

Oscar Versiani Caldeira

Fórmula Leucocitária
na
Tuberculose

Trabalho do Laboratório da I Cadeira de Clínica
Médica — Serviço do Prof. Alfredo Balena

MCMXXXIX

À memória de meu Pai

José Caldeira Brant Dico



Ao Prof. Alfredo Balena

Homenagem do discípulo e amigo

Aos eminentes

Prof. Octavio de Magalhães

Dr. Mario Pires

Dr. Paulo de Souza Lima

Nossos agradecimentos
pela gentileza que nos
dispensaram, permitindo
a consulta de bibliogra-
fia no Instituto Ezequiel
Dias e a colheita de
observações no Sanató-
rio Imaculada Conceição

DO AUTOR

Pseudo-peritonite palúdica — (Contribuição pessoal á patogenia do acesso pernicioso de fórmula peritonítica).

MINAS MÉDICA, 6 e 7:133, 1935.

Anemia perniciosa — (Tratamento pelas injeções de sangue total irradiado — metodo de Fervers — e de extratos hepáticos. Estudo da evolução pela curva reticulocitária).

REVISTA MÉDICA DE MINAS, 23:39, 1935.

Doença de Werlhof — (Considerações sobre o determinismo das hemorragias — Contribuição pessoal).

MINAS MÉDICA, 8:8, 1935.

Leucemia monocítica — (Hematologia — Clínica — Estatística — Contribuição pessoal).

BRASIL MÉDICO, 40 e 41:889 e 911, 1935.

Diagnóstico diferencial das hepatomegalias —) Crítica da reação de Takata-Jezler — Contribuição pessoal).

REVISTA MÉDICA DE MINAS, 30:35, 1936.

Bradycardias Totais Transitórias — Tese, 1936 — (Contribuição pessoal à patogenia das bradicardias post-infecciosas).

Ed. Queiroz Breyner & Cia.

Tratamento Médico da Criptorquídia —

O HOSPITAL, 12:1, 1937.

Mielose Leucêmica Crônica — (Aspetto médico legal).

MINAS MÉDICA, 30:249, 1938.

Esplenomegalias (Classificação — Lição Clínica)

ACTA MEDICA, no prelo.

Síndromes de hipersensibilidade sino-carotidiana — (Contribuição pessoal)

O HOSPITAL, no prelo.

Ritmo Cardíaco —

REVISTA MÉDICA DE MINAS, 1938

Tese apresentada a
Faculdade de Medicina
da Universidade
de Minas Gerais pelo
candidato à docên-
cia livre de Clínica
das Doenças Infec-
ciosas e Tropicais

Oscar Versiani Caldeira

30-3-939

Oscar Verstani Caldeira

Docente de Clínica Médica
Chefe de Clínica da 1.^a cadeira
de Clínica Médica da U. M. G.

Contribuição

ao estudo do prognóstico
da tuberculose

Distribuição

	Pag.
Introdução	17
CAP. I	
Fórmula leucocitária normal	23
Contribuição pessoal	24
Identificação dos leucócitos	28
CAP. II	
O bacilo da tuberculose	37
Filtrabilidade do bacilo da tuberculose	40
Composição química do bacilo de Koch	40
CAP. III	
Reações tissulares provocadas pelo material de origem tuberculosa	47
Origem dos monócitos	47
Relações dos monócitos com o folículo tuberculoso	49
CAP. IV	
A fórmula leucocitária na tuberculose	61
Esquema de Arneth	64
Índice de Bushnell e Treuholtz	65
Índice de v. Bonsdorff	67
Índice de Schilling	67
Índice de Farley	71
Índice de degeneração	72
Ideas atuais sobre a fórmula leucocitária na tuberculose	77
Índice leucocítico de Crawford	90
Índice de Houghton	99
"Recovery Index"	100
Síntese	108
Pesquisas individuais	111
CAP. V	
Síndrome de Löffler	121
Nova concepção sobre a patogenia da Síndrome de Löffler	130
Pesquisas individuais	132
Resumo	135
CAP. VI	
Conclusões	139
Bibliografia	143



“Visto que a natureza parasitária da tuberculose está provada...”

R. Koch, 24,3/1882.

Coincidindo a publicação do presente trabalho com o transcurso do 57º aniversário da afirmativa de Koch sobre a natureza parasitária da tuberculose, seja-nos permitido render homenagens às três figuras em cujas contribuições se apoia, solidamente, a fisiologia moderna —

Laennec — Villemin — Koch.

O autor.

Fórmula Leucocitária
na
Tuberculose

Introdução

*"Le voile d'Isis n'a plus d'étoiles,
mais des trous par où l'homme aper-
çoit un peu de la beauté prodigieuse
de la déesse cosmique".*

Péladan.

Perseguindo o porque dos fatos biológicos, nem sempre alcançamos o fim colimado. Muito ao contrário, a verdade inteira, integral, na mór parte das oportunidades, nos escapa, dissimulando-se no intrincado das relações fisio-patológicas.

Eis a razão, o motivo pelo qual, revolvendo assuntos que, à primeira vista, nos parecem os mais sediços, iremos reconhecer que nem tudo está esclarecido, que muito ha a desvendar, que o problema continua em equação, que apenas "nous dansons devant l'autel de la Verité".

Para satisfação do pesquisador, porém, que se sentirá, dest'arte, recompensado, alguma cousa de util soe resultar das suas buscas, ainda que os conhe-

cimentos hauridos permitam sómente, aqui e ali, romper o veu que envolve os segredos da natureza, possibilitando, apenas, reconhecer, um pouco melhor, as incógnitas que ainda restam por elucidar.

Imbuídos desse moderado otimismo, propuzemo-nos a rever um dos capítulos que maiores preocupações têm trazido aos estudiosos de todos os centros científicos e que, ainda hoje, se mostra digno de uma observação mais atenta, não só pelo que nêle se contem de definitivamente estabelecido como também pelos aspetos novos de que se pode revestir com o aprofundar dos conhecimentos sôbre os fenômenos imunitários.

Queremos referir-nos à fórmula leucocitária na tuberculose e, mórmente, na bacilose pulmonar, cujo prognóstico encontra um dos mais seguros apóios na verificação do quadro sanguíneo.

Afeitos, ha alguns anos, ao estudo e à prática da hematologia não nos podia passar despercebida a variabilidade da fórmula leucocitária que acompanha a tuberculose, o que nos animou a procurar o determinismo dessa ocorrência.

Uma revisão, tanto quanto possível cuidadosa, dos trabalhos que se têm publicado a respeito, limitada, sem dúvida, pelas contingências do nosso meio, e pesquisas nas quais nos empenhamos, individualmente, durante o segundo semestre de 1938 e princípios do corrente ano, trouxeram-nos a convicção que acima enunciamos sôbre o valôr da fórmula leucocitária no prognóstico da tuberculose pulmonar.

Não nos puzemos em busca de novidade, pois novidade, em geral, é fruto do acaso. Limitamo-nos a repetir o que outros têm feito, reservando-nos por escopo, simplesmente, verificar se, entre nós, os fatos, no domínio citado, se passam como alhures ocorrem.

O Radium?
Associação
inferior.
De acordo com
de Diego

Na presente tese com a qual nos candidatamos à docência livre da cadeira de Clínica de Doenças Infecciosas e Tropicais da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, propomo-nos a fazer o relato dos nossos trabalhos juntamente com a exposição das questões doutrinárias que permitam conclusões fundamentadas.

Se se fizer um confronto entre a nossa contribuição laboratorial e a de autores estrangeiros, certos estamos de que ela não se distinguirá como das mais ricas, mas julgamos improfícuo insistir pois que as nossas verificações vinham coincidindo, muito satisfatoriamente, com as observações numerosas por outros realizadas.

Dividir-se-á a nossa dissertação em seis capítulos assim distribuídos:

- I — Fórmula leucocitária normal.
 - a) Contribuição pessoal. — Caracterização dos leucócitos.
- II — O bacilo da tuberculose — Sua composição química.
- III — Reações tissulares.
- IV — Fórmula leucocitária na tuberculose — Índices.
 - a) Contribuição pessoal.
- V — Síndrome de Löffler.
 - a) Contribuição pessoal.
- VI — Conclusões.

Nos três primeiros capítulos, faremos, apenas, uma exposição sucinta das noções indispensáveis à coordenação dos assuntos que procuraremos pôr em evidência nos capítulos seguintes.

Capitulo I

Fórmula Leucocitária Normal

Fórmula Leucocitária Normal

Reconhecendo, embrionariamente, uma origem mesenquimática (pois as mesênquimas são filiadas as chamadas ilhotas de Wolf das quais se destacam as primeiras células hemáticas), os elementos figurados do sangue apresentam-se no indivíduo adulto, sob três tipos: eritrócitos ou hematias, leucócitos e plaquetas.

Entrevistos, inicialmente, por Spallanzani, em 1768, e, em seguida, por Hewson, em 1770, os leucócitos, após as verificações de Conheim, Metschnikoff e Wright, passaram a ser considerados como responsáveis, pelo menos em parte, pela defesa do organismo contra os agentes morbíficos, despertando-se, desta arte, um desusado interesse pelo seu estudo, o qual se tem desdobrado, sob todos os aspectos quer morfológicos quer fisisopatológicos.

Adotando-se a classificação mais universalmente aceita, qual seja a que se apoia nas pesquisas de Ferrata, Pappenheim, Maximow e muitos outros, distribuem-se os leucócitos em três variedades — os linfócitos, os monócitos e os polimorfonucleares ou,

Hematias

Wright?
Erc. de leuc.
conheim
Maximow.

mais acertadamente, granulócitos, sendo estes últimos portadores de granulações específicas, enquanto os dois primeiros ou são desprovidos de granulações e daí a denominação de hialócitos com que se costuma indica-los, ou, ao contrário, mostram granulações cujos caracteres mais adiante descreveremos.

As granulações específicas permitem diferenciar três tipos de granulócitos — os neutrófilos, os eosinófilos e os basófilos, sendo estes, mais comumente, chamados mastleucócitos.

No sangue circulante do indivíduo normal, os leucócitos conservam-se com um número global que oscila, segundo Kolmer e Boerner entre 5.000 a 10.000 por milímetro cúbico de sangue, enquanto Whitby e Britton citam os limites de 4.000 e 10.000.

Ezequiel Dias, das suas pesquisas sobre hematologia normal no Rio de Janeiro, chegou à conclusão de que "o número de hemátias, por milímetro cúbico, assim como o de leucócitos, está dentro dos limites da normalidade admitida pelos principais autores estrangeiros".

Contribuição pessoal

Quizemos, igualmente, contribuir com a nossa parcela para a comprovação dessa afirmativa, em nosso meio, e, para isso, procedemos a contagens globais de leucócitos em indivíduos que apresentavam higidez perfeita, escolhidos, na sua maioria, entre estudantes do curso médico. Os resultados dessas contagens globais, que constam de quadro demonstrativo que adiante publicaremos, vieram corroborar a opinião do ilustre cientista patricio.

Para essas pesquisas, adotamos pipetas conta-

8 Dias
 No estado de
 acesso familiar?

There name
 Dias como
 no. / 1712

no. / 1712
 7.889
 2.545
 8.642

Luizel - 6-10. mo.
 Samuel 74. mo.
 Waldor 12. mo.
 No. de dentes
 12-14. mo.

— 24 —
 em um
 i. pul. capine
 de m. de
 hi. m. de
 com. de
 (N. de)

glóbulos de Pappenheim e câmaras duplas de Thoma-Zeiss convenientemente calibradas, sendo o sangue recolhido, invariavelmente pela manhã; as diluições sempre feitas a 1/20 em líquido de Thoma e os resultados apurados por médias de duas contagens com o erro máximo tolerado.

Essas cifras globais abrangem as diversas espécies de leucócitos citadas, guardando cada uma das mesmas uma percentagem definida, expressa em números dentro de limites não muito amplos.

A representação percentual das várias espécies de leucócitos que se encontram no sangue circulante, denomina-se *fórmula leucocitária*, para a obtenção da qual se usam os esfregaços fixados e corados segundo técnicas múltiplas, entre as quais avulta como das mais recomendáveis a que se consegue pelas soluções corantes de May-Grunwald-Giemsa, segundo Pappenheim.

Dispensamo-nos de descrever a técnica de preparo dos esfregaços e sua coloração por demais conhecida, encontrando-se em quaisquer manuais de fisiologia ou histologia. Diremos, apenas, que acompanhando a opinião de Ferrata, contamos sempre um mínimo de 500 células para estabelecer a fórmula leucocitária.

As percentagens segundo as quais se mostram os elementos leucócitos variam de acôrdo com inúmeros autores. Para Ferrata, a fórmula leucocitária normal seria:

		%	Por mmc
mmc - 5 a 8000	Granulócitos neutrófilos -	70 - 72	- 3500 - 5760
	Granulócitos eosinófilos -	2 - 4	- 100 - 320
	Mastleucócitos	- 0,5 - 1	- 25 - 80
	Linfócitos	20 - 22%	- 1000 - 1760
	Monócitos	6 - 8	- 300 - 640

Kolmer e Boerner dão os números seguintes:

Leucócitos por mmc - 5 a 10,000	}	Granulócitos neutrófilos	%	Por mmc
		Granulócitos eosinófilos	50 - 70	3000 - 7000
		Mastleucócitos	1 - 4	50 - 400
		Linfócitos	0,5 - 1	0 - 50
		Monócitos	20 - 40	1000 - 3000
			4 - 8	100 - 600

Ezequiel Dias:

	Homens	Mulheres
Leucócitos por mmc	7.889	7.545
	%	%
Pequenos linfócitos	10,14	11,09
Grandes linfócitos	13,97	18,28
Grandes mononucleares	5,66	4,73
Fórm. de transição	3,86	4,17
Pol. neutrófilos	60,06	58,29
Pol. eosinófilos	3,48	3,40
Mastzellen	0,04	0,00

E' de notar-se que, escrita em 1903, a tese de Ezequiel Dias traz naturalmente a classificação que, então, vigorava. Para atualiza-la, basta somar as cifras que representam os grandes e pequenos linfócitos sob a denominação única de linfócitos e as formas de transição e grandes mononucleares sob a denominação de monócitos.

Os números que individualmente obtivemos nas nossas pesquisas, assim se distribuem:



QUADRO N. 1

N.º	Leucócitos mmc	Neutrófilos			Eosinófilos			Mastleucócitos			Linfócitos			Monócitos		
		Enc.	%	mmc.	Enc.	%	mmc.	Enc.	%	mmc	Enc.	%	mmc	Enc.	%	mmc
1	7.600	210	42,0	3.192,0	114	22,8	1.732,8	4	0,8	60,8	160	32,0	2.432	12	2,4	182,4
2	5.900	282	56,4	3.327,6	36	7,2	424,8	6	1,2	70,8	162	32,4	1.911,6	14	2,8	165,2
3	5.000	290	58,0	2.900,0	36	7,2	360,0	2	0,4	20,0	150	30,0	1.500,0	22	4,4	220,0
4	7.400	276	55,2	4.084,8	32	6,4	473,6	0	0,0	0,0	176	35,2	2.604,8	16	3,2	236,8
5	6.000	232	46,4	2.784,0	74	14,8	888,0	2	0,4	24,0	170	34,0	2.040,0	22	4,4	264,0
6	8.700	258	51,6	4.489,2	78	15,6	1.357,2	4	0,8	69,6	148	29,6	2.575,2	12	2,4	208,8
7	6.100	252	50,4	3.074,4	60	12,0	732,0	0	0,0	0,0	180	36,0	2.196,0	8	1,6	97,6
8	7.700	246	49,2	3.788,4	42	8,4	646,8	6	1,2	92,4	182	36,4	2.802,8	24	4,8	369,6
9	8.400	222	44,4	3.729,6	38	7,6	638,4	6	1,2	100,8	220	44,0	3.696,0	14	2,8	235,2
10	5.500	224	44,8	2.464,0	66	13,2	726,0	0	0,0	0,0	196	39,2	2.156,0	14	2,8	154,0
11	6.700	286	57,2	3.832,4	68	13,6	911,2	4	0,8	53,6	124	24,8	1.661,6	18	3,6	241,2
12	6.750	318	63,6	4.293,0	24	4,8	324,0	2	0,4	27,0	140	28,0	1.890,0	16	3,2	216,0
13	7.100	288	57,6	4.089,6	24	4,8	340,8	2	0,4	28,4	170	34,0	2.414,0	16	3,2	227,2
14	4.700	244	48,8	2.293,6	16	3,2	150,4	2	0,4	18,8	208	41,6	1.955,2	30	6,0	282,0
15	6.600	326	65,2	4.303,2	24	4,8	316,8	2	0,4	26,4	140	28,0	1.848,0	8	1,6	105,6

por mmc -
4.700 - 7.100

eosinofilia

	%	mmc
Granulócitos neutrófilos	48,8 - 65,2	2293,6 - 4303,2
Granulócitos neutrófilos	3,2 - 4,8	150,4 - 340,8
Mastleucócitos	0,4 - 0,4	18,8 - 28,4
Linfócitos	28,0 - 41,0	1848,0 - 2414,0
Monócitos	1,6 - 6,0	105,6 - 282,0

Não nos satisfizeram, porém, esses resultados, pois se referem, apenas, a um pequeno número de exames praticados. Para fixarmos as médias normais, havíamos selecionado um grupo de pessoas, das quais, entretanto, somente 26,5% demonstraram fórmula leucocitária concordante com a universalmente aceita. Os outros 73,5% eram portadores de eosinofilia mais ou menos acentuada que se relacionou, na sua mór parte, com parasitoses intestinais ignoradas anteriormente. (Quadro 1)

Fato análogo ocorreu com Ezequiel Dias, em proporção, todavia, bem menor, pois a percentagem de parasitados foi de 45%, aproximadamente.

Onerava-se, desta forma, a tarefa já de per si bastante penosa, pois se, teóricamente, parece simples reunir uma soma suficiente de observações normais, na prática tal não acontece. Contando com uma larga percentagem de indivíduos com helmintíases e protozooses intestinais, de portadores de abscessos dentários e outras infecções e tendo em consideração ainda as recusas e desencontros motivados pelos afazeres de cada um, na realidade torna-se mais exequível o exame de doente do que de indivíduo sadio.

*e difícil
ver a diferença*

Assim sendo deliberamos adotar números que representam, aproximadamente, as médias entre as de Ezequiel Dias e as nossas próprias, aceitando como limites globais as cifras de Kolmer e Boerner.

Considerar-se-á, portanto, normal a fórmula leucocitária seguinte:

	%	mme
Leucócitos por mme - 5.000 a 10.000	Granulócitos neutrófilos	60,0 - 3.000 a 6.000
	Granulócitos eosinófilos	4,0 - 200 a 400
	Mastleucócitos	0,5 - 25 a 50
	Linfócitos	29,0 - 1.450 a 2.900
	Monócitos	6,5 - 325 a 650

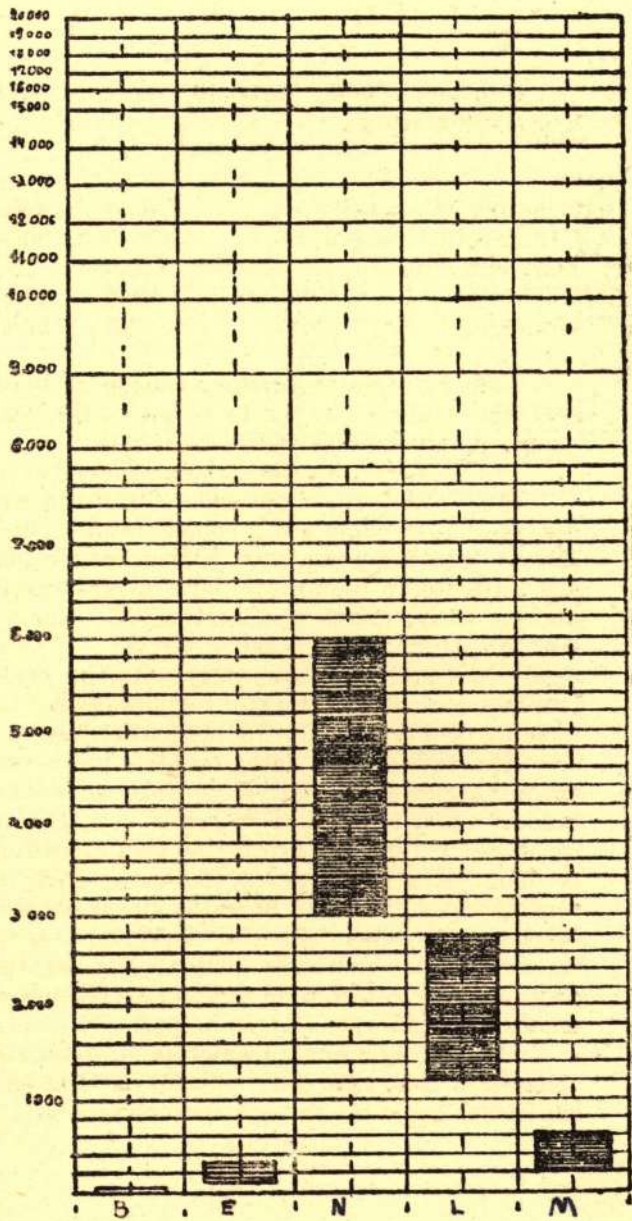
Esta fórmula leucocitária encontra uma representação gráfica que muito se lhe aproxima, no esquema de Moskowski. (Ver pag. 29)

Identificação dos Leucócitos

Mister se torna dizer algo sôbre a identificação dos leucócitos, como nós a consideramos, pois muitas são as opiniões a respeito, mórmente no que tange aos linfócitos e monócitos, cuja diferenciação, para alguns, seria, muita vez, inatingível. Basta citar o seguinte trecho de Kracke e Garver: "This cell is easily confused by the amateur with the juvenil neutrophile and even veteran hematologists disagree violently concerning its identification".

