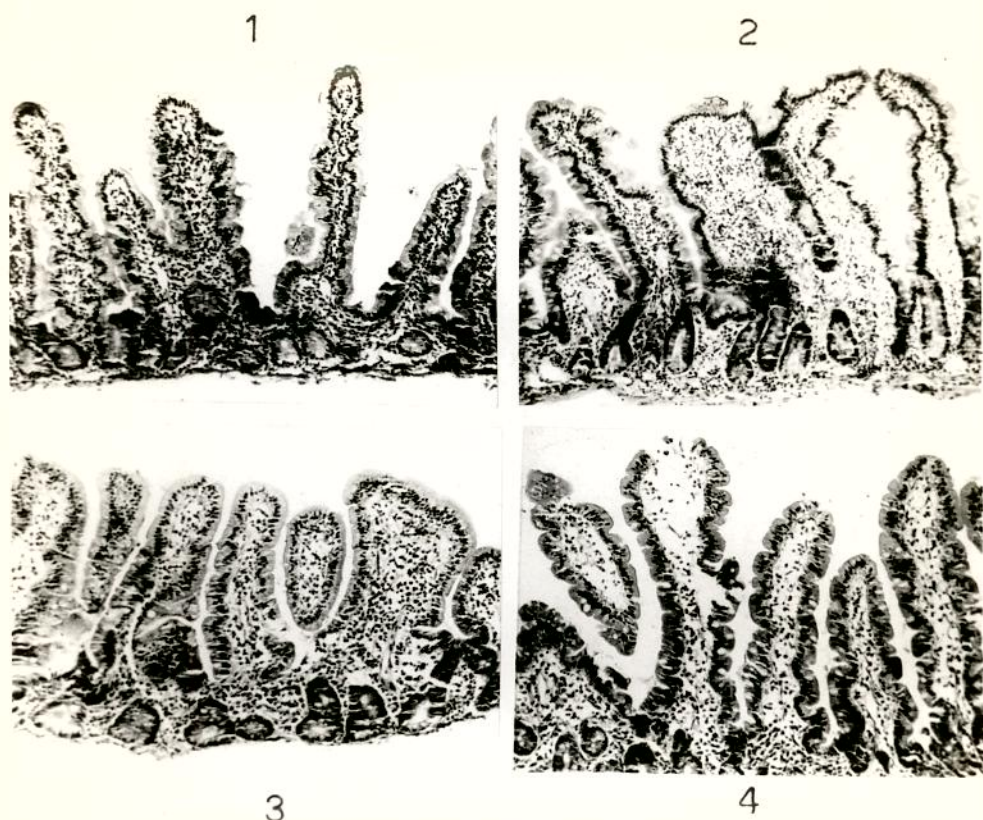


Fig. 4: Exame histológico da mucosa jejunal (x 42)
1: caso nº 1 - vilosidades altas, com aspecto normal.
2: caso nº 2 - vilosidades altas e normais, ao lado de outra com largura um pouco aumentada.
3: caso nº 6 - vilosidades normais. À direita, uma vilosidade com largura um pouco aumentada.
4: caso nº 7 - vilosidades de aspecto normal.

sito, mais lento, com alças intestinais hipotônicas e chegada do contraste ao colo após 3 horas da ingestão. No caso nº 2, o trânsito intestinal mostrou progressão

rápida do contraste pelos diversos segmentos do intesti
no delgado e grosso, com chegada da coluna baritada na

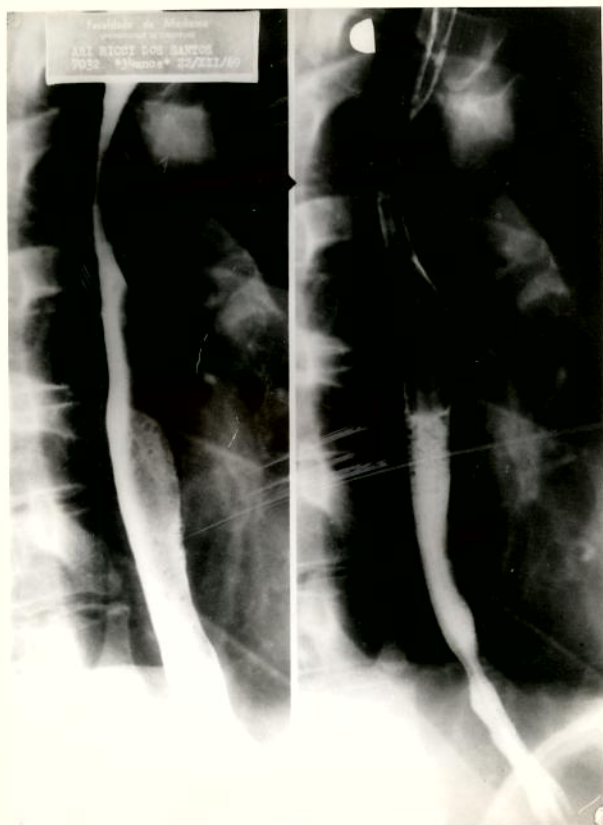


Fig. 5:
Caso nº 2: radiografia do esôfago,
o qual tem tamanho normal. A radio-
grafia da direita foi realizada 1
minuto após a ingestão do kontras-
te e mostra ainda resíduo de bário
no esôfago.

ampôla retal 6 horas após a administração oral (fig. 6-
pag. 46). No doente do caso nº 3 o trânsito intestinal-
foi extremamente rápido, com evacuação do contraste após
1 hora da sua ingestão, prejudicando o estudo morfológi-
co do delgado. Nos pacientes dos casos nºs 4, 8 e 11 o

exame radiográfico do tubo digestivo foi considerado dentro dos limites normais. Nos doentes dos casos nºs 5 e 6 o trânsito intestinal foi mais rápido, com chegada do contraste no colo, após 2 horas da ingestão, sem alterações morfológicas no delgado. No doente do caso nº 7 o trânsito intestinal foi lento, mas com alças de morfologia normal, e no do nº 9 o trânsito revelou alças do delgado um pouco dilatadas e hipotônicas, com chegada do



Fig. 6:
Caso nº 2: trânsito intestinal.
O contraste atingiu a ampôla re-
tal 6 horas após a sua ingestão.

contraste no colo ascendente, 1 e 1/2 horas após sua in-
gestão. No paciente do caso nº 10 as alças do delgado

apresentavam-se hipotônicas, sem outras alterações no exame radiológico (fig. 7).



Fig. 7
Caso nº 10: trânsito intestinal.
Nota-se a hipotonia das alças do
intestino delgado.

4-9 - ELECTROMANOMETRIA DO ESÔFAGO E PROVA DA
METACOLINA:

A) Grupo controle ("normais")

Em todos os casos "normais" foi possível indvidualizar os esfíncteres superior e inferior do esôfago, que tiveram comportamento normal, exceto o caso nº 10, no qual não foi possível identificar o esfíncter superior por dificuldades técnicas.

As ondas de contração após deglutição "sêca" foram sempre do tipo peristálticas e os complexos de deglutição sem anormalidades. Foram realizadas 15 a 30 de deglutições "sêcas" em cada caso estudado. As figs. 8 e 9 (pag. 49) mostram exemplos de 3 casos "normais".

Os resultados do exame electromanométrico do esôfago no grupo contrôle estão expressos na tabela V - (pag. 50).

B) Resposta à metacolina nos pacientes com esofagopatia chagásica - Notam-se nítido aumento do tono e contrações violentas após a injeção de droga (fig. 10 - pag. 51 - traçados superior e inferior). O comportamento normal do esfíncter superior e os complexos de deglutição com ondas síncronas são vistos na fig. 10, traçado ao meio.

C) Electromanometria dos pacientes com P.A.F. Estes exames foram dificultados pelo estado emocional dos pacientes que provocou, muitas vêzes, ritmo respiratório irregular. Descrição dos achados:

Caso nº 2 - Foram estudadas 40 deglutições "sêcas". Todos os complexos de deglutição consistiram em contrações sincrônicas, sendo que 10 foram iterativas e 5 ineficazes. Surgiram duas contrações espontâneas. Devido a dificuldades técnicas, não foi possível identificar o comportamento do esfíncter superior. Foi possível apenas demonstrar uma zona de pressão mais elevada (aproximadamente 20cm de água) aos 18cm das narinas. O esfíncter

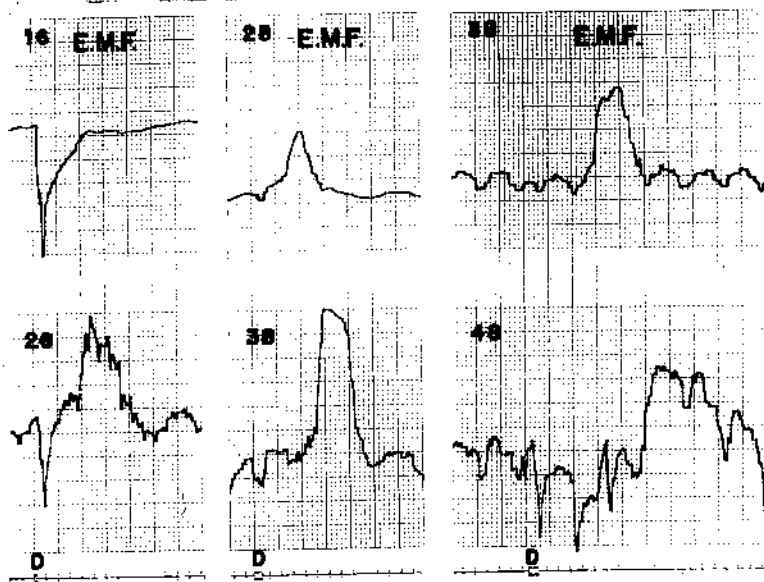


Fig. 8:

Exemplo de um caso normal.

Os números do canto superior esquerdo de cada traçado representam a distância entre as narinas e a extremidade da sonda registradora, em cm.

No traçado à esquerda está representado o esfíncter do esôfago superior (16cm das narinas) e no traçado à direita (48) a abertura no esfíncter inferior após deglutição "sêca" (D).

O traçado do meio registra uma onda de contração após deglutição (D), que é peristáltica, com velocidade de aproximadamente 3,3 cm/seg,

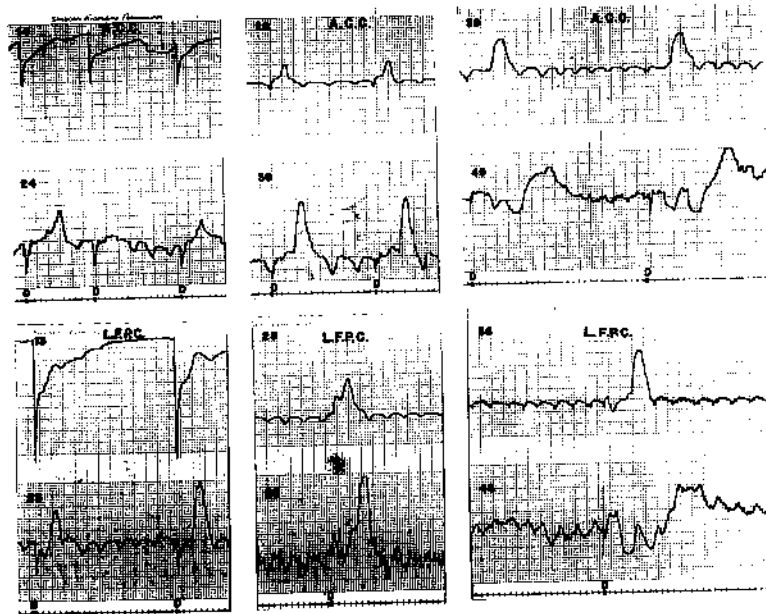


Fig. 9: exemplos de 2 casos "normais".
À esquerda estão representados os traçados do esfíncter superior; no centro as ondas peristálticas do corpo do esôfago e à direita, os traçados do esfíncter inferior.

Tabela V - Electromanometria do esôfago. Grupo dos "normais".

Casos	Esfíncter superior		Esfíncter inferior		Duraç. Abertura (seg.)	Velocidade da onda peristáltica (cm/s) - (médias)		
	Localiz. (cm)	Pr. tônica máxima (cm água)	Local (cm)	Pr. máx. (cm. água)		Esôfago superior	Esôfago médio	Esôfago inferior
L.F.C.P.	13	30	46	20	9	2,5	3,4	4,5
A.C.P.L.	16	25	46	15	7	2,5	4,0	
R.C.	18	20	43	15	5	2,2	3,3	3,3
A.C.C.	14	22	49	20	5	2,5	5,0	
S.M.R.	18	25	43	12	5	2,5	2,5	2,5
E.S.	18	20	46	14	6	3,3	2	2
F.S.	20	20	55	10	5	2,5	2,5	
E.M.F.	16	25	50	15	6		3,3	
A.F.N.M.	14	20	48	13	5		5,0	
I.S.R.			46	15	6		3,3	

ter do esôfago inferior estava localizado a 48cm das narinas, onde se notava uma elevação da pressão de aproximadamente 8 cm. de água, acima da pressão gástrica (fig 11 - pag. 52 , traçado superior), mas que não respondia com abertura às deglutições (fig. 11 - traçado inferior).

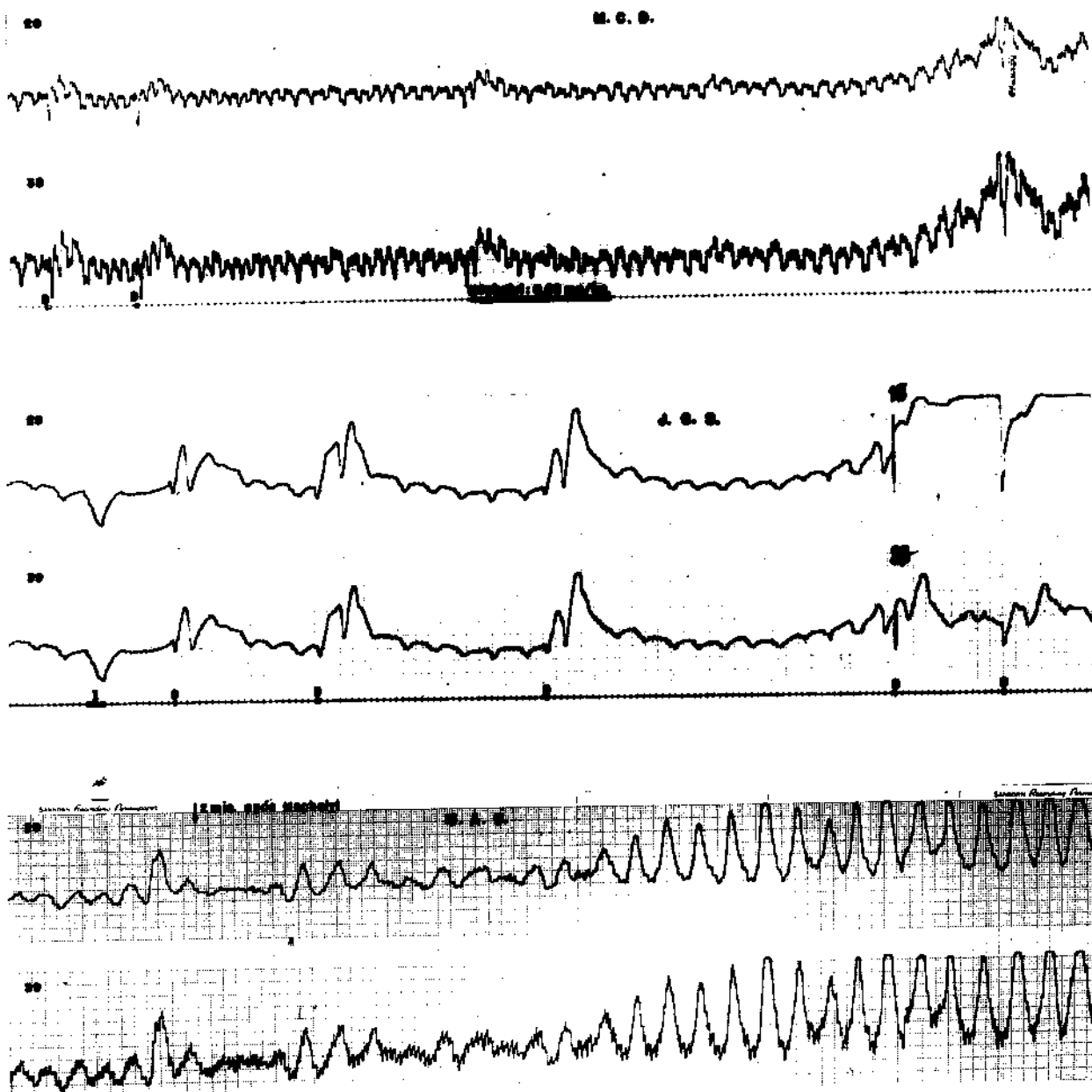


Fig. 10: Electromanometria e prova da metacolina no megaesôfago de etiologia chagásica. No traçado superior e no inferior estão representados 2 casos de moléstia de Chagas com resposta positiva a injeção de Metacolina. Observavam-se o aumento das contrações e do tônus do esôfago à direita dos traçados. No traçado do meio, outro caso de esofagopatia chagásica que demonstra as contrações sincônicas após deglutições (D) e o comportamento normal do esfíncter superior (à direita).

O esfíncter do esôfago superior não foi identificado por dificuldades técnicas.

O esfíncter inferior foi localizado aos 40cm das narinas, com pressão tônica de 20 cm de água acima da pressão gástrica. Não foi demonstrada abertura normal do esfíncter após as deglutições (fig. 12).

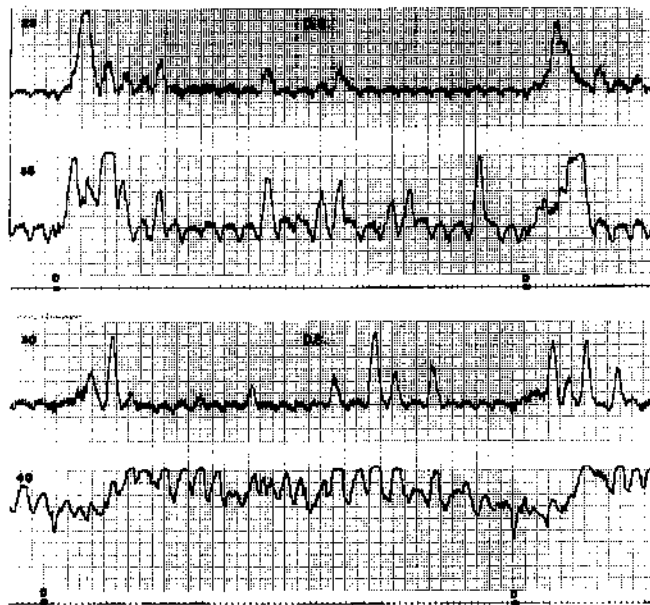


Fig. 12: caso nº 4

Traçado superior: as deglutições (D) provocam ondas iterativas (à direita). Nota-se presença de contrações espontâneas (no meio do traçado).

Traçado inferior: o comportamento do esfíncter inferior (40) é anormal, com aumento do tônus após deglutições (D).

Prova da metacolina - A injeção de 0,05 mg/k de "Mecholyl" não provocou aumento do tônus do esôfago, mas houve nítido aumento das contrações espontâneas e iterativas (fig. 13 - pag. 54).

Caso nº 5 - Foram estudadas 35 deglutições "sêcas", das quais 15 foram peristálticas, com velocidade

de de 5 cm por segundo. Os outros complexos de deglutição consistiram em 14 contrações sincrônicas, 4 deglutições ineficazes e duas iterativas. Seis das ondas peristálticas eram binodais. A figura 14 (pag.55), traçado superior, mostra exemplos de contrações sincrônicas deste paciente.