Não partilhamos dessa opinião que, a nosso ver, encontra sua justificativa no fato de adotarem os autores americanos, via de regra, o método de coloração de Wright que é inferior ao processo de Pappenheim. Kracke e Garver, êles mesmos, ao discorrerem sôbre as técnicas hematológicas, consideram o processo de Giemsa superior ao Wright, aconselhando, entretanto, usar êste último. Note-se ainda que os autores se referem ao método de Giemsa nem, ao menos, citando o de Pappenheim.

Mc Gee, igualmente americano, apesar de usar somente a coloração pela solução de Giemsa, a qual constitue, como se sabe, aproximadamente, apenas,



um dos tempos do método de May-Grünwald-Giemsa, afirma que a estrutura celular é assim mais visível do que ao Wright.

Afim de contornar as dificuldades de diferenciação dos leucócitos, Sabin e seus colaboradores aproveitaram-se da coloração supra-vital, introduzida por Pappenheim na técnica hematológica. Por esse processo distinguem-se facilmente os monócitos nos quais se põe de manifesto o denominado aparelho de segregação, representado por uma roseta de grânulos ou pequenos bastonetes que retêm o vermelho neutro e que se dispõem em torno da centrosfera, mais comumente localizada na porção protoplásmica correspondente à concavidade do núcleo. Por sua vez, as mitocôndrias coram-se pelo verde Janus, apresentando-se esparsas pelo protoplasma, com um agrupamento maior junto à referida roseta de vermelho neutro. Seria um aspeto característico dos monócitos, segundo Sabin, Forkner e muitos outros. Não o seria para Hall (apud Osgood e Lyght) que afirma ter encontrado várias outras células dos tecidos providas de rosetas e que não são confundíveis com os monócitos. Em se tratando, porém, de sangue circulante o método não admite dúvidas. Esta segregação de corantes considera-se uma atividade vital da célula, observando-se não só os elementos monocíticos como os demais ainda em vida. O aspeto do núcleo, as granulações e os movimentos permitem completar a diferenciação. Com efeito, os granulócitos, além das suas granulações e do aspeto quasi sempre polimorfo do núcleo, movem-se lentamente à custa de movimentos ameboides muito limitados. Os linfócitos, mononucleados, deslocam-se mais ou menos lentamente também, levando o seu núcleo na frente como se êste fosse responsável pela orientação. Quanto aos monócitos, igualmente mononuclea-

dos, sendo, entretanto, portadores do aparelho de segregação, muito mais vivazes, movimentam-se à custa da emissão de grossos pseudópodos.

A técnica de coloração supra-vital, que se encontra no trabalho original de Sabin e bem assim nos modernos manuais de laboratório, de delicada execução e exigindo uma aparelhagem especial que permita o aquecimento e, sobretudo, não se prestando para a conservação do material, torna-se dispendiosa e pouco prática, não oferecendo vantagem sensível sobre a técnica de esfregação corado que empregamos nas nossas pesquisas. No mesmo sentido manifestam-se Friedman, Dameshek e Hawes.

Quanto à diferenciação perfeita entre monócitos e linfócitos pelo método de coloração de Pappenheim, auscultamos igualmente a opinião de Otávio de Magalhães, Aroeira Neves e Souza e Silva, os quais se manifestaram absolutamente convictos de que a mesma se faz de modo plenamente satisfatório.

Adotada a técnica citada, os leucócitos apresentam as seguintes características:

Granulócitos neutrófilos — Células, cujo tamanho oscila entre 9 e 12 micra, portadoras de núcleo polimorfo corado em violeta, com um a cinco e raramente mais lóbulos unidos por um delicado filamento de cromatina. No protoplasma, isento de basofilia, mais ou menos abundante, notam-se finas granulações que se coram pelas misturas corantes neutras, como seja a solução tri-ácida de Ehrlich, a quem se deve a sua denominação. Pela combinação corante de May-Grünwald-Giemsa, essas granulações mostram-se de coloração rosa.

Granulócitos eosinófilos — O protoplasma é igualmente desprovido de qualquer basofilia, distinguindo-se, aliás, muito dificilmente, em virtude da

presença das granulações. O núcleo aproxima-se bastante do dos neutrófilos, sendo, porém, menos polimórfo, pois apresenta, via de regra, apenas dois a três lóbulos, e excepcionalmente maior número, unidos por um filamento curto e relativamente espesso.

As granulações são volumosas, corando-se intensamente pelas côres ácidas e especialmente a eosina, aparecendo assim de côr vermelha intensa.

Mastleucócitos — Assim como ocorre nos eosinófilos, o protoplasma quasi não se percebe.

O núcleo assemelha-se ao dessas células, sendo igualmente bi ou tri-lobado, não se destacando, porém, tão nitidamente como o das primeiras. A sua coloração vermelho-violeta mais difusa não permite uma distinção do retículo cromático, sendo imprecisos os limites deste.

As granulações volumosas, mostrando-se, muita vez, de tamanhos irregulares, coram-se pelas côres básicas, sendo assim de coloração azul-violeta ao May-Grünwald. Dada a facil solubilidade dessas granulações, não raro se notam os mastleucócitos vacuolados, vacúolos esses que correspondem às granulações que se dissolveram durante os processos de coloração.

Linfócitos — O protoplasma dessas células, ora mais ou menos volumoso ora reduzido a uma delgada orla, apresenta basofilia que varia de elemento para elemento, segundo Wiseman, tornando-se um índice aproveitável para a classificação dessas células. A fórmula linfocítica, para este autor, corresponderia a 5% de elementos basófilos, tipos jovens; 45% de elementos medianamente basófilos, tipos maduros, e 50% de elementos ligeiramente basófilos, tipos adultos. Na tuberculose predominariam os elementos basófilos, denunciando um apelo ao tecido linfático.

O núcleo dos linfócitos, intensamente corado em violeta, tem uma estrutura característica, dada pela distribuição da cromatina em grandes porções, entre as quais se notam partes mais claras. Mais frequentemente o núcleo é de forma arredondada e central, mostrando-se, às vezes, oval e periférico.

Em cerca de um terço dos elementos linfocíticos, observam-se granulações cujas propriedades tinturais as fazem classificar entre as azurófilas. Ora escassas ora mais numerosas e de tamanhos desiguais, essas granulações apresentam em torno de si um halo claro para o qual Ferrata chamou a atenção. E' muito comum, aliás, observar-se também um halo claro em torno do próprio núcleo.

Monócitos — Células de tamanho maior do que o dos demais leucócitos, distinguem-se por apresentarem um protoplasma ligeiramente basófilo, azul acinzentado, desprovido de granulações na sua mór parte. Por vezes, ao contrário, veem-se algumas granulações também azurófilas, mas de volume menor do que as dos linfócitos e, em torno das quais, não se distingue o halo claro a que já nos referimos.

Quanto ao núcleo, cora-se em vermelho-violeta claro ao May-Grünwald-Giemsa, e apresenta um retículo de cromatina delicado regularmente distribuído. A forma deste núcleo, que, mais comumente, é central, mostra variantes, podendo ser redondo, oval, reniforme, incluindo-se aí os em fôrma de ferradura, consideradas fôrmas de transição na antiga classificação de Ehrlich.

Capitulo II

O Bacilo da Tuberculose

Shanoff ad
biomph
Tridactyl
Villemin M. tuberculosa
debatida afcai xou xou
no. 1000. M. de i. - e fan
e purpida h. Pastern
T. a. o. c. p. l. i. r. u. der. m. e. l. t. o. r.
Pa. l. i. m. u. p. e. l. l. e. a. n. K. o. c. h.
ap. e. p. e. i. o. a. s. s. o. G. i. t. e. r.
o. d. d. a. l. i. o. G. o. a. r. t. o.
de l. i. G. o. a. r. t. o.

O Bacilo da Tuberculose

Em 1882, Robert Koch, prossequindo nos estudos da tuberculose, já notavelmente encaminhados por Villemin, conseguiu isolar o Mycobacterium tuberculosis, que com o bacilo da lepra, anteriormente descoberto por Hansen, permitiu criar-se, logo que constatada a ácido-resistência graças às investigações de Ehrlich, o grupo das bactérias ácido-resistentes, que se enriqueceu depois com vários outro elementos. No próprio Mycobacterium tuberculosis reconheceram-se tipos diferentes — o humano, o bovino, o aviário e o pisciário — cada um dos quais guardando caracteres biológicos particulares.

O bacilo da tuberculose humana, morfológicamente idêntico aos demais tipos, é um germe com a forma de um bastonete imóvel, mais ou menos alongado, reto ou ligeiramente encurvado, medindo aproximadamente um a quatro micra de comprimento, alcançando, muita vez, dimensões que podem atingir até oito micra; a sua largura oscila de 0,3 a 0,6 de micron. Os seus bordos, à observação microscópica, são, mais ou menos, paralelos e as extremidades arredondadas; no esfregaço, os bacilos mos-

Villemin m. p. i.
5/112-1 255
que o he l. u. l. e. r.
ap. p. f. i. c. a
e p. r. o. d. e. g. a. s.
ni. o. a. p. e. r. t. i.
(con. l. i. n. t. e. r. e. n. s.)
da Par. l. i. n. s.

Catherine
re g. a. r. t. a. d.

tram-se isolados ou em grupos de três ou quatro que se dispõem de modo a formarem, uns com outros, ângulos agudos.

Todos os componentes do grupo das bactérias ácido-resistentes coram-se mais ou menos dificilmente, mas têm a propriedade de, uma vez corados, reterem a sua coloração, resistindo à ação decolorante dos ácidos minerais por um tempo variável, de acôrdo com o tipo.

Essa ácido-resistencia tem merecido inúmeras pesquisas e trabalhos, sendo atribuída às substâncias cêreas que se contêm na bactéria.

A coloração do bacilo de Koch melhor se faz pelo processo de Ziehl-Neelsen, cuja técnica, de grande simplicidade, se encontra em qualquer manual de laboratório.

A diferenciação entre os quatro tipos de bacilos da tuberculose é conseguida com o auxílio conjunto de inoculações, da observação do desenvolvimento das culturas em variados meios e temperaturas e do aspeto das colônias, sendo tarefa que se prolonga por meses, não se podendo apressar sem risco de cometer enganos. O processo de diferenciação não se comporta no âmbito dêste trabalho, devendo ser buscado nos livros especializados.

A fôrma até aqui descrita é aceita como sendo a do verdadeiro bacilo da tuberculose. Para alguns autores, entretanto, além desta, haveria outras fôrmas que corresponderiam a estádios na evolução do bacilo, enquanto êste seria o indivíduo adulto.

As principais referências a esses outros aspetos da micobactéria devem-se a Much que, partindo da observação de que se não demonstra, pela bacterioscopia direta, a presença de germes no puz de abscessos frios, cuja inoculação, entretanto reproduz a do-

Bacillus
Tuberculosis
complexus
of the
tubercle
group
M. J. O. B.
1909. H. 59.
Ziehl-Neelsen
method
for
tubercle
bacilli
and
other
acid-fast
organisms

M. J. O. B.
1909. H. 59.
Ziehl-Neelsen
method
for
tubercle
bacilli
and
other
acid-fast
organisms
2 1/2
1 1/2
2 1/2
1 1/2
2 1/2
1 1/2
2 1/2
1 1/2
2 1/2
1 1/2

ença, procurou identificar novo elemento do qual fosse oriundo o bacilo já conhecido.

Servindo-se de um processo especial de coloração, Much pôde presenciar as granulações não ácido-resistentes que conservam o seu nome.

Essas granulações seriam fórmulas de evolução do bacilo de Koch, igualmente virulentas, capazes de promover a infecção, em cujas lesões tornar-se-ia encontrado, então, o germe na sua fórmula estável, isto é, o bacilo. Extendendo as verificações de Much, descreveram-se as mesmas granulações em animais de experimentação e afirmou-se a mutação dessas fórmulas granulares em bacilos, até mesmo nas culturas.

No início, pequena repercussão tiveram os trabalhos de Much que, todavia, encontraram eco, ultimamente, nas pesquisas de Sweany, Kahn e outros.

Não são unânimes, entretanto, as opiniões quanto à existência das granulações de Much como entidade autônoma no ciclo evolutivo do bacilo da tuberculose.

Assim Oerskow julga-as produtos de degeneração, enquanto Wyckoff e Smithburn puderam verificar que, ao envelhecerem as culturas, os bacilos deixam de crescer para se dividirem e, como consequência dessa divisão sem prévio crescimento, os germes vão-se tornando cada vez mais curtos até se transformarem em fórmulas cocoides. Estas fórmulas restituídas a um meio fresco, reproduzem o bacilo com as suas características habituais.

Dar-se-ia, dest'arte, com o bacilo de Koch, o mesmo que se observa com outras bactérias, não se justificando criar-se um ciclo especial de evolução. (Topley).

O que a desai Fault? >
" " " " a process -
Não a mesma a cultura.

Filtrabilidade do Bacilo da Tuberculose

9 Eis um outro aspeto do estudo do Mycobacterium tuberculosis que tem merecido as mais francas controvérsias.

A filtrabilidade do bacilo de Koch nasceu com a experiência de Fontes, realizada em 1910. Após filtração de puz caseoso, Fontes inoculou o filtrado em cobaios, num dos quais, depois de certo tempo, surgiu um entumescimento dos gânglios inguinais. Não foi possível encontrar bacilos nesses gânglios, mas o material daí retirado foi inoculado, novamente, em cobaios que, sacrificados ao fim de alguns meses, se revelaram portadores de bacilos nos gânglios e pulmões.

Apesar da confirmação dessas experiências por um bom número de pesquisadores como Hauduroy e Vaudremer, Valtis, Calmette, Boquet e outros, a mór parte dos autores que estudam o assunto não admite essa fôrma filtrável do bacilo da tuberculose. Os erros de técnica são lembrados para justificarem os resultados das experimentações levadas a efeito pelos citados autores, incluindo-se, igualmente, a possível confusão entre bacilos da tuberculose e granulações fucsinófilas que podem existir nos tecidos.

As bases nas quais se assenta a concepção da filtrabilidade do bacilo de Koch são muito pouco sólidas, não resistindo a uma análise serena.

Composição Química do Bacilo de Koch

As pesquisas em torno da composição química do bacilo da tuberculose iniciaram-se poucos anos depois de sua descoberta.

Wells e Long referem que coube a Hammers-

chlag realizar, em 1888, as primeiras análises do mencionado bacilo. A contribuição de maior valia desse autor foi, sem dúvida, a demonstração do alto teor em lipinas às quais se atribuíram, desde logo, várias propriedades do bacilo.

Multiplicaram-se os trabalhos sôbre a química da tuberculose os quais vieram culminar com as pesquisas de Anderson e seus colaboradores, na Universidade de Yale.

Iremos reproduzir aqui um resumo do que se contem no livro de Wells e Long, apenas o indispensável para que possamos, em seguida, escrever sôbre as reações tissulares ocasionadas pelo bacilo e suas diversas frações químicas.

“O *Mycobacterium tuberculosis*, assim como as bactérias em geral, é formado pelos constituintes usuais do protoplasma, a saber: lipinas, proteínas, hidratos de carbono e substâncias inorgânicas. Difere, porém, da maioria das bactérias em virtude de possuir uma quantidade relativamente grande de lipinas e talvez, também, pelo modo de dispôr-se esse material no interior do germe.

Aproximadamente um quarto a um terço do bacilo consiste de substância semelhante à gordura, substância essa que se pode extrair com os solventes comuns dos lípides, tais como o eter, o clorofórmio, o benzol, o toluol e o xilol.

Esse teor em gorduras varia com a raça do bacilo e bem assim com a composição do meio em que é cultivado. Assim, quando essa bactéria germina em meio glicerinado, deve aumentar-se o conteúdo em lípides, mas, nessas condições, as análises químicas são feitas em material que diverge daquele que, normalmente, se encontra nos tecidos animais, nos quais a concentração de glicerol não é, de fôrma alguma, tão elevada.

Ainda que, porém, se tomem por base os mais baixos teores de lipinas assinalados em bacilos cultivados em meio pobre de glicerol, mesmo assim esses organismos distinguem-se das demais bactérias pelo conteúdo em lipídes excepcionalmente elevado.

Essas lipinas, na sua mór parte, não são verdadeiras gorduras. Os primeiros investigadores chamaram a atenção para a grande dificuldade em saponificá-las e as consideraram, de modo lato, cêras, isto é, ésteres de alcooes de alto peso molecular.

As opiniões originais têm sido consideravelmente modificadas por Anderson, Roberts, Chargaff, Pangborn e Renfrew, cujos trabalhos vieram mostrar que a massa de lipinas nos bacilos criados em meio sintético, consiste de fosfátides complexos.

Esses investigadores separaram a lipina bruta, extraída pelo álcool, eter e clorofórmio, em três frações principais: — lipina solúvel em eter e insolúvel em acetona; 2) lipina solúvel em eter e na acetona; 3) substância cêrea insolúvel em álcool-eter, solúvel em eter puro e insolúvel em acetona e álcool metílico. Esta última fração representa cerca de metade da lipina total.

A diferenciação pela solubilidade envolve, certamente, corpos químicos diversos, mas a purificação ulterior revela entidades de composição constante e bem definida.

O material solúvel em eter e insolúvel em acetona consiste de fosfátides, que se desdobram em ácidos graxos dentre os quais alguns até então desconhecidos, dando igualmente um polisacáride estável, que se revelou composto de inosita e uma hexose levorotatória. Esse complexo hidrocarbonado foi designado por Anderson e Roberts maninositose. Os ácidos graxos representam dois terços do fosfátide total, em grande parte, palmítico, olêico e dois, só

então identificados, tuberculoesteárico e ftióico. O ácido glicerosfosfórico aparece numa porção de 5 a 10% em inúmeras amostras do bacilo da tuberculose

A fração lipídica solúvel em eter e acetona, inicialmente considerada como glicéride, tem-se mostrado como a maior fonte de ácidos graxos do bacilo. Entre êstes comparecem, ainda, os ácidos tuberculoesteárico e ftióico, ao lado de ácido palmítico, ácidos graxos sólidos e líquidos, saturados e não saturados.

A fração cérea não parece ser uma verdadeira cêra, como a princípio se supoz, mas um novo e complexo tipo de fosfátide, sendo formada de duas porções facilmente isoláveis, pelo seu alto e baixo ponto de fusão, e que foram chamadas por Anderson — "purified wax" e "soft wax."

Estas últimas frações revelaram-se, por sua vez, constituídas de ácidos graxos, hidrocarbonados múltiplos e fósforo.

A proteína isolada do *Mycobacterium tuberculosis* é, em parte, como foi suspeitado pelos primeiros observadores, a núcleo-proteína, tendo sido isolado um ácido nucléico que se denominou ácido tuberculínico. Um fato interessante verificado é que o hidrocarbonado presente é uma hexose e não uma pentose, indicando que o ácido nucléico é antes do tipo animal do que do vegetal.

Assim como as lipinas, as proteínas são combinadas ou intimamente associadas com polisacárides. Hidratos de carbono são distribuídos em todas as frações do bacilo, parecendo existir independentemente.

Ha pouco a referir sôbre constituintes minerais. A quantidade presente depende, até certo ponto, do meio em que o organismo é cultivado e varia de 2 a 10 por cento. A média é de 6 por cento. Ha,

todavia, uma acentuada tendência para deixar de lado o fósforo que deve ser referido ao ácido nucléico e fosfátides do bacilo. Na bactéria criada em caldo glicerinado verifica-se um acúmulo de cálcio e magnésio. Em meio sintético, os bacilos já não contem cálcio, tendo sido anotado um aumento de potássio, magnésio e fósforo.

“No curso do desenvolvimento nesses meios, não se acumula cloreto de sódio nos bacilos”.

Não ficaram aí as pesquisas sobre a química do bacilo da tuberculose, pois inúmeros pesquisadores continuaram e ainda persistem em elucidar essa complexa questão. Graças ainda aos trabalhos do próprio Anderson e seus colaboradores, Crowe, Newman, Stodola e outros, inúmeras aquisições se tem feito no domínio desse assunto, como sejam a identificação do ftiocol, pigmento separado da fração lipina acetona-solúvel do bacilo H 37, fração essa cuja composição corresponde à fórmula $C^{11}H^8O^3$, pertencendo ao grupo das naftaquinonas, e que já se encontra sinteticamente preparada; a identificação também do ftiocerol, igualmente agrupado à fração lipídica.

Outros detalhes poderiam ser referidos o que, entretanto, se tornam desnecessário, pois as noções acima bastam para que, possamos, com o conhecimento indispensável, passar ao estudo das reações tissulares que se verificam no processo tuberculoso e que virão, posteriormente, servir de fundamento à compreensão das variações no quadro hematológico.

Capitulo III

*Reações Tissulares Provocadas pelo
Material de Origem Tuberculosa*

Reações Tissulares Provocadas pelo Material de Origem Tuberculosa

Antes de entrarmos, pròpriamente, no assunto do presente capítulo, seja-nos dado fazer uma ligeira digressão sôbre a origem dos monócitos e suas relações com o folículo tuberculoso, na constituição do qual esses elementos hemáticos desempenham um papel dos mais interessantes.

Origem dos monócitos — Sob a denominação de monócito, criada em 1910 por Ferrata e Pappenheim, agruparam-se o grande mononuclear e a fôrma de transição da antiga classificação de Ehrlich, concedendo-se-lhe, desde então, a categoria de terceiro elemento da série leucocítica, sôbre cuja gênese se passou a discutir, mórmente após as publicações de Aschoff sôbre o sistema retículo-endotelial a que foi filiado o monócito.

Corroborando as ideias sôbre a origem retículo-endotelial, conhecem-se os documentados trabalhos de Rezzessi que se basearam sôbre a monocitogênese experimental promovida pelo *Bactérium monocytogenes*, associada à linfocitogênese pelo processo de Wiseman, à ação leucotóxica do benzol e ao bloqueio

do sistema retículo-endotelial pelo azul tripan.

Forkner, por sua vez, pesquisando em coelhos, poudé comprovar que os monócitos, assim como as células endoteliais e os histiócitos, reconhecem uma origem comum, a qual residiria na célula mesenquimal indiferente que o autor localizou, de modo eletivo com a capacidade de gerar monócitos, nos gânglios linfáticos.

Os trabalhos da escola de Aschoff, principalmente os de Nakanoin e Kiyono, as pesquisas experimentais de Craciun, Papazol e Ursu, as de Introzzi e Dessyla, os achados necrópsicos em grande série de casos de leucemia monocítica, constituem, a seu turno, forte subsídio em favor da origem retículo-endotelial dos monócitos, se bem que se encontrem algumas opiniões contrárias a esse ponto de vista, como sejam os de Naegeli, Bloom, Conway, de Sanctis Monaldi e Medlar.

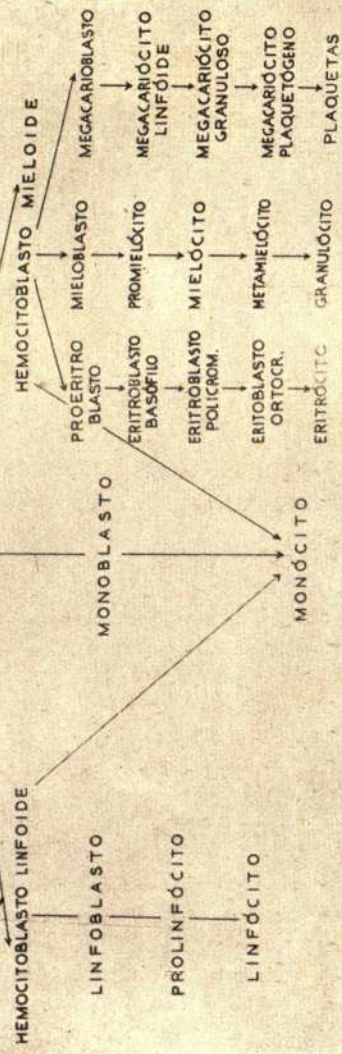
Para Ferrata, os monócitos, no indivíduo normal, originar-se-iam, sobretudo, na medula óssea, reconhecendo como seu ancestral o mesmo elemento indiferenciado de que provêm todos os demais elementos medulares, isto é, o hemocitoblasto.

Ao lado, porém, desse tecido hemocitoblástico, creou Ferrata o tecido hemohistioblástico, que é uma fonte de hematopoiese em estado potencial e que, nos momentos nos quais são maiores ou anormais os reclamos do organismo, se torna séde de produção de células hemáticas e, inclusive, de monócitos.

Sendo o hemohistioblasto um elemento fixo pertencente ao sistema retículo-endotelial e, dest'arte, relacionado com o tecido conjuntivo, compreende-se que, onde quer que exista o retotélio, aí se poderão encontrar, em condições anormais, fócós de hematopoiese.

Nessas condições, os monócitos, macrófagos li-

MEGALÓCITO
 MEGALOBlasto ↑ ORTOCROMÁTICO
 MEGALOBlasto ↑ POLICROMATÓFILO
 MEGALOBlasto ↑ BASÓFILO
 PROMEGALOBlasto
 CELULA HISTIOIDE MIGRANTE
 HEMOHISTIOBLASTO
 - CELULA MESENQUIMATICA FIXA -



vres se se lembrar da função que neles se reconheceu depois da concepção de Metschnikoff, podem se acumular, quando o exige a defesa do organismo, em determinados focos, provindo do sangue circulante. Por outro lado, porém, poder-se-á verificar a sua formação *in situ*, originando-se das células do sistema retículo-endotelial, diretamente do retículo.

No esquema que se segue, retirado de Ferrata, vê-se, rapidamente, a origem de todos os elementos sanguíneos, segundo, a teoria neo-unitária. (Ver esq.)

Relações dos Monócitos com o Folículo Tuberculoso

O folículo tuberculoso organiza-se, como se sabe, no ponto em o qual se processa a inoculação do germe, sendo, seguramente, a expressão da luta do organismo contra o agente infante. Ao derredor de uma zona central em que se notam os sinais de exsudação, acumula-se uma coroa de células polimorfas, ditas epitelióides. Com o progredir do processo, muito frequente se torna a caseificação dessa zona central, acentuando-se a barreira de células epitelióides enquanto surgem as células gigantes, volumosas e multinucleadas. Individualiza-se, dest'arte, o tubérculo que, portanto, tem como elementos característicos as células epitelióides e, eventualmente, as células gigantes.

Muito se tem discutido sôbre a natureza e a origem desses elementos, não só na tuberculose como em outras entidades mórbidas e bem assim em decorrência de injeções de substâncias, tais o agar-agar, o lycopódio, o aleuronat, não se tendo, entretanto, chegado a um acôrdo sôbre o assunto que é, por demais delicado.

Aschoff, dissertando sôbre a histogênese do tubérculo, diz julgar possível que participem da for-

mação dos elementos epitelióides, as células fixas do tecido conjuntivo (Virchow), as dos revestimentos epiteliais vasculares e das serosas e mesmo as células hemáticas mononucleadas.

Reporta-se ainda aos resultados de culturas dos tecidos que, em mãos de Maximow, Timofejewsky e Benewolewskaja, apoiam as ideias de que as células epitelióides e gigantes sejam oriundas dos monócitos.

Aschoff, individualmente, pelo método da transplantação de tecidos, viu desenvolverem-se células epitelióides e gigantes à custa das células reticulares.

Quanto ao mecanismo de formação dessas células gigantes, já Metschnikoff as considerava plasmódios de macrófagos.

Para Weigert seriam resultantes da multiplicação nuclear de células cujo protoplasma não se dividiria.

Entre as inúmeras pesquisas tendentes a explicar a origem destes elementos, sobresaem, sem dúvida, os trabalhos de Forkner e Sabin.

Para esses autores, as células epitelióides seriam derivadas dos monócitos, justificando-se esta opinião em virtude de demonstrarem-se nos elementos epitelióides, aparelhos de segregação comparáveis aos que se revelam no interior dos monócitos, à custa da coloração supravital.

Quanto às células gigantes, reconhecem-se dois tipos que diferem pela sua morfologia e provavelmente pela sua função e pela sua origem.

São as células de Langhans e as células gigantes de corpos estranhos. As primeiras, com os núcleos periféricos em número que soe alcançar vinte, segundo esses autores, seriam, de acôrdo com os trabalhos citados, resultantes das células epitelióides,

cujo núcleo se dividiria sem se acompanhar de divisão do corpo protoplásmico. A parte central da célula, tipo Langhans, seria ocupada pela roseta de vacúolos que segregam o vermelho neutro, à coloração supra-vital.

A célula gigante de corpos estranhos, ao contrário, proviria da fusão de vários monócitos, apresentando-se com um número de núcleos muito maior, os quais se distribuem irregularmente no interior da célula.

No diagrama abaixo que retiramos de Forkner, podemos acompanhar as relações dos diversos elementos hemáticos entre si e as células epitelióides e gigantes. (Pag. 52)

Devemos, porem, acentuar que, admitindo a série embrionária, megaloblástica, como diversa da série normoblástica do adulto, no esquema reproduzido, apenas, não concordamos com a gênese dos elementos eritocíticos.

Nas linhas que se seguem, iremos ver como se comportam os tecidos frente às irritações determinadas pelas diversas frações do bacilo.

Reações tissulares — Reservou-se a Robert Koch a iniciativa das primeiras buscas em torno das reações produzidas pelas injeções de bacilos mortos, pesquisas que, desde 1891, se vêm ampliando e completando. Nêsse mesmo ano, Weyl já empregou, com o fim referido, extratos químicos, certamente impuros e ainda não identificados, o que trazia como consequência, dificuldades insuperáveis para a exata apreciação das reações que se produziam e que nada tinham de especificidade. Não escapou, todavia, a

esses primeiros pesquisadores a semelhança entre as reações determinadas pelo bacilo, no seu todo, e os extratos lipídicos que então usaram.

Com o aperfeiçoamento da técnica química, a qual tornou possível o conhecimento, mais ou menos perfeito, de inúmeras frações das que integram a estrutura do *Mycobacterium tuberculosis*, não tardou surgir quem perfilhasse o caminho traçado anteriormente, dispondo já então, porém, de meios que capacitaram observações interessantíssimas.

Os trabalhos sôbre as reações tissulares com material de origem tuberculosa, a que nos referimos, foram realizadas por Sabin e seus colaboradores, Doan, Forkner, Smithburn e Thomas, sendo publicados inicialmente em 1927. Nessas pesquisas esses autores serviram-se de substâncias químicas separadas do bacilo H 37 por Anderson e seus colaboradores, nos laboratórios da Yale University.

Utilizaram-se, outrossim, da coloração supravital no estudo dos tecidos, aproveitando coelhos como animais de experimentação.

Como tivemos ocasião de transcreever, o *Mycobacterium tuberculosis* compõe-se de proteínas, hidratos de carbono, substâncias inorgânicas e lípidos, distinguindo-se essas bactérias, precisamente, pelo seu alto teor em matérias graxas.

Experimentando os diversos componentes do bacilo, quer pela introdução dos mesmos na cavidade peritonéal de coelhos, quer na corrente circulatória por meio de injeções intravasculares, Sabin e seus colaboradores puderam acompanhar, detidamente, as alterações que se processam nos tecidos as quais nos dão a chave do mecanismo patogênico na tuberculose.

Verdade é que se não pode, de um lado, comparar estritamente o processo tuberculoso determina-

do pelo bacilo, no seu conjunto, com as modificações tissulares que se desencadeiam com a injeção de frações desse mesmo bacilo; por outro lado, o processo patológico causado experimentalmente pela inoculação da bactéria viva não se ajustará nas mesmas medidas que as lesões produzidas pelo germe morto e ainda menos pelas diversas frações dêste. Deve-se ter ainda em vista que a tuberculose experimental difere seguramente da tuberculose espontânea em animais de laboratório e mais ainda se distancia da bacilose humana.

Considerando, todavia, os processos gerais, iremos ver que as lesões fundamentais da tuberculose, precisamente aquelas que possibilitaram a mudança milenar da denominação da doença - tísica - para a sua designação atual - tuberculose - precisamente essas lesões fundamentais, dizíamos, podem ser, muito aproximadamente, reproduzidas por determinadas substâncias de que se compõe o bacilo.

Reações às proteínas e polisacárides — As proteínas, não promovendo reações tissulares, causam, todavia, elevação de temperatura e tendência para as hemorragias. Os polisacárides, apenas quando injetados, por via intraperitoneal, concorrem para uma ligeira emigração de leucócitos.

Reações tissulares aos lipídes — Inicialmente foi experimentado por Sabin e colaboradores o fosfátide A-3, assim denominado pelos laboratórios de Anderson.

Após uma serie de injeções de cerca de 80 mgrs. por via peritoneal, desenvolveu-se intensa reação tissular, com formação de células epitelióides e de células gigantes do tipo Langhans, umas e outras agrupando-se como se acontecer nos tubérculos característicos da doença e dispondo-se em torno de massas de lipídes que se acumularam exatamente

onde mais numerosos os elementos do retículo, isto é, nas manchas leitosas do epiplon.

Contemporaneamente notava-se acentuada elevação do número de monócitos, dos quais alguns mostravam alterações que os aproximavam das células epitelióides.

Assinalaram, porém, os autores a ausência de perda de peso e de febre.

A formação de células epitelióides e elevação do número de monócitos não é, todavia, a manifestação inicial, pois antes que esses fatos ocorram, isto é, nas primeiras 24 horas, observa-se uma migração de leucócitos para os tecidos atingidos, leucócitos esses, porém, que são fagocitados pelos macrófagos endoteliais. A neo-formação epitelióide sómente surge no quarto dia aproximadamente.

Na evolução do tubérculo assim formado, dois fatos diversos são assinalados. Em alguns casos, surge a caseificação, mostrando-se as zonas em que esta se está processando, invadidas por neutrófilos.

Em outras oportunidades, o tecido tuberculoso é reabsorvido pelos clasmatócitos, com um mínimo de caseificação.

Estas são as modificações que se acompanham ao se injetar a fração fosfátide integral.

Anderson, porém, analisou essa fração, como vimos, achando-a composta de ácido oleico, palmítico e glicerofosfórico, hidrocarbonados e ácidos graxos, desconhecidos, até então, cujo conjunto foi denominado ácido graxo I. Assim sendo, Sabin e colaboradores fizeram experiências com esses vários elementos, exceto com os açúcares, constatando que os três primeiros ácidos, apesar de irritantes e de promoverem um apelo de leucócitos, não causavam a formação tuberculosa. O ácido palmítico provocava intensa reação de monócitos, mas apenas o áci-

do graxo I era capaz de determinar acentuada formação de células epitelióides, com modearda tendência para células gigantes.

Os mesmos autores examinaram ainda a ação das demais frações lipídicas, glicérides, e cêras.

A fração acetona-solúvel, impròpiamente chamada glicéride, contem grande quantidade de ácidos graxos, dos quais dois foram experimentados, mostrando-se igualmente capazes de provocar a formação de tecido tuberculoso em maior ou menor quantidade.

Dos ácidos graxos contidos em ambas as frações já referidas, o que foi designado ftioico por Anderson, mostrou-se particularmente ativo, parecendo a êle, individualmente, caber o papel que é exercido pelos fosfátides e glicérides.

A reação às cêras processou-se em condições um pouco diversas pois a neo-formação de células gigantes de corpos extranhos foi tida como o fato principal.

Enquanto com a injeção de fosfátide surgiam as células epitelióides, podendo algumas delas, pela divisão de seus núcleos, transformar-se em células de tipo Langhans, com as cêras, ao contrário, a irritação dos tecidos trazia, como sequela, um aglomerado de mononucleares em torno dos elementos irritantes; da fusão desses mononucleares, resultariam as células gigantes de corpos extranhos, que se encarregariam de fragmentar as cêras introduzidas.

O processo difere ainda pelo destino dessas células gigantes assim como pela infiltração leucocitária que se observa.

Já vimos que a caseificação das células epitelióides e o apelo aos neutrófilos é um fato comum nas experiências com o fosfátide.

Pois bem, nas experiências com as cêras, as cé-

lulas gigantes de corpos estranhos não demonstram qualquer sinal de dano, levando Sabin a admitir como provável até mesmo a separação dos elementos manonucleares que as tenham constituído.

Passada a primeira fase de reação neutrófila que, aliás, é contraditória, inespecificamente, após injeções de quaisquer elementos estranhos, surge uma reação eosinófila que se dispõe em torno das células gigantes.

O apelo ao eosinófilo é tão acentuado que, na medula óssea, se nota um aumento dos mielócitos eosinófilos, enquanto, no sangue circulante, cresce o número de granulócitos eosinófilos.

Julga Sabin que as células gigantes retiram das cêras material quemotático positivo em relação aos eosinófilos.

Os linfócitos partilham igualmente desse processo de reação que se distingue ainda pelo fato de ser muito mais lento do que aquêle que se segue às injeções de fosfátide. Esses linfócitos formam uma barreira ao redor, sobretudo dos grandes tubérculos.

Capitulo I V

A Fôrmla Leucocitária na Tuberculose

A Fórmula Leucocitária na Tuberculose

“Never attempt to forecast the probable duration of life in the case of phthisis. In this connexion there is only one thing that is sure and that is, that if you do you will be wrong.

Samuel Gee”

Desafiando a argúcia de quantos lhe procuram desvendar o prognóstico, a tuberculose vem transpondo os séculos, cada vez mais se reafirmando a exatidão do conceito expendido por Samuel Gee.

Os estudos sôbre os fenômenos imunitários, mórmente relacionados com o sangue, vieram, porém, trazer novo alento aos que se têm mostrado interessados na elucidação desse palpitante assunto e daí multiplicarem-se as buscas e pesquisas hematológicas com as quais se espera encontrar a chave do problema até aqui então insolúvel.

O aperfeiçoamento da técnica hematológica, concorrendo com o acentuado progresso da fisiologia, cujos segredos anatomo-patológicos se vêm desdobrando nas suas mais delicadas fases, tem pos-

sibilitado um conhecimento mais exato do que representam as variações do quadro sanguíneo.

Se bem que a mór parte dos autores que têm cuidado do assunto, já tendam para um juízo comum sôbre o valor da fórmula leucocitária no prognóstico da tuberculose, não se estabeleceu ainda, entretanto, uma unanimidade que nos permita afirmar que se acha resolvida a questão. Fato semelhante, aliás, ocorre com quasi todas as cousas médicas, não havendo, talvez, uma só que reuna simpatias gerais.

O exame hematológico, a mais e mais pormenorizado, não tem deixado passar despercebidas as alterações que se processam em quaisquer dos constituintes do meio interno para se lembrar da designação que ao sangue foi dada por Claude Bernard.

A taxa de hemoglobina, o número global de hematias ou de leucócitos, a velocidade de sedimentação a que se acham filiados os nomes de Fahreus, Westergreen e outros, o número de plaquetas, o volume eritrocítico, o índice reticulocitário para o qual, recentemente, chamaram a atenção Szour e Bergenbaun, Minet, Moucke e Quiévreux, e, principalmente, a fórmula leucocitária, têm sido focalizados como capazes de fornecer subsídio valioso para se ajuizar da evolução das doenças infecciosas inclusive da fimatose.

Não nos poderemos ocupar, conjuntamente, no presente trabalho, de todos esses capítulos, cada um deles amparado por uma bibliografia numerosa e bastando, isoladamente, para uma monografia.

Como anteriormente foi esboçado, iremos cuidar, somente, daquela parte que nos parece de maior valia para o fim que nos propomos.

Vejam, assim, como se tem processado a evolução das ideias sôbre as alterações leucocitárias desde os seus primórdios até alcançar os nossos dias.

1896

Datam dos fins do século passado as primeiras verificações mais precisas sobre a hematologia na tuberculose.

Realizada a primeira contagem de elementos sanguíneos em 1853 e estabelecida a classificação de Ehrlich em 1879, só, porém, em 1896, Holmes propunha uma fórmula que êle considerava própria da bacilose, fórmula essa cujas principais características se achavam na diminuição dos pequenos linfócitos e eosinófilos, havendo, ao contrário, aumento dos grande linfócitos e fagócitos, assim considerados os neutrófilos. Se se atentar que, áquela epoca, conhecida não era a diferenciação dos monócitos, é de se prever que, entre os grandes linfócitos citados pelo autor, certamente se encontravam os elementos monocíticos.

1900

Ainda com ideias vagas sobre os processos anátomo-patológicos e, mormente, desconhecendo a diferenciação entre linfócitos e monócitos, os diversos autores que se ocuparam do quadro hemoleucocitário na tuberculose, nos primeiros anos do século actual, esforçaram-se para conseguir encontrar uma fórmula sanguínea típica da bacilose, fórmula essa, pelos motivos expendidos, que, não pode ser estabelecida, se bem que, por vezes, se tenham feito afirmativas bem próximas do conceito actual.

Assim Achard e Løper, em 1900, verificaram um aumento da percentagem de mononucleares.

Claude e Zaky, em 1902, e Halbron, em 1903, emprestam significação à leucocitose, afirmando que

os eosinófilos e linfócitos decrescem com a regressão do processo tuberculoso.

Lacapère, na tuberculose experimental, em 1902, assinala mononucleose.

1904

Surgem as publicações de Arneth. A observação dos núcleos dos granulócitos neutrófilos permitiu classificá-los em cinco grandes grupos — o primeiro constituído pelos elementos cujo núcleo não se mostra dividido em lóbos; o segundo pelos que possuem núcleos com dois lóbos; o terceiro grupo daqueles com três lóbos; o quarto, representado pelos granulócitos com núcleos tetra-lobados e finalmente o quinto daqueles neutrófilos com núcleos em que são cinco os lóbos que apresentam.

Esta lobulação dos núcleos estaria na razão directa da maturação da célula considerada, de tal sorte que tanto mais subdividido o núcleo quanto mais evoluído o elemento.