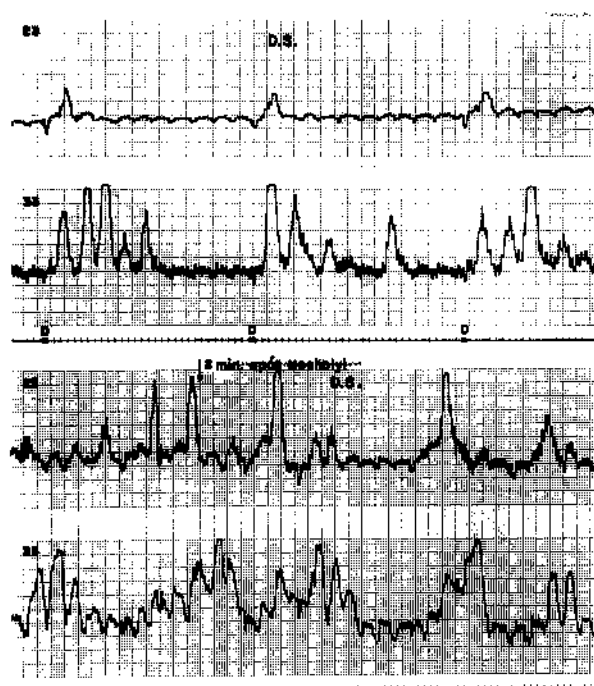


Fig. 13: caso nº 4

Traçado superior: presença de ondas iterativas aos 33 cm das narinas.

Traçado inferior: após injeção de "Mecholil" verifica-se aumento das contrações espontâneas.

O esfíncter superior do esôfago não foi localizado com segurança, mas aos 18 cm das narinas a pressão tônica máxima subiu 15 cm de água acima da pressão do restante do esôfago. Neste nível, todas as ondas foram peristálticas.

O esfíncter inferior do esôfago, localizado a 47 cm das narinas, com pressão tônica de 10 cm de água acima da pressão gástrica, apresentava um esbôço de abertura às deglutições, mas os complexos eram anormais (fig. 14, traçado inferior).

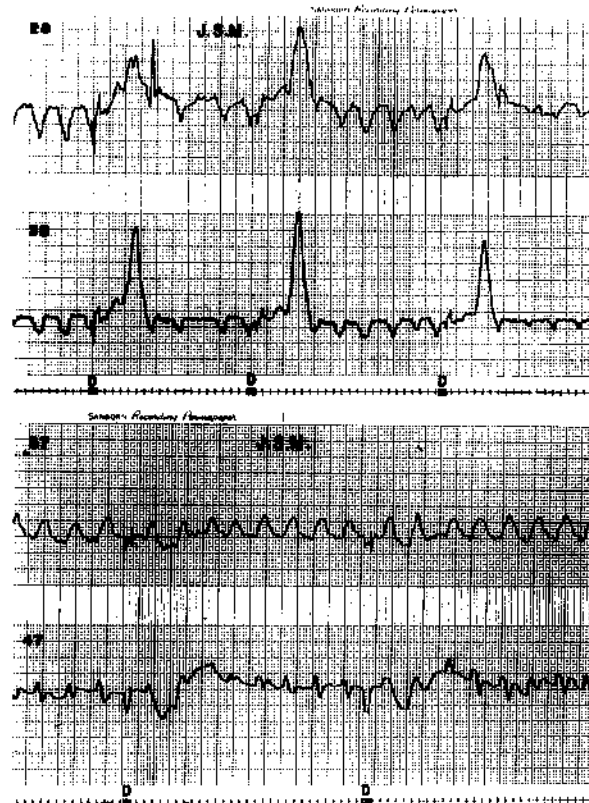


Fig. 14: caso nº 5

Traçado superior: as deglutições ocasionam contrações sincrônicas.

Traçado inferior: o esfíncter inferior do esôfago está localizado a 47 cm das narinas. As deglutições são ineficazes.

A prova de metacolina foi normal, não se observando alterações no tônus ou aumento das ondas espontâneas.

Caso nº 6 - Foram estudadas 42 deglutições, das quais apenas duas provocaram ondas peristálticas, com velocidade de 3cm/seg. Todas as outras ocasionaram contrações sincrônicas. Surgiram 14 ondas binodais, 4 ondas iterativas, uma contração espontânea e 7 deglutições ineficazes.

O esfíncter do esôfago superior não foi identificado devido a dificuldades técnicas. Aos 23 cm das narinas foi verificada uma região de aumento de pressão (20 cm de água acima da pressão do esôfago médio).

O esfíncter inferior do esôfago estava localizado a 48 cm das narinas, com pressão tônica de aproximadamente 5 cm acima da pressão gástrica e era de comportamento anormal (fig. 15).

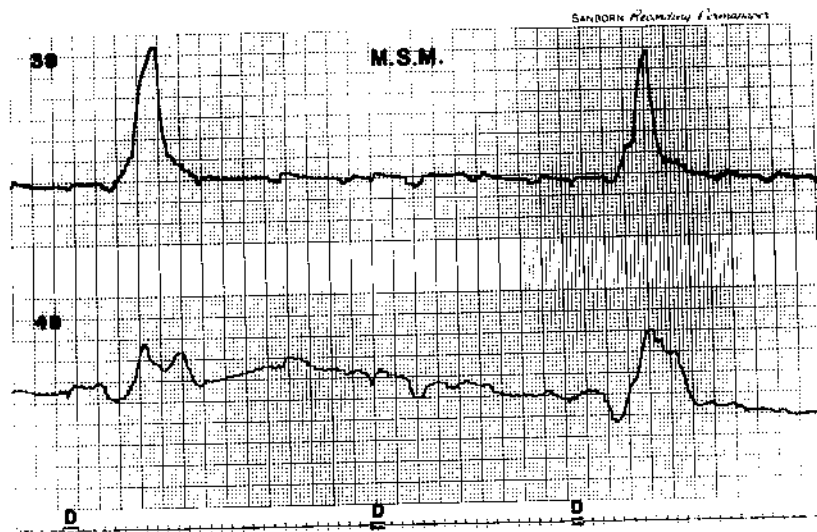


Fig. 15: caso nº 6

Esfíncter inferior está a 48 cm das narinas. Após deglutição, esboça-se uma abertura do esfíncter, com duração muito curta (2,5 segundos), que pode corresponder apenas a alteração respiratória,

A fig. 16 mostra deglutições ineficazes a 28 cm das narinas (traçado à esquerda) e contrações sincrônicas, com ondas binodais a 23 cm (traçado à direita).

A prova da metacolina revelou nítido aumento das contrações espontâneas e das ondas iterativas, mas sem aumento do **tono** ou da amplitude dos complexos.

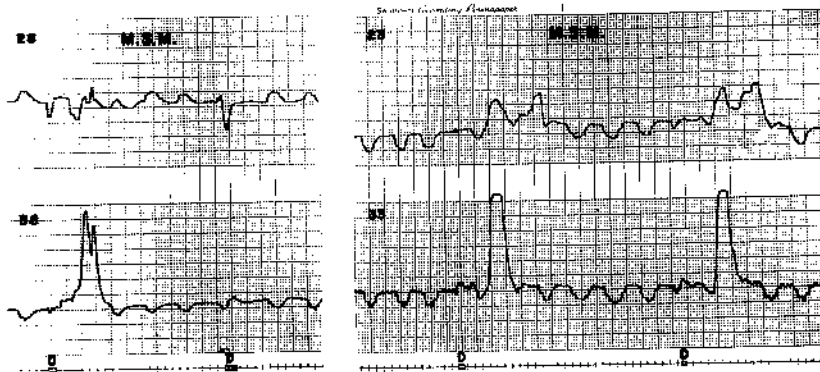


Fig. 16: caso nº 6

Traçado à esquerda: deglutições ineficazes aos 28 cm. A segunda deglutição também não ocasionou onda de contração aos 38 cm.

Traçado à direita: contrações sincronas. Ondas binodais aos 23 cm.

Caso nº 10 - Foram estudadas 45 deglutições, sendo apenas duas peristálticas, com velocidade muito rápida (10 cm/seg.). As outras foram tôdas sincrônicas com 4 contrações iterativas, 4 binodais, 6 de baixa amplitude e 4 deglutições ineficazes. Surgiram 3 contrações espontâneas,

O esfíncter do esôfago superior foi localizada aos 18 cm das narinas, com pressão tônica de 25 cm de água (fig. 17, pag. 58 - traçado à esquerda). O esfíncter inferior do esôfago estava aparentemente locali

zado aos 48 cm das narinas, com pressão tônica aproximadamente igual à do estômago e não respondia às deglutições com queda de pressão (fig. 17, traçado à direita).

A prova de metacolina evidenciou aumento das ondas espontâneas, sem alterações do tono (fig. 18 - pag. 59).

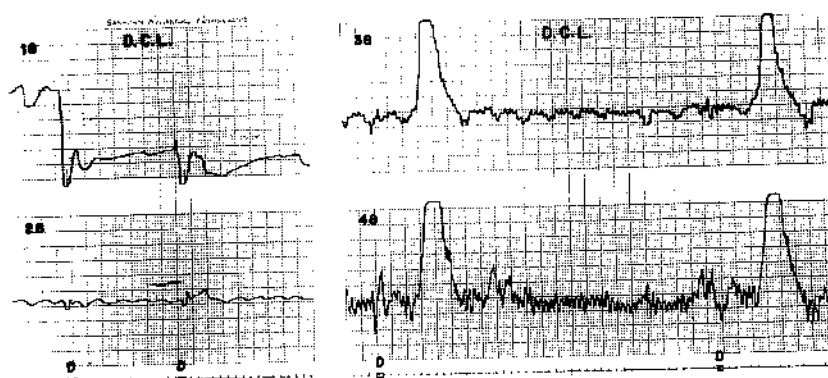


Fig. 17: caso nº 10

Traçado à esquerda: esfíncter do esôfago superior aos 18 cm (comportamento normal). Deglutições ineficazes aos 28 cm.

Traçado à direita: esfíncter inferior do esôfago aos 48 cm; não há abertura após as deglutições.

Caso nº 11 - Foram estudadas 25 deglutições "sêcas". Encontraram-se 17 ondas peristálticas com velocidade média de 3,3 cm/seg., 2 contrações sincrônicas, duas ondas iterativas e 4 deglutições ineficazes.

O esfíncter superior do esôfago não foi estudado por dificuldades técnicas.

O esfíncter inferior do esôfago, localizado a 44 cm das narinas, com pressão tônica de aproximadamente 5 cm de água, não respondeu com abertura às deglutições (fig. 19 - pag. 59 - traçado à esquerda).

A prova da metacolina revelou aumento das ondas espontâneas e contrações iterativas, sincrônicas (fig. 19, traçado à direita).

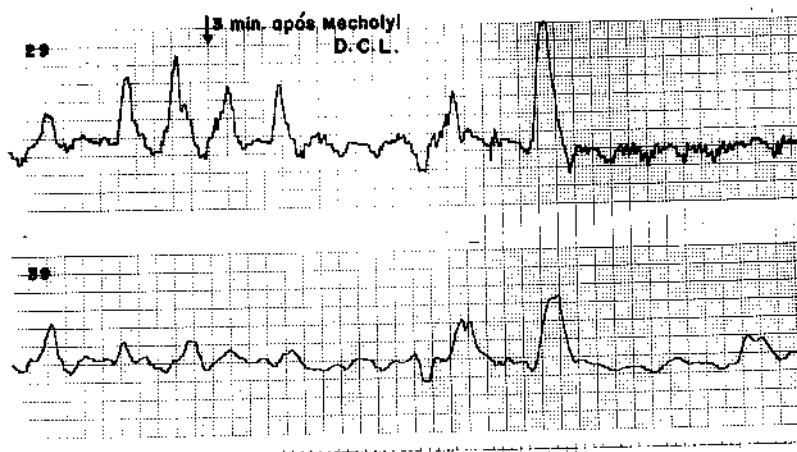


Fig. nº 18: caso nº 10

Aumento das ondas espontâneas 3 minutos após Mecholyll (0,05mg/K).

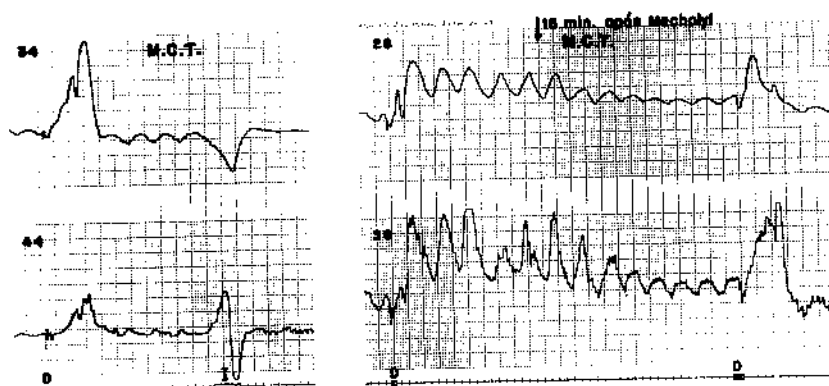


Fig. 19: caso nº 11

Traçado à esquerda: o orifício da sonda a 44 cm das narinas registra a região do esfíncter inferior. Não há abertura após deglutição. A inspiração profunda (I) provoca onda bifásica aos 44 cm.

Traçado à direita: após "Mecholyll" a deglutição provocou ondas iterativas e sincrônicas, com aumento do tono basal do esôfago.

4-10 - PROVAS TERAPÊUTICAS

a) Pancreatina - Foi usada a dose de 10g por dia, em doses fracionadas, durante 15 dias. O efeito da pancreatina foi avaliado em 6 casos (observações nº 1, 2, 5, 6, 9 e 10).

Caso nº 1 - Apresentava diarréia contínua, com 3 a 5 evacuações diárias, de fezes liquefeitas. O teste terapêutico com a pancreatina na dose assinalada acima não influenciou em nada o funcionamento intestinal. Continuou o doente com 3 a 5 evacuações diárias (média de 4 por dia), fezes ainda liquefeitas.

Após 2 meses, foi repetido o teste terapêutico com pancreatina, que confirmou a ineficácia deste medicamento em melhorar a diarréia.

Caso nº 2 - Na época do teste terapêutico com pancreatina, diarréia diária, geralmente matutina, com 6 a 6 evacuações de fezes liquefeitas por dia. Após 15 dias de medicação, não houve qualquer alteração no hábito intestinal. Esta prova foi repetida mais duas vezes (cada período de 15 dias de medicação) sem melhora da diarréia.

Caso nº 5 - Na época da prova terapêutica, diarréia discreta, com duas a 3 evacuações diárias, de fezes liquefeitas, durante 1 a 3 dias, intercalando-se com uma evacuação por dia, de fezes amolecidas, durante 1 a 2 dias. Foi realizado apenas um período de tratamento com pancreatina, durante 15 dias. A análise do

número e aspecto das evacuações, antes e após o tratamento, não revelou alterações dignas de nota: continuou com as crises de diarréia intercaladas com os períodos de melhora.

Caso nº 6 - Foram realizados 2 períodos de provas terapêuticas com pancreatina, com duração de 15 dias para cada período. No primeiro período, na ausência de qualquer tipo de medicação, o paciente apresentava crises de diarréia, durante 2 a 4 dias, com duas a 3 evacuações de fezes liquefeitas, geralmente pela manhã, intercaladas com períodos de constipação intestinal, de 1 a 2 dias. A medicação com pancreatina em nada modificou o funcionamento intestinal.

O outro período da prova com pancreatina foi realizado após 2 anos, época em que o paciente apresentava 5 a 6 evacuações diárias, durante 1 a 2 dias, intercaladas com uma a duas evacuações diárias, durante 3 a 6 dias. Novamente, após a medicação com pancreatina, não houve alteração no número de evacuações, nem no seu aspecto.

Caso nº 9 - Apresentava, na época da prova terapêutica, diarréia persistente, com 5 a 6 evacuações diárias, de fezes liquefeitas, com restos alimentares, sempre após cada refeição. Durante e após a prova terapêutica com pancreatina, não houve qualquer alteração no número e aspecto das evacuações.

Caso nº 10 - Na época da prova terapêutica, uma a 3 evacuações diárias, de fezes liquefeitas, com

restos alimentares (casca de feijão e às vezes verduras mal digeridas). A prova com pancreatina em nada alterou o hábito intestinal.

b) Antibióticos

1. Neomicina - Foi administrada neomicina 2g por dia, em doses fracionadas, durante 10 dias, a 3 pacientes.

Caso nº 2 - 1º período - Duas a 6 evacuações de fezes liquefeitas por dia, antes da prova, e duas a 5 evacuações diárias após a Neomicina.

2º período - Duas a 4 evacuações de fezes liquefeitas antes da prova e 3 a 4 evacuações após a prova.

Caso nº 9 - Nos 2 períodos de prova terapêutica com Neomicina, de 10 dias cada um, a média de evacuações diárias era de 5 a 6 antes e após a medicação.

Caso nº 10 - 1º período - Uma a 3 evacuações por dia, antes e após a medicação.

2º período - (6 meses após) : Duas evacuações por dia, antes e após a medicação com Neomicina.

2. Tetraciclina - Foi administrada Tetraciclina, 2g por dia, em doses fracionadas, durante 8 dias, a 5 pacientes.

Caso nº 1 - Três a 5 evacuações de fezes liquefeitas por dia, antes e após a medicação com Tetraciclina.

Caso nº 2 - Na época do teste terapêutico com Tetraciclina, o paciente evacua duas a 3 vezes por dia, fezes liquefeitas. A medicação não alterou o número e aspecto das evacuações.

Caso nº 5 - Antes e após a medicação, crises diarréicas durante 1 a 3 dias, intercalando-se com uma evacuação por dia, durante 1 a 2 dias.

Caso nº 6 - Antes da medicação, duas a 4 evacuações diárias, durante 3 a 4 dias, intercaladas com 1 a 2 dias de melhora, com uma evacuação por dia. Após a prova com Tetraciclina, não houve alteração no hábito intestinal.

Caso nº 9 - Diarréia contínua com 5 a 6 evacuações diárias, sempre pós-prandiais, na ausência de qualquer medicação. Após a Tetraciclina continuou com o mesmo número de evacuações e o mesmo aspecto das fezes.

c) Dieta sem glúten - Os pacientes de observações nºs 2 e 9 foram mantidos durante 2 meses com dieta isenta de glúten; a média de evacuações antes e após a dieta não mostrou alterações significativas.

d) Dieta sem leite e derivados - Os casos nºs 1, 2, 9 e 10 foram mantidos em dieta geral, sem leite e derivados, durante 15 dias. A observação diária do número e aspecto das evacuações não mostrou qualquer efeito benéfico desta dieta no hábito intestinal.

4-11 - ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO - As descrições das necrópsias dos casos nºs 1, 2 e 3 estão anotadas no capítulo : Observações Clínicas.

Os achados mais importantes, relacionados ao tema do presente trabalho, referem-se às alterações do sistema nervoso autônomo, que serão descritas com maiores detalhes, como segue:

Os nervos vagos apresentaram intensa deposição de substância amilóide, tanto no interior do axônio, como no endo e perinervo, com dissociação das neurofibrilas. O axônio apresentava-se espessado nos locais em que havia a deposição de amilóide (fig. 20).

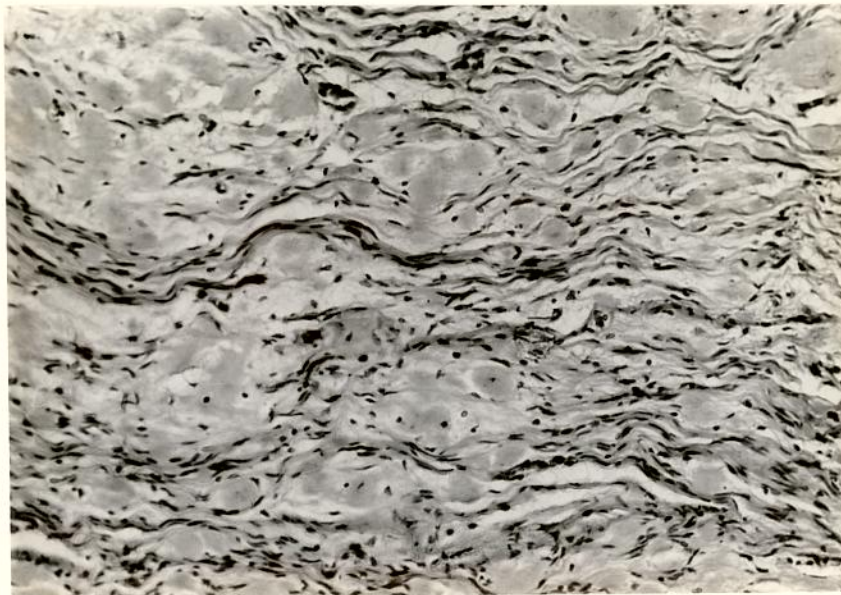


Fig. 20 -

Corte histológico do nervo vago (caso nº 2) mostrando alteração da estrutura, com vários depósitos de substância amilóide e degeneração das neurofibrilas (x200).