A fórmula normal de Arneth seria assim representada:

I II III IV V ou simplesmente 5-35-41-17-2.
5 35 41 17 2

Nas infecções e, de modo particular, na tuberculose, o apelo aos centros granulopoiéticos faz com que se lance em circulação um maior número de elementos jovens, com núcleos indivisos ou pouco lobulados. Cresceriam, dest'arte, as percentagens que se escrevem à esquerda, constituindo, por isso, o que se convencionou chamar — desvio para a esquerda.

Durante largo tempo esteve em voga o índice de Arneth, cercado de entusiastas, que ainda os há, mas contando, igualmente, com os seus detratores.

Não se contentou, entretanto, o autor com a

classificação inicial e a complicou com a criação de subgrupos tomando por base a fórmula dos lóbos.

Essa modificação não conquistou adeptos na prática, sendo combatida, principalmente por aqueles que vêm no polimorfismo nuclear dos neutrófilos não uma característica definida mas tão somente uma resultante do ameboidismo desses elementos, os quais são apanhados pelo processo fixador numa determinada posição.

1905

Ulloom e Craig dedicam-se a investigações sobre o sangue nos tuberculosos e chamam a atenção para a linfocitose que eles filiam a um aumento da resistência do indivíduo.

Índice de Bushnell e Treuholtz

Quasi contemporaneamente, Bushnell e Treuholtz, tendo, certamente, por finalidade, objetivar melhor a interpretação do esquema de Arneth, propõem que se exprima o resultado por uma cifra obtida graças à soma das classes I e II com a metade da classe III. Assim, se se encontrar uma fórmula de Arneth, — 18—32—46—4—0 — o índice de Bushnell e Treuholtz será, no caso em apreço, igual a 73; o desvio para a esquerda será tanto mais acentuado quanto mais alta for a cifra que se obtiver.

1908

Conhecem-se as duas clássicas fórmulas de Richard, a primeira das quais, dita de resistência e própria das tuberculosas de virulência atenuada, que se caracteriza por uma moderada leucocitose, não

excedente de 10.000 elementos por mmc., com linfocitose muito pronunciada e aumento dos eosinófilos; a segunda, fórmula de defesa das tuberculoses de virulência exaltada — com leucocitose raramente excessiva, polinucleose de 75 a 90%, diminuição dos mononucleares e eosinófilos (apud Bezançon et Beusser).

1910

Bezançon, de Jong e de Serbonnes, seguindo a evolução da tuberculose, comparam o quadro hemoleucocitário desta doença com o das demais infecções e estabelecem três fases sucessivas: 1) a de polinucleose correspondente ao primeiro embate do organismo contra o agente infectante; rapidamente passaria esse período, pois os neutrófilos, impotentes para destruir os bacilos, cederiam lugar aos mononucleares, com os quais se iniciaria o verdadeiro processo de defesa, instalando-se, assim, a 2.^a fase — de mononucleose; a 3.^a fase — de eosinofilia, coincidiria com a queda da temperatura ao normal.

Para distinguir-se o curso desse quadro sanguíneo, teríamos a fugacidade da polinucleose inicial, a mononucleose, muita vez, bastante elevada e a eosinofilia bem mais duradoura do que a que se observaria nas demais infecções.

Steffen, a esse tempo, em casos graves, regista leucocitose e, em benignos, eosinofilia e linfocitose.

1912

Webb, em trabalhos cuja publicação se iniciou em 1909 e que têm merecido referências pela série de conceitos que encerram, assinala o valor da contagem diferencial no diagnóstico e prognóstico da

tuberculose. Diz, entre outras cousas, que "in following the later works on immunity investigations in tuberculosis, one is struck with the growing importance placed upon the lymphocytic element as the chief machinery of the organism's defense". — "It is also an interesting fact that the age period of greatest outbreak of pulmonary tuberculosis, is not that of childhood, when the percentage of lymphocytes is greatest".

Cita, por outro lado, as pesquisas de Opie tendentes a demonstrar que as células epitelióides contêm um enzima idêntico ao que possuem os grandes mononucleares. "His work indicates that these epithelioid cells may in reality be emigrated large mononuclear leucocytes, which very closely resemble".

Estava assim esboçado o papel dos monócitos na tuberculose.

Indice de Von Bonsdorff

Em 1912, conheceu-se também o índice de v. Bonsdorff, o qual, como o de Bushnell e Treuholtz, representa uma simplificação da fórmula de Arneth.

Para se obter o índice de v. Bonsdorff não ha necessidade de se distribuirem os neutrófilos em classes, bastando que se somem os lóbos de cem elementos. Em média a cifra resultante fica em torno de 260, sendo tão mais acentuado o desvio para a esquerda quanto menor for o resultado. Números abaixo de 230 são considerados patológicos.

Indice de Schilling

O hemograma de Schilling, cuja divulgação se iniciou em 1911, deve ser considerado como sensível progresso na apreciação das alterações hematológicas.

cas em inúmeros quadros mórbidos infetuosos. Em última análise não deixa de ser uma variante da fórmula de Arneth, tomando-se, porém, em conta células incompletamente evoluídas que soem aparecer em circulação. Na prática teve grande repercussão o hemograma de Schilling que, mesmo em nossos dias, é adotado em varios centros, emprestando-se-lhe grande valor. Nesse processo, distinguem-se quatro grupos: 1) neutrófilos segmentados; II) neutrófilos com núcleos em bastonete; III) neutrófilos jovens; IV) mielócitos.

No sangue normal, teríamos 63% dos primeiros e 4% dos segundos, enquanto só excepcionalmente se veriam elementos do terceiro e quarto grupos. A presença destes, em maior ou menor percentagem, estaria na dependência de processos mórbidos mais ou menos toxêmicos os quais, quando de média intensidade, seriam responsáveis pela mobilização das células incompletamente elaboradas pela medula que seriam chamadas afim de atender às defesas do organismo. Ter-se-ia, então, uma reação regenerativa, com leucocitose e numerosos neutrófilos jovens acompanhados de alguns mielócitos. Quando altamente tóxico o processo, a inibição medular seria a regra, trazendo, como consequência, o que, impropriamente, costumam chamar — reação degenerativa; será preferível dizer-se — tipo degenerativo. A intoxicação medular impediria que os elementos neutrófilos evoluíssem normalmente, sendo o maior número deles posto em circulação com os núcleos em bastonete. A leucopenia é habitual nessa eventualidade. Mui comumente os dois tipos se associam.

O índice de Schilling pode ter uma expressão numérica que se consegue dividindo-se a percenta-

gem de neutrófilos imaturos pela percentagem de neutrófilos maduros.

Essa relação seria $Ni\% / Nm\% = 1/13$.

Invertendo-se esta relação, teremos o que se chama índice nuclear $Nm\% / Ni\% = 13$.

No primeiro caso, isto é, quando se usar o índice de Schilling, tanto mais acentuado será o desvio para a esquerda quanto maior fôr o resultado. Adotando-se o índice nuclear, verifica-se o contrário ou seja — quanto menor o número obtido, tanto maior o desvio para a esquerda.

São numerosíssimas as publicações de dados fornecidos pelo hemograma de Schilling, o qual ocupou a atenção de muitos pesquisadores que o focalizaram sob todos os aspectos, nos mais variados processos mórbidos.

Outros índices, contemporaneamente sugeridos, como sejam os de Sabrazés, Rosenthal e Panza — Bucco não conquistaram o mesmo êxito.

Pons e Krumbhaar reduziram os grupos de neutrófilos a três: os não segmentados, os segmentados e os metamielócitos.

Miller e Read, em 1912, Baer e Engelsman, em 1913, consideram desfavorável o desvio para a esquerda na fórmula de Arneth, notando ainda leucocitose nos casos graves e linfocitose acompanhada de eosinofilia nos benignos.

1914 a 1919

Wack e Peters, na tuberculose linfática, assinalam baixa linfocitose absoluta, sendo, para o último normal o número de leucócitos e sem valôr os eosinófilos.

Blumenfeld insiste sôbre o valôr da linfocitose.

1925

Schittenhelm confirma sobretudo a opinião de Miller e Read, Baer e Engelsman, julgando de significação o desvio da fórmula de Arneth, decréscimo de linfócitos e eosinófilos e elevação da leucocitose nos casos máus.

No ano seguinte, Tanaka só verifica o desvio para a esquerda, não encontrando, entretanto, modificações dignas de apreço nos eosinófilos, linfócitos e neutrófilos.

Murphy, experimentalmente, empregando irradiação ultra-violeta, obtém elevação da linfocitose e maior resistência à tuberculose.

1927

Na contribuição de Cooke e Ponder, vamos encontrar novo método de se observarem os neutrófilos, cujo poliforfismo nuclear constitue ainda o substrato em que se apoiam os autores, afim de se apreciar a evolução dos estados infetuosos. A única modificação que introduzem no esquema de Arneth, resume-se em ter como ponto de referência para a classificação dos neutrófilos, a ausência ou presença dos filamentos de cromatina que unem os lóbulos nucleares entre si.

Nestas condições, pertencem ao primeiro grupo, os granulócitos em cujos núcleos não se notam filamentos, correspondendo, portanto ao primeiro grupo de Arneth — núcleos indivisos. O segundo grupo constitue-se com os elementos neutrófilos com um filamento; no terceiro grupo reúnem-se os com dois filamentos; no quarto, com três filamentos e, finalmente, no quinto grupo, neutrófilos com quatro filamentos.

O esquema normal seria assim organizado:

I	II	III	IV	V.
10%	25%	47%	16%	2%.

Afigura-se-nos não apresentar este processo nenhuma vantagem, pois as mesmas dificuldades técnicas que ocorrem na observação dos lóbos nucleares, se vão repetir ao se procurarem identificar os filamentos.

Ainda em 1927, Baldwin, Petroff e Gardner, revendo a literatura, chegam às mesmas conclusões de Schittenhelm, mas dão ainda menor valor ao quadro sanguíneo como elemento de prognóstico e diagnóstico da tuberculose (Cunningham et alt.)

1930

Indice de Farley e Outros

Considerando complexos e pouco práticos os métodos acima enunciados, Farley, St. Clair e Reisinger propuzeram, em 1930, uma simplificação que, sem dúvida, deve ser assim considerada e que os autores experimentaram demoradamente, obtendo resultados comparáveis e plenamente satisfatórios.

Nesse processo, os granulócitos neutrófilos são classificados em dois únicos grupos — segmentados e não segmentados — ou, conservando-se as denominações originais — neutrófilos com filamentos e sem filamentos.

Para esses autores, empresta-se até valor diagnóstico ao metodo de contagem que indicam. Os neutrófilos não segmentados existiriam numa percentagem media de 8% e máxima de 16%. Além deste limite, teríamos cifras indicativas de processos infecciosos.

1929 — 1932

Índice de Degeneração

O exame de esfregaços de sangue bem corados permite reconhecer que, nas doenças infecciosas é comum o aparecimento de sinais de degeneração dos neutrófilos, sinais esses representados por irregular coloração azulada do citoplasma dessas células e, principalmente, pela identificação de granulações basófilas esparsas no protoplasma dos granulócitos. Essas granulações que foram chamadas tóxicas por se filiarem à toxemia que acompanha as graves infecções, foram bem estudadas por Mommsen, Kugel e Rosenthal. Anteriormente, delas já se vê referência em contribuição de Naegeli, o qual assegura não serem as leucemias processos infecciosos porque nos neutrófilos do sangue leucêmico não se observam as granulações que são encontradas durante o curso das doenças infetuosas. Tanto maior é a percentagem de elementos degenerados quanto mais grave o processo toxêmico.

Para avaliar a extensão do dano causado ao sangue e, dest'arte, calcular o grau de intoxicação e gravidade da doença, Kugel e Rosenthal lembraram uma relação que êles chamaram — índice de degeneração, o qual se obtém dividindo o número de neutrófilos com granulações basófilas pelo número total dos neutrófilos.

Essas granulações tóxicas, assim como o corpo de Döhle, volumosa inclusão basófila, costumam ser presentes nos casos de tuberculose altamente tóxica, avançada, sobretudo quando há complicações.

Meranze, Mendell e Meranze que, recentemente (1935-1936), têm divulgado o valor das granulações basófilas dos neutrófilos, compararam os resul-

tados do índice de degeneração de Kugel e Rosenthal com o de Schilling, considerando o primeiro mais precioso do que o segundo.

Spector e Muether cotejaram, em 1932, os resultados de provas de velocidade de sedimentação e desvios nucleares, afirmando que uma combinação do esquema de Arneth com o hemograma de Schilling dá melhores informações sôbre a atividade e prognóstico da doença e a resistência do indivíduo do que quaisquer dos tests de sedimentação, até então, introduzidos.

Recentemente, lembrou-se mais um índice calçado sôbre o esquema de Arneth — o índice de Velez.

Apezar do desdobramento das suas interpretações, não oferece vantagens sôbre os demais citados, sendo, a nosso vêr, ainda mais artificial.



*Ideas atuais sobre a fórmula
leucocitária na tuberculose*

IDEAS ATUAIS SÔBRE A FÓRMULA LEUCOCITÁRIA NA TUBERCULOSE

Como se depreende do que anteriormente expuzemos sôbre os achados hematológicos na tuberculose, duas orientações diversas foram seguidas; ambas, não tiveram em consideração as relações do quadro sanguíneo periférico com as fases sucessivas das reações tissulares no processo tuberculoso, com exceção de alguns autores franceses, os quais, todavia, àquela epoca, ainda não distinguiram linfócitos e monócitos.

Uns examinavam o sangue no seu conjunto, quer na tuberculose experimental quer "in anima nobile", e procuravam estabelecer nexos entre a doença e o quadro hematológico, mas o faziam, mormente, com finalidade diagnóstica e, como, aparentemente, eram os mais díspares os resultados obtidos, abandonavam as pesquisas, considerando inaproveitáveis os dados do exame microscópico do sangue, em torno do qual, dest'arte, se gerou o mais franco descrédito.

Outros, tendo por princípio a fórmula de Arneith, enveredaram pela mesma trilha, buscando en-

contrar nas alterações de um único tipo de células. o neutrófilo, indicações diagnósticas e prognósticas, das quais as primeiras são mais ou menos desapontadoras enquanto as segunda se tornaram dignas de apreciação desde que os diversos pesquisadores passaram a fazer o exame hematológico, em série, no mesmo paciente.

O mesmo pode ser dito do índice de degeneração que, aliás, tem muito mais dilatada aplicação nas doenças infecciosas outras que não a tuberculose.

Ainda que, porém, tenham certo mérito, as informações fornecidas por esses métodos de pesquisa, longe estão eles de nos elucidarem, tão completamente quanto se deve desejar, sobre a evolução do processo tuberculoso.

Disto podemos bem aquilatar passando em revista as ideias atuais sobre a fórmula leucocitária na bacilose.

Essas ideias têm a sua origem no trabalho fundamental de Cunningham, Sabin, Sugyama e Kindwall (1925) o qual, por sua vez, se apoia na estrutura do tubérculo segundo a conceituação de Aschoff; de outro lado, amparam-se essas ideias nas pesquisas clínicas, igualmente basilares, de Medlar. (1926-1927).

Da apreciação do comportamento dos diversos elementos celulares no curso da tuberculose, anatomicamente considerada, é que se poderão inferir as relações com o quadro sanguíneo periférico.

A alguém se afigurará um retrocesso à teoria wirchowiana sobre a patologia celular, mas, na realidade, não se trata de isolar cada elemento como entidade autônoma nesse complexo sistema de defesa do organismo. Procura-se, tão somente, acompanhar as variações do quadro hematológico pari-pas-

su com as fases sucessivas do tubérculo. E', nitidamente, um processo anátomo-clínico, anátomo-funcional como o imaginou Morgagni.

Sabin e seus colaboradores, no trabalho acima citado, diziam: "We are now presenting as a new factor in the study of tuberculosis the concept that it is a disease which affects primarily a single strain of cells; namely, the monocytes. Sabin, Doan and Cunningham showed that the epithelioid cell, the characteristic cell of the tubercle, is a modified monocyte. We are now presenting evidence to show that the infection of tuberculosis cause an overproduction of the monocyte, including all of its stage, namely the reticular cell, the typical monocyte and its two derivatives, the epithelioid cell and the giant cell".

Divergindo, de certo modo, da opinião geral sobre o papel desempenhado pelos monócitos na defesa contra o agente infetante na tuberculose, diziam também: "This new concept of the essential nature of the disease and the observation that it is possible to correlate the progress of the disease with change in the circulating blood, we believe, opens up a new attack on tuberculosis, and we think it quite probable that the fact *that organisms of tuberculosis can live as a parasite within the monocyte may mean that the bacillus is thereby protected to some degree from the usual reactions of the body against it*".

A presença dos bacilos no interior dos monócitos não seria uma resultante da capacidade fagocítica macrofágica dessas células que, ao envez de darem combate às bactérias, as abrigariam, protegendo-as contra os verdadeiros elementos de defesa do organismo.

Se bem que fato semelhante talvez suceda com as leishmanias que se multiplicam precisamente no

interior dos macrófagos, dificilmente se admitirá que afluxa ou se desenvolva in situ, circundando o ponto de inoculação do germe, um tão grande número de mononucleares apenas para se transformarem em hospedeiros dos bacilos.

Não nos interessa, todavia, de modo imediato a interpretação, basta-nos anotar o fato concreto, indiscutível — que, na fase evolutiva da tuberculose, acompanhando a formação do tubérculo, ha superprodução de monócitos cujo aumento se observa mesmo no sangue circulante.

Nessa mesma contribuição, Sabin e seus auxiliares, reportandô-se às primeiras observações de Webb e Murphy, assinalam a linfocitose como sinal de resistência à infecção, linfocitose que traduz, perifericamente, o que se passa no tubérculo que, como vimos em capítulo anterior, ao evoluir para a cura, se mostra cercado por uma barreira linfocitária.

Estabeleciam-se, assim, os fundamentos da relação monócito-linfócito.

Desenvolvendo as suas pesquisas, Doan e Sabin empreendem uma série de experiências, nas quais procuram baixar e elevar o número de monócitos, a fim de acompanharem, posteriormente, nos animais assim preparados, a evolução da tuberculose.

Para baixar o número dos monócitos, empregam um sôro anti-monócito, servindo como antígeno pulmões de coelhos tuberculosos e como fonte de preparação do sôro galos gigantes Jersey.

A monocitose foi conseguida por injeções de fosfátides e ácidos graxos constituintes do *Mycobacterium*.

Resumindo as suas verificações, em publicação saída em 1930, dizem: — “O denominador comum de todas essas observações e experiências, parece ser a relação de monócitos para linfócitos, o indice M/L

como a temos chamado. E' verdade que nenhuma das experiências aqui relatada é conclusiva, pois o aumento da longevidade quando o índice foi baixado e a redução quando o mesmo foi elevado, ambos têm sido discreto; contudo, nossos resultados corroboram a hipótese de que monócitos aumentados e linfócitos diminuídos são correlacionados com baixa resistência à tuberculose".

Experimentalmente não restavam dúvidas sobre as verificações de Sabin, voltando essa autora, em 1932, a afirmar — "The specific reactions of the blood cells to tuberculosis are shown by the two strains, monocytes and lymphocytes. In general, changes in the lesions are reflected by the monocytes; in the resistance of the animal, by the lymphocytes".

"Corresponding to this extensive development of epithelioid cells in the tissues, monocytes flood out into the blood stream".

Passando ao domínio da aplicação clínica, vamos encontrar as contribuições de Cunningham e Tompkins e de Rogers em 1928, Blakfan e Diamond, em 1929, os quais acham que "the monocyte-lymphocyte ratio and the presence of modified monocytes and epithelioid cells were of more than academic interest, and that such change in the blood were a useful aid in diagnosis and prognosis of tuberculosis in man".

Chegam os últimos autores à conclusão de que a relação M/L elevada e a presença de células epitelioides falam em favor da tuberculose em atividade, enquanto a inversão desta relação, com diminuição de monócitos e elevação de linfócitos, denota uma evolução favorável.

A relação monócito-linfócito é obtida dividin-

do-se o número global de monócitos pelo de linfócitos, exprimindo-se, no individuo normal:

$$M/L=1/3=0,33.$$

Assim sendo, relações superiores a 0,33 indicam gravidade tanto maior quanto mais elevado fôr o quociente.

Birkhaug, experimentalmente, em cobaios, comprova ser a relação M/L mais sensível do que a velocidade de sedimentação.

Meinberg adota a M/L para estudar o prognóstico, confirmando o valor dessa relação.

Murano, com referência à relação M/L, diz:

— Crediamo dunque di poter concludere che la valutazione dell' indice linfomonocitario, sempre tenendo conto del valore numerico dei due termine della frazione, anche nell'infanzia, puó essere utile accanto altre ricerche ematologiche nella tubercolosi pulmonare per confermare la diagnosi di forma e di stato di attivitá della lesione, poco delucidando invece la successiva evoluzione di essa”.

Birkhaug e Guthe seguem a evolução da fórmula leucocitária em cobaios, coelhos e aves, mostrando-se satisfeitos com os resultados fornecidos pela relação monócito-linfócito.

Inúmeras outras contribuições, a algumas das quais faremos referência adeante, vieram enriquecer a literatura sôbre a relação M/L.

Por enquanto, passemos a uma outra série de investigações as quais, igualmente, podem ser consideradas fundamentais e que foram empreendidas contemporaneamente às pesquisas da escola de Sabin. Queremos referir-nos aos trabalhos de Medlar.