Nos gânglios simpáticos para-vertebrais e no plexo celíaco também se observavam intensos depósitos de material amilóide e aparente redução do número de neurônios, a maioria deles com alterações regressivas.

Os neurônios dos plexos intrínsecos do tubo digestivo apresentaram também diversos tipos de alterações degenerativas. No citoplasma, estas alterações se exteriorizaram por atrofia, retração, vacuolização, tumefação, irregularidade de limites, basofilia e cromólise. Na esfera nuclear, estas alterações manifestaram-se por picnose, hipercromatismo, enrugamento da membrana e anomalias morfológicas (fig. 21). Tais alterações qua

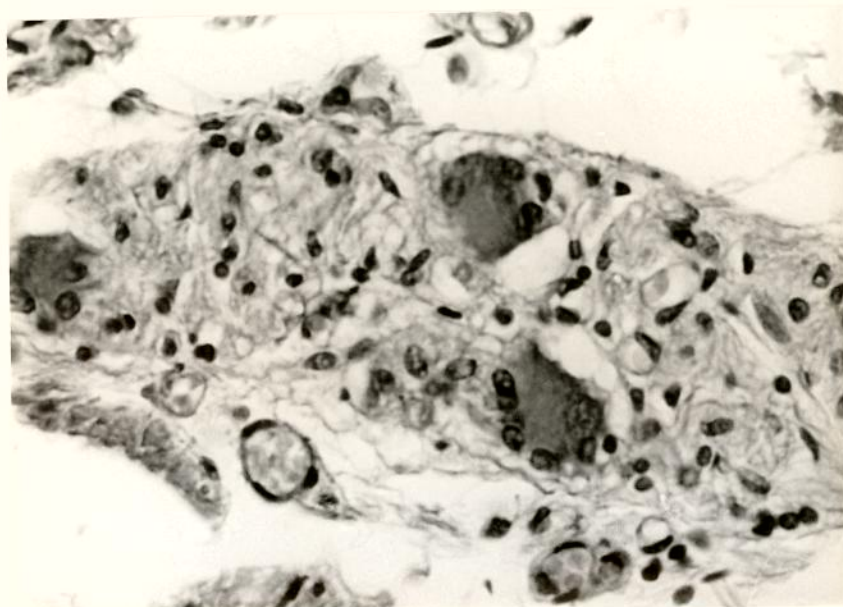


Fig. 21 -

Plexo nervoso mientérico do esôfago (caso nº 2).
Nota-se a presença de neurônios com alterações regressivas (x200).

litativas, assinaladas no citoplasma e no núcleo dos neurônios do plexo intrínseco dos diversos segmentos do tubo digestivo, variavam de intensidade de neurônio para

neurônio, sendo, porém, mais frequentes, as alterações mais acentuadas. Os resultados da contagem dos neurônios do terço inferior do esôfago dos 3 indivíduos com P. A. F. (média: $583,0 \pm 47,870$) quando comparados estatisticamente através da análise de variância com os resultados descritos por KOBERLE (1963) em igual região do esôfago de indivíduos "normais" (média: $1029,0 \pm 62,129$), mostraram alterações quantitativas significativas ($F = 22,398$).

Não foi possível investigar quantitativamente os neurônios do estômago e dos intestinos em virtude do material disponível não ser suficiente para análise estatística dos resultados. Todavia, a impressão é de que haja desnervação, diante da escassez de neurônios verificado em alguns plexos intrínsecos.

4-12 - RESULTADOS HISTOQUÍMICOS - Os testes empregados tiveram como finalidade o estudo de algumas propriedades histoquímicas apresentadas por este tipo de deposição amiloidótica.

Os resultados obtidos mostram que este tipo de material amilóide reage negativamente ao tratamento pelo reativo do Schiff, mesmo quando o tratamento pelo reativo de Schiff seja efetuado após pré-tratamento por solução de tioglicolato de sódio. Resultados semelhantes são obtidos com a reação do ferro-cianeto férrico (tabela VI - pag. 67).

A reação do PAS foi intensa em tôdas as condições efetuadas, exceto quando efetuada após metilação, quando se torna fracamente positiva (Tabela VII).

TABELA VI

OUTROS TESTES HISTOQUÍMICOS EFETUADOS NA SUBSTÂNCIA AMILOÍDE DA P.A.F.

SCHIFF		FERROCIANETO FÉRICO		SUDAN	HIDROXILAMINA	BENZIDINA
SEM PRÉ-TRATAMENTO	APÓS TRATAMENTO POR TIOLICOLATO DE Na	SEM PRÉ-TRATAMENTO	APÓS TRATAMENTO POR TIOLICOLATO DE Na			
—	—	—	—	—	—	—

A coloração pela violeta de metila a 1%, foi intensa e metacromática. A coloração pelo azul de Toluidina a 0,1%, efetuada sem tratamento prévio, é in-

TABELA VII

TESTES HISTOQUÍMICOS QUE REVELAM A PRESENÇA DE CARBOHIDRATOS, EFETUADOS NA SUBSTÂNCIA AMILOÍDE DA P.A.F.

AZUL DE TOLUIDINA A 3% pH 3,0	AZUL DE TOLUIDINA A 0,1%								
	SEM PRÉ-TRATAMENTO			APÓS METILAÇÃO			APÓS METILAÇÃO SAPON.		
	pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5	pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5	pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5
++++ 0	++++ 0	++++ ± M	++++ ± M	—	—	—	+++ 0	++++ 0	++++ 0

AZUL DE TOLUIDINA A 0,1%									VIOLETA DE METILA
APÓS SULFATAÇÃO			APÓS DIGESTÃO POR AMILASE			APÓS DIGESTÃO POR PEPSINA			
pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5	pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5	pH 3,5	pH 4,5	pH 5,5	
+++ M	+++ M	+++ M	+++ 0	+++ ± M	+++ ± M	+++ 0	+++ ± M	+++ ± M	+++ M

0 = ORTOCROMÁTICA
M = METACROMÁTICA

P. A. S.					
SEM PRÉ-TRATAMENTO	APÓS METILAÇÃO	APÓS METILAÇÃO SAPON.	APÓS SULFATAÇÃO	APÓS DIGESTÃO POR AMILASE	APÓS DIGESTÃO POR PEPSINA
+++++	±	+++++	+++++	+++++	+++++

tensa em todos os pH e mostra ligeira metacromasia nos pH 5,5 e 4,5, sendo ortocromática em pH 3,5. A metilação inibe a coloração pelo azul de Toluidina em todos os pH estudados. A saponificação, efetuada após metilação, reverte a basofilia pelo azul de Toluidina, embora sem metacromasia; esta reversão da basofilia parece, entretanto, ser apenas parcial, quando a coloração é efetuada em pH 3,5. A sulfatação intensifica a metacromasia e esta se apresenta mesmo em pH 3,5. A digestão pela amilase da saliva, ou pela pepsina, não interfere na intensidade da coloração pelo azul de Toluidina, nem na metacromasia. A coloração pelo azul de Toluidina a 0,3%, pH 3,0 é intensa e ortocromática (tabela VII - pag. 67).

As reações que demonstram a presença de grupos reativos de proteínas, como a reação da Aloxana - Schiff, Millon e Amarelo de Naftol-S, apresentam fraca positividade; entretanto, a reação do DMAB-nitrito apresenta-se razoavelmente intensa (tabela VIII).

TABELA VIII

TESTES HISTOQUÍMICOS QUE REVELAM A PRESENÇA DE GRUPOS REATIVOS DE PROTEÍNAS, EFETUADOS NA SUBSTÂNCIA AMILÓIDE DA PAF

ALOXANA - SCHIFF	MILLON	AMARELO DE NAFTOL S	DMAB - NITRITO
+	+	+	++

A reação do Sudan negro, da hidroxilamina e da benzidina, nas condições em que foram efetuadas, apresentaram resultados negativos (tabela VIII - pag. 68).

5 - DISCUSSÃO

A importância da divulgação dos conhecimentos sobre a P.A.F. é ressaltada pela dificuldade em se estabelecer o diagnóstico nas fases iniciais da moléstia. Em alguns casos do presente trabalho, a falta de diagnóstico correto ocasionou intervenções cirúrgicas desnecessárias. Dêste modo, o caso nº 1 foi operado 3 vezes, (apendicectomia, colecistectomia e simpatectomia lombar); o caso nº 3 foi operado 3 vezes (colecistectomia e duas laparotomias exploradoras); o caso nº 7 foi operado 2 vezes (piloroplastia e apendicectomia); e o caso nº 11 foi operado com diagnóstico errôneo de hérnia de disco, devido a impotência sexual e parestesias dos membros inferiores.

Na fase avançada da moléstia, quando se manifesta o quadro clínico completo, o diagnóstico torna-se mais fácil, especialmente quando, na história, se verifica a ascendência portuguesa e o relato de casos semelhantes entre os familiares.

O quadro clínico referente às manifestações digestivas da casuística apresentada é superponível ao descrito pelos autores portugueses (ROSÁRIO e colaboradores, 1963; MONTEIRO, 1968 e 1969).

A diarréia, que é o sintoma digestivo mais freqüente, caracteriza-se por períodos de melhora e piora, independentes de qualquer medicação ou regime alimen

tar. As fezes são liquefeitas e, portanto, diferentes das que aparecem clãssicamente nas síndromes de má absorção intestinal (ADLESBERG e SCHEIN, 1947; GREEN e WOLLAEGER, 1960).

A importância e a incidência da esteatorrèia na P.A.F. não foram ainda adequadamente esclarecidas na literatura. Os autores portugueses (ROSÁRIO e colaboradores, 1963 e MONTEIRO, 1968 e 1969) estudaram a absorção de gorduras com provas radiativas, que podem trazer resultados falsos, especialmente nos casos de esteatorrèia discreta (PIMPARKAR, TULSKY, KALSER e BOCKUS, 1961; KALSER, 1966).

Os resultados das dosagens químicas de gordura fecal realizadas em 10 casos do presente trabalho, evidenciaram a presença de esteatorrèia em 6 pacientes. A esteatorrèia foi, na maioria das vèzes, intermitente, com períodos em que a dosagem de gordura fecal foi normal e outros em que houve nítido aumento da excreção de gorduras.

Isto mostra a necessidade da realização de vários períodos de balanços de gorduras em um paciente com P.A.F. pois, resultado normal em apenas um período não poderá afastar definitivamente a esteatorrèia.

É possível que a repetição de maior número de balanços de gorduras nos casos de observações nºs 5, 8 e 11, viesse a demonstrar esteatorrèia, mesmo nêstes pacientes.

Com base nos resultados das provas funcionais do aparelho digestivo, nos testes terapêuticos e nos achados anátomo-patológicos, procurar-se-á discutir a fisiopatologia das alterações digestivas da P.A.F., em especial da diarreia e esteatorria.

As alterações da secreção gástrica e da biópsia do estômago foram pouco significativas, o que concorda com os trabalhos de ROSÁRIO e colaboradores (1963) e de MONTEIRO (1968 e 1969). A diarreia gastrogênica depende da ausência da secreção cloridro-péptica e de alterações químicas na luz do intestino delgado, decorrentes não só da má digestão, como também da proliferação de flora microbiana anormal nas primeiras porções do intestino delgado (PONTES, 1967). O teste terapêutico com antibióticos de ação sobre a flora intestinal não resultou em melhora da diarreia nos pacientes estudados. Estes dados tornam pouco provável um distúrbio na fase gástrica da digestão, para explicar a diarreia e a esteatorria. Além disso, na gastrite atrófica não existe esteatorria, a não ser que outra causa ocorra (PONTES, 1967).

A prova terapêutica com pancreatina, que não modificou a sintomatologia intestinal, torna remota a hipótese de distúrbios na secreção pancreática, como causa da esteatorria. A favor desta afirmação, estão os casos de necropsia (de observação nºs 1, 2 e 3) onde não foram encontradas alterações nos ácinos e ductos pancreáticos, o que já havia sido assinalado por outros (HORTA, 1955; HORTA e TRINCÃO, 1963; MONTEIRO, 1969). O pH

do suco duodenal, determinado em 4 casos, foi sempre alcalino, o que proporciona condições adequadas para a ação da secreção pancreática. A prova da secretina, realizada em alguns casos de MONTEIRO (1969), não mostrou, também, alterações significativas.

Não houve evidência de alterações na secreção dos sais biliares, visto que nenhum dos pacientes apresentava icterícia ou sinais de insuficiência hepática. As provas de função hepática foram sempre normais, o que concorda com a experiência de ROSÁRIO e colaboradores (1963) e de MONTEIRO (1969). O estudo anátomo-patológico do fígado nos 3 pacientes do presente trabalho que faleceram e as biópsias hepáticas dos casos de ROSÁRIO e colaboradores (1963) e de MONTEIRO (1969) não demonstraram também, alterações na estrutura hepática. Com tôdas estas evidências, afasta-se a hipótese de insuficiência biliar na gênese da diarreia e a esteatorreia.

O teste de tolerância à glicose, por via oral, provocou, com grande frequência, vômitos e diarreia, logo após a ingestão da solução glicosada. A diarreia, após teste de tolerância à glicose, tem sido observada na síndrome de "dumping" e é interpretada como sendo acarretada pela grande carga osmótica que atinge bruscamente o intestino delgado (ABBOTT, KRIEGER, LEVEY e BRADSHAW, 1960). Isto parece não ocorrer na P.A.F. porque, nesta moléstia, o esvaziamento gástrico é muito lento. É possível que a carga osmótica, provocando afluxo

de líquido para o interior do estômago, cujo esvaziamento está retardado, seja responsável pelo reflexo do vômito.

Considerando-se, como valor normal, aumento da glicemia após a ingestão da glicose de 25% ou mais, em relação à glicemia de jejum (KALSER, 1966), não foram encontradas evidências de má absorção de glicose nos 3 casos em que foi possível realizar a curva glicêmica. Estes resultados diferem dos encontrados por ROSÁRIO e colaboradores (1963) e por MONTEIRO (1969), que descreveram curva plana no teste de tolerância à glicose por via oral, interpretado pelos primeiros como má absorção intestinal de glicose e pelo último, como dependente de um atraso no esvaziamento gástrico.

O teste da D-Xilose revelou, na maioria dos casos, absorção normal deste açúcar. No caso nº 1 este teste não pôde ser interpretado, em vista da paciente apresentar proteinúria na época da realização da prova. No caso nº 2 o teste por via oral revelou diminuição da D-Xilose na urina de 5 horas. A repetição da prova, com introdução da pentose no duodeno por meio de sonda duodenal, revelou resultado normal. Estes dados sugerem que a alteração no teste da D-Xilose é dependente de um retardamento no esvaziamento gástrico e não de deficiência na absorção intestinal, fato este já assinalado por MONTEIRO (1968 e 1969).

A prova terapêutica com antibióticos, que não ocasionou melhora da diarreia, torna pouco provável

e hipótese de contaminação bacteriana do intestino delgado na gênese da diarréia e da esteatorréia, como se observa na chamada "síndrome da alça fechada" (BADENOCH, BEDFORD e EVANS, 1955; COOKE, COX, FONE, MEYNELL e GADDIE, 1963; DONALDSON, 1965). Além disto, não foram encontradas alterações do tubo digestivo que favoreçam a estase no intestino delgado (tais como estenoses, fístulas ou divertículos), quer nos exames radiográficos, quer nas necrópsias. A hipotonia do intestino delgado, demonstrada pelos exames radiográficos em alguns pacientes, poderia facilitar o crescimento bacteriano anormal nas primeiras porções do tracto digestivo. Apesar dos resultados dêste trabalho serem contra esta hipótese, poderão ser encontrados resultados discordantes, do mesmo modo que na diarréia diabética (MALINS e FRENCH, 1957; WHALEN, SOERGEL e GREENEN, 1969; GOLDSTEIN, WIRTS e KOWLESSAR, 1970). Para avaliação mais precisa do possível papel da contaminação bacteriana no delgado, talvez seja necessário estudo de maior número de casos com provas terapêuticas e, em especial, a realização de contagem de colônias de bactérias do intestino por métodos de intubação.

As culturas de fezes foram sempre negativas em todos os pacientes estudados, o que exclui a participação de bactérias patogênicas como causa da diarréia.

Os exames parasitológicos foram também negativos e, mesmo quando positivo (como no caso nº 2), isto não alterou a evolução do quadro digestivo, o que

faz pensar que as parasitoses intestinais também não de-
sempenham papel na gênese desta síndrome.

A biópsia jejunal não demonstrou alterações importantes, quer no exame com microscópio de dissecção, quer no estudo histológico, o que concorda com a experiência de MONTEIRO (1968). As medidas das mucosas jejunais estão dentro dos padrões normais (CHOUDHURY, COOKE, TAN, BANWHEEL e SMITH, 1966). Estes dados, aliados à ineficácia da dieta isenta de glúten em melhorar a diarreia (como foi observado nos casos nºs 2 e 9), afastam a hipótese de doença celíaca, segundo os critérios de CHOUDHURY e colaboradores, 1966.

Distúrbios na drenagem das vias linfáticas provocando esteatorréia são afastados pela ausência das alterações peculiares desta síndrome (DOBBINS, 1966) nas biópsias intestinais e nas necrópsias.

Distúrbios enzimáticos, tais como a deficiência de lactase, habitualmente não revelam alterações estruturais do intestino delgado (MC MICHAEL, WEBB e DAWSON, 1955; GRAY e SANTIAGO, 1966; PONTES, 1967). O teste terapêutico com dieta isenta de leite e derivados não ocasionou, entretanto, melhora da diarreia, o que torna pouco provável esta etiologia na gênese da diarreia.

As biópsias jejunais praticamente normais e o teste terapêutico negativo com antibióticos, afastam também a hipótese de moléstias do tipo "sprue" tropical

FRAZER, 1960; WESER, JEFFRIES e SLEISENGER, 1966).

Os exames radiográficos do tubo digestivo sob contrôle fluoroscópico demonstraram alterações da motricidade, com predomínio de hipotonia e esvaziamento gástrico retardado e, trânsito mais rápido no delgado. Em um dos pacientes (observação nº 2) foi encontrado também esvaziamento esofágico retardado.

Estas alterações da motricidade denotadas pelos exames radiográficos foram também descritas pelos autores portugueses (ROSÁRIO e colaboradores, 1963 e MONTEIRO, 1969), mas ainda não haviam sido estudadas por métodos mais sensíveis e reprodutíveis, tais como a electromanometria,

O registro electromanométrico do esôfago realizado neste trabalho difere dos métodos de PINOTTI (1964 e 1967) e de GODOY (1969), que não usaram infusão contínua de líquido através das sondas. A infusão contínua de líquido foi preconizada por SOKOL, HEITMAN, WOLF e COHEN (1966), CODE e SCHELEGEL (1968) e COHEN e WOLF (1968). Estes autores obtiveram resultados qualitativamente semelhantes aos métodos sem infusão contínua, mas acreditam que a infusão contínua confere maior sensibilidade às variações de pressão endo-esofágica. As pressões esfínterianas, por este método, são mais elevadas do que as obtidas sem infusão contínua (COHEN e WOLF, 1968).

Os resultados electromanométricos do esôfago nos casos estudados, demonstraram intensas alterações da

motricidade, caracterizadas por contrações sincrônicas, ondas iterativas e espontâneas e deglutições ineficazes. Demonstrou-se, também, diminuição do tônus do esfíncter esôfago-gástrico e falta de relaxamento deste esfíncter, após as deglutições. No caso nº 4, que estava em fase inicial da moléstia, o esfíncter esôfago-gástrico tinha tônus normal, mas não respondia com queda nítida da pressão, após as deglutições.

Comparando-se os traçados electromanométricos do esôfago, obtidos nos pacientes com P.A.F., com os descritos nos casos de esofagopatia chagásica (PINOTTI, 1964 e 1967; GODOY, 1969) e de acalasia de outras etiologias (CODE e SCHELEGEL, 1968), verifica-se que a única diferença reside na diminuição do tônus do esfíncter esôfago-gástrico, encontrada na P.A.F.. A diminuição do tônus ao nível do esfíncter provavelmente explica a ausência de dilatação do esôfago na P.A.F. e sua presença comum na moléstia de Chagas e nas acalacias de outras etiologias.

As alterações da motricidade do esôfago nos pacientes com moléstia de Chagas (KÖBERLE, 1958 e 1963) e nos casos de acalasia não chagásica (CASSELLA, BROWN, JR., SAYRE e ELLIS, JR., 1964) são atribuídas principalmente à destruição dos plexos nervosos intrínsecos. Na moléstia de Chagas não foram descritas lesões do sistema nervoso autônomo extrínseco (CORRÊA NETTO, 1935; ETZEL, 1937), embora recentemente, ALCÂNTARA (1969) te-

nha encontrado alterações nos neurônios dos gânglios cervico-torácicos de indivíduos na fase crônica desta moléstia.

Os nervos vagos dos pacientes com mega-esôfago não chagásico não apresentam alterações visíveis ao microscópio óptico, mas foram demonstradas alterações degenerativas destes nervos no estudo com microscópio eletrônico (CASSELLA e colaboradores, 1964 e CASSELLA, ELLIS, JR. e BROWN, JR., 1965). CASSELLA e colaboradores (1964) encontraram também alterações degenerativas e diminuição do número das células nervosas dos núcleos dorsais motores dos nervos vagos em pacientes com acalasia.

Na P.A.F. foram descritos depósitos de substância amilóide nos nervos e gânglios simpáticos, nos nervos vagos e nos plexos intrínsecos do tubo digestivo (HORTA, 1955; HORTA e TRINCÃO, 1963; CANIJO e PINHO y COSTA, 1968; MONTEIRO, 1969).

A intensidade do comprometimento do sistema nervoso autônomo na P.A.F. não foi, entretanto, convenientemente assinalada pelos autores que a estudaram.

O exame histopatológico dos 3 casos de necrópsia do presente trabalho demonstrou alterações degenerativas dos neurônios dos plexos intrínsecos do tubo digestivo. Estas alterações não devem ser consideradas como unicamente dependentes de P.A.F., visto que os neurônios podem exibir fenômenos tipo degenerativo

em consequência dos períodos agônico e post-mortem. O estudo quantitativo dos neurônios do terço inferior do esôfago mostrou desnervação de 43% em relação aos indivíduos tomados como controle por KOBERLE (1963). As alterações do sistema nervoso extrínseco (nervos vagos e gânglios simpáticos) foram, ainda, mais acentuadas e se caracterizaram por forte infiltração por substância amilóide, dissociação das neurofibrilas, alterações de generativas dos neurônios dos gânglios simpáticos e aparente redução do número destes neurônios.

A secção experimental dos nervos vagos, no nível cervical, provoca em cães (CARVETH, SCHLEGEL, CODE e ELLIS, JR., 1962) e macacos (BINDER, BLOOM, STERN, SOLITARE, THAYER e SPIRO, 1968) alterações da motricidade esofágica, semelhantes às encontradas nos pacientes com P.A.F.. Alterações similares da função esofágica foram também conseguidas em cães pela vagotomia bilateral supra-nodosa (HIGGS e ELLIS, JR., 1965). HIGGS, KERR e ELLIS, JR., (1965) demonstraram que a lesão dos núcleos dorsais motores do nervo vago alteram a função motora do esôfago do gato, mas não do cão. Estes autores mostraram que a destruição bilateral dos núcleos ambíguos do cão provoca perda do peristaltismo do corpo do esôfago, falta de relaxamento do esfíncter esôfago-gástrico e dilatação esofágica.

O sistema nervoso simpático, por outro lado, parece não ter influência na motricidade do esôfago

(DONALD, 1952; INGELFINGER, 1958; CARVETH e colaboradores, 1962).

As alterações degenerativas das fibras musculares externas do esôfago, encontradas nos 3 casos de P.A.F. necropsiados, poderiam colaborar para o aparecimento das alterações da motricidade.

A prova da metacolina ocasionou aumento das contrações espontâneas e das ondas iterativas em 4 casos entre os 6 estudados, mas não houve aumento do tono ou da amplitude das contrações, como ocorre habitualmente na moléstia de Chagas. Isto denotaria pequeno aumento da sensibilidade do esôfago à droga e, portanto, desnervação parassimpática (CANNON, 1939, CANNON e ROSENBLUETH, 1949; KRAMER e INGELFINGER, 1951), em grau menos intenso que no mega-esôfago chagásico.

As alterações digestivas dos pacientes com P.A.F. parecem ser então ocasionadas por distúrbios da motricidade, que têm como substrato anatômico, as lesões do sistema nervoso autônomo.

A fisiopatologia da diarreia e da esteatorreia nos pacientes com P.A.F. é, portanto, diferente da descrita classicamente em outros tipos de amiloidoses. Depósitos de substância amilóide na lâmina própria e no tôpico das vilosidades intestinais, exercendo bloqueio na absorção, constitui a explicação habitual da causa da esteatorreia na amiloidose primária ou secundária, que compromete o aparelho digestivo (ADLESBERG e SCHEIM,

1947; SCHEIM, 1947; FINDLEY, JR. e ADAMS, 1948; HERSKOVIC, BARTHOLOMEW e GREEN, 1964; BEDDOW e TILDEN, 1960 ; KALSER, 1966; PATTERSON e CASTIGLIONI, 1969).

Existem muitas evidências experimentais e clínicas de que o comprometimento do sistema nervoso autônomo pode provocar diarreia. A secção e degeneração quer dos nervos simpáticos, quer dos vagos, provoca diarreia em animais de experimentação (ALVAREZ, 1948). A lesão das fibras simpáticas pós-gangliais provoca ulcerações do intestino e diarreia em animais de experimentação (TEXTER, JR., CHOU, LAURETA e VANTRAPPEN, 1968). No homem, é bem conhecida a diarreia que aparece com certa frequência após vagotomia para tratamento de úlcera péptica. BINGHAM, INGELFINGER e SMITHWICK (1950), em um estudo de 300 pacientes que tinham sofrido simpatectomia bilateral para tratamento de hipertensão, demonstraram que em 1/5 verificou-se aumento do número de evacuações.

Apesar de alguns estudos de absorção intestinal, em condições associadas à hiper-motricidade do tubo digestivo, terem demonstrado aumento da absorção de alguns nutrientes, tais como de galactose (UYEYAMA, GIANSIRACUSA, ALTHANSEN e HARPER, 1953) e de glicose e metio nina (CUMMINS e ALMY, 1953), o aumento da velocidade do trânsito intestinal pode diminuir a absorção pelo menor contacto do nutriente com a mucosa absorptiva (LEVIN , 1967).

A velocidade do trânsito intestinal pode estar aumentada mesmo em intestino hipotônico, por diminuição da resistência a jusante (INGELFINGER e ABBOTT, 1949; GREGORY, 1950). Isto seria devido a diminuição das contrações musculares, particularmente da camada circular, que diminuiria a pressão intra-luminal a jusante. Entretanto, uma contração até um ponto suficiente deve estar presente para criar um gradiente de pressão (FARRAR e ZFASS, 1967).

Na P.A.F., como há comprometimento dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, as alterações da motricidade parecem ser muito complexas, merecendo ser objeto de estudos electromanométricos e cineradiográficos.

Em outro tipo de amiloidose heredo-familiar com polineuropatia, descrita por RUKAVINA e colaboradores (RUKAVINA, BLOCK e CURTIS, 1956a e 1956b; RUKAVINA, BLOCK, JACKSON, FALLS, COREY e CURTIS, 1956; JACKSON, FALLS, BLOCK, RUKAVINA e COREY, 1960), os distúrbios digestivos são também frequentes. RUKAVINA e colaboradores (1956) acreditam que a diarréia destes casos seja devido a infiltração amiloide nas estruturas intestinais, exercendo mecanismo de barreira para a absorção. Não foram realizados, entretanto, estudos funcionais do aparelho digestivo nêstes pacientes. É possível que a fisiopatologia das alterações digestivas descrita por RUKAVINA e colaboradores, seja a mesma da moléstia de CORINO DE ANDRADE.

A amiloidose primária com comprometimento do sistema nervoso tem sido descrita também em indivíduos sem qualquer antecedente familiar, em várias regiões do mundo. Em uma revisão de 23 casos destas formas esporádicas de neuropatia amiloidótica descritas na literatura (DE NAVASQUEZ e TREMBLE, 1938; GOTZE e KRUGKE, 1941; KERNOHAN e WOLTMAN, 1942; FINDLEY JR. e ADAMS, 1948; GOLDMAN e GERSTL, 1949; FISHER e PREUSS, 1951; STRICH e WADE, 1953; RITAMA e AF BJORKESTEN, 1954; CLARK e BENNETT, 1957; CHAMBERS, MEDD e SPENCER, 1958; MUNSAT e POUSSAINT, 1962; BRODY, WERTLAKE e LASTER, 1964; CASTAIGNE, CAMBIER e AUGUSTIN, 1965; FRENCH, HALL, PARISH e SMITH, 1965), verificamos que o quadro clínico da moléstia é inteiramente superponível ao encontrado nos pacientes com P.A.F.. As principais diferenças entre estas duas moléstias foram: idade de início dos sintomas mais tardio nas formas esporádicas (média de 50,3 anos); evolução até o óbito mais curta nas formas esporádicas (média de 3 anos); e predominância do sexo masculino nas formas esporádicas (20 homens para 3 mulheres). Os distúrbios digestivos foram também os sintomas mais frequentes que acompanharam a polineuropatia nestas formas esporádicas.

MUNSAT e POUSSAINT (1962) e FRENCH e colaboradores (1965) admitem que os sintomas digestivos dos pacientes com amiloidose primária do sistema nervoso são devidos a disfunção do sistema nervoso autônomo, provocada pelos depósitos de substância amilóide nos ple-

xos intrínsecos e extrínsecos do tubo digestivo. BRODY e colaboradores (1964) acreditam que a diarréia dêstes pacientes seja ocasionada por irritação das estruturas nervosas entéricas pela substância amilóide, visto que esta foi encontrada justaposta às células gangliais e às fibras nervosas do intestino, sendo que os elementos neurais, em si, pareciam estar intactos. Êstes trabalhos parecem mostrar que a fisiopatologia das alterações digestivas da neuropatia amilóide não familiar é semelhante à da P.A.F..

Os pacientes com diabetes mellitus de longa evolução podem apresentar um quadro de polineuropatia periférica, distúrbios digestivos e disfunção do sistema nervoso autônomo, inteiramente similares aos que ocorrem na P.A.F.. A diarréia e a esteatorréia dêstes pacientes com diabetes, estudadas por vários autores (BERGE, WOLLAEGER, SCHOLZ, ROOKE e SPRAGUE, 1956; BERGE, SPRAGUE e BENNETT, 1956; MALINS e FRENCH, 1957 ; FRANÇOIS e MOURIQUAND, 1958; MAILMAN, 1958; SCHNEIDER, WAJCHENBERG, NEVES, CANELAS e PIERONI, 1965; HENSLEY e SOERGEL, 1968; WHALEN, SOERGEL e GREENEN, 1969; GOLDSTEIN, WIRTS e KOWLESSAR, 1970), parecem ser ocasionadas também por disfunção do sistema nervoso autônomo . Os estudos anátomo-patológicos nos casos de neuropatia diabética são, entretanto, ainda discordantes: BERGE e colaboradores (1956) não encontraram evidências histopatológicas de lesão do sistema nervoso autônomo em 8

casos de neuropatia diabética; FRANCOIS e MOURIQUAND (1958) descreveram alterações no plexo intraparietal do intestino em um paciente com diarreia diabética; HENSLEY e SOERGEL (1968) descreveram lesões apenas nos gânglios simpáticos pré e para-vertebrais.

Os estudos da motricidade esofágica nos pacientes com neuropatia diabética mostraram as mesmas alterações radiográficas (MANDELSTON e LIEBER, 1967) e electromanométricas (BAILEY, LANGILLE e SIDOROW, 1969; VELA e BALART, 1970) que as encontradas nos casos de P.A.F. do presente trabalho, denotando que a fisiopatologia dos distúrbios digestivos destas duas moléstias deve ser semelhante.

DISCUSSÃO DA HISTOQUÍMICA DA SUBSTÂNCIA AMILÓIDE

Os resultados fornecidos pelos testes empregados na investigação das propriedades histoquímicas da substância amilóide da P.A.F., permitem algumas considerações.

O exame comparativo dos resultados obtidos mostra que este tipo de material amilóide é P.A.S. positivo, uma vez que o tratamento apenas pelo reativo de Schiff fornece resultados negativos. Esta positividade à reação do P.A.S. é provavelmente, devida à presença de substâncias de natureza glicídica.

A influência de lipídeos sobre a positividade da reação do P.A.S. foi considerada em segundo plano, uma vez que além dos cortes empregados serem provenientes de material incluído em parafina e, portanto,

pobres em lipídeos, a reação do Sudan, usada em histoquímica para revelar a presença de lipídeos (LISON, 1960) e a reação da hidroxilamina, que revela a presença de fosfolipídeos (HADLER & ZITI, 1969), são negativas. Além disso, êsse material contém grupos ácidos livres, que são responsáveis pela basofilia, quando se efetua coloração pelo azul de Toluidina.

Por outro lado, êsse material P.A.S. - positivo resiste à digestão péptica e à digestão pela amilase da saliva, o que sugere não se tratar de material glico-protéico. O resultado obtido pela reação do PAS, efetuada após a digestão pela amilase afasta a suposição de que o glicogênio seja o responsável pela positividade dessa reação, pois se assim fôsse, deveria ser eliminado pela ação da amilase (LISON, 1960). Corroboram esta interpretação os resultados fornecidos pela coloração com azul de Toluidina em pH 4,5 e 5,5 nos quais o material amilóide apresenta discreta metacromasia, que não é alterada quando a coloração é efetuada após digestão péptica. A digestão pela pepsina tem a propriedade, segundo WINDRUM e KRAMER (1957), de liberar radicais glicídicos capazes de se corarem metacromáticamente, pelo azul de Toluidina a 0,1%. A coloração ortocromática que apresenta êste material amilóide, quando corado pelo azul de Toluidina a 3%, pH 3, fala também contra a presença de proteínas que interfiram no aparecimento da metacromasia (LARSEN, 1958).

A ocorrência de grupos reativos de proteínas, tais como grupos amina, fenol, ou grupos básicos, capazes de serem demonstrados por meio dos testes histoquímicos empregados, parece não ser em quantidade apreciável, uma vez que os resultados das reações histoquímicas usadas são pouco intensos. Da mesma forma, não foi detectada, histoquimicamente, a presença de grupos redutores, tais como o aldeído ou a sulfidrila.

A reação do DMAB-nitrito é aqui interpretada conforme o conceito clássico, admitido em histoquímica. Os resultados obtidos por meio dessa reação demonstram que o triptofano faz parte da composição química deste tipo de amiloidose, em quantidade apreciável.

A metacromasia apresentada por este tipo de material amilóide, quando corado por solução de violeta de metila, e a intensa basofilia, apresentada quando corado pelo azul de Toluidina, levam a crer na presença de glícides ácidas.

Conforme foi acima discutido, este material parece não ser nem glico-protéico nem glico-lipídico. Provavelmente, esta substância é constituída por glícides macromoleculares que poderiam ser representados por mucopolissacárides. Os dados fornecidos pela metilação e metilação-saponificação, permitem supôr que estas mucopolissacárides tenham radicais carboxílicos, como responsáveis pela função ácida. A discreta metacromasia que apresenta, quando corado pelo azul de Toluidina a

0,1% pH 4,5 e 5,5, pode ser explicada pela presença dos grupos carboxílicos, considerados como capazes de apresentarem basofilia com metacromasia pouco intensa (LISON, 1960). KANTOR e SCHUBERT (1967) demonstraram que a metilação, além de esterificar os radicais carboxílicos, promove, concomitantemente, dessulfatação. A coloração pelo azul de Toluidina a 0,1% após a metilação-saponificação mostra apenas reversão da basofilia e não da metacromasia. Este resultado sugere que radicais sulfatos sejam os responsáveis pela metacromasia. Entretanto, esta suposição não pode ser confirmada, uma vez que a metacromasia não resiste ao abaixamento de pH do corante. Os resultados apresentados pela reação de benzidina, condizem com esta interpretação.

A intensa metacromasia apresentada por este tipo de material amilóide, quando corado pelo azul de Toluidina a 0,1% após sulfatação, permite supor a existência de mucopolissacárides neutras (MOORE e SCHOENBERG, 1957) além de mucopolissacárides ácidas, fazendo parte da composição química desta substância amilóide. A diminuição da intensidade de coloração da reação do PAS após metilação poderá ocorrer também, por interferência do pré-tratamento nos radicais glicólicos da mucopolissacáride neutra, conforme é admitido por FISHER e LILLIE (1954).

6 - CONCLUSÕES

Do estudo realizado em 11 pacientes com P. A. F., julgamos poder tirar as seguintes conclusões:

- 1) O estudo histopatológico mostrou alterações no sistema nervoso autônomo, caracterizadas por:
 - a) Intensa deposição de substância amilóide e dissociação das neurofibrilas dos nervos vagos e gânglios simpáticos, com aparente redução do número de neurônios destes gânglios.
 - b) Alterações degenerativas e aparente redução do número dos neurônios do plexo miotérico do tubo digestivo. A contagem dos neurônios do plexo miotérico do terço inferior do esôfago mostrou diminuição estatisticamente significativa.
- 2) O estudo histoquímico revelou que os principais componentes da substância amilóide da P.A.F. são mucopolissacárides ácidos e neutras.
- 3) Foram demonstradas alterações da motricidade do tubo digestivo nos exames radiográficos e no exame electromanométrico do esôfago. As alterações da motricidade denotadas pelos exames radiográficos foram muito variáveis, com predomínio de hipomotricidade e esvaziamento gástrico retardado, associados a trânsito acelerado no intestino delgado.

4) O exame electromanométrico revelou alterações da motricidade esofágica, caracterizadas por:

- a) Substituição das contrações peristálticas normais do corpo do esôfago por contrações sincrônicas, iterativas, espontâneas e deglutições ineficazes.
- b) Ausência de relaxamento do esfíncter esôfago-gástrico após as deglutições.
- c) Diminuição do tono do esfíncter esôfago-gástrico.

5) As alterações electromanométricas do esôfago dos pacientes com P.A.F., referidas no item 4, são iguais às descritas na neuropatia diabética e na secção experimental dos nervos vagos em nível cervical ou supra-nodosa. São também semelhantes às que ocorrem na esofagopatia chagásica e nas acalasia de outras etiologias, exceto pela diminuição do tono do esfíncter esôfago-gástrico, que nestas não ocorre.

6) Os distúrbios digestivos dos pacientes com P.A.F., inclusive a diarréia e a esteatorréia, parecem ser essencialmente dependentes das alterações de motricidade descritas, que têm como substrato anatômico, as lesões do sistema nervoso autônomo.

7 - OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes estudados no presente trabalho foram internados no Hospital da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, no Departamento de Neurologia ou na Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica e Cirurgia.

Caso nº 1 - Z. S., 38 anos, sexo feminino, branca, brasileira, solteira, tecelã, natural de Bonfim Paulista (Est. de São Paulo). Internada em 26/05/1966.

H.P.M.A. - Na época da internação, queixava-se de náuseas, vômitos alimentares pós-prandiais e dôr epigástrica, que tiveram início abruptamente há 8 anos. Foi obrigada a procurar serviço médico de emergência, onde foi medicada, com melhora da sintomatologia, após um dia de tratamento.

A partir desta época, começou a apresentar constipação intestinal de até uma semana, sendo necessário o uso de laxativos para os intestinos funcionarem.