Este autor que, em 1926, começou a acompanhar o quadro hematológico na tuberculose, observou que as modificações da fórmula leucocitária na bacilose envolvem todos os elementos sanguíneos.

"Since there appears to be a fluctuation of the types of damage in the tissue it would seem that in any infectious disease all types of leucocytes may play a rôle at some time or other. Hence there could be no specific leucocytic reaction for the disease as a whole, but rather a type of leucocyte reaction for the different phase of the process. Consequently one cannot pick out any type, or any two types of leucocytes, and conclude that they tell the whole story of the process. We felt that one must take into consideration all of the leucocytes that can be shown to play any part in the pathogenesis of a pathological entity. In this respect we differ from the interpretation of Cunningham *et al.*, who have concluded that the monocyte is the most important cell in the tuberculous process, and that the lymphocyte-monocyte ratio is the most important factor to be considered in the leucocytic formula of the tuberculous".

O estudo da fórmula leucocitária, para Medlar, não deve ser considerado de interesse para fim diagnóstico, mas, ao contrário, "uma vez estabelecido o diagnóstico de tuberculose, se se tiver noção precisa da fase em que aparecem os neutrófilos, os monócitos e os linfócitos e se se conhecer o que se espera da participação de cada um desses elementos no processo, então se poderá interpretar, com surpreendente segurança, o estado do processo tuberculoso no seu conjunto".

Apesar de advogar a conveniência de se examinar a fórmula leucocitária no seu todo, Medlar, em suas pesquisas, não consegue assinalar relações entre o processo tuberculoso e os eosinófilos e basófilos, firmando, porém, de maneira bem constante o papel dos neutrófilos, monócitos e linfócitos.

Diz êle que os elementos circulantes ainda não tomaram parte propriamente no processo tubercu-

loso, mas demonstram em que sentido reage o organismo num determinado momento, podendo haver um apelo óra aos neutrófilos, óra aos monócitos, óra aos linfócitos.

Acontece, porém, que, como se sabe, a doença, *in anima nobile*, não evolue como experimentalmente, caracterizando-se por acentuada variabilidade de tipo de lesões, algumas das quais em vias de cicatrização, enquanto outras se mostram em nítido progresso. Nestas condições, o apelo aos elementos de defesa é o mais vário e pode ocorrer que os diversos tecidos hematopoiéticos sejam igualmente estimulados, do que decorrerá dificuldade na interpretação do quadro hemático, mormente se se usar a representação percentual.

Esta dificuldade poderá, em parte, ser obviada desde que se adote não essa representação percentual, mas sim o número total de cada elemento por milímetro cúbico.

Dizemos em parte porque nem sempre o processo tuberculoso se acompanha de leucocitose e, nesta eventualidade, em havendo esse esperado equilíbrio, a interpretação padecerá das mesmas dúvidas. São oportunidades, entretanto, excepcionais e, via de regra, temos nos leucócitos o melhor índice da evolução da tuberculose.

E' ainda Medlar que fala da concomitância de outras infecções que venham perturbar a fórmula sanguínea. Lembra, todavia, que, mais frequentemente, as doenças infectuosas que se superpoem têm um curso mais rápido e, assim, as alterações que determinam são súbitas e igualmente passageiras, não acarretando dificuldades à interpretação. No nosso meio, tivemos já ocasião de referir a elevada percentagem de infestações intestinais. Podemos adiantar, todavia, que, não se considerando

os eosinófilos, não se criam embaraços à justa apreciação do exame hematológico.

Acompanhando a evolução do tubérculo, vimos que os monócitos correspondem a neo-formação tuberculosa; — que os neutrófilos sobrevêm quando se dá a caseificação e, portanto, acompanham a formação de abscessos ou de cavernas e finalmente que os linfócitos surgem ao se formar a barreira que limita o tubérculo, com tendência para a cicatrização. A cada uma destas fases, corresponde um quadro sanguíneo periférico próprio. De tal sorte que, se as lesões predominantes se acham em progresso, havendo acentuada neo-formação de tubérculos, teremos monocitose circulante; — se a caseificação é dominante, a neutrofilia é a regra; se a cicatrização se acentua a linfocitose torna-se patente.

Não se poderá esperar, por certo, que, em todos os casos o exame hematológico forneça resultados absolutamente justos e que, pelo mesmo, se possa ajuizar o prognóstico remoto. Satisfeitos estaremos se êle nos puder dizer do estado atual do processo tuberculoso. Quanto a isso, para Medlar "at the present time it is our conviction that the leucocytes are a truer guide than clinical or roentgenographic findings in many cases"... "One thing is certain, — so long as such a leucocytic reaction exists there is evidence that the tuberculous process is not healing, although the clinical manifestations and the X-ray would suggest marked improvement."

O autor citado estabelece assim três quadros: 1) séptico; 2) hiperplástico; 3) não séptico. O primeiro, com neutrofilia, denota formação de abscesso ou que o processo ulceroso se estende. O segundo, com monocitose, corresponde a neo-formação de tu-

bérculos. O terceiro com linfocitose, indica que o processo tende para a cicatrização.

O quadro sanguíneo séptico importa em conceder-se aos neutrófilos um papel essencial na formação de abscessos na tuberculose não complicada e bem assim em admitir que o material caseificado seja constituído, em mór parte, pelos neutrófilos mortos.

Nem todos os autores aceitam esses fatos, atribuindo-se o aparecimento da neutrofilia a infecções intercorrentes.

Kastlin e Medlar, em 1927, diziam; — “A leucocitose, em conjunto com a infecção tuberculosa, era considerada como resultado de infecções intercorrentes; presentemente Sahli começa a esclarecer ao afirmar que o gráu dessa leucocitose é devido antes à intensidade do processo tuberculoso do que à invasão de qualquer outro organismo”. Pelas suas pesquisas, chegam à conclusão de que o aumento dos neutrófilos na bacilose é um índice de caseificação progressiva, sendo, portanto, mau sinal prognóstico.

Flinn e Flinn, em 1928, dedicam-se à verificação do quadro hematológico, adotando os critérios de Sabin e Medlar, chegando às seguintes conclusões: 1) uma acentuada relação monócito — linfócito —, isto é, um decréscimo na percentagem de monócitos e concomitante aumento na percentagem de linfócitos — fala, muito seguramente, em favor de condições pulmonares melhoradas. O inverso ocorre nas condições opostas. 2) Uma acentuada relação linfócito — neutrófilo — isto é, um decréscimo na percentagem de linfócitos e concomitante aumento na percentagem de neutrófilos — fala, muito seguramente, em favor da difusão do processo pulmonar. O inverso ocorre nas condições opos-

tas. 3) E' evidente que tais conclusões valem como precioso auxiliar para o prognóstico e tratamento da tuberculose pulmonar.

Tendo em consideração que as suas numerosas verificações confirmam os trabalhos experimentais da escola de Sabin e os de Medlar, Flinn e Flinn estabelecem as seguintes hipóteses: *Uma percentagem monocítica elevada, quando acompanhada por uma percentagem linfocítica normal ou baixa, sugere uma lesão ativa proliferativa. 2) Uma percentagem monocítica que se eleva, quando acompanhada de percentagem linfocítica normal ou baixa, sugere uma extensão ou exacerbação do processo proliferativo ou complicação de tuberculose extra-pulmonar; 3) Uma percentagem neutrófila elevada sugere uma lesão exsudativa. Uma percentagem neutrófila que se eleva sugere uma extensão ou exacerbação do processo exsudativo. 4) Uma percentagem linfocítica elevada sugere uma lesão em vias de cicatrização. Uma percentagem linfocítica que se eleva sugere uma tendência mais acentuada para a cicatrização.

Como impressão final, os autores julgam que uma progressão do processo patológico pulmonar frequentemente se manifesta primeiro no quadro sanguíneo, em seguida pelos sinais físicos e radiológicos e por último pelos sintomas.

Medlar confirma esta impressão, pois para êle, as sombras radiológicas só se tornam evidentes quando o processo já tem uma certa amplitude. Além disso são os leucócitos que, acorrendo ao ponto de inoculação e partilhando do processo patológico *in situ*, irão, de certa forma, concorrer para a impermeabilidade pulmonar aos raios X. Antes de afluírem ao fóco pulmonar, os leucócitos hão de aparecer, sem dúvida, no sangue circulante.

Por outro lado, ainda o próprio Medlar chama a atenção para os casos que passam despercebidos pela ausência de sintomas e que só se revelam ao exame radiológico.

Isto vem em apóio das impressões dos autores citados, impressões essas que decorrem não de simples suposições, mas sim se evidenciam em inúmeras das investigações levadas a efeito.

Em 1933, Sasano e Medlar buscam, por sua vez, experimentalmente, confirmação para as suas ideias e capacitam-se de que "in an instance, the cavity results from the predominant rôle played by the neutrophile and its proteolytic enzyme".

Após inoculações de germes de pouca virulência, concluem: — "Em resumo, as fases sucessivas, podem ser enunciadas na seguinte ordem: 1) resposta monocítica — formação de tubérculo e de células gigantes de corpos estranhos; 2) resposta linfocítica; 3) fibrose com eventual formação de cicatriz".

"Estamos de acôrdo com Harvey e Hamilton em que o quadro sanguíneo periférico é a imagem da lesão focal, seja qual fôr a natureza do agente irritante". "Em outras palavras, a evolução patológica da tuberculose reflete-se nos leucócitos circulantes".

Kaminsky, em 1935, examina hematologicamente 117 tuberculosos em estados vários e, concordando com as ideias de Medlar, julga que o quadro leucocitário dê informações sôbre o estado da lesão como nenhum outro método. E' também afirmativa sua que o número de neutrófilos elevado e de monócitos e linfócitos baixo constitue mau sinal prognóstico. De outro lado, porém, granulócitos igualmente numerosos, com moderada elevação dos monócitos e tendência para linfocitose in-

dicam que se deva ter maior esperança quanto à evolução do caso. Nenhuma só vez o autor pode acompanhar um doente com quadro sangüíneo mau que se restabelecesse. "Pacientes, entretanto, com quadro hemático bom, podem ver exacerbadas as suas lesões", piorando, naturalmente, também, o quadro sangüíneo.

Trata-se, portanto, de um processo pelo qual se surpreendem principalmente os casos maus.

Ainda nesse ano de 1935, Medlar traz novas contribuições em confirmação dos seus pontos de vista.

Considera a interpretação leucocitária como uma biópsia indireta, demonstrando assim quão convicto se acha da exatidão dos dados obtidos na sua numerosa casuística.

Insiste, porém, sobre a necessidade de fazer contagens diferenciais em série, afim de que se possa acompanhar a estabilidade ou instabilidade do processo patológico, quer para o lado favorável como para o desfavorável.

Entre as suas verificações de então, contam-se as que executou em indivíduos submetidos à colapso-terapia pelo pneumotorax. Nessa eventualidade melhor do que nas demais, o exame de sangue e resultante fórmula leucocitária fornecem precioso elemento para se ajuizar do prognóstico, principalmente se se lembrar que o exame radiológico e clínico pouco adianta para se avaliar a marcha do processo.

"It would seem that it is the nearest approach to the pathological process during life", referindo-se à contagem diferencial que "não é infalível mas que tudo mostra permitir deduções que podem ser de valor inestimável".

Índice Leucocítico de Crawford

Partindo da concepção de Medlar sobre a patologia da tuberculose, Crawford, em 1935, organizou um índice que ele chamou leucocítico e que tem por finalidade permitir uma interpretação mais simples da fórmula leucocitária, resultando em uma expressão numérica.

Como já vimos, Medlar confere as significações seguintes aos quatro componentes do quadro sanguíneo:

1) Os neutrófilos desempenham o papel principal na formação do abcesso tuberculoso e na progressão das úlceras tuberculosas;

2) Os linfócitos predominam quando a lesão tuberculosa tende para a cura;

3) Os monócitos são os principais elementos da neo-formação de tubérculos;

4) O número global de leucócitos indica, aproximadamente, o volume de tecidos lesados.

Na interpretação do quadro leucocitário de acordo com o estabelecido por Medlar, Crawford reconhece inicialmente o interesse da relação neutrófilo-linfócito, tomando por base as próprias percentagens que ele julga fornecerem os mesmos resultados que os números globais.

“Esta relação pode ser expressa $N\% : L\%$ ou $N\%/L\%$. É claro que $N\%/L\%$ igual a 1/1 ou menos representa tendência para cura. Se esta relação aumentar, tanto menos favorável o estado do processo tuberculoso. Quando $N\%/L\%$ alcançar 60/30 ou 2/1 teremos um tipo desfavorável de processo patológico. Daí vê-se que uma relação $N\%/L\%$ igual a 1/1 ou menor é ideal, 2/1 representa o início do desfavorável e ulteriores aumentos, 3/1 ou 4/1 corres-

pondem a processos patológicos ainda mais desfavoráveis.

Nestas condições, temos uma progressão de relações que Medlar avaliou em termos do estado da lesão tuberculosa. Essas relações podem ser usadas como índice das variações dos dois componentes. A mais conveniente progressão de valores, porém, para tal índice foi obtida com o emprego das fórmulas seguintes:

1) Quando $N\%/L\%$ estiver entre 1/1 e 2/1 (limites favoráveis)

$$\frac{(N\% - 1) 20}{(L\%)}$$

dá uma progressão matemática de valores para todas as relações entre 1/1 e 2/1, isto é:

Relações-	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Valores correspondentes 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20

2) Quando $N\%/L\%$ estiver entre 2/1 e 3/1 (relações desfavoráveis)

$$\frac{(N\%) 10}{(L\%)}$$

dará uma progressão matemática de valores para as relações de 2/1 a 3/1, isto é,

Relações-	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Valores correspondentes 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30.

Torna-se evidente que 0 representa o melhor

tipo de processo tuberculoso; que valores entre 0 e 20 correspondem a uma relação que vaé de 1/1 a 2/1, a qual indica um processo menos favorável; que valores superiores a 20 representam relações acima de 2/1, os quais denunciam condições cada vez mais desfavoráveis”.

Para tornar mais prático o emprego do índice, Crawford, adotando as fórmulas citadas, fez os cálculos, tomando por base as diversas percentagens, e, com os resultados, organizou um calculador de que se publica adiante um fac-simile. Seguindo as instruções para o seu uso, tem-se rapidamente o índice desejado.

“Os dois outros componentes anormais do quadro leucocitário, isto é, a percentagem de monócitos e o número global, foram determinados, de acôrdo com Medlar, pela avaliação arbitrária da influência que possam ter os seus valores anormais sôbre o quadro leucocitário.

E’ de se prever que, tendo-se em consideração que a elevação dos monócitos indica neo-formação tuberculosa e um número global anormal de leucócitos noticia uma atividade patológica desfavorável, como acima foi dito, esses componentes do quadro sanguíneo, quando presentes, denunciem um tipo de processo tuberculoso menos favorável.

Na presença de uma lesão em vias de cura, o efeito de um desses fatores tende para tornar o quadro menos satisfatório. Nessas mesmas condições, os dois fatores juntos tornarão o quadro definitivamente desfavorável. Em presença de uma relação N%/L% elevada, e de uma exagerada percentagem de monócitos e um número global alto, o conjunto ainda se torna mais sombrio.

Avaliou-se que, segundo a concepção de Medlar, na presença de uma relação N%/L% ideal ou

seja 1/1, a percentagem de monócitos mais elevada ou peor número global deve ser equivalente a relação N%/L% igual a 1,75/1. Assim sendo a série de valores do normal ao peor possível, tem tido uma representação de 0 a 15, conforme a tabela seguinte:

TABELA I

Equivalentes de percentagens anormais de monócitos e números globais de leucócitos também anormais:

Percentagem monocítica anormal	Leucocitose	Leucopenia	Equivalente valor de Nota Lolo
11	11,000	5,000	2
12	12,000	4,500	4
13	13,000	4,000	6
14	14,000	3,500	9
15	15,000	3,000	12
16	16,000	2,500	15

Os valores desses dois componentes acima assinalados quando adicionados ao valor da relação N%/L% permitirão avaliar a atividade patológica indicada por um dado quadro leucocitário. Este valor final designamos (*Crawford*). — *Índice leucocítico* — que se deduz de um dado quadro leucocitário pela seguinte fórmula: — *O índice leucocítico é igual ao valor de N%/L%, obtido pelas fórmulas 1 e 2, mais o valor da elevação de monócitos, mais o valor do número global anormal, os dois últimos de acôrdo com a tabela I.*

Interpretação

A interpretação do índice leucocítico, na conformidade da concepção de Medlar sôbre o tipo da atividade patológica da lesão tuberculosa, é dada pela fórmula abaixo:



Medlar acentua que, ao usar o índice leucocítico, se deve sempre lembrar que se trata, simplesmente, de um índice que é sensível e varia com os componentes reais da fórmula leucocitária. A sua avaliação que é facilmente determinada com o uso do calculador, tão somente mostra, de maneira simples e mecânica, a variação conjunta dos componentes da fórmula leucocitária. É somente um símbolo taquigráfico convencional destinado a representar essas variações. Os exemplos que se seguem mostram como se obtém o índice:

Primeiro exemplo:

Neutrófilos	$\frac{60\%}{30\%}$	$\frac{60}{30}$	$- 2$	pela fórmula 1	$(60-1)$	20	20
Linfócitos	$\frac{30\%}{30\%}$	$\frac{30}{30}$	$\frac{1}{1}$			30		
Monócitos	8%	(tabela 1)						0
Total	8,000	(tabela 1)						0
Índice leucocítico								20

O índice 20 é interpretado como ligeiramente desfavorável. Note-se que a atividade é representada inteiramente pela relação N%/L%, a qual indica que a atividade patológica se denuncia pela tendência para a formação de abscessos.

Segundo exemplo:

Neutrófilos 55% - 55 - 2 - pela fórmula 1	$\frac{55-1}{27.5}$	20	20
Linfócitos 27.5%	27.5	1	(27.5)
Monócitos 15% (Tabela 1)			12
Total 8,000 (Tabela 1)			0
Índice leucocítico			32

O índice 32 interpreta-se desfavorável, aproximando-se de muito desfavorável. A atividade patológica denuncia-se pela mesma relação N%/L% do primeiro exemplo a que se superpoz o fator monocitário, o qual indica neo-formação de tubérculos.

Terceiro exemplo:

Neutrófilos 55% - 55 - 2 - pela fórmula 1	$\frac{55-1}{27.5}$	20	20
Linfócitos 27.5%	27.5	1	
Monócitos 15% (Tabela 1)			12
Total 15,000 (Tabela 1)			12
Índice leucocítico			44

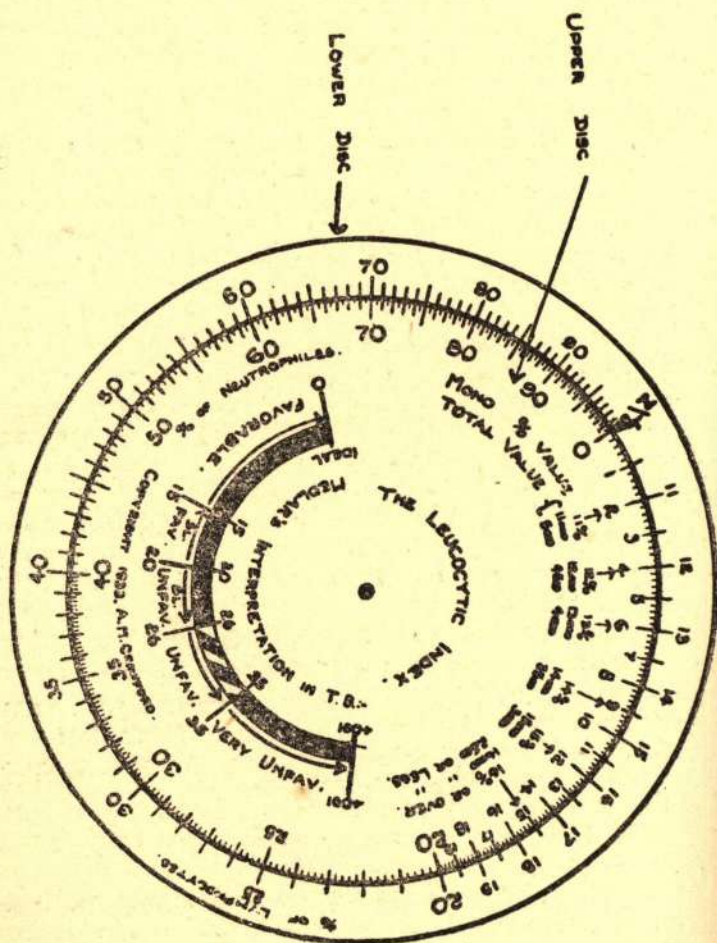
O índice 44 é muito desfavorável. O estado do processo patológico é idêntico ao dos primeiros exemplos, exceto quanto à adição do fator desfavorável representado pela leucocitose, que vem tornar o quadro ainda mais desfavorável.

Descrição

O calculador é constituído por um mostrador duplo, consistindo de dois discos superpostos.

O disco superior tem, na sua margem, uma

progressão geométrica e aritmética das percentagens de neutrófilos habitualmente encontradas.