Após um ano, repetição da crise de vômitos e dôr epigástrica, que passou a aparecer de 3 em 3 meses aproximadamente. No ano seguinte, durante uma destas crises, foi operada com diagnóstico de "apendicite aguda" em hospital de São Paulo. Continuando, porém, a apresentar o mesmo quadro, internou-se em outro hospital da Capital, onde sofreu colecistectomia. Alguns mê

ses antes desta operação, já se queixava de dores em agulhadas nos membros inferiores, dores estas acompanhadas de edema vespertino nos tornozelos. Continuou com as crises de vômitos e dor epigástrica e, há 4 anos e 8 meses, notou mudança no hábito intestinal, com crises diarréicas intercaladas de períodos de constipação intestinal. As crises de diarréia duravam de 1 a 4 dias, com 3 a 5 evacuações diárias de fezes pastosas ou líquidas. Há 4 anos e meio, queixava-se de períodos de incontinência anal durante as crises diarréicas, surgindo também, nesta época, incontinência urinária.

Há 3 anos, em consequência do agravamento das dores nos membros inferiores, foi operada, também em São Paulo, sendo realizada simpatectomia lombar, sem melhora da sintomatologia. Há 2 anos surgiram também dores lombares e nos membros superiores.

Continuando as crises de vômitos, dor epigástrica e agravamento das crises diarréicas e das dores nas extremidades, foi internada neste Hospital.

No interrogatório sobre os diversos aparelhos, contou emagrecimento de 14 quilos. Estava amenorréica há 4 anos e queixava-se de diminuição da acuidade visual há 2 anos e hipoacusia esquerda há 1 ano.

Nos últimos meses, tonturas e escurecimento da vista quando em posição ortostática.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota.
Antecedente chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: o pai, que também consta da casuística do Prof. Freitas Julião, era português (Coimbra) e faleceu aos 33 anos de idade, com diagnóstico de P.A.F.. A mãe está atualmente com 58 anos de idade, com saúde. Tem 3 irmãos, todos sofredores de amiloidose, e cujas observações clínicas são as de n^{os} 2, 3 e 4, do presente trabalho.

No exame físico de admissão, encontrava-se em satisfatório estado geral, com pele e mucosas desc_oradas ++, panículo adiposo pouco desenvolvido e edema dos membros inferiores ++, frio, mole e depressível. O exame físico dos aparêlhos cardio-vascular, pulmonar, digestivo e urogenital nada revelou de anormal.

Exame Neurológico: (súmula): Motilidade voluntária conservada, Coordenação motora normal. Hipocatividade reflexa profunda. Pronunciadas alterações das sensibilidades superficiais nos membros e tronco. Hipopalestesia nos pés. Fundos oculares: fôcos de coroidose atrófica.

Exames de Laboratório:

Hematológico : anemia hipocrômica, com hemoglobina que oscilou entre 12,6g% até 8g% no período de 20/05/1967 até 12/02/1968. Os glóbulos brancos não apresentavam alterações significativas, variando nos vários exames de 5.600 até 8.400 por mm³.

Urina tipo I + revelou apenas proteinúria de 1,9g/l. e presença de cilindros hialinos e granulo-

sos, em fevereiro de 1967, e agravamento da proteinúria (3,9g/l) em abril de 1967. A proteinúria de 24 horas, dêste mês, revelou 0,61g/dia. Em fevereiro de 1968, proteinúria: 1g/l.

Dosagem da uréia : foi normal em fevereiro e alta (82mg%) em abril de 1967. Em fevereiro de 1968 , uréia normal.

Reações sorológicas: (Wassermann, Guerreiro e Machado, Brucelose): negativas.

Provas de funções hepáticas: normais.

Electroforese de proteínas (abril de 1967): proteínas totais: 5,8g%; albumina 2,78; alfa₁ 0,37; alfa₂ 0,75; beta 0,81 e gamaglobulina 1,09g%. Colesterol 297mg%. Amilase 82 U Somolgyi.

Fezes: parasitológico e cultura: 3 exames negativos.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal. Bloqueio átrio ventricular de 1º grau. Alterações na repolarização ventricular. Provável perda de potencial na região anterior.

Biópsia de gengiva: (nº 418/67) presença de substância amilóide.

Biópsia de reto : (nº 539/66) presença de substância amilóide nos nervos da sub-mucosa.

Secreção gástrica basal: prejudicada devido a refluxo biliar; pH = 5

Biópsia gástrica : mucosa do corpo gástrico com aspecto normal.

Curva glicêmica: prejudicada devido a vômitos e diarreia após ingestão da glicose.

Teste de D-Xilose (5g via oral): 0,84g/5 horas ou 16,8%. Nesta época (fevereiro de 1968) a uréia era normal e havia proteinúria no exame de urina.

Balanço de gorduras nas fezes: 1º período - 375,3g de fezes por dia; dosagem de gorduras 8,05g/dia. 2º período - 268,0g de fezes por dia; dosagem de gorduras 3,94g/dia.

Biópsia jejunal: ao microscópio de dissecação, predominância de "pontes" (fig. 3 - pag. 42) e ao exame histológico, mucosa normal (fig. 4 - pag. 44).

Exame radiográfico: hipomotricidade gástrica e trânsito acelerado no delgado, com chegada do contraste no ângulo esplênico do colo, após 1 hora da ingestão. A repetição do exame revelou trânsito mais lento, com chegada no colo após 3 horas.

Provas terapêuticas com pancreatina, tetraciclina e dieta sem leite: sem alteração do quadro clínico.

EVOLUÇÃO

O estado da paciente evoluiu na enfermaria com piora progressiva do estado geral, agravamento da diarreia, da dor epigástrica e dos vômitos.

Em 20/08/1970, faleceu em consequência de infecção pulmonar (pneumonia à esquerda) associada a derrame pleural na base do hemitórax esquerdo.

Foi realizada necrópsia no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.C. (nº 140/A), Descrição: cadáver adulto, pesando 34 k. Caquexia. Dos achados necrópsicos, nada há na macroscopia de importante a ser relatado. Achados microscópicos:

A) Sistema nervoso autônomo:

1) Nervos vagos - intensa deposição de substância amilóide, tanto no interior do axônio, como no endo e perinervo, e dissociação das neurofibrilas. O axônio apresenta-se espessado nos locais em que houve deposição de substância amilóide.

2) Cadeia simpática para-vertebral: vários neurônios apresentam alterações degenerativas e existem depósitos de substância amilóide dissociando as fibras na emergência dos nervos.

3) Gânglio celíaco: a maioria dos neurônios apresentam alterações degenerativas; as neurofibrilas que deles emergem apresentam discreto grau de dissociação e depósitos de material amilóide. Há aparente redução do número de neurônios.

B) Aparêlho digestivo:

1) Esôfago superior, médio e inferior. Os plexos nervosos intrínsecos mostram alterações degenerativas na maioria dos neurônios. Na sub-mucosa do esôfago superior, infiltrado inflamatório focal, mononuclear. Espessamento da muscularis mucosae e discretas alterações degenerativas das fibras da camada mus-

cular. Nos nervos do tecido conjuntivo frouxo periesofá gico há depósitos de substância amilóide.

2) Estômago, duodeno, jejuno, íleo e co lo: plexos nervosos intrínsecos com alterações semelhan tes às encontradas no esôfago. Deposição de substância amilóide nas paredes das arteríolas da sub-mucosa.

3) Pâncreas: estrutura glandular exócri na e endócrina normais. Canalículos excretores com as pecto normal.

4) Fígado: intensa congestão hepática . Aumento dos espaços de Disse. Não foram encontrados de pósitos de material amilóide.

C) Outros órgãos:

1) Cérebro: discreto grau de edema. Não há depósitos de substância amilóide.

2) Pulmão : presença de vários nódulos formados por gigantócitos de Langhans e reação epiteli óide.

3) Rim : intensos depósitos de material amilóide nos glomérulos; depósitos da mesma substância nos pequenos vasos arteriais. Acentuada degeneração dos túbulos contornados. Presença de cilindros nos túbulos coletores e de focos inflamatórios. Pequenos infartos corticais.

4) Baço : congestão da pólpa vermelha . Arteríolas peniciladas com depósitos de substância ami lóide. Área de infarto recente.

5) Gânglio linfático : depósitos de material amilóide nas arteríolas dos folículos.

6) Suprarrenal : presença de substância amilóide nas arteríolas periglandulares.

7) Bexiga: degeneração da musculatura que apresenta depósitos de substância amilóide.

8) Nervos periféricos (cubital, ciático): depósitos de substância amilóide no endo e perinervo, nodulares, de tamanhos variados. Dissociação das neurofibrilas.

D) Contagem dos neurônios do plexo mientérico do terço distal do esôfago (Técnica de KÖBERLE) : 552 neurônios.

Caso nº 2 - A.R.S., 33 anos, sexo masculino, branco, solteiro, brasileiro, escriturário, natural de Cravinhos (Est. de São Paulo).

Foi internado em 30/03/1966, com a seguinte história: Passava bem até há 3 anos e meio, quando começou a sentir dores nas pernas e cansaço ao caminhar, juntamente com dores em agulhadas espontâneas, quando em repouso, nos membros inferiores. Notou também que após o banho, ao esfregar as mãos ou a toalha nos membros inferiores, sentia dores em queimação na face interna das pernas. Ao andar descalço, apareciam sensações desagradáveis nos pés. Juntamente com êste

quadro, relatou perda da libido, com impotentia coeundi. Ao mesmo tempo, o hábito intestinal tornou-se irregular, com crises de diarréia durante 1 a 2 dias, que apareciam de 4 em 4 ou de 6 em 6 dias.

Há ano e meio, notou agravamento da diarréia, com 5 a 6 evacuações diárias de fezes liquefeitas, com muco e mau-cheiro, acompanhadas de dores peri-umbilicais, em cólica. A diarréia surgia geralmente após as refeições.

Há 4 meses, apareceram náuseas e vômitos biliosos por ocasião das crises dolorosas.

Interrogatório: emagrecimento de 16 K desde o início da moléstia.

Antecedentes pessoais: blenorragia e cancro mole, tendo sido tratado convenientemente na época. Antecedentes chagásico e esquistossomótico :negativos.

Antecedentes familiares: Este doente é irmão da paciente Z.S. (observação nº 1).

Exame físico : Regular estado geral. Pele e mucosas descoradas +. Panículo adiposo pouco desenvolvido. Musculatura hipotrófica e hipotônica. Distribuição pilosa normal. Sistema cardiovascular: hipotensão ortostática (pressão arterial nos braços direito e esquerdo em decúbito dorsal horizontal: 105 x 65 e sentado: 3,0 x 0,0 mmHg). Aparêlho respiratório, digestivo e gênito-urinário: nada digno de nota.

Exame Neurológico (súmula): Motilidade voluntária conservada. Força muscular diminuída. Hipotrofia e hipotonia muscular. Hiporreflexia profunda. Comprometimento das sensibilidades superficiais. Hipopalestesia nos pés. Espessamento de alguns nervos cutâneos.

Exames de Laboratório:

Hematológico: discreta anemia hipocrômica (Hemoglobina: 13,6g%).

Exame de urina tipo I, Uréia, Colesterol e provas de função hepática: normais.

Electroforese de proteínas: P. totais : 6,2g%; albumina: 3,0; alfa₁ 0,43; alfa₂ 0,62; beta 1,05 e gamaglobulina 1,10g%.

Fezes: parasitológico - Ancilostoma duodenale. Após tratamento com hidroxinaftoato de bifenium: vários exames parasitológicos negativos.

Fezes: Cultura - negativo para germes patogênicos.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal. Alterações difusas da repolarização ventricular. Zona inativa diafragmática.

Biópsia do nervo auricular direito (nº422/66): amiloidose.

Secreção gástrica basal: 1,15 mEq/hora.

Curva glicêmica: (1,75g de glicose - via oral) glicemia em jejum: 90,2 mg%; após a ingestão de glicose: meia hora - 131; 1 hora - 80; 2 horas - 65,5 e 3 horas - 82 mg%.

Teste da D-Xilose (5g - via oral): 0,187 g/5 horas, ou 3,74%. A repetição do teste, injetando -se a pentose no duodeno por meio da sonda duodenal revelou: 1,87 g/5 horas ou 37,4%.

Balanço de gorduras nas fezes: 1º período - 899,0g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 28,22 g/dia. 2º período - 266,6g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 5,0 g/dia. 3º período - 528,0g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 6,8 g/dia. 4º período - 562,5g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 9,1 g/dia. 5º período - 300,0g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 8,1g/dia.

pH do suco duodenal: 7.

Biópsia jejunal (a 30 cm do ângulo de Treitz): Ao microscópio de dissecação, predominância de vilos foliformes. Ao exame histológico, mucosa normal (fig. 3 e 4 - pags. 42 e 44).

Exame radiográfico: Demora no esvaziamento esofágico, hipomotricidade gástrica e trânsito rápido no delgado, com chegada da coluna baritada na ampôla retal após 6 horas de sua ingestão.

Electromanometria do esôfago: intensa alteração da motricidade, caracterizada por ausência de contrações peristálticas e presença de contrações sincrônicas, iterativas e espontâneas e deglutições ineficazes. Diminuição da pressão tônica do esfíncter do esôfago inferior, o qual não respondia com queda da

pressão, após as deglutições.

Prova da metacolina: normal.

Provas terapêuticas: com pancreatina, neomicina, tetraciclina, dieta sem glúten e dieta sem leite e derivados: sem melhora da diarreia.

EVOLUÇÃO

O mal evoluiu com astenia, fraqueza, crises de dor em cólica, vômitos e diarreia. A diarreia consistia em 3 a 6 evacuações diárias, durante 1 a 4 dias, intercalando-se com constipação intestinal de 1 a 2 dias. Nos últimos meses vinha apresentando, esporadicamente, tenesmo anal. A diarreia tornou-se diária, com fezes liquefeitas e restos alimentares mal digeridos (verduras, casca de feijão). Surgiram incontinência fecal e urinária e vômitos diários, especialmente pela manhã. Ficou impossibilitado de sentar-se ou permanecer em pé, devido a tonturas e escurecimento da visão.

Em virtude da grande piora do estado geral, passou a alimentar-se muito pouco, sendo necessária terapêutica de suplementação, com soro na veia. Faleceu em 08/04/1969, em caquexia.

Necrópsia: Cadáver adulto, peso 40 K. Caquexia. Nos vários órgãos não foram encontradas alterações macroscópicas dignas de nota, a não ser gânglios peritraqueais discretamente aumentados de tamanho.

Achados microscópicos:

A) Sistema nervoso autônomo:

1) Nervos vagos: intensa dissociação e degeneração das neurofibrilas, com depósitos de material amilóide, tanto no interior do axônio, como no endo e perinervo.

2) Gânglios simpáticos para-vertebrais e gânglio estrelado: os neurônios apresentam várias alterações degenerativas. As neurofibrilas destes neurônios apresentam depósitos de substância amilóide em pequena quantidade.

3) Gânglio celíaco: redução aparente do número de neurônios que mostram alterações degenerativas. Existe um grau moderado de depósito, em blocos, de substância amilóide e dissociação das neurofibrilas.

B) Aparêlho digestivo:

1) Esôfago superior, médio e inferior (região da cárdia): plexos nervosos intrínsecos. A maioria dos neurônios apresenta alterações degenerativas. Foi encontrado num plexo mioentérico, depósito de material amilóide. Espessamento da muscularis mucosae e dissociação e degeneração das fibras das camadas musculares externas, com depósitos de substância amilóide, na maioria das vezes em forma nodular.

2) Estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon: sem alterações nas camadas musculares.

3) Pâncreas: tecido glandular exócrino e endócrino de aspecto normal. Várias arteríolas apre-

sentam depósitos de substância amilóide em suas paredes.

4) Fígado: estrutura conservada, com áreas focais de necrose hepatocítica e infiltrado polimorfonuclear nos sinusóides. Discreta hiperplasia das células de Kupffer. Leve grau de colestase intra-celular.

C) Outros órgãos:

1) Linfonodos peritraqueais: tuberculose produtivo-caseosa.

2) Pulmão: aspecto normal.

3) Coração: discreta arteriosclerose. As fibras musculares apresentam-se com aspecto normal.

4) Baço : congestão dos sinusóides da pólpa vermelha e depósito de material amilóide nas arteríolas.

5) Adrenais : pequeno foco de sufusão hemorrágica na zona reticular. O restante da glândula é normal.

6) Plexo braquial : discreto depósito de substância amilóide nos nervos e discreta dissociação das neurofibrilas. Intenso depósito de material amilóide no epinervo.

D) Contagem dos neurônios do plexo mioentérico do terço distal do esôfago (Método de KUBERLE): 521 neurônios.

Caso nº 3: J.A.S., 37 anos, sexo masculino, branco, casado, brasileiro, pedreiro, natural de Sertãozinho (Est. de São Paulo).

Foi internado em 23/05/1966. Na época da internação, contou que a moléstia havia se iniciado há 7 anos, sendo a primeira manifestação impotentia coeundi. Após alguns meses, começou a apresentar crises de náuseas, vômitos, dores abdominais em cólica e diarreia. As dores pioravam após alimentação e a diarreia foi progressivamente se acentuando, com fezes liquefeitas, várias vezes por dia. Há aproximadamente 5 anos e meio, devido a estas queixas, foi operado da vesícula biliar (em Ribeirão Preto), ocorrendo após esta intervenção, piora da sintomatologia gastro-intestinal e enfraquecimento progressivo.

Nesta época, encontrava dificuldade para a deambulação sendo obrigado a apoiar-se nos móveis e paredes para andar.

As cólicas abdominais, os vômitos e a diarreia tornaram-se sintomas diários. Passou a notar também dificuldade em iniciar a micção.

Após 2 anos, foi novamente operado na região da cicatriz da colecistectomia, em outro Hospital. Continuou piorando do quadro gastro-intestinal, surgindo também incontinência fecal.

Em virtude destes sintomas, foi novamente operado (laparotomia exploradora), permanecendo o estado

inalterado.

Há 1 ano foi visto pelo Prof. O.F. Julião, que fez o diagnóstico de P.A.F.. Neste último ano, queixava-se também de formigamento nos membros, especialmente nos inferiores, juntamente com diminuição da sensibilidade. Notara também dificuldade na movimentação dos membros inferiores, principalmente dos pés.

As mãos também foram progressivamente ficando mais fracas, atrofiadas, com dificuldade de apreensão dos objetos. Nestas condições, foi trazido ao Hospital da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.C..

No interrogatório sobre os diversos aparelhos e sistemas nada foi encontrado de anormal.

Antecedentes pessoais: Nada digno de nota. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: É irmão dos pacientes das observações 1, 2 e 4.

Exame físico: Mau estado geral, não conseguindo manter-se em pé. Pele e mucosas descoradas⁺⁺⁺. Panículo adiposo escasso. Hipotrofia e hipotonia muscular. Língua desprovida de papilas.

Restante dos aparelhos e sistemas: nada digno de nota.

Exame Neurológico (súmula): Paralisia e atrofias musculares, mais pronunciadas nas mãos e pés. Hipotonia muscular generalizada. Pés caídos. Arreflexia profunda e superficial. Pronunciadas alterações das sensi-

bilidades superficiais, Sensibilidades cinético-postural e vibratória também comprometidas.

Exames de Laboratório

Hematológico - anemia hipocrômica (hemoglobina 9,5%). Sem outras alterações.

Urina tipo I - normal. Provas de função hepática: normais.

Proteínas totais - 4,5%. Albumina: 2,5 e globulinas 2,0g%. Colesterol: 186mg/%. Amilase 71 U Somogyi.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos duas vezes.

Biópsia de nervo ciático poplíteo (nº423/66): amiloidose.

Exame coprológico funcional: discreto aumento de gotículas de gorduras.

Exame radiográfico: trânsito intestinal extremamente rápido, com evacuação do contraste uma hora após ingestão.

EVOLUÇÃO

Evoluiu na enfermaria com diarreia incontrolável, vômitos, hematêmese e melena. Morte em choque periférico em 28/11/66.

Necrópsia: (nº 92/66) Cadáver adulto, pesando 32 K, caquético. A única alteração significativa no exame macroscópico, refere-se a edema nos membros inferiores.