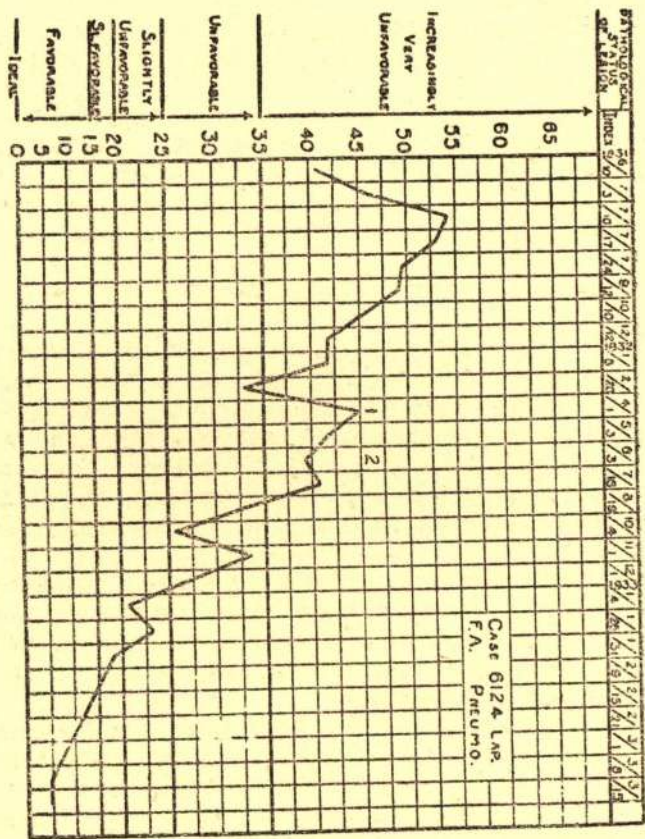


Mostra também a tabela de valores das percentagens anormais de monócitos e números globais de leucócitos, igualmente anormais. Traz, ainda uma escala com a interpretação do índice de acôrdo com a concepção de Medlar. O disco inferior tem, por sua vez, uma progressão geométrica e aritmética das percentagens de linfócitos usuais.

Para determinar o índice leucocitário, gire-se o disco superior de forma que a percentagem de neutrófilos fique em frente da percentagem de linfócitos. Leia-se o valôr da relação N/L sob N/L. Acrescentem-se os valores da percentagem de monócitos e número global de leucócitos, se existirem, de acôrdo com a tabela I, inscrita no calculador. O resultado será o *Índice leucocítico*. A interpretação é fornecida pela escala também constante do disco superior”.

O índice leucocítico, como facilmente se percebe, baseia-se na observação continuada e cuidadosa de inúmeros casos de tuberculose, contendo, porém, uma larga parcela de empirismo. Este o primeiro motivo para que não possa ser considerado absolutamente isento de crítica. Uma outra razão existe, todavia, que ainda menos vantajosa torna a aplicação desse índice. É que êle não dispensa o exame contemporâneo dos seus vários componentes afim de se poder verificar qual o responsável pela variação que fôr encontrada. Isto o próprio autor o reconhece e Medlar o confirma. Vantagens, entretanto, traz o emprego do índice quais sejam as possibilidades de se construirem gráficos que, mais facilmente, permitam estudar a evolução do caso em apreço e de se compararem vários casos entre si.

Para comprovar a primeira asserção, reproduzimos um exemplo que consta do trabalho de Crawford.



Valendo-se do índice leucocítico, Medlar, em contribuições ulteriormente dadas à publicidade, análise, comparativamente, casos submetidos à colapsoterapia pelo pneumotorax, corroborando a utilidade do test e a presteza da sua interpretação, ainda mesmo estudadas à luz dos dados estatísticos

mais rigorosos.

Mais uma vez focaliza o valor do exame hematólogico na tuberculose, fornecendo dados significativos.

"Se se poder considerar digna de confiança a interpretação dos dados leucocíticos, será, então, possível julgar a eficiência da colapsoterapia, não pela extensão do colapso pulmonar, mas sim pelo efeito do colapso sobre a fórmula leucocitária".

Índice de Houghton

.. Após fazer uma apreciação não só das opiniões de outros autores como das suas próprias sobre a velocidade de sedimentação, a contagem específica e o desvio nuclear para a esquerda, apreciado pelo método de V. Bornsdorff, Houghton, aproveitando-se das sugestões de Lyle Cummins, organizou um índice, do qual partilham os três elementos citados.

Para esse autor, a prova de Fahreus denuncia perturbações constitucionais e do metabolismo, o desvio nuclear evidencia a toxemia, enquanto a contagem diferencial reflete as alterações que se processam nas áreas lesadas.

"It would appear, therefore, that in pulmonary tuberculosis the sedimentation rate, the differential leucocyte count and the V. Bornsdorff count each represents a different aspect of the patient reaction in his infection. I would suggest that increase in the sedimentation rate represents constitutional disturbance and altered metabolism, decrease in the V. Bornsdorff figure represents toxemia, while it has been shown by many works that the differential leucocyte count reflects the changes which are occurring in the diseased areas in the lung".

Balaceando os elementos que são favoráveis e os que não o são, estabelece o índice da seguinte forma:

Índice = V.B. — S.R. + (P+M-2L), isto é

Índice = V.B. — V. S. + (N+M-2L) em que

V. B. = Índice de V. Bornsdorff

SR = VS. = Velocidade de sedimentação

P = N = Neutrófilos

M = Monócitos

L = Linfócitos

O índice assim obtido varia de 0 a 300, considerando-se normal acima de 260.

O autor confere-lhe limitado valor diagnóstico, fornecendo, porém, boas indicações prognósticas.

“As the X-rays shows us shadows of the disease in the lungs, so the blood shows us the state of the soil on which the disease has been shown”.

“Progress can be accurately assessed and clinical breakdown often anticipated by serial blood examinations”.

“The blood picture is of value in selecting cases for special treatment, and in controlling the course of treatment”.

“It is finally concluded that the blood provides an accurate indication of the pathological status of cases of pulmonary tuberculosis”.

O índice de Houghton, como os anteriores, pode ser acimado de artificial. O próprio autor, aliás, o confessa, vendo, no seu índice, apenas um processo de sumariar o exame hematológico.

“Recovery Index”

Boissevain, Forster e Good, em 1936, empe-

nam-se num estudo comparativo de diversos índices fornecidos pelo exame de sangue na tuberculose, acompanhados de vários outros elementos como sejam a temperatura, quantidade de escarro, número de bacilos eliminados, etc.. Depois de cuidadoso trabalho estatístico, chegam à conclusão de que maior valor prognóstico deve ser conferido ao número global de neutrófilos associado à curva térmica. É o que denominam — “*Recovery Index*”

Pelos dados estatísticos apresentados, o índice de Medlar é, porém, quasi comparável ao “*Recovery Index*”.

Masten, em 1937, acompanha doentes tuberculosos, realizando não só contagens globais e diferenciais para estabelecer o índice de Medlar como também a prova de Fahreus.

Nas suas conclusões inclui ambos os índices como aproveitáveis na apreciação do prognóstico.

Sweany, Strom e Cannemeyer servem-se das ideias expendidas sobre o valor do exame hematológico no prognóstico da tuberculose, divulgando um sistema gráfico que torna mais rápida e segura a interpretação.

Dworski e Delahant usam uma técnica especial para colheita de sangue nos ventrículos cardíacos de cobaios e depois de assegurarem a regularidade dos resultados de contagens globais e específicas, procedem a estudos da fórmula leucocitária em tuberculose experimental, mediante inoculação de bacilos virulentos e pouco virulentos (H60-H53-R1). São extremamente interessantes as verificações desses autores pelo que das mesmas faremos um resumo, pois que confirmam os pontos de vista que vimos focalizando, trazendo argumentos ainda favoráveis à produção de monócitos nos pulmões.

Assim se sucedem as diversas fases após a inoculação:

1.^a fase — Inflamação não específica, durante quatro dias. Há inicialmente uma acentuada polinucleose que atinge o acme da 5.^a à 8.^a hora, voltando aos valores normais médios na 24.^a hora. A elevação de monócitos revela-se, moderadamente, na 8.^a hora, persistindo durante os segundo e terceiro dias. Essa reação inicial é comum a todas as infecções.

2.^a fase — Formação de tubérculos e hipersensibilização — Do 5.^o ao 21.^o dia, — Este período é caracterizado pela elevação dos monócitos, observando-se, por vezes, descargas desses elementos na corrente eferente. Os neutrófilos são encontrados em número crescente no ventrículo direito, sendo retidos nos pulmões. No fim desse período, nos animais inoculados com germes pouco virulentos, decrescem os neutrófilos, elevando-se os linfócitos. O quadro sanguíneo parece refletir, dest'arte, um processo inflamatório exsudativo específico.

3.^a fase — Propagação ou resolução do processo infetuoso — Do 22.^o ao 63.^o dia — As inoculações com raças atenuadas, H60 e R1, produzem lesões que regridem. Na primeira parte do período ainda se encontra mononucleose; no final, a linfocitose relativa torna-se acentuada. Os neutrófilos voltam à taxa anterior à inoculação. Os animais inoculados com raça virulenta, H63, morrem com tuberculose generalizada, verificando-se elevadas monocitose e polinucleose.

Para esses autores, as células epitelióides formam-se no local da infecção, pois, aparecem aumentadas na corrente eferente. Acontecendo o mesmo com os monócitos, julgam que se produzam, em parte, no sítio da reação, à custa dos elementos

do tecido conjuntivo. Nos animais inoculados com raças atenuadas, a linfocitose é sempre encontradica, reduzindo-se, ao contrário, quando o bacilo inoculado é virulento. A regressão dos neutrófilos ao normal sucede à cura das lesões, mas, quando surge necrose e caseificação, o aumento dessas células é contínuo.

Feldman e Stasney, experimentalmente em coelhos, conseguem provocar um verdadeiro quadro granulocítico leucemoide (adotando a denominação dada por Krumbhaar), graças a injeções de tuberculina após inoculação com bacilos de tuberculose. Nesse quadro, berrantemente neutrófilo, mostravam-se pouco elevados os monócitos e diminuídos os linfócitos.

Muller, no Rutland State Sanatorium, Mass., observa as curvas leucocitárias em indivíduos submetidos à toracoplastia, usando o índice de Crawford-Medlar e a velocidade de sedimentação. São suas as seguintes conclusões:

- 1) — Pacientes com índice leucocítico favorável e com V. S. normal antes da toracoplastia responderão, provavelmente, bem à operação.
- 2) — Pacientes cuja doença se ache em assinalada atividade, revelada pelo índice leucocítico e pela V. S., ainda responderão bem, se se verificarem melhoras no quadro hematológico antes da intervenção.
- 3) — Pacientes que, pouco antes da operação, apresentarem aumento da V. S. e do índice leucocítico e desvio nuclear para a esquerda, em exames seriados, não dão esperanças de se beneficiarem pela cirurgia, chegando alguns a piorar de-

finitivamente.

- 4 — Melhor juízo formar-se-á pela apreciação conjunta de todos os elementos do que de um só isolado.
- 5) — Estudos do sangue constituem uma aquisição valiosa, juntamente com os métodos clínicos e de laboratório agora em uso na tuberculose pulmonar, para a escolha do tempo apropriado para a toracoplastia.

“They (blood studies) may, however, be of great value and perhaps indispensable to the clinician and surgeon for selecting the time of the operation, since a drastic procedure like thoracoplasty, with its drain on the patient's strength, if done at a moment when pathological activity is increasing may tip the scale irrevocably in the wrong direction”.

Radford, De Savitsch e Sweany lançam mão das pesquisas hematológicas, certamente pelo valor que nelas reconhecem, para acompanhar a evolução dos casos de tuberculose tratados pelas injeções de ácido cevítico.

Trail, após uma revisão do que existe sobre o prognóstico da tuberculose, refere-se aos dados de laboratório, entre os quais põe em destaque as pesquisas hematológicas, afirmando em seguida:

“We are now able to assess individual resistance, powers of recovery, and toxemia; to choose the case that is likely to improve on routine treatment and to forecast its length; to select our cases for special treatment, and to state with more exactitude than we could ten years ago, immediate and ultimate prognosis”.

Bourgeais e Bouquet-Jesensky, utilizando-se da M/L, consideram-na bom índice do prognóstico da bacilose.

Stephani e Weigert empregam ainda a fórmula de Arneth e a contagem a V. Bornsdorff, e, mesmo assim, julgam esse exame como expoente da resistência do indivíduo à tuberculose.

Griesbach, na Europa, parece ser dos mais entusiastas pela utilidade das pesquisas hematológicas na fimatose. Reproduziremos alguns trechos do seu notável trabalho os quais merecem registo especial.

“Mãos habeis, com boa técnica, têm, na contagem diferencial de leucocitos, um meio auxiliar não só indispensável, mas o mais importante método de pesquisa na tuberculose pulmonar”

A observação em série dos quadros sanguíneos expressos em gráficos, que são, para a tuberculose pulmonar, não específicos mas absolutamente patognômicos, permite que façamos uma ideia exata de cada uma das fases da luta do organismo contra a infecção e, melhor do que qualquer outro método de pesquisa clínica, que nos acerquemos do prognóstico.”

“O papel mais importante do quadro sanguíneo é, a meu ver, a possibilidade de reconhecer, segura e rapidamente, o valor ou não de qualquer terapia. O mesmo já foi confirmado por mim e Jessen.”

“O pneumotorax artificial, sendo a única terapêutica em a qual se pode dosar o colapso, convem ser controlado pela fórmula leucocitária, devendo ser elevado, a pouco e pouco, até notar-se a linfocitose que se segue à monocitose. Neste estado manter-se-á o colapso, cuja duração estará ainda subordinada ao quadro hemático”.

Vortisch, empregando os métodos de Sabin e Medlar, Schilling e Fahreus, observa vários doentes, sendo levada a admitir que os índices dos autores europeus parecem mais seguros do que os dos americanos. Confessa, porém, que, na tuberculose em atividade, se deve dar mais atenção às células que constituem a relação M/L.

Entre tantos defensores das vantagens das fórmulas leucocitárias na observação da marcha da tuberculose, surgem também os que não dão a esse método valor excepcional. Assim, Behr que adota o índice de Crawford e, como expressão matemática, julga-o falho em 50% dos casos. Acha-o, todavia, indicativo nos outros 50%, sendo de notar-se que não aprecia os componentes do índice, como os próprios autores americanos aconselham, afim de se evitarem interferências de uns valores sobre outros, ocasionando dificuldades no julgamento da expressão numérica final.

Fishberg, no seu tratado sobre tuberculose pulmonar, discorre sobre o quadro sanguíneo, dizendo, porém:

“Certainly, I differ emphatically with the statement of Medlar that “When there is disagreement, the leucocytes indicate the actual status of the tuberculous process more accurately than does the clinical condition of the patient”.

E' a experiência clínica opondo-se ao dogmatismo do patologista. Ainda aqui, como sempre — “in medius virtus”. Um método de exame não deve prescindir dos demais; todos completam-se, ajustam-se, fornecendo subsídios, uns mais, outros menos valiosos, para que o clínico, nada dispensando, possa tornar mais concreto o seu juízo sobre o caso que se lhe acha confiado.

Cantos Royo — “sempre que se considerar o

hemograma em seu duplo aspecto qualitativo e quantitativo como elemento de apreciação da resistência à tuberculose e do prognóstico dessa infecção, o acharemos superior à simples velocidade de sedimentação.

Grimal, já em 1938, confirma as ideias de Sabin e Medlar, na tuberculose experimental das aves.

Leitner, por sua vez, manifesta-se de acordo com os autores americanos, encarecendo a vantagem de se estudar o sangue no seu conjunto, e externando-se sobre a eosinofilia com opinião que iremos ver ao cuidarmos da síndrome de Löffler.

Recentemente, Smithburn, Sabin e Hummel renovaram as suas experiências com a tuberculose, afim de apreciarem as variações da relação M/L, criada pela mesma escola de Sabin, comparativamente com a relação N/L, de acordo com Crawford e Medlar.

Quanto aos neutrófilos, encontram-nos realmente em número aumentado especialmente nos casos avançados. O papel desses elementos é reconhecido como mais importante nas lesões agudas do que nas crônicas ou regressivas.

Assinalam, porém, esses autores que, em certas eventualidades, mormente nas infecções severas, os neutrófilos costumam diminuir de número, o que acarreta dificuldade para interpretação da fórmula.

Concluem, afinal, que a relação M/L é mais sensível indicador da infecção tuberculosa do que a relação N/L ou qualquer das células sanguíneas isoladas; que o monócito mostra alterações muito precoces, sendo, porém, o linfócito mais precioso para o prognóstico, pois o grau de diminuição do número desse elemento é progressivamente proporcional à gravidade da doença; que ha certa tendência, so-

bretudo na doença avançada, para uma elevação dos neutrófilos e declínio dos eosinófilos, enquanto os basófilos não parecem afetados.

SÍNTESE

Sintetizando o que vimos de expor, sentimo-nos autorizados, tal a soma de contribuições, na sua mór parte concordantes, "urbi t orbe" referidas, a assegurar o inestimável subsídio que pode ser buscado no exame hematológico para esclarecimento do estado de atividade ou quiescência da infecção tuberculosa.

Convictos achamo-nos de que a complexidade da fórmula hematológica já se encontra grandemente esclarecida e que, adotando as idetas de Sabin e Medlar, nos aproximamos bastante do fim colimado.

Algumas questões fundamentais estão seguramente definidas, quer experimental quer clinicamente:

- a) A interpretação hematológica na tuberculose deve abranger o conjunto dos elementos sanguíneos e, se tal fôr impossível, pelo menos o maior número deles.
- b) Da série leucocítica, três células — o neutrófilo, o monócito e o linfócito — exercem funções diversas, aumentando em número no sangue circulante, de acôrdo com a fase de evolução da lesão tuberculosa: o neutrófilo na de caseificação e ulceração; o monócito na de neo-formação de tuberculos; o linfócito na de cicatrização.

Para êsses três elementos, portanto, devemos, principalmente, voltar a atenção, tendo em vista que, se os neutrófilos, quer quantitativa quer qualitativamente, trazem em si estereotipadas as condi-

ções más de evolução de um determinado caso, os monócitos e linfócitos, por outro lado, espelham, fielmente, a atividade focal nas infecções de leve ou média intensidade.

E' verdade que Sabin assinala a possibilidade de neutropenia nos casos muito severos, mas aqui os elementos subsidiários para avaliar o prognóstico se dispensam, pela evidência da malignidade e, ainda assim, nas alterações qualitativas, isto é, nos desvios nucleares e nas granulações tóxicas, vemos indícios hematológicos do grave acometimento do organismo.

Os dois outros elementos da fórmula leucocitária normal - eosinófilos e mastleucócitos - não têm ainda um papel plenamente elucidado no processo tuberculoso. Em vários dos trabalhos que tivemos oportunidade de compulsar e que foram, anteriormente, citados, vemos, aqui e ali, tangenciada a questão do comportamento dessas células, das quais as primeiras, para alguns, devem ter significação prognóstica enquanto as segundas se mostram sempre mais ou menos alheias ao acometimento mórbido.

No capítulo que dedicaremos à síndrome de Löffler, procuraremos analisar, mais detidamente, o significado da eosinofilia.

Seja-nos permitido dizer que não julgamos vantajosa a aplicação de índices que, como expressão matemática, nem sempre se podem ajustar a fatos de ordem biológica. Os arranjos e aproximações dão-lhes um cunho artificial, complicando-os e trazendo-lhes um certo descrédito. Prestam-se apenas para comparações de grupos e estatísticas.

Na clínica, na apreciação de um determinado caso, será sempre preferível interpretar a fórmula leucocitária diretamente, como a mesma se mostrar.

Corroborando a nossa opinião, relataremos, no capítulo imediato, a nossa contribuição pessoal.