Achados microscópicos:

A) Sistema nervoso autônomo:

1) Gânglios nervosos (espinal e simpático vertebral): intensos depósitos de substância amilóide, especialmente no nervo que emerge do gânglio espinal, com dissociação e rarefação das fibras nervosas. Há aparente redução do número de neurônios, a maioria deles com alterações degenerativas.

B) Aparêlho digestivo:

1) Esôfago: extensas áreas de erosão do epitélio de revestimento com infiltrado inflamatório na região sub-epitelial, do tipo predominantemente mononuclear. Edema da sub-mucosa que apresenta inúmeros depósitos em blocos, de material amilóide. Existem, também, depósitos de substância amilóide nas paredes dos vasos. Fibras da camada muscular com nítida degeneração, mostrando vários blocos arredondados de matéria amilóide. Hiperplasia e hipertrofia da muscularis mucosae, que não mostra aspecto degenerativo. Plexos intrínsecos com redução no número de neurônios e alterações degenerativas.

2) Estômago: aspecto normal; plexos nervosos com alterações semelhantes às descritas no esôfago.

3) Jejuno e colo: aspecto normal; presença de depósitos de substância amilóide nas arteríolas; plexos nervosos com alterações similares às do esôfago.

4) Fígado: congestão passiva moderada, com atrofia centro-lobular; discreta hepatite tipo trans-in

fecciosa; alguns focos de destrabeculação e necrose hepato-cítica. Ausência de depósitos de substância amilóide.

5) Pâncreas: estrutura acinosa conservada; discreto depósito de material amilóide nas arteríolas; discreta fibrose interacinosa focal; sistema canalicular e tecido endocrínico normais; gânglio nervoso próximo da periferia do pâncreas e nervos sem alterações.

C) Outros órgãos:

1) Cérebro: foco de trombose recente nos vasos venosos; infiltrado polimorfonuclear e proliferação fibroblástica com desintegração do tecido nervoso e da substância branca, sem amiloidose.

2) Cerebelo, pedúnculo cerebral, bulbo e medula: sem alterações. Os nervos espinais que saem da medula são normais.

3) Discreta amiloidose da leptomeninge, principalmente dos vasos menores.

4) Duramater: pequenos depósitos de substância amilóide.

5) Cauda equina, nervos costais e cubital: com amiloidose.

6) Hipófise: normal.

7) Rim: intenso depósito de substância amilóide nas pequenas artérias e arteríolas; a parede do capilar do tufo glomerular é espessada por material ami

lóiide; presença de glomérulos fibrosados com substância amilóiide; presença de substância amilóiide no interstício e nas membranas tubulares da zona medular.

8) Pulmão: bronquiolite aguda e alveolite aguda, focais e discretas; ausência de amiloidose; pleuriz agudo bilateral.

9) Tireóide: normal.

10) Baço: diminuição dos folículos (hipoplasia da pólpa branca) e hiperplasia da pólpa vermelha; discreto depósito de substância amilóiide nas artérias e arteríolas.

11) Linfonodo: discreta hiperplasia reticular.

12) Supra-renal: depósitos de substância amilóiide na camada reticular e discretos depósitos na camada glomerular; ausência de material amilóiide na camada fascicular; discreta amiloidose nas artérias.

13) Testículo: discreta amiloidose nos vasos.

14) Bexiga: amiloidose da musculatura; de posição de substância amilóiide na parede das arteríolas e na lâmina própria.

15) Aorta: ateromatose; pequeno depósito de substância amilóiide, mais intenso na adventícia.

D) Contagem dos neurônios do plexo mioentérico do terço distal do esôfago (método de KOBERLE) : 677 neurônios.

Caso nº 4 : D.S. - 34 anos, sexo feminino, branca, casada, brasileira, comerciária, natural de Ribeirão Preto (Est. de São Paulo).

Foi internada em 21/08/1966, com as seguintes queixas: sensação de queimação no pé e na perna esquerdos, há aproximadamente 6 meses. Esta sintomatologia se mantém inalterada até a data atual. Há 4 meses teve crise diarréica e vômitos por um dia. Este quadro tem-se repetido todos os meses, até a data da internação. Há 10 dias, repetiu-se a crise durante 2 a 3 dias e, novamente, há 5 dias, teve outra crise. A crise diarréica é discreta, com 3 evacuações diárias e fezes pastosas e liquefeitas.

No interrogatório, queixava-se de emagrecimento de 3 K desde o início da moléstia. Apresentava polaciúria e nictúria.

Antecedentes pessoais: operada ~~de~~ de apendicite aguda há 10 anos e de amigdalite há 2 anos. Teve gravidez tubária há 1 ano, tendo sido operada. Antecedentes chagásico e esquistossomótico negativos.

Antecedentes familiares: é irmã dos pacientes das observações nº 1, 2 e 3.

Exame físico: bom estado geral. Mucosas coradas. Pele um pouco pálida. Panículo adiposo e musculatura bem desenvolvidos.

Exame físico dos diferentes aparelhos: nada digno de nota.

Exame neurológico (súmula): Motilidade voluntária conservada, bem como o trofismo muscular. Coordenação motora normal. Reflexos profundos e superficiais normais. Discretas alterações da sensibilidade térmica no terço inferior das pernas (face medial).

Exames de Laboratório

Hematológico: discreta anemia (hemoglobina 11,4g%).

Urina tipo I: normal.

Fezes (parasitológico): giardia lamblia ; após tratamento com furazolidona: 2 exames negativos.

Fezes (cultura): negativa.

Electroforese de proteínas: proteínas totais: 5,4g%; albumina: 3,73; alfa₁ 0,14; alfa₂ 0,24; beta 0,24 e gamaglobulinas: 1,25g%.

Biópsia de nervo periférico do pé (1007/69) : amiloidose.

Biópsia do sigmóide (1661/68): focos de infiltrado inflamatório crônico (linfo-plasmocítico). Pesquisa de substância amilóide: negativa.

Secreção gástrica basal: pH = 2.

Curva glicêmica (1,75g de glicose via oral): jejum: 73mg%; meia hora: 120; 1 hora: 100; 2 horas: 63 e 3 horas: 68mg%.

Teste da D-Xilose (5g via oral): 1,53g/5 horas ou 30,6%.

Balanco de gorduras nas fezes: 1º período:

134,6g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 9,04g/dia.
2º período: 128,0g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 4,6 g/dia.

Biópsia jejunal: ao microscópio de dissecação, predominância de vilosidades em forma de "fôlhas" e "pontes" (fig. 3 - pag.42); no exame microscópico: mucosa de aspecto normal.

Exame radiográfico (trânsito intestinal): dentro dos limites da normalidade.

Electromanometria do esôfago: alterações discretas da motricidade, com 50% dos complexos de deglutição constituídos por ondas peristálticas; os outros 50% foram anormais: contrações iterativas, espontâneas e deglutições ineficazes; o esfíncter do esôfago inferior tinha pressão tônica normal e respondia apenas com esbôço de abertura às deglutições.

Prova da metacolina: aumento das contrações espontâneas e iterativas.

EVOLUÇÃO

A paciente continua na fase inicial dos distúrbios gastro-intestinais, com crises de diarréia intercaladas com longos períodos de constipação intestinal e, às vezes, cólicas abdominais e vômitos.

Reinternada em agosto de 1970 com as mesmas queixas, são realizados alguns exames: reação de Guerreiro e Machado, negativa; exame de urina tipo I, normal; parasitológico das fezes, negativo; electro-

cardiograma, dentro dos limites da normalidade; ritmo sinusual.

Caso nº 5: J.S.M. - 44 anos, sexo masculino, branco, casado, português, operário, natural de Póvoa do Varzin. Reside no Brasil desde os 10 anos de idade.

Foi internado em 12/09/1969. Dores nos pés há 10 anos. Há 9 anos, formigamentos nos dedos dos pés, que progressivamente se estenderam para os membros inferiores. Ao mesmo tempo, dificuldade à deambulação e perda da força muscular. Em seguida, alteração da sensibilidade e da força nas mãos e nos membros superiores.

Há 1 1/2 anos, começou a apresentar crises de diarreia acompanhadas de meteorismo abdominal acentuado. As crises de diarreia, que no início eram esporádicas, com duração de 1 dia, tornaram-se cada vez mais frequentes e intensas, com duas a 5 evacuações por dia, durante 1 a 3 dias. Relata períodos de melhora de até 20 dias, nos quais a evacuação é normal.

Há alguns anos vem apresentando incontinência urinária e, às vezes, incontinência fecal.

Interrogatório: nada digno de nota.

Antecedentes pessoais: blenorragia e cancro duro. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: o pai faleceu com o diagnóstico de P.A.F.; a mãe não é afetada por esta moléstia; uma tia faleceu com o diagnóstico de P.A.F.; tem 7 irmãos: 3 deles, que constam da casuística do presente trabalho, têm P.A.F.. Outra irmã faleceu com diagnóstico de P.A.F. associado, provavelmente a Lupus eritematoso disseminado.

Exame físico: Regular estado geral; pele pálida; mucosas coradas; musculatura hipotrófica e hipotônica; panículo adiposo pouco desenvolvido; demais aparelhos sem nada digno de nota.

Exame Neurológico (Súmula) : Comprometimento da motilidade voluntária nas quatro extremidades. Mãos tipo Aran-Duchenne, pés caídos. Hipotonia muscular. Reflexos aquileos abolidos. Sensibilidades superficiais comprometidas nos membros superiores e inferiores e comprometimento de sensibilidade vibratória nos pés e pernas.

Exames de Laboratório:

Hematológico: anemia discreta (Hemácias - 3.700.000; Hb 9,5g%).

Proteínas totais: 4,5g%; albumina: 2,5g% ; globulinas: 2,0g%.

Provas de função hepática: normais.

Exames parasitológico e cultura de fezes: negativos.

Curva glicêmica: prejudicada devido a vômitos após a ingestão de glicose.

Balanço de gordura nas fezes: 1º período : 200g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 4,32g/dia. 2º período : 66,6g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 1,17g/dia.

Biópsia jejunal: ao microscópio de disseção, vilosidades predominantemente em forma de "fôlhas".

Exame radiográfico: hipomotricidade gástrica e trânsito acelerado no delgado, com chegada do contraste no colo, após duas horas da ingestão.

Electromanometria do esôfago: Complexos de deglutição anormais: contrações sincrônicas, iterativas e deglutições ineficazes, ao lado de ondas peristálticas normais; esfíncter do esôfago inferior com diminuição do tono e apenas esbôço de abertura em seguida às deglutições.

Prova da metacolina: normal.

Provas terapêuticas com pancreatina e tetraciclina: sem alteração do quadro intestinal.

EVOLUÇÃO

O quadro clínico permanece inalterado.

Caso nº 6 - M.S.M. - 32 anos, sexo masculino, branco, solteiro, brasileiro, operário, natural de Rio Grande (R.S.).

Foi internado em 31/10/67. Início da moléstia há 4 anos, com sensação de queimação nos pés, que se acentuou progressivamente. Nessa época começou a apre-

sentar diarréia intensa (6 a 10 evacuações diárias), de fezes liquefeitas, com presença de restos de vegetais e muco. A diarréia era contínua e rebelde aos vários tratamentos instituídos, sendo acompanhada de meteorismo e cólicas difusas.

Após 6 meses de doença, já havia emagrecido 39 K e, nesta época, a parestesia (queimação) já havia atingido os joelhos. Queixava-se também de adormecimento nos membros inferiores. Após alguns meses, a diarréia melhorou, surgindo depois em crises de 2 a 5 dias, com períodos de acalmia de 1 a 3 dias, nos quais não havia funcionamento intestinal.

Há dois anos, perda da força e hipotrofia das mãos seguidas de perda da sensibilidade. Tornaram-se comuns as queimaduras dos dedos das mãos, por cigarro. A partir desta época, o comprometimento motor dos membros inferiores foi progressivo, necessitando apoiar-se em algum objeto e "jogar" as pernas para andar.

Há 1 1/2 anos surgiu impotentia coeundi. Nesta época foi internado em Porto Alegre, onde foi feito diagnóstico de amiloidose, com biópsia de nervo superficial do pé.

Antecedentes pessoais: apendicectomia há 8 anos. Lucs há 12 anos, tendo sido tratado. Era otologista há 3 anos antes do início da moléstia atual. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: é irmão do paciente de observação nº 5.

Exame físico: Bom estado geral. Pele pálida. Mucosas coradas. Panículo adiposo pouco desenvolvido. Musculatura hipotrófica e hipotônica. Ao exame físico dos diversos aparelhos nada de anormal.

Exame Neurológico (Súmula): Hipotrofia muscular nos quatro membros, predominando nas extremidades. Mãos tipo Aran-Duchenne. Pés caídos, marcha escarvante. Arreflexia profunda. Sensibilidades superficiais acometidas nos quatro membros. Hipopalestesia nos pés e mãos e sensibilidade cinético-postural abolida nos dedos dos pés.

Exames de Laboratório:

Hematológico: discreta anemia hipocrômica (Hb: 13,6g%).

Urina tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativo em 3 ocasiões.

Reações sorológicas: Wassermann e Guerreiro e Machado negativos.

Provas de função hepática: normais.

Proteínas totais: 6,1g% (albumina: 3,9g%; globulinas: 2,2g%).

Biópsia do nervo cutâneo do pé (nº1459/67) : amiloidose.

Secreção gástrica basal: pH: 2

Curva glicêmica: a ingestão de glicose provocou diarréia e vômitos, prejudicando a prova.

Teste da D-Xilose: (5g via oral) 1,89 g/ 5 horas ou 37,8%.

Balanco de gorduras nas fezes: 1º período - 252,3g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 9,83 g / dia. 2º período: 280g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 1,72 g/dia. 3º período - 366,6g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 1,77 g/dia.

pH do suco duodenal: 8

Biópsia jejunal: ao microscópio de dissecação, predominância de vilosidades em forma de "fóllhas" e "dedos". Ao exame histológico, mucosa com aspecto normal (fig. 3 e 4).

Exame radiográfico: hipomotricidade gástrica e trânsito acelerado no delgado, com chegada do contraste após 2 horas no colo.

Electromanometria do esôfago: intensas alterações da motricidade, com apenas duas ondas peristálticas em quarenta e duas deglutições examinadas. Os complexos de deglutições consistiram em contrações sincrônicas, espontâneas, iterativas e deglutições ineficazes. O esfíncter do esôfago inferior tinha pressão tônica reduzida e não abria após as deglutições.

Prova da metacolina: aumento das contrações espontâneas e iterativas.

Testes terapêuticos com pancreatina, tetraciclina e anticolinérgicos: sem alteração do quadro in

testinal.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal; bloqueio átrio-ventricular de 1º grau.

EVOLUÇÃO

A doença evoluiu com crises de diarréia de 4 em 4 dias aproximadamente, com 5 a 6 evacuações pós-prandiais, diárias, geralmente pela manhã. As crises têm duração de 2 a 3 dias. Nega cólicas abdominais. Tem vômitos esporádicos, mas a digestão é muitas vezes difícil, especialmente quando ingere verduras cruas. Deixou a ter incontinência urinária persistente, acordando sempre com as vestes molhadas de urina. Às vezes incontinência fecal. Em setembro de 1969, surgiu, no exame físico, discreta esplenomegalia (um dedo abaixo da borda costal).

Caso nº 7 - A.F.S.M. - 37 anos, sexo masculino, branco, solteiro, português, radiotécnico, natural de Póvoa do Varzin. Procedente do Rio Grande (R.S.).

Foi internado em 03/11/1967. A sintomatologia iniciou-se há 3 anos, com emagrecimento progressivo, durante 6 meses. A seguir, começou a sentir os pés excessivamente frios, com ardor entre os dedos. Nesta época apresentava empachamento epigástrico pós-prandial. Após 3 meses, surgiu dolorimento nos músculos

das coxas e das pantorrilhas e dores em agulhadas nas coxas. Há 2 anos, adormecimento nos dedos de ambos os pés, que progressivamente atingiu todo o pé.

Há ano e meio, surgiram crises de vômitos e dor epigástrica, que duravam cêrca de uma semana, sendo pior no período da manhã. No início, os períodos de melhora eram de 1 mês e últimamente, são muito curtos (alguns dias).

Há 1 ano notou também sensação de frio nos dedos das mãos. Nesta época foi submetido a laparotomia exploradora devido à crises gástricas. No ato cirúrgico realizou-se piloroplastia e apendicectomia.

Em seguida, consultou médico em Pelotas que suspeitou de intoxicação por metais pesados. Foi medicado com "baal", sem melhora.

Procurou depois serviço médico em Pôrto Alegre onde suspeitaram de porfiria, que foi logo afastada.

Como não obtivesse melhora alguma com a intervenção, procurou a Santa Casa de Pôrto Alegre, em julho de 1967, onde foi feito diagnóstico de amiloidose, com biópsia de nervo periférico. Atualmente persistem os mesmos sintomas, acrescidos de adormecimento nos dedos das mãos.

O hábito intestinal sempre foi constipado, tendo se agravado com início da moléstia atual, chegando a ficar até 15 dias sem evacuar.

Raramente apresenta crises diarréicas.

Interrogatório sôbre os diversos aparêlhos:
nada digno de nota.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: é irmão dos pacientes das observações 5 e 6.

Exame físico - Bom estado geral. Pele pálida. Mucosas coradas. Panículo adiposo pouco desenvolvido. Hipotrofia e hipotonia muscular. O exame físico dos diversos aparêlhos nada revelou de anormal.

Exame Neurológico (súmula): Motilidade voluntária conservada em todos os segmentos. Coordenação motora normal. Arreflexia profunda nos membros inferiores. Sensibilidades: superficiais comprometidas nos membros e tronco e alteração da sensibilidade vibratória nos pés.

Exames de Laboratório:

Hematológico: discreta anemia hipocrômica (Hb 12,7g%).

Urina Tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos.

Reações sorológicas (Wassermann e Guerreiro e Machado): negativas,

Provas de função hepática: normais.

Secreção gástrica basal: pH = 2

Curva glicêmica: prejudicada devido a vômitos após a ingestão de glicose.

Balanço de gorduras nas fezes: 1º período: -
100 g de fezes/dia. Dosagem de gorduras: 1,20g/dia.

Biópsia jejunal: ao microscópio de dissecação, vilos predominantemente "foliformes". Ao exame histológico, mucosa de aspecto normal. (Figs. 3 e 4).

Exame radiográfico: esvaziamento gástrico de morado, com presença de líquido de estase. Trânsito intestinal lento, especialmente no colo.

EVOLUÇÃO

Notícias obtidas por carta informam que o paciente continua a apresentar a mesma sintomatologia descrita.

Caso nº 8 - M.A.M.X. - 35 anos, sexo feminino, branca, casada, brasileira, doméstica, natural do Rio Grande (R.S.). Internada em 10/02/1968.

Queixava-se de crises esporádicas de diarréia há 3 anos. As crises tinham duração de apenas 1 dia, com evacuações liquefeitas, 2 a 3 vezes por dia, sem produtos patológicos, acompanhados de cólicas abdominais e meteorismo. Entre as crises diarréicas, apresentava constipação intestinal de 2 a 4 dias. Juntamente com este quadro, tinha empachamento epigástrico pós-prandial, eructações e mau hálito. Há 3 meses as crises diarréicas tornaram-se mais freqüentes, aparecendo quase tô

das as semanas, com as mesmas características descritas.

No interrogatório contava emagrecimento de aproximadamente 10 K.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota.

Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: tem 4 filhos com saúde. É irmã dos pacientes de observações nºs 5, 6 e 7. Nega diabetes na família.

Exame físico: bom estado geral. Pele pálida. Mucosas coradas. Musculatura normotônica e normotrófica. Panículo adiposo normalmente desenvolvido. Exame dos diversos aparêlhos e sistemas: nada digno de nota.

Exame Neurológico (súmula): Motilidade ativa conservada. Ligeira hipotonia muscular nos membros inferiores. Hiporreflexia profunda. Marcha antálgica. Sensibilidades superficiais acometidas, especialmente nos membros.

Exames de Laboratório:

Hematológico: anemia hipocrômica e microcítica (Hb 8,3g%).