Desquizas Individuais

QUADRO N. 2

Doente	Pulmão	Diagnóstico radiológico (Stephani)	Data	Leucócitos m/mc	Neutrófilos			Linfócitos			Monócitos			Eosinófilos			Mastocócitos			Mielócitos neut.			Cel. Türk	Plasma-zellen	M/L	Ind. leucocítico Crawford	Tipo da fórmula (Medlar)	Evolução clínica		
					Enc.	%	m/mc	Enc.	%	m/mc	Enc.	%	m/mc	Enc.	%	m/mc	Enc.	%	m/mc	Enc.	%	m/mc								
C. A.	D - Grandes ilhotas exsudativas - Cavernas.	Ilhotas exsudativas - Cavernas.	8-8-38 24-8-38 26-9-38	10.100 10.000 9.700	353 388 436	70,6 77,6 87,2	7.130,6 7.760,0 8.458,4	20 37 49	4,0 7,4 9,8	404,0 740,0 950,6	89 47 15	17,8 9,4 3,0	1.797,8 940,0 291,0	37 27 0	7,4 5,4 0,0	747,4 540,0 0,0	1 1 0	0,2 0,2 0,0	20,2 20,0 0,0	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	4,45 1,27 0,30	83 72 80	Séptica e hiperplástica	Desfavoravel Faleceu em 3-10-38.		
G. N.	D - Desenho hilar ligeiramente acen-tuado no polo sup.	Ilhotas exsudativas - Caverna apical	18-8-38 31-8-38 7-10-38 26-10-38	5.900 7.000 7.200 6.300	354 289 335 390	70,8 57,8 67,0 78,0	4.177,2 4.046,0 4.824,0 4.914,0	72 106 114 62	14,4 21,2 22,8 12,4	843,6 1.484,0 1.641,6 781,2	43 60 39 44	8,6 12,0 7,8 8,8	507,4 840,0 561,6 554,0	27 43 10 0	5,4 8,6 2,0 0,0	318,6 602,0 144,0 0,0	4 2 2 4	0,8 0,4 0,4 0,8	47,2 28,0 23,8 50,4	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	0,59 0,56 0,34 0,71	49 32 30 65	Hiperplástica Séptica (Relativa)	Desfavoravel Faleceu em 23-12-38		
J. S.	D e E - Ilhotas exsudativas - Sistemas de cavernas	Ilhotas exsudativas - Sistemas de cavernas	1-9-38 27-9-38	37.000 15.300	390 398	78,0 78,6	28.860,0 12.025,8	50 38	7,4 7,6	2.738,0 1.162,8	50 39	10,0 7,8	3.700,0 1.193,4	20 29	4,0 5,8	1.480,0 887,4	2 1	0,4 0,2	148,0 30,6	1	—	—	—	—	—	1,35 1,02	88 85	Séptica e hiperplástica	Desfavoravel Faleceu em 17-10-38	
A. D.	D - Grandes ilhotas exsudativas - Caverna apical	Grandes ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	2-9-38	9.700	451	90,2	8.749,4	30	6,0	532,0	19	3,8	368,6	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	—	—	—	—	—	—	0,63	85	Séptica	Desfavoravel - Faleceu em	
C. P.	D - Caverna apical gigante	Ilhotas exsudativas	5-9-38	12.200	360	72,0	8.784,0	51	10,2	1.244,4	78	15,6	1.903,2	8	1,6	195,2	2	0,4	48,8	1	—	—	—	—	—	—	1,53	71	Séptica e hiperplástica	Desfavoravel - Faleceu em
A. B. S.	D - Ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	Ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	8-9-38 1-10-38 21-11-38 7-12-38	11.900 11.500 14.200 11.700	335 298 370 418	67,0 59,6 74,0 83,6	7.973,0 6.854,0 10.508,0 9.781,2	105 150 84 64	21,0 30,0 16,8 12,8	2.499,0 3.480,0 2.385,6 1.497,6	48 41 84 12	9,6 8,2 8,4 2,4	1.142,4 943,0 1.192,8 280,8	11 10 4 6	2,2 2,0 0,8 1,2	261,8 230,0 113,6 140,4	1 0 0 0	0,2 0,0 0,0 0,0	23,8 0,0 0,0 0,0	— 1 — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	0,45 0,27 0,50 0,19	34 22 53 69	Séptica e hiperplástica	Desfavoravel Faleceu em 21-12-38		
I. M. G.	D - Ilhotas exsudativas	Grandes ilhotas exsudativas	12-9-38	6.400	418	83,6	5.350,4	51	10,2	652,8	28	5,6	358,4	2	0,4	25,6	1	0,2	12,8	—	—	—	—	—	—	—	0,54	77	Séptica (Relativa)	Desfavoravel - Faleceu em
A. H.	D - Grandes ilhotas exsudativas	Grandes ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	20-9-38	5.400	454	90,8	4.903,2	33	6,6	356,4	12	2,4	129,6	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	0,36	85	Séptica (Relativa)	Muito desfavoravel Faleceu em 1-10-38
S. V. S.	D - Grandes ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	Grandes ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	23-9-38	7.200	437	87,4	6.292,8	47	9,4	676,8	15	3,0	216,0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	0,31	80	Séptica	Muito desfavoravel Faleceu em 26-9-38

QUADRO N. 2

Pulmão	Diagnóstico radiológico (Stephani)	Data	Leucócitos mmc	Neutrófilos		Linfócitos		Monócitos		Eosinófilos		Mastleucócitos		Mielócitos neut.		Cel. Türk	Plas-ma-zellen	M/L	Ind. leucocítico Crawford	Tipo da fórmula (Medlar)	Evolução clínica
				Enc.	%	Enc.	%	Enc.	%	Enc.	%	Enc.	%	Enc.	%						
D -	Grandes ilhotas exsudativas - Cavernas.	8-8-38	10.100	353	70,6	20	4,0	89	17,8	37	7,4	1	0,2	—	—	—	—	4,45	83	Séptica e hiperplástica	Desfavorável
E -	Ilhotas exsudativas - Cavernas.	24-8-38	10.000	388	77,6	37	7,4	47	9,4	27	5,4	1	0,2	—	—	—	—	1,27	72	Séptica	Faleceu em 3-10-38.
		26-9-38	9.700	436	87,2	49	9,8	15	3,0	0	0,0	0	0,0	—	—	—	—	0,30	80	Séptica	
D -	Desenho hilar ligeiramente acen-tuado no polo sup.	18-8-38	5.900	354	70,8	72	14,4	43	8,6	27	5,4	4	0,8	—	—	—	—	0,59	49	Hiperplástica	Desfavorável
E -	Ilhotas exsudativas - Caverna apical	31-8-38	7.000	289	57,8	106	21,2	60	12,0	43	8,6	2	0,4	—	—	—	—	0,56	32	Hiperplástica	
		7-10-38	7.200	335	67,0	114	22,8	39	7,8	10	2,0	2	0,4	—	—	—	—	0,34	30	Séptica (Relativa)	Faleceu em 23-12-38
		26-10-38	6.300	390	75,0	62	12,4	44	8,8	0	0,0	4	0,8	—	—	—	—	0,71	65	Séptica (Relativa)	
D e E -	Ilhotas exsudativas - Sistemas de cavernas	1-9-38	37.000	390	78,0	50	7,4	50	10,0	20	4,0	2	0,4	1	0,2	—	—	1,35	88	Séptica e hiperplástica	Desfavorável
		27-9-38	15.300	393	78,6	38	7,6	39	7,8	29	5,8	1	0,2	—	—	—	—	1,02	85	Séptica e hiperplástica	Faleceu em 17-10-38
D -	Grandes ilhotas exsudativas - Ca-averna apical																				
E -	Grandes ilhotas exsudativas - Sis-tema de cavernas	2-9-38	9.700	451	90,2	30	6,0	19	3,8	0	0,0	0	0,0	—	—	—	—	0,63	85	Séptica	Desfavorável - Faleceu em 17-9-38
D -	Caverna apical gigante																				
E -	Ilhotas exsudativas	5-9-38	12.200	360	72,0	51	10,2	78	15,6	8	1,6	2	0,4	1	0,2	—	—	1,53	71	Séptica e hiperplástica	Desfavorável - Faleceu em 9-9-38
D -	Ilhotas exsudativas - Sistema de cavernas	8-9-38	11.900	335	67,0	105	21,0	48	9,6	11	2,2	1	0,2	—	—	—	—	0,45	34	Séptica e hiperplástica	Desfavorável
E -	Idem	1-10-38	11.500	298	59,6	150	30,0	41	8,2	10	2,0	0	0,0	1	0,2	—	—	0,27	22	Séptica	
		21-11-38	14.200	370	74,0	84	16,8	84	8,4	4	0,8	0	0,0	—	—	—	—	0,50	53	Séptica	
		7-12-38	11.700	418	83,6	64	12,8	12	2,4	6	1,2	0	0,0	—	—	—	—	0,19	69	Séptica	Faleceu em 21-12-38
D -	Ilhotas exsudativas																				
E -	Grandes ilhotas exsudativas	12-9-38	6.400	418	83,6	51	10,2	28	5,6	2	0,4	1	0,2	—	—	—	—	0,54	77	Séptica (Relativa)	Desfavorável - Faleceu em 27-9-38
D -	Ilhotas exsudativas na parte mé-dia - Caverna apical	16-9-38	14.400	416	83,2	59	11,8	13	2,6	9	1,8	3	0,6	—	—	—	—	0,22	79	Séptica	Desfavorável - Faleceu em 24-10-38
E -	Idem.	18-10-38	11.100	368	73,6	94	18,8	20	4,0	16	3,2	2	0,4	—	—	—	—	0,21	41	Séptica	
D -	Grandes ilhotas exsudativas																				
E -	Grandes ilhotas exsudativas - Sis-tema de cavernas	20-9-38	5.400	454	90,8	33	6,6	12	2,4	0	0,0	0	0,0	—	—	—	—	0,36	85	Séptica (Relativa)	Muito desfavorável
D -	Grandes ilhotas exsudativas - Sis-tema de cavernas																				
E -	Idem	23-9-38	7.200	437	87,4	47	9,4	15	3,0	0	0,0	0	0,0	—	—	—	—	0,31	80	Séptica	Muito desfavorável

As observações constantes do quadro anterior foram colhidas, na sua quasi totalidade, no Sanatório Imaculada Conceição.

Mister se faz assinalar que a grande maioria se refere a doentes com lesões graves; a razão deste fato está em que os doentes em boas condições com acometimentos iniciais ou em vias de cicatrização, não permanecem internados nas clínicas de indigentes, passando ao serviço de ambulatório, nos quais, nem sempre, são pontuais quanto à frequência. Necessitando fazer verificações em que se tornavam indispensáveis condições técnicas uniformes no tocante ao repouso e hora de colheita do material, só poderíamos aproveitar os doentes internados e estes, como frisámos, trazem as suas lesões em grau avançado.

Analizando o quadro mencionado podemos-nos capacitar do acerto de quanto vem exposto nos capítulos precedentes.

Com efeito, tomando os casos de tuberculose exsudativa cavitária, cuja marcha se torna rapidamente progressiva, terminando em êxito letal, vemos que a fórmula hematológica adquire um cunho próprio, no qual predomina a neutrofilia, não raro acompanhada de monocitose e linfopenia (Obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, etc).

Nos casos 2 e 9, a neutrofilia é apenas relativa; certamente a toxemia, exercendo ação inibidora sobre a medula óssea, como, anteriormente, já nos foi dado referir, responsabiliza-se, nessas observações, pela tendência à leucopenia.

O índice leucocítico espelha igualmente a evolução do caso, sendo sempre elevado.

Nessas eventualidades, reconhecemos que es-

se índice é mais fiel do que a relação monócito-linfócito, sobretudo nos casos muito sépticos (Obs. 1, 6, 8, 9, 10 e 13), nos quais a M/L se mostra normal nos últimos períodos, precisamente quando mais grave o estado do doente, revelado, aliás, por uma fórmula hematológica que não deixa dúvidas e um índice de Crawford-Medlar muito desfavorável.

Nas demais oportunidades, entretanto, a relação M/L corresponde, satisfatoriamente, ao índice leucocítico, denunciando o tipo da lesão e permitindo avaliar como o indivíduo se comporta frente à infecção que o acomete.

Alguns casos merecem uma menção particular.

Obs. 2 — Trata-se de uma paciente com lesão, praticamente, unilateral, pois, no campo pulmonar direito, se observa, apenas, discreto reforço das malhas do grande retículo do polo superior do hilo. Do lado oposto, porém, se notam ilhotas exsudativas limitadas à parte superior e caverna apical; nos terços médio e inferior há um processo mais difuso com nódulos exsudativos mormente na região para-hilar. (Fig. 1 — Rad. em 9|8|938).

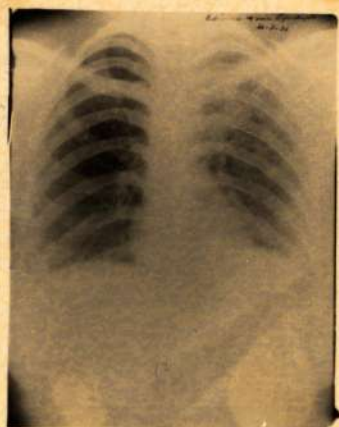
A fórmula hematológica, inicialmente de tipo hiperplástico, parecia melhorar a 7|10|38, com a redução dos monócitos, mas o índice leucocítico continuava elevado, desfavorável.

O exame radiológico praticado a 8 de outubro (Fig. 2) revelava ilhotas exsudativas mais confluentes nas zonas inferiores do pulmão esquerdo. No pulmão direito, estende-se a reação hilar, progredindo mormente para a região infraclavicular.

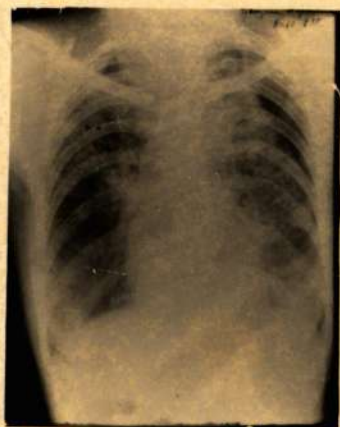
A 26 de outubro, a fórmula hematológica, se bem que globalmente não apresente leucocitose, é, sem dúvida séptica, mostrando uma M/L e um índice leucocítico elevados. Abandonado o pneumotorax, o exame radiológico, em 13 de dezembro (Fig. 3),



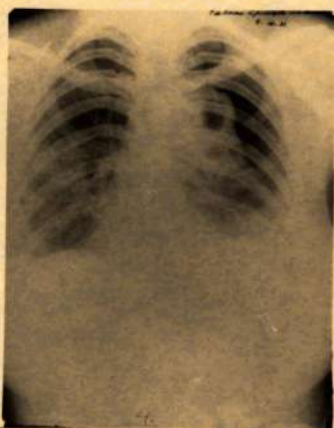
1



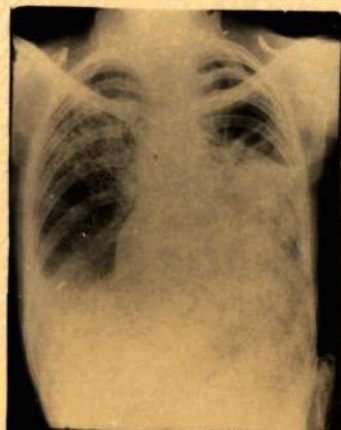
4



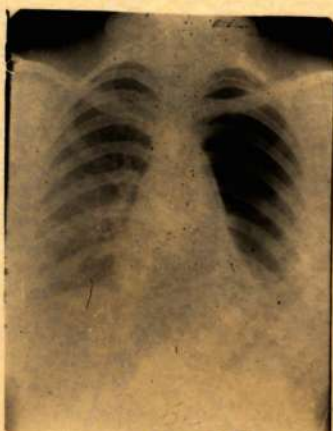
2



5



3



6

demonstra fusão do lobo superior esquerdo e acentuado progresso das demais lesões em ambos os campos pulmonares, assim como comprometimento do tubo digestivo. A doente faleceu a 23|12|938).

Obs. 16 — Paciente com lesão, praticamente, unilateral, pois no campo pulmonar direito se observa, apenas, discreto reforço das malhas do grande retículo do polo inferior do hilo. Do lado oposto, porém, se notam ilhotas exsudativas limitadas à parte superior e caverna infra-apical; nos terços médio e inferior há um processo mais difuso com nódulos exsudativos mormente na região para-hilar. (Fig. 4). Dificilmente se encontrarão casos que se superponham, tão aproximadamente, quanto êste e o da obs. 2. Instalado o pneumotorax terapêutico, a fórmula hematológica, a 18 de agosto e 1 de setembro, mostrava M/L relativamente elevada e índice leucocítico desfavorável, melhorados, todavia, do primeiro para o segundo exame.

Desfeitas a Jacobeus as aderências que impediam o colapso, a 23|9|38, êste se processou de modo satisfatório e a 7|10|38 a fórmula hematológica revelava melhoras sensíveis em todos os elementos considerados isoladamente ou em conjunto. Essas melhoras acentuam-se, d'ai por diante, como se pode apreciar nas fórmulas seguintes, coincidindo com as melhoras clínicas, e a doente obtem alta, apirética e com exame bacterioscópico negativo no escarro.

Os exames radiológicos (Fig. 5 e 6) permitem seguir a marcha favorável do pneumotorax, mostrando, porém, acometimento difuso dos terços médio e inferior do pulmão direito, com um infiltrado mais nítido na parte média (Fig. 5), infiltrado êste que apresenta sensível modificação para melhor na radiografia seguinte (Fig. 6).

A paciente continua em boas condições, no serviço de ambulatório.

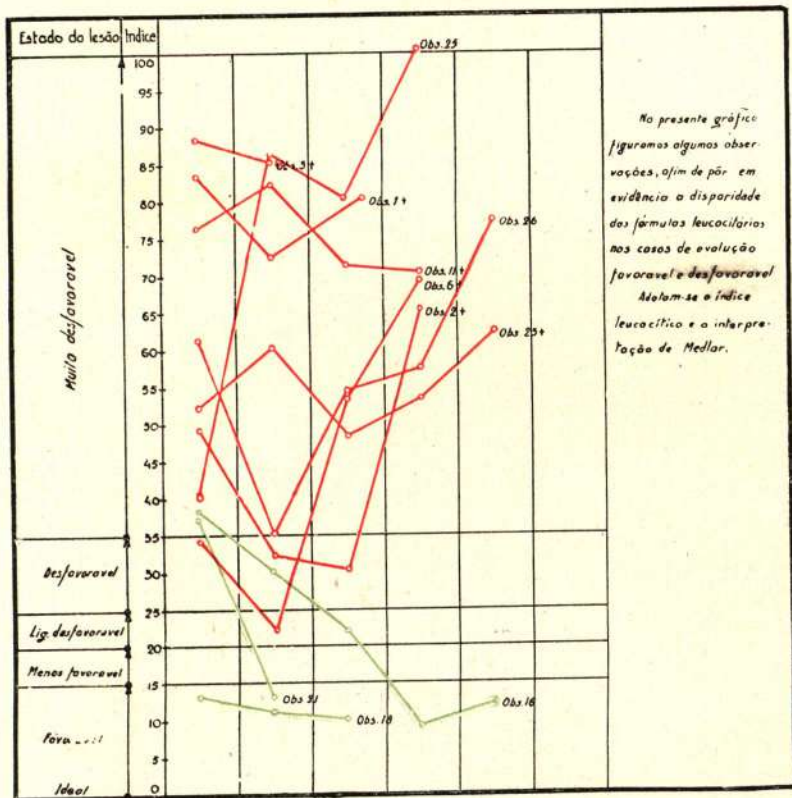
Obs. 17 — O doente já se achava internado há mais tempo no Sanatório para o qual o levaram lesões bilaterais amplas, como se vê na fig. 7. Quando se iniciaram os exames hematológicos, já haviam melhorado as condições pulmonares (Fig. 8).

Os exames hematológicos constantes do quadro n.º 2 assinalam melhoras sucessivas, coincidentes com as melhoras clínicas e radiológicas. Na última radiografia (Fig. 9) observa-se desaparecimento das cavernas da base direita e terço superior esquerdo, modificações da imagem hilar deste lado e elevação diafragmática, conseqüente à frenicectomia.

Apezar das melhoras hematológicas, a fórmula não havia atingido, todavia, o cunho desejável, quando o paciente obteve alta, não se podendo prosseguir nas observações.

Obs. 20 — Esse merece igualmente menção pois que os exames de sangue possibilitaram explicar um sintoma para o qual não se encontrava justificação. Com efeito, submetido o paciente à colapsoterapia pelo pneumotorax, as suas condições clínicas melhoraram consideravelmente, com aumento de peso, desaparecimento de expectoração bacilífera, enquanto, radiologicamente, também não se viam sinais que denunciasses peoras. Apresentava, porém, de quando em vês, elevações térmicas para as quais não se viam explicações.

A fórmula hematológica, em que se observa uma linfocitose relativamente elevada, denotando resistência da parte do paciente, tem caracteres de séptica e hiperplástica, denunciando que o processo tuberculoso continua progredindo, justificando-se, dest'arte, as elevações térmicas que vinham sendo



observadas. O doente continua em observação no serviço externo, nas mesmas condições.

No presente estudo, tivemos em vista encarar a evolução da fórmula hematológica na tuberculose de um modo geral, não nos preocupando com os tipos constitucionais, a idade e sexo dos indivíduos assim como não nos animou relacionar essas modificações sanguíneas com a terapêutica adotada.

A marcha do processo tuberculoso e bem assim as alterações hemáticas que o acompanham estarão, sem dúvida, na dependência de todos os fatores citados. As relações entre uns e outros merecerão, da nossa parte, pesquisas ulteriores.

Capitulo V

Síndrome de Löffler

Síndrome de Löffler

A fórmula hematológica da tuberculose vem, a pouco e pouco, sendo enriquecida com novos elementos os quais, dentro em breve, por certo, lhe emprestarão o relevo que lhe é reservado para resolver não só questões atinentes ao prognóstico como referentes ao tratamento.

Nos capítulos que precederam, tivemos ensêjo de focalizar o comportamento dos neutrófilos, monócitos e linfócitos no processo tuberculoso, estabelecendo as relações entre essas células e a atividade focal da lesão bacilar.

Definiram-se, dest'arte, as três fórmulas:

- a) leucocitose com neutrofilia — caseificação ulceração;
- b) leucocitose com monocitose — neo-formação tuberculosa ou propagação;
- c) leucocitose com linfocitose — delimitação da lesão tuberculosa com tendência para a cura.

Essas três fórmulas sofrem, muita vez, modificações por motivos vários, mas estabelecido o diagnóstico de tuberculose, pode-se, na mór parte das

vezes, ajuizar do estado do processo mórbido, pelo exame hematológico. As variantes mais frequentes das fórmulas indicadas são:

- a) leucocitose com neutrofilia e monocitose;
- b) leucocitose com linfocitose e monocitose;
- c) leucócitos em número normal com monocitose relativa;
- d) leucócitos em número normal com monocitose relativa;
- e) leucócitos em número normal com linfocitose relativa;
- f) leucopenia com neutrofilia relativa.