Urina do tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos.

Provas de função hepática: normais.

Electroforese das proteínas: proteínas totais: 6,6g%. Albumina 4,44g; alfa₁ 0,11; alfa₂ 0,49 ;

beta 0,71 e gamaglobulina C,85g%.

Biópsia de nervo do dorso do pé (nº314/68):
amiloidose.

Curva glicêmica (1,75g de glicose via oral=
jejum 88mg%; meia hora 184; 1 hora 173; 2 horas 176 ;
3 horas 1,79mg%.

Balanco de gorduras nas fezes: 160g de fezes/dia. Dosagem de gorduras 1,68g/dia.

Exame radiográfico: (trânsito intestinal)
normal.

EVOLUÇÃO

Continua a apresentar o mesmo quadro clinico sem alterações importantes, desde a data da internação.

Caso nº 9 - A.L.P. - 43 anos, sexo feminino, branca, casada, brasileira, doméstica, natural de São Lourenço (MG) e procedente de Santo André (Est. de São Paulo).

Foi internada em 29/05/1968. A moléstia iniciou-se há 6 anos, com sensação de pés quentes e dolorosos. Após 1 ano, procurou um neurologista (Prof.C.F. Julião). Este realizou biópsia de nervo do pé, que revelou amiloidose.

Há 4 anos, perda da sensibilidade e sensação de adormecimento nos pés. Nesta época surgiram cri

ses de diarréia com duração de 1 dia. Evacuava fezes liquefeitas, duas a 3 vêzes por dia, com restos alimentares (verduras, casca de feijão). As crises diarréicas intercalavam-se com períodos de constipação intestinal de 2 a 3 dias. Juntamente, ficou amenorréica e surgiu edema nos pés.

Há 2 anos, piorou da diarréia que então perdurava por 2 a 3 dias, com meteorismo intenso, mas sem cólicas. Nesta época, já tinha dificuldade à deambulação e adormecimento nas pernas.

Há 1 ano, as menstruações retornaram espontaneamente, com ciclos normais, durante 9 meses, quando ficou grávida.

Há 1 ano a diarréia tornou-se permanente, com 5 a 6 evacuações liquefeitas por dia. A diarréia surge somente após as refeições, 10 a 15 minutos depois da ingestão de qualquer alimento. Apenas uma vêz, notou incontinência fecal durante a noite.

No interrogatório, contou emagrecimento de aproximadamente 10 K. Negou disfagia, azia, náuseas ou vômitos. Tem muito apetite e alimenta-se bem.

Queixava-se também de empachamento epigástrico pós-prandial, que melhorava com eructações. Apresentava "tonturas" após as crises de diarréia, com escurecimento da vista quando se levantava do vaso sanitário: nestas ocasiões necessitava sentar-se, caso contrário podia cair.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota.
Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: o avô materno (português) apresentava doença semelhante à da paciente, e faleceu aos 44 anos. A avó materna (brasileira) tinha boa saúde e faleceu aos 90 anos. O avô paterno (brasileiro) tem boa saúde e avó paterna (brasileira) tem boa saúde. A mãe (brasileira) faleceu com a mesma doença, aos 42 anos. O pai (brasileiro) faleceu aos 59 anos de febre tifóide. O marido (brasileiro) tem boa saúde. Tem 4 irmãos: o mais velho faleceu com 16 anos ("congestão"); outro faleceu com 32 anos, com doença igual a da paciente. Tem irmão mais moço que consta da observação nº 10. Tem 4 filhos: o mais velho com 20 anos. Todos têm boa saúde.

Exame físico: estado geral satisfatório. Magrecida. Pele sêca, pálida, com descamação farfurácea, especialmente no tronco. Mucosas descoradas⁺⁺. Microadeno⁺patia axilar. Pêlos axilares e pubianos escassos. Não há alterações nas unhas. Edema de membros inferiores⁺⁺⁺, frio, mole, depressível, indolor. Úlcera na córnea direita. Quilite angular. Discreta hipotrofia das papilas linguais. Falhas dentárias e cáries. Exame do aparêlho cárdio-vascular, circulatório e respiratório: nada de anormal. Pressão arterial: deitada 110x70mmHg. e em pé 90x60mmHg. No aparêlho digestivo, nota-se a parede abdominal muito flácida, deixando vêr o relêvo das

alças intestinais com peristaltismo exagerado. As alças têm hipertonia transitória, formando elevação durante aproximadamente 2 a 3 minutos. Ruídos hidro-aéreos exaltados. Fígado palpável até 2 dedos abaixo da borda costal direita, liso, indolor e de consistência normal. Baço não percutível nem palpável.

Exame oftalmológico: opacidade do cristalino no O.D. e O.E..

Exame neurológico (súmula): Motilidade voluntária conservada. Força muscular diminuída. Coordenação motora normal. Hipoatividade reflexa. Pronunciadas alterações das sensibilidades superficiais.

Exames de Laboratório:

Hematológico: anemia hipocrômica (Hb 11,3%).

Urina Tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos.

Provas de função hepática: normais.

Electroforese de proteínas: proteínas totais 5,4g%; albumina 2,57; alfa₁ 0,39; alfa₂ 0,52; beta 0,64 e gama 1,37g%.

Biópsia gingival (nº 1032/68): amiloidose.

Secreção gástrica basal: 3,4 mEq/hora.

Curva glicêmica: não pôde ser realizada devido ao aparecimento de vômitos e diarréia após ingestão da glicose.

Prova da D-Xilose: (5g via oral) 2,16g/5 horas ou 43,2%.

Balanço de gorduras nas fezes: 1º período : 880 g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 41,80 g / dia. 2º período: 916 g de fezes por dia. Dosagem de gorduras: 19,40 g/dia.

pH do suco duodenal : 8.

Biópsia jejunal: ao microscópio de dissecação, vilosidades em forma de "pontes", com aspecto de circunvoluções em algumas áreas (fig. 3). No exame histológico, algumas vilosidades de aspecto normal e outras com aumento do diâmetro transversal e com altura reduzida. Células epiteliais de aspecto normal.

Exame radiográfico: hipotonia e hipometricidade gástrica e duodenal ; alças intestinais um pouco dilatadas e hipotônicas, com chegada do contraste no colo ascendente, uma hora e meia após sua ingestão.

Provas terapêuticas com pancreatina, neomicina, tetraciclina, dieta sem glúten e dieta sem leite: sem alteração da diarreia.

Electrocardiograma: ritmo sinusal. Bloqueio átrio-ventricular de 1º grau.

EVOLUÇÃO

A doente piorou do estado geral e da diarreia. Em abril de 1968 ficou grávida, ocorrendo parto normal em novembro de 1968. Após o parto, agravamento progressivo do estado geral, vindo a falecer na própria residência, em maio de 1969. Não foi realizada necropsia.

Caso nº 10: D.C.L. - 30 anos, sexo masculino, branco, brasileiro, casado, bancário, natural de São Lourenço (MG), procedente de Itajubá (MG).

Foi internado em 12/05/1968. Passava bem até há 3 anos, quando começou a notar dormência e sensação de anestesia nos pés, que logo progrediu para toda a perna. O hábito intestinal era normal, mas há 2 anos passou a apresentar constipação intestinal de 5 a 6 dias, e diarréia de 15 em 15 a 20 em 20 dias, durante 1 dia.

Há ano e meio, piora da anestesia e dormência das pernas, com dificuldade à deambulação. Dificuldade para iniciar a micção, diminuição da potência sexual e da quantidade de esperma.

Há 6 meses instalou-se impotentia coeundi. A partir desta época tem diarréia, geralmente noturna, ao deitar-se: o quadro inicia-se com meteorismo intenso, uma evacuação normal, seguida de uma a duas evacuações liquefeitas. Às vezes apresenta meteorismo intenso durante à noite e desperta com as vestes sujas de fezes. Nos intervalos das crises diarréicas (que duram 2 a 6 dias), evacua cada 2 dias, fezes normais.

Desde há 5 meses tem incontinência fecal e urinária.

Ultimamente tem crises diarréicas de 2 em 2 dias com duas a 3 evacuações diárias, fezes liquefeitas.

tas, com restos alimentares (verduras, feijão). Nega cólicas abdominais, náuseas, vômitos ou azia. Fotou emagrecimento de aproximadamente 10 K desde o início da moléstia.

Antecedentes pessoais: nefrite há 4 anos e amigdalectomia há 3 anos e meio. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: é irmão da paciente de observação nº 9.

Exame físico : Bom estado geral. Emagrecido. Pele e mucosas descoradas⁺. Distribuição pilosa normal. Tireóide discretamente aumentada, consistência normal, superfície irregular. Exame físico dos aparelhos cardíaco-vascular, respiratório e digestivo : nada digno de nota.

Exame Neurológico (súmula): Motilidade voluntária comprometida nas extremidades, especialmente nas inferiores. Hipotrofia muscular, predominante nas mãos e pernas. Pés caídos, marcha escarvante. Hipotonia. Hipoatividade reflexa profunda. Sensibilidades : superficiais comprometidas nos membros, cinético-postural no hálux e vibratória nos pés.

Exames de Laboratório:

Hematológico: normal (Hb 14,2g%).

Urina tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos (2 exames).

Electroforese de proteínas: normal. Proteínas totais 6,8g%. Albumina 4,5g%.

Biópsia gástrica: presença de infiltrado inflamatório mononuclear na mucosa do estômago que substitui parte das glândulas gástricas.

Curva glicêmica: prejudicada devido a vômitos, após a ingestão de glicose.

Prova de D-Xilose: (5g via oral) 3,75g/5 horas ou 63%.

Balanço de gorduras nas fezes: 1º período : 280g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 12,2g/dia. 2º período: 274g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 9,12g/dia. 3º período: 300g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 14,4g/dia.

Exame radiográfico: alças do intestino delgado hipotônicas e um pouco dilatadas.

Electromanometria do esôfago: alterações da motricidade, com presença de contrações sincrônicas, ondas iterativas e espontâneas e deglutições ineficazes. O esfíncter do esôfago inferior tinha pressão tônica reduzida e não abria em resposta às deglutições.

Prova da metacolina: aumento das contrações espontâneas e iterativas.

Provas terapêuticas com pancreatina, neomicina e dieta sem leite: sem melhora das crises diarreicas.

EVOLUÇÃO

Continua o mal evoluindo com as crises diarréicas, incontinência fecal e urinária, e discreta piora do estado geral.

Caso nº 11 - M.C.T. - 28 anos, sexo masculino, branco, casado, português, comerciante, natural de Póvoa do Varzin. Exerce profissão de comerciante em São Paulo (capital). Internado em 16/10 / 1969.

Aparecimento de dores nas pernas, seguidas de adormecimento dos membros inferiores há 2 anos e meio. Após 4 meses, notou impotentia coeundi. Nesta época apareceu constipação intestinal de 3 a 4 dias, que foi progressivamente se agravando, chegando o paciente a permanecer até 15 dias sem evacuar.

Há 1 ano queixava-se de vômitos pela manhã, no início de 2 em 2 ou de 3 em 3 dias e depois diariamente. O vômito surge pela manhã em jejum, e é constituído geralmente de líquido esbranquiçado, ácido, mas às vezes, dos restos alimentares ingeridos no jantar do dia anterior.

Há 1 ano consultou urologista que suspeitou de "compressão" na espinha, sendo enviado ao neurologista, que indicou operação de hérnia de disco. Nesta época queixava-se também de adormecimento nos braços

e fraqueza nos membros inferiores e mãos.

Há 5 meses procurou gastroenterologista, devido aos vômitos e constipação intestinal, sem melhora com a medicação instituída.

Em seguida, retornando ao neurologista, foi realizada a biópsia de nervo da perna, que revelou amiloidose.

Há 1 mês, mudança do hábito intestinal, com crises diarréicas 1 a 2 vezes por semana, com fezes líquidas, duas a 4 vezes por dia. Queixava-se também de meteorismo abdominal, empachamento epigástrico pós-prandial e anorexia.

Notou emagrecimento de 15 K nos últimos 4 meses.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota. Antecedentes chagásico e esquistossomótico: negativos.

Antecedentes familiares: o pai faleceu em Portugal aos 32 anos de idade, com diagnóstico de seringomielia. Um tio paterno faz parte da casuística do Prof. O. F. Julião, e faleceu com diagnóstico de P.A.F.. Restante dos familiares sem moléstia semelhante a do paciente.

Exame físico: Bom estado geral. Pele e mucosas coradas. Musculatura dos membros inferiores hipotrófica e hipotênica. Exame dos diversos aparelhos e sistemas sem anormalidades.

Exame Neurológico (súmula): Comprometimento da motilidade voluntária dos pés (dorsiflexores). Hipotrofia muscular da loja ântero-externa das pernas; pés caídos, especialmente o esquerdo. Hipotonia muscular. Hipoatividade reflexa profunda. Sensibilidades: superficiais comprometidas, bem como a vibratória. Ligeira anisocoria.

Exames de Laboratório:

Hematológico: normal.

Urina tipo I: normal.

Fezes (parasitológico e cultura): negativos.

Provas de função hepática: normais.

Electroforese das proteínas: Proteínas totais 7,03g% (Albumina 5,39; alfa₁ 0,22; alfa₂ 0,35; beta 0,52 e gamaglobulina 0,56g%).

Secreção gástrica basal: mucosa do corpo gástrico de aspecto normal.

Curva glicêmica: prejudicada devido a vômitos após a ingestão da glicose.

Balanço de gorduras nas fezes: 144g de fezes por dia. Dosagem de gorduras 2,8g/dia.

Exame radiográfico (trânsito intestinal) : sem anormalidades.

Electromanometria do esôfago: predominância de ondas peristálticas e presença de contrações sincrônicas, iterativas e deglutições ineficazes.

Prova da metacolina: aumento das ondas espontâneas e das contrações iterativas.

EVOLUÇÃO

O caso tem evoluído com piora das crises diarréicas, tendo sido necessária internação de urgência do doente em Hospital da Capital (São Paulo), durante uma das crises.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, W. E.; KRIEGER, H.; LEVEY, S. & BRADSHAW, J.
Etiology and management of the dumping syndrome following a gastroenterostomy or subtotal gastrectomy. *Gastroenterology*, 39: 12-27, 1960.
- ADAMS, C. W. M. A stricter interpretation of the ferric-ferrocyanide reaction with particular reference to the demonstration of protein - bond sulphhydryl and disulphide groups. *J. Histochem. Cytochem.*, 4: 23-5, 1956.
- ADAMS, C. W. M. A p-dimethylaminobenzaldehyde-nitrite method for histochemical demonstration of tryptofane and related compounds. *J. Clin. Path.*, 10: 56-62, 1957.
- ADLESBERG, D. & SCHEIM, J. Clinical and pathologic studies in sprue. *JAMA*, 134: 1459-67, 1947.
- ALCÂNTARA, F. G. Estudo quantitativo e qualitativo dos neurônios cardíacos intramurais, dos neurônios dos gânglios cêrvico-torácicos e das células parenquimatosas dos corpos caróticos de indivíduos chagásicos crônicos e não chagásicos. Tese de livre-docência. Fac. Med. Ribeirão Preto, USP, 1969.
- ALVAREZ, W. C. An introduction to gastroenterology. 4th ed, London, William Heinemann, 1948.
- ANDRADE, C. Note preliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. *Rev. Neurol.*, 85: 302-6, 1951.

- ANDRADE, C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain*, 75: 408-27, 1952.
- ANDRADE, C. & MOREIRA, M. G. Contribuição para o estudo das alterações cardíacas na poly-neuropatia amiloidótica familiar. *Gaz. Med. Port.*, 13: 507-12, 1960.
- ANDRADE, C.; PINHO y COSTA, P. (1965) - apud CANIJO e PINHO y COSTA, 1968.
- ANTUNES, L. ; ROSÁRIO, M. R.; BARROS, F.; SILVA, P. & COELHO, B. Resumen del simposium sobre las paraamiloidosis| organizado per la Comision de Neuro - quimica de la Federación Mundial de Neurologia, Am beres, 30-31, Octubre, 1960. *Rev. Neurol.* (Bue - nos Aires) 21: 47-51, 1963.
- BADENOCH, J.; BEDFORD, P. D. & EVANS, J. R. Massive diverticulosis of the small intestinal with stea - torrhea and megaloblastic anemia. *Quart. J. Med.*, 24: 321-30, 1955.
- BAILEY, R.; LANGILLE, D. & SIDOROW, J. J. Esophageal dysfunction in diabets mellitus. *Gastroenterolo - gy*, 56: 1136, 1969.
- BEDDOW, R. M. & TILDEN, I. L. Malabsorption syndro - me due to amyloidosis of the intestine secondary to lepomatous leprosy; report of a case. *Ann. Int. Med.*, 53: 1017-27, 1960.
- BENNETT, A. & WHITNEY, B. A pharmacological study of the motility of the gastro-intestinal tract. *Gut*, 7: 307-16, 1966.

- BENSLEY, R. R. & GERSCH, I. Studies on cell structure by freezing - drying method. *Anat. Rec.*, 57: 205-15, 1963.
- BERGE, K. G.; SPRAGUE, R. G. & BENNETT, W. A. The intestinal tract in diabetic diarrhea. *Diabetes*, 5: 289-94, 1956.
- BERGE, K. G.; WOLLAEGER, E. E.; SCHOLZ, D. A.; ROOKE, E. D. & SPRAGUE, E. G. Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. *Diabetes*, 5: 25-31, 1956.
- BINDER, H. J.; BLOOM, D. L.; STERN, H.; SOLITARE, G. B.; THAYER, W. R. & SPIRO, H. M. The effect of cervical vagotomy on esophageal function in the monkey. *Surgery*, 64: 1075-83, 1968.
- BINGHAM, J. R. ; INGELFINGER, F. J. & SMITHWICK, R. H. The effects of sympathectomy on the motility of the human gastro-intestinal and biliary tracts. *Gastroenterology*, 15: 6-13, 1950.
- BOHLE, A.; HARTMANN, F. & POLA, W. Serumweisveränderungen bei experimentellen Mäuseamyloid. *Klin. Wchnschr.*, 28: 106-11, 1950.
- BOOTH, C. C.; STEWART, J. S.; HOLMES, R. & BRACKENBURY, W. Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In: WOLSTENHOLME, G. E. W. & CAMERON, M. P. ed. *Intestinal biopsy*. Boston, Little, Brown, 1962. (Ciba Foundation. Study group, v. 14) p. 2-33.

- BRAUNSTEIN, H. & BUERGER, L. A study of histochemical and staining characteristics of amyloid. Amer. J. Path. 35: 801-5, 1959.
- BRODY, L. A.; WERTLAKE, P. T. & LASTER, L. Causes of intestinal symptoms in primary amyloidosis. Int. Med., 113: 512-18, 1964.
- CALKINS, E.; COHEN, A. S. & GITHIN, D. Immunochemical determination of gamaglobulin content of amyloid. Fed. Proc., 17: 431, 1958.
- CANIJO, M. & PINHO y COSTA, P. Polineuropatia amiloídica familiar. Rev. Clin. Esp., 3: 583-6, 1968.
- CANNON, W. B. A law of denervation. Amer. J. Med. Sci., 198: 737-50, 1939.
- CANNON, W. B. & ROSENBLUETH, A. The supersensitivity of denervation structures; a law of denervation. New York, Macmillan, 1949, p. 185.
- CARNES, W. H. & FORKER, B. R. Metachromasy of amyloid; spectrophotometric study with particular reference to dye - chromotrope - bond. Lab. Invest., 5: 21 - 43, 1956.
- CARVETH, S. W.; SCHLEGEL, J. F.; CODE, C. F. & ELLIS Jr., F. H. Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy and myomectomy in dogs. Surg. Gynec. Obstet., 114: 31-42, 1962.
- CASSELLA, R. R.; BROWN, Jr., A. L.; SAYRE, G. P. & ELLIS, Jr., F. H. Achalasia of the esophagus; pathologic and etiologic considerations. Ann. Surg., 160: 474-86, 1964.

- CASSELLA, R. R.; ELLIS, Jr., F. H. & BROWN Jr., A. L.
Fine structure changes in achalasia of the esophagus; I vagus nerves. Amer. J. Path. 46: 279-88 , 1965.
- CASTAIGNE, P.; CAMBIER, J. & AUGUSTIN, P. La neuropathie amyloïde. Presse Med., 73: 1171-76 , 1965.
- CASTRO, L. P. A técnica da biópsia jejunal com a cápsula de Choudhury. Rev. Ass. Med. (Minas Gerais) 17: 39-44, 1966.
- CHAMBERS, R. A.; MEDD, W. E. & SPENCER, H. Primary amyloidosis; with special reverence to involvement of the nervous system. Quart. J. Med., 27: 207-226 1958.
- CHOU DHURY, R. D.; COOKE, W. T.; TAN, D. T.; BANWHEEL, J. G. & SMITH, B. J. Jejunal biopsy; criteria and significance. Scand. J. Gastroent., 1: 57-74, 1966.
- CHOU DHURY, D. R. ; NICHOLSON, G. I. & COOKE, W. T. Simple capsule for multiple intestinal biopsy specimens. Lancet, 2: 185-6, 1964.
- CLARK, R. M. & BENNETT, R. F. Peripheral nerve involvement in systemic primary amyloidosis. Lab. Invest., 6: 125-32, 1957.
- CODE, E. C. F. & SCHELEGEL, J. F. Motor action of the esophagus and its sphincters. In: Handbook of physiology, sect. 6, Alimentary canal; v. 4, Motility. Washington, D. C., American Physiological Society, 1968.

- COHEN, A. S. Amyloidosis. *New Eng. J. Med.*, 277: 522-30; 574-83; 628-38, 1967.
- COHEN, B. R. & WOLF, B. S. Cine radiographic and intraluminal pressure correlations in the pharynx and esophagus. In: *Handbook of physiology*, sect. 6, Alimentary canal; v. 4, Motility. Washington, D. C., American Physiological Society, 1968.
- COOKE, W. T.; COX, E. V.; FONE, D. J.; MEYNELL, M. T. & GADDIE, R. The clinical and metabolic significance of jejunal diverticula. *Gut*, 4: 115-131, 1963.
- CORREIA NETO, A. Patogenia, diagnóstico e tratamento do megaesôfago (mal de engasgo). São Paulo, Nacional, 1935.
- CUMMINS, A. J. & ALMY, T. P. Studies on the relationship between motility and absorption in the human small intestine. *Gastroenterology*, 23: 179-90, 1953.
- DE NAVASQUEZ, S. & TREBLE, H. A. A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain*, 61: 116-28, 1938.
- DEITCH, A. D. Microspectrophometric study of the binding of the anionic dye; naftol yellow's by tissue sections and by purified proteins. *Lab. Invest.*, 4: 324-51, 1955.
- DOBBINS III, W. O. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology*, 51: 1004-17, 1966.

- DONALD, E. E. Esophageal dysfunction in the rat after vagotomy. *Surgery*, 31: 251-7, 1952.
- DONALDSON, Jr., R. M. Studies on the pathogenesis of steatorrhea in the blind loop syndrome. *J. Clin. Invest.*, 44: 1815-25, 1965.
- EPPINGER, H. Zur Chemie der Amyloiden Entartung. *Biochem. Z.*, 127: 107-11, 1922.
- ETZEL, E. Megacosophagus and its neuropathology. *Guy's Hosp. Rev.*, 57: 158-74, 1937.
- FARRAR, J. T. & ZFASS, A. M. Small intestinal motility. *Gastroenterology*, 52: 1019-37, 1967.
- FINDLEY Jr., J. W.; ADAMS, W. Primary systemic amyloidosis simulating constrictive pericarditis; with steatorrhea and hyperesthesia. *Arch. Int. Med.*, 81: 342-51, 1948.
- FISHER, E. R. & MILLIE, R. D. The effect of methylation on basophilia. *Histochem. Cytochem.*, 2: 81-7, 1954.
- FISHER, H. & PREUSS, F. S. Primary systemic amyloidosis with involvement of nervous system; report of case. *Amer. J. Clin. Path.*, 21: 758-63, 1951.
- FRANCOIS, R. & MOURIQUAND, C. L. Diarrhée incoercible et fatale chez un jeune diabétique; étude des plexus myentériques. *Sem. Hop. Paris*, 32: 1526-31, 1958.
- FRAZER, A. C. Pathogenetic concepts of the malabsorption syndrome. *Gastroenterology*, 38: 389-98, 1960.

- FRENCH, J. M.; HALL, G.; PARISH, D. J. & SMITH, T. Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhea and steatorrhea. *Amer. J. Med.*, 39: 277-84, 1965.
- GILES Jr., R. B. & CALKINS, E. Studies of the composition of secondary amyloid. *J. Clin. Invest.*, 34: 1476-82, 1955.
- GODOY, R. A. Estudo da esofagopatia chagásica crônica por meio do método eletromanométrico e da prova da metacolina em pacientes com e sem dilatação do esôfago. Tese de Livre-docência, Fac. Med. Ribeirão Preto, USP, 1969.
- GOLDMAN, M. J. & GERSTZ, B. Primary systemic amyloidosis. *California Med.* 71: 36-7, 1949.
- GOLDSTEIN, F.; WIRTS, C. W. & KOWLESSAR, C. D. Diabetic diarrhea and steatorrhea. *Ann. Int. Med.*, 72: 215-18, 1970.
- GOTZE, W. & KRUGKE, W. Über Paramyloidose mit besonderer Beteiligung der Peripheren nerve und granulares Atrophie des Gehirns, und über Beziehungen zu den. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 118: 183-213, 1941.
- GRAY, G. M. & SANTIAGO, N. A. Disaccharide absorption in normal and disease human intestine. *Gastroenterology*, 51: 489-98, 1966.
- GREEN, P. A. & WOLLAEGER, E. E. The clinical behavior of sprue in the United States. *Gastroenterology*, 38: 399-418, 1960.

- GREGORY, R. A. -Some factors influencing the passage of fluid through intestinal loop in dogs. J. Physiol. (London) 111: 119-37, 1950.
- HADLER, W. A. & ZITI, L. M. Demonstração histoquímica de lípidos contendo colina; apresentado ao 7.º Congresso Brasileiro de Anatomia, 1969.
- HADLER, W. A.; ZITI, L. M. & HOFLING, M. A. C. Método da benzodina para demonstração histoquímica do ion SO₄; apresentado à 22.ª Reunião anual da Sociedade Brasileira para Progresso da Ciência, 1970.
- HALE, C. W. Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues. Nature (London) 157: 802, 1946.
- HASS, G. Studies of amyloid; 2. The isolation of a polysaccharide from the amyloid-bearing tissues. Arch. Path., 34: 93-105, 1942.
- HEITMAN, P.; WOLF, B. S.; SOKOL, E. M. & COHEN, B. R. Simultaneous cineradiographic manometric study of the distal esophagus; small hiatal hernias and rings. Gastroenterology, 50: 737-53, 1966.
- HENSLEY, G. T. & SCERVEL, K. H. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. Arch. Path., 85: 587-97, 1968.
- HERSKOVIC, T.; BARTHOLOMEW, L. G. & GREEN, P. A. Amyloidosis and malabsorption syndrome. Arch. Intern. Med., 114: 629-33, 1964.

- HIGGS, B. & ELLIS, Jr., F. H. The effect of bilateral supranodosal vagotomy on canine esophageal function. *Surgery*, 58: 828-34, 1965.
- HIGGS, B.; KERR, F. W. L. & ELLIS, Jr.; F. H. The experimental esophageal achalasia by electrolytic lesion in the medulla. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 50: 613-25, 1965.
- HOLMES, H.; HOURIHANE, D. O. B. & BOOTH, C. C. Dissociating microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients with idiopathic steatorrhea. *Lancet*, 1: 81-3, 1961.
- HORTA, J. S. Pathologische Anatomie der Portugiesischen Paramyloidosenfälle mit Besonderer Bevorzugung des peripheren Nervensystem. *Acta Neurolog. (Wien)* 12: 105-34, 1955.
- HORTA, J. S. & TRINÇÃO, R. Anatomie pathologique de la paramyloidose du Type Portugais. *Acta Neuropath. Suppl.* 2: 54-65, 1963.
- HOTCHKISS, R. D. A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structure in fixed tissue preparations. *Arch. Biochem.*, 16: 131-41, 1948.
- INGELFINGER, F. J. Esophageal motility. *Physiol. Rev.*, 38: 533-84, 1958.
- INGELFINGER, F. J. & ABBOTT, W. O. Intubation studies of the human small intestine, 20. The diagnostic significance of motor disturbances. *Amer. J. Dig. Dis.* 7: 468-74, 1940.

- JACKSON, C. E.; FALLS, H. F.; BLOCK, W. D.; RUKAVINA, J. K. & CAREY, J. H. Inheritance of primary systemic amyloidosis. Amer. J. Hum. Genet., 12: 434-9, 1960.
- JULIÃO, O. F. Estudo de dois casos de meningo radiculite espinal crônica. Rev. Neurol. Psiquiat. (São Paulo) 6: 141-56, 1940.
- JULIÃO, O. F. Aspectos clínicos da neuropatia amilóide; considerações a propósito de 14 casos. Rev. Paul. Med., 63: 349-52, 1963.
- JULIÃO, O. F. Comunicação pessoal, 1970.
- JULIÃO, O. F. ; ARMBRUST, A. F. & MIGNONE, C. Poli-neuropatia amilóide; observação clínico-patológica. Rev. Paul. Med., 62: 182, 1963.
- JULIÃO, O. F. & COUCEIRO, A. Estudo de dois casos de meningo radiculite espinal crônica. Rev. Neurol. Psiquiat. (São Paulo) 4: 141-56, 1940.
- JULIÃO, O. F. & MIGNONE, C. Amiloidose primária com comprometimento meningo-radículo-neurítico. Arq. Neuropsiquiat. 13: 1-12, 1955.
- KALSER, M. H. Síndromes de malabsorción intestinal ; pt. 3, pruebas de absorción intestinal. In: BOCKUS, H. L. Gastroenterologia. 2. ed. Barcelona, Salvat, 1966. v. 2, p. 508-22.
- KERNOHAN, J. W. & WOLTMAN, H. W. Amyloid neuritis. Arch. Neurol. Psychiat., 47: 132, 1942.

- KRAMER, P. & INGELFINGER, F. J. Esophageal sensitivity to mecholyl in cardiospasm. *Gastroenterology*, 19: 242-51, 1951.
- KÖBERLE, F. Megaesophagus. *Gastroenterology*, 34: 460-66, 1958.
- KÖBERLE, F. Patogenia do megaesôfago brasileiro o curipeu. *Rev. Goiana Med.*, 9: 79-116, 1963.
- LARSEN, B. Metachromasia inhibiting components in amyloid. *J. Histochem.*, 6: 181-4, 1958.
- LENDRUM, A. C. Recent advances in pathology. 2nd ed. London, J. and A. Churchill, 1951.
- LEVIN, R. J. Techniques, terminology and parameters in intestinal absorption. *Brit. Med. Bull.*, 23: 209-12, 1967.
- LISON, L. Histochemie et cytochimie animales; principes et methodes. 3. éd. Paris, Gauthier-Villares, 1960.
- MAC-CLURE, E.; RAICK, A.; LEMOS, C. & FERREIRA, C. S. Polineuropatia amiloidótica familiar. *Hospital (Rio)* 58: 269-90, 1960.
- MAILMAN, R. H. Steatorrhea with diabetes; a case report. *Ann. Intern. Med.*, 49: 190-2, 1958.
- MALINS, J. M. & FRANCH, J. M. Diabetic diarrhea. *Quart. J. Med.*, 26: 467-80, 1957.
- MANDELSAM, P. & LIEBER, A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy; clinical and roentgenological manifestations. *JAMA*, 201: 582-6, 1967.

- MCMANUS, J. F. A. The histological demonstration of mucus after periodic acid. *Nature*, 158: 202, 1946.
- MICHAEL, H. B.; WEBB, J. & DAWSON, A. M. Lactase deficiency in adults; a case of functional diarrhea. *Lancet*, 1: 717-20, 1965.
- MELLO, A. R. Polineuropatia amiloidótica familiar. *Hospital (Rio)* 1: 161-218, 1959.
- MELLORS, R. C. & ORTEGA, L. G. Analytical pathology. 3, New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man. *Amer. J. Path.*, 32: 455-99, 1956.
- MONTEIRO, J. G. Corino de Andrade Paramyloidosis; its diagnosis by aspiration biopsy of the digestive tract. *Gastroenterologia*, 99: 118-22, 1963.
- MONTEIRO, J. G. Familial amyloidosis with gastrointestinal neuropathy. *Gut*, 9: 353-4, 1968.
- MONTEIRO, J. G. Conferência proferida no Primeiro Seminário Lusíada de Gastroenterologia. Recife, 1969.
- MOORE, R. D. & SCHOENBERG, M. D. Low temperature sulfation of tissues and the demonstration of metachromasia. *Stain Techn.*, 32: 245-7, 1957.
- MONSAT, T. L. & POUSSAINT, A. F. Clinical manifestations and diagnosis of amyloid polyneuropathy; report of three cases. *Neurology*, 12: 413-22, 1962.

- NEELY, J. & CATCHPOLE, B. N. An analysis of the anatomic control of gastrointestinal motility in the cat. *Gut*, 8: 230-41, 1967.
- PATTERSON, M. & CASTIGLIONI, L. J. Absorption and malabsorption in the small bowel. *Amer. J. Surg.*, 117: 798-805, 1969.
- PERSE, A. G. E. Histochemistry; theoretical and applied. London, J. and A. Churchill, 1961.
- PIMPARKAR, B. D.; TULSKY, E. G.; KALSER, M. H. & BOCKUS, H. L. Correlation of radioactive and chemical fecal fat determination in malabsorption syndrome. *Amer. J. Med.*, 30: 910-27, 1961.
- PINOTTI, H. W. Contribuição para o estudo da fisiopatologia do megaesôfago. Tese de doutoramento, Fac. Med. USP, 1964.
- PINOTTI, H. W. Megaesôfago, motilidade de esôfago e teste de refluxo ácido, antes e após dilatação forçada da cárdia. Tese de livre-docência, Fac. Med. USP, 1967.
- PONTES, J. F. Diarréia, 2. Conceito, etiopatogênese e tratamento. *Arq. Gastroent.*, 4: 167-80, 1967.
- PONTES, J. F. Enzimopatias entéricas; deficiência de dissacaridases. *Arq. Gastroent.*, 4: 251-73, 1967.
- RITAMA, V. & Af BJÖRKESTEN, G. Amyloid neuropathy; clinical and pathological manifestation of primary atypical amyloidosis with case report. *Ann. Med. Intern. Fenn.*, 43: 152-69, 1954.

- ROSÁRIO, M. R.; ANTUNES, L.; BARROS, F.; PINTO, R. & BAPTISTA, A. Études sur la paramyloidose Portugaise à forme poly-nevritique; type C. ANDRADE. Le syndrome digestif. Acta Neuropath. Suppl., 2:19-28, 1963.
- RUKAVINA, J. G.; BLOCK, W. D. & CURTIS, A. C. Familial primary systemic amyloidosis; an experimental genetic and clinical study. J. Invest. Derm., 27: 111-31, 1956.(a).
- RUKAVINA, J. G.; BLOCK, W. D. & CURTIS, A. C. Ultra-centrifuga analyse₃ of serum lipoproteins in familial primary systemic amyloidosis. J. Lab. Clin. Med., 47: 365-9, 1956. (b).
- RUKAVINA, J. G.; BLOCK, W. D.; JACKSON, C. E.; FALLS, H. E.; CAREY, J. H. & CURTIS, A. C. Primary systemic amyloidosis; a review and an experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular-emphasis on the familial form. Medicine, 35: 239 - 334, 1956.
- SCHEIM, J. Syndrome of non-tropical sprue with hitherto undescribed lesions of the intestine. Gastroenterology, 8: 438-60, 1947.
- SCHMIDT, B. J. Dosagem colorimétrica de pentoses no sangue e na veia pela reação de Tauber. Rev. Brasil. Pat. Clin., 4: 13, 1968.
- SCHMIDT, B. J.; SAKUDA, K.; MENG, O. A.; CARVALHO, A. A. O teste da D-Xilose como medida da síndrome de má absorção me pediatria. J. Pediat., 27:133-50, 1962.

- SCHNAIDER, J.; WAJCHENBERG, B. L.; NEVES, D. P.; CANE-
LIAS, H. M. & PIERONE, R. R. Steatorrhea complica-
ting diabetes mellitus. *Arq. Brasil. Endocr.*, 14:
3-25, 1965.
- SOKOL, E. M.; HEITMAN, P.; WOLF, B. S. & COHEN, B. R.
Simultaneous cineradiographic and manometric study
of the pharynx, hipopharynx and cervical esophagus.
Gastroenterology, 51: 960-74, 1966.
- SPICER, S. S. & LILLIE, R. D. Saponification as a
means of selectively reversing the methylation blo-
ckade of tissue basophilia. *J. Histochem. Cytochem.*
7: 123-5, 1959.
- STRICH, S. J. & WADE, G. Primary amyloidosis presen-
ting with peripheral neuritis and intractable heart-
failure. *Lancet*, 2: 70-1, 1953.
- TEXTER, Jr., E. C.; CHOU, C. C.; LAURETA, H. C. & VAN-
TRAPPEN, G. R. Physiology of the gastrointestinal
tract. St. Louis, Mosby, 1968. p. 113-23.
- FRANCHESI, J.; JULIÃO, O. F.; EBAID, M.; PILEGGI, F. ;
SILVA, J.; BERDUG, E. & LARIVA, J. A. O electrocar-
diograma e o vetocardiograma na peramiloidose tipo
Corino de Andrade. In: Temas de medicina; livro ho-
menagem ao Prof. Luiz V. Décourt. São Paulo, Eda-
vée, 1965. p. 157-64.
- UYEYAMA, K.; GIAN SIRACUSA, J. E.; ALTHANSEN, T. L. &
HARPER, H. A. Alterations of intestinal absorption
in ulcerative colitis and in intestinal hypermoti-

- lity; modification of these alteration in ulcerative colitis by Tween 80, ACTH, and cortisone. *Gastroenterology*, 23: 143-54, 1953.
- VAN DE KAMER, J. H.; HUININK, H. ten B. & WEYERS, H. L. Rapid method for the determination of fat in the feces. *J. Biol. Chem.*, 177: 347-55, 1949.
- VÁSQUEZ, J. & DIXON, F. J. Immunohistochemical analysis of amyloid by fluorescence technique. *J. Exp. Med.*, 104: 727-36, 1956.
- VELA, A. R. & BALART, L. A. Esophageal motor manifestations in diabetes mellitus. *Amer. J. Surg.*, 119: 21-6, 1970.
- VIEIRA, C. B. Manifestações clínicas da desnervação da Doença de Chagas. Belo Horizonte, J. Romeu Cançado, 1968.
- WAGNER, B. M. Analytical pathology. New York, McGraw-Hill, 1957.
- WESER, E.; JEFFRIES, G. H. & SLEISenger, M. H. Malabsorption. *Gastroenterology*, 50: 811-28, 1966.
- WHALEN, G. E.; SOERGEL, K. H. & GREENEN, J. E. Diabetic diarrhea; a clinical and pathophysiological study. *Gastroenterology*: 56: 1021-39, 1969.
- WINDRUM, G. M. & KRAMER, H. Some observations on the histochemical reaction of amyloid. *Arch. Path.*, 63: 373-78, 1957.
- WIRCHOW, R. L. K. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. 2nd. ed. Lon

don, J. Churchill, 1860.

WOOD, I. J.; DOIG, R. K.; MOTTERAN, R. & HUGHES, A.
Gastric biopsy; report of 55 biopsies using a new
flexible gastric biopsy tube. Lancet, 1: 18-21,
1949.

YASUMA, A. & ICHIKAWA, T. A new histochemical stain-
ing method for protein. Nagoya J. Sci., 15: 102
-, 1952.

YASUMA, A. & ICHIKAWA, T. Ninhydrin-Schiff and Allo-
xan-Schiff staining. J. Lab. Clin. Med., 41: 296-
99, 1953.