Na primeira hipótese, a fórmula denuncia o aspecto grave da doença que, sendo evolutiva, ainda se acompanha de caseificação ou ulceração.

Na segunda hipótese, trata-se de casos sempre progressivos sem dúvida, mas cuja evolução é tanto mais protraída quanto mais acentuada for a linfocitose.

Nas três seguintes hipóteses a relação M/L permitirá uma interpretação mais precisa, denunciando que o processo se estende ou evolue para a cura quando a relação for superior ou inferior a 1/3, respectivamente. A neutrofilia relativa associada a uma M/L elevada torna o prognóstico ainda mais reservado.

Na última hipótese, achamo-nos frente a uma fórmula que ocorre em indivíduos profundamente intoxicados. O processo tuberculoso atuará, direta ou indiretamente, sobre a medula óssea, resultando então, a leucopenia.

A toxemia, a malignidade do caso denunciar-se-iam ainda pela presença dos sinais de degeneração dos neutrófilos, sendo encontradas as granulações tóxicas e a irregular coloração do citoplasma que se mostra como que vacuolado. Os núcleos em basto-

nete, também, darão um cunho próprio ao hemograma de Schilling.

Apresenta-se, agora, a oportunidade de estudar o comportamento dos eosinófilos.

As pesquisas de Pavillard, d'Oellnitz, de Appelbaun, Simon e Spillmann, das quais nos dão notícia Bousser e Bezançon, fizeram com que, no começo do presente século, se considerasse a eosinofilia como um dos elementos indicativos de prognóstico favorável.

Nas fórmulas de Richard, a que já nos referimos anteriormente, os eosinófilos ocupavam lugar de destaque, sendo igualmente tidos como denunciadores de bom prognóstico, quando aumentados em número, enquanto a sua diminuição ou ausência corresponderia a prognóstico reservado.

Bezançon e Labbé aproximam, como vimos, o quadro hematológico da tuberculose do das demais infecções, chamando a atenção, porém, para o fato de ser a eosinofilia mais duradoura naquella doença.

Romberg, Kleemann, O. Müller, Brösamlem e Michels, citados por Leitner, consideram, igualmente, a eosinofilia como indicadora de evolução favorável.

A mesma afirmativa se vê em Schilling.

Foram tantas e tão amiudadas as opiniões concordantes com o acima enunciado que, habitualmente, ainda se veem referências ao significado da eosinofilia na tuberculose, muito frequentemente comparada com a mesma ocorrência em infecções outras.

Com o advento da crisoterapia, são os eosinófilos relacionados com o tratamento áurico o qual, muito frequentemente, se acompanharia de aumento dessas células no sangue circulante, como tiveram ocasião de verificar Hughes e Shrivastava. Nas dermatites, sobretudo, que soem ocorrer, com relativa fre-

quência, durante a terapêutica pelos sais de ouro, a eosinofilia passa a ser um achado quasi constante.

Outros investigadores, entre os quais Medlar, não reconhecem nos eosinófilos qualquer papel definido durante a evolução da tuberculose.

Sabin e seus colaboradores, numa das suas últimas contribuições, se bem que mantenham sua opinião sobre o valor dos monócitos e linfócitos, assinalam, todavia, a redução dos eosinófilos nas tuberculosas avançadas.

Brauning e Redeker, em 1931, segundo o afirma Leitner, entre tuberculosas hematogênicas, tiveram observações nas quais a eosinofilia não concorria com prognóstico favorável.

Para esses autores, deixa de ser um bom sinal, para transformar-se em índice de grande labilidade do sistema neuro-vegetativo. Surgindo durante processos graves, pode corresponder, na realidade, dizem eles, a uma mudança favorável, mas, se aparecer em fase de inatividade, ao contrário, denunciará a labilidade vegetativa, acentuando-se a possibilidade de reação exsudativa.

Aceitando as hipóteses referidas pelos últimos autores e as ideas de Grass e Simmert, para os quais a eosinofilia seria um sinal de alergia acentuada, Leitner, em 1931, anotava uma primeira observação de infiltrado pulmonar que se fazia acompanhar de eosinofilia, a qual o autor filiava a manifestação hiperérgica.

Esta hipótese decorria da observação do quadro hematológico durante a tuberculinoterapia, cujas reações são, por sua vez, relacionadas com a alergia, denunciando-se pelo aumento do número dos eosinófilos.

Datam de então, igualmente, as comunicações de Löffler sobre infiltrados pulmonares fugazes com

eosinofilia, criando-se a síndrome que passou a denominar-se pelo nome do autor, graças a cujos trabalhos a mesma se tornou conhecida.

Síndrome de Löffler

Caracteriza-se esta síndrome pelo aparecimento de um infiltrado pulmonar e concomitante quadro hematológico em que é acentuada a eosinofilia, para a qual nenhuma outra justificação se encontra.

Clinicamente a síndrome de Löffler passa, muita vez, despercebida, pois a sintomatologia é das mais frustras.

Trata-se de indivíduos que, em plena saúde, se sentem, de um momento para outro, presas de ligeiro quebrantamento de forças, não raro tão pouco acentuado que apenas se filia a uma "surmenage".

Sintomatologia escassa, tendo sido assinalada a febre moderada, tosse discreta e expetoração não muito abundante. O expetorado, para Engel, teria uma côr de limão que, particularmente, seria característica. Outros autores têm confirmado e infirmado esta asserção. No escarro seriam pouco frequentes os elementos figurados.

Os sinais estetacústicos nada têm de característicos, sendo também bastante discretos. Em alguns casos, uns poucos estertores crepitantes ou subcrepitantes; em outros, atritos pleurais, respiração um pouco acentuada, sem diminuição de murmurio.

O diagnóstico baseia-se no exame radiológico, quasi sempre em ocasiões de inspecção de saúde para as finalidades várias hoje tão numerosas, quais sejam nomeações para cargos públicos, controle de tuberculose nas associações de classes e companhias de seguro. No sangue circulante, vamos encontrar o outro elemento indispensável da síndrome — a eosi-

nofilia. Esta eosinofilia tem caracteres próprios pois surge com o infiltrado, cresce com êle e desaparece logo após a resolução do foco pulmonar. Êste, por sua vez, tem um cunho especial — a fugacidade. Resolve-se num curto prazo que seria, para alguns, de 8 a 14 dias, enquanto outros citam períodos um pouco maiores.

A taxa de eosinófilos é extremamente variável, mas sempre aumentada, podendo atingir 60 a 70%. No restante quadro sanguíneo, muito pouca coisa se anota, pois, a não ser o número de leucócitos algo elevado, todas as demais pesquisas são infrutíferas — taxa de hemoglobina e de eritrócitos normal, normal ou apenas ligeiramente acelerada a velocidade de sedimentação, não se observando desvios nucleares.

A sombra pulmonar, de dimensões variáveis, desde o tamanho de uma ameixa até ás de grande extensão, ocupando vasta área, mostra-se, mais ou menos, densa, nebulosa, geralmente homogênea, com um núcleo central, todavia, mais acentuado. A sua resolução gradativa nunca deixa sequelas.

Etiopatogenia

Löffler, nas suas comunicações anteriores e principalmente durante a reunião anual da Sociedade Suíça de Tuberculose (Schweiz. Tuberkulosegesellschaft), como primeiro relator do tema, advoga a natureza bacilar dos infiltrados fugazes, com eosinofilia. Cita um montante de 50 observações e a discussão em torno do assunto mostra o interesse que desperta o conhecimento dessa nova síndrome, havendo referências a inúmeros outros casos ocorridos.

A semelhança das imagens radiológicas com as do *Frühinfiltrat* constitue um dos argumentos de que se serve Löffler para afirmar a etiologia tuber-

culosa dos infiltrados fugazes com eosinofilia, os quais se distinguiriam, particularmente, pela sua benignidade. De etiologia tuberculosa, o infiltrado fugaz constituir-se-ia, porém, em consequência de uma resposta do tecido pulmonar a um alergeno, que, no caso, seria a toxina do bacilo de Koch. A eosinofilia periférica estaria, para Löffler em relação com a tissular, decorrente dessa reação alérgica.

Leitner é dos que mais defendem a hipótese da etiologia tuberculosa, citando observações em que as recidivas têm sido frequentes, terminando pela verificação do bacilo no material expetorado. O infiltrado e a eosinofilia seriam manifestações de um estado alérgico excessivamente acentuado, levando o autor a denominar o quadro em apreço — *Infiltrados hiperérgicos fugazes*.

Em abono das suas ideias, cita as pesquisas de Müller e Bröesamlem os quais procuram acompanhar a evolução do tratamento pela tuberculina mediante as modificações da eosinofilia sanguínea, considerada como manifestação alérgica que só se produziria com as doses úteis, de vez que deixaria de existir quando insuficientes ou exageradas as quantidades administradas. Refere ainda às verificações de Grass e Simmerts, que, no serviço de proteção contra a tuberculose, encontraram casos de infiltrados fugazes, com eosinofilia, filiando-os a manifestações hiperérgicas.

Espiro e Becker (apud Leitner) examinaram indivíduos tuberculosos com infiltrados fugazes.

Cardis, Gilliart e Spriet tiveram igualmente oportunidade de acompanhar a evolução favorável de um infiltrado que surgiu em um cliente portador de fimatose.

Oeri e Wernli-Hoessig, citados pelos últimos au-

tores, têm relacionado os casos observados à tuberculose.

Leitner chega à conclusão de que se deve incluir a síndrome de Löffler entre os processos tuberculosos, nos quais, assim, os eosinófilos teriam uma significação toda especial. Coloca-a como um tipo de infiltrado pulmonar, ao lado da a) epituberculose, b) inflamações perifocais e c) infiltrados peri-hilares, segunda a classificação de Birk e Hager. Distinguir-se-ia dos três tipos de Birk e Hager, precisamente porque nestes a eosinofilia é sempre inexistente enquanto naquele é elemento indispensável. Por outro lado, os desvios nucleares frequentes nos primeiros, não se vem na síndrome de Löffler.

Opiniões outras, todavia, contestam a natureza tuberculosa dos infiltrados fugazes com eosinofilia.

Assim Kellner, opondo-se à frequência, que êle julga exagerada, de se pensar em infiltrados tuberculosos, mesmo naquêles casos em que se não pode comprovar a etiologia bacilar do acometimento mórbido, inclue nesse rol a síndrome de Löffler. A gripe, as anginas pela associação fuso-espirilar e muitas outras eventualidades podem estar em causa na gênese de infiltrados dessa ordem (Alessandri e Fisanì e Besançon, cit. por Leitner).

As passagens de larvas de ascaris pelos pulmões foram incriminadas por Wild e Löerstscher, mas — é Leitner quem o diz — nunca lhe foi dado observar ovos de vermes nas fezes dos doentes com infiltrados fugazes.

Ocorre, ainda, que as pneumonias da ascaridiose costumam, segundo a experimentação de Koino citado por Keller, Casparis e Leathers, ser de intensidade não pequena, o que se não concilia com o verificado nos infiltrados fugazes.

Engel, na China, procura aproximar os infil-

trados fugazes com eosinofilia das manifestações alérgicas como a asma do feno e outras, pois as suas observações coincidiram com a floração de certas plantas. Convicto da hipótese formulada, Engel chamou ao quadro estudado —edema pulmonar primaveril.

Os casos europeus, porém, não podem partilhar dessa etiologia, de vez que surgem, segundo Leitner, no outono e no inverno, mesmo no período de neve, quando não pode haver polen para constituir-se em alergeno.

Wieland (Cardis et alt.) não aceita também a etiologia tuberculosa, em vista da negatividade da reação de V. Pirquet em crianças que apresentavam infiltrados com eosinofilia. Como Löffler já o havia assinalado, também Wieland nota que as recrudescências se processam durante os meses de julho e agosto quando é mais intensa a irradiação solar. Sem ter prova segura, lembra, entretanto, que os infiltrados fugazes poderão decorrer da ação do sol, sendo, apenas, estados congestivos passageiros. Essa explicação, entretanto, não prevalecerá para os casos assinalados durante o inverno.

Kellner, Offermann e Wüllenweber (Leitner) encontram na fugacidade do infiltrado o elemento mais forte em oposição à natureza específica.

Para Leitner, o conhecimento desse tipo de infiltrado é de grande importância na prática, devendo-se pensar sempre na tuberculose, depois de cuja segura exclusão se terá, então, o direito de admitir outras hipóteses.

Na indicação terapêutica, o exame hematológico mostra-se, nesses casos, de valor excepcional, pois a presença da eosinofilia, individualizando o tipo do infiltrado, trará consigo um prognóstico favorável, na mór parte das vêses.

Esse o motivo que leva Leitner a desaconselhar toda e qualquer terapêutica ativa, quer seja a colapso ou a quemoterapia. Indica, apenas, a cura de repouso em boa estação climática, sob vigilância médica.

Como esse autor filia a síndrome às manifestações hiperérgicas, lembra a conveniência da dessensibilização, para a qual sugere a administração de cálcio por via oral, tendo-se mostrado prejudicial, nos infiltrados hilares, o emprego desse produto por via parenteral.

A inclusão da síndrome de Löffler no presente trabalho fazia-se necessária para mostrar a face do problema que ainda não tinha sido convenientemente estudada.

Se se provar a natureza tuberculosa dessa síndrome, estaremos habilitados a avançar um pouco mais na justa apreciação do quadro hematológico da bacilose, reservando aos eosinófilos um papel de realce nesse tipo especial de lesão pulmonar.

Nova Conceção sobre a Patogenia da Síndrome de Löffler

Com as reservas que essa indicação comporta, seja-nos permitido estabelecer uma relação entre certas verificações experimentais e os casos clínicos de síndromes de Löffler.

Ao revermos os trabalhos de Sabin e seus colaboradores, tivemos ocasião de notar que, após injeções, na cavidade peritoneal de coelhos, da fração "wax-like" do bacilo da tuberculose, a reação mais assinalada que se processa é, precisamente, a infiltração de eosinófilos em torno das células gigantes que se formam. A eosinofilia local acompanha-se de

Por outro lado, o dano para os tecidos do animal alterações da medula óssea com aumento do número de mielócitos eosinófilos; na corrente circulatória é, por sua vez, elevada a eosinofilia.

é inexistente pois não se verifica caseificação, não havendo sinal de morte das células.

O mesmo não se dá quando se usam injeções de fosfátides.

Tendo esses fatos em consideração, julgamos que se poderá formular a seguinte pergunta: *a síndrome de Löffler, se de natureza tuberculosa, pela benignidade da maior parte dos casos e pela presença constante da eosinofilia, não será consequente à infecção por uma raça de bacilos pouco virulentos em cuja constituição predomine a fração "wax-like"?*

Compreendemos quão penosa será a tentativa para esclarecer essa pergunta, podendo a mesma permanecer indefinidamente sem resposta. Realmente, a primeira questão a resolver seria positivar a etiologia tuberculosa dos infiltrados pulmonares fugazes com eosinofilia. Ora, já vimos que, só em alguns casos, se têm podido identificar o bacilo de Koch. Ainda, autores há que consideram o infiltrado em apreço como complicação da tuberculose, mas de etiologia diversa.

Vencida esta primeira etapa, dever-se-ia manter o germe isolado em culturas abundantes, com os mesmos caracteres que apresentasse na lesão humana, o que a técnica atual não permite a contento.

Se se transpuzesse este óbice, restaria a experimentação seja pelos métodos biológicos mediante inoculação do bacilo em forma vegetante, seja pela análise química que mostraria o teor dos diversos componentes lipídicos, com os quais se passaria a provocar reações tissulares afim de se verificar se as mesmas se processariam nas condições previstas.

Ao futuro reserva-se a solução de assuntos tão interessantes. Aqui, deixamos, sómente, consignada a sugestão.

Pesquisas individuais

As tentativas de anotar, no nosso meio, a síndrome de Löffler, levaram-nos a verificações interessantes que julgamos valioso referir afim de contribuir para que se não rotulem, apressadamente, os acometimentos pulmonares com eosinofilia como infiltrados da natureza da síndrome em apreço. Como nos foi dado já anteriormente acentuar, a eosinofilia é um achado frequentíssimo no nosso ambiente, decorrendo de causas inúmeras entre as quais avultam, sem dúvida, as parasitoses.

Entre indivíduos considerados normais, pudemos verificar a existência da elevada percentagem de cerca de 75% em que a taxa de eosinófilos era superior a 6%.

Tenha-se ainda em mente que isto se deu em pessoas de classes higienicamente instruídas. Se extendermos as pesquisas às classes populares, é provável que atinjamos a percentagem de 100%.

Ora, surgindo, num desses indivíduos, um infiltrado pulmonar, de evolução benigna, permanecerá a eosinofilia no sangue circulante e, mui facilmente, rotular-se-á o caso como — síndrome de Löffler. Esta decisão será facilitada por um exame de fezes superficial que deixará passar despercebida a verdadeira causa da eosinofilia.

Procuramos comprovar esses pontos de vista em pacientes com lesões pulmonares evidentes e nos demos por plenamente satisfeitos, confirmando as nossas deduções.

Além dos casos de tuberculose pulmonar com eosinofilia sanguínea justificada por verminoses, constantes do quadro n.º 2, procedemos a exames hematológicos em seis portadores de pneumonia lobar que passaram pelo serviço clínico da I cadeira de Clínica Médica, durante o segundo período do ano transato.

No quadro que adiante se transcreve, vê-se nitidamente o que procuramos focalizar.

Observação 1 — Trata-se de um caso de pleurocongestão, tipo Potain.

A eosinofilia encontrada poderia ser atribuída, numa primeira impressão, a um processo tuberculoso que tivesse alcançado a pleura, com inflamação colateral, segundo Huebschmann. Leitner, cuidando dos infiltrados fugazes, chama a atenção para o significado da eosinofilia nos casos de pleuriz exsudativo, cuja natureza tuberculosa cada vez mais se comprova. Não podendo afirmar, com segurança absoluta, que se não tratava de bacilose apesar de negativas as pesquisas para esclarecer a etiologia, devemos assinalar ter sido revelado a presença de ovos de ascaris nas fézes do doente.

Observação 3 — O presente caso oferece um exemplo mais evidente dos cuidados de que nos devemos cercar, entre nós, para firmar diagnóstico de síndrome de Löffler.

Com efeito, o doente citado foi presa de um acometimento pulmonar, com discreta sintomatologia e sinais estetacústicos ligeiros. Presença de estafilococos, estreptococos e pneumococos no escarro.

A primeira radiografia, praticada em 19/9/38, quatro dias após o início da doença, já nos mostra uma sombra sem homogeneidade, com um verdadeiro sistema de cordões que se combinam em forma reticular (Schinz — Baensch — Friedl) Fig. 10.

*Ver o p
a eosinofilia
na pneumonia
1938/39*

O exame hematológico, realizado no dia 18/9/38, revela uma eosinofilia de 5,4%, a qual, nos exames sucessivos, aumenta progressivamente até atingir 48,8%, em 3/10/38. As sombras pulmonares desfazem-se, achando-se quasi desaparecidas por completo, nessa última data. (Fig. 11). O paciente obteve alta temporária, devendo voltar ao serviço para controle ulterior.

Prescindindo de outras buscas para esclarecer a causa da eosinofilia, seríamos tentados a assinalar a primeira observação de síndrome de Löffler.

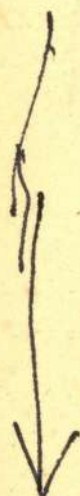
O último exame radiológico praticado (Fig. 12) revelou transparência normal dos campos pleuro-pulmonares, em 16/1/39, quando o doente regressou à clínica, restando, apenas, um certo reforço do desenho hilar. O exame hematológico mostrou ainda uma eosinofilia de 42%, o que já deixava dúvidas sobre a hipótese de síndrome de Löffler pois, nesta, a taxa de eosinófilos volta ao normal logo que desaparece o infiltrado pulmonar.

Os exames de fezes mostraram os seguintes parasitos intestinais: endameba histolytica e endameba coli, giardia lamblia, chilomastix mesnili, ancylostoma duodenale e trichocephalus trichiurus, os dois últimos revelados pela presença de ovos.

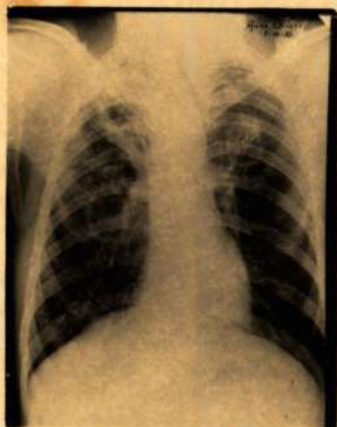
Estava justificada a eosinofilia.

Não temos dúvida quanto à existência da síndrome de Löffler como tem sido descrita pelos autores europeus. Desejamos, apenas, frizar que nunca serão excessivos os cuidados que dispensarmos para esclarecer a natureza de uma eosinofilia. Muitíssimo frequente no nosso meio, esse achado hematológico, se não devidamente justificado, traria, como consequência, considerar-se o maior número de acometimentos pulmonares como síndromes de Löffler.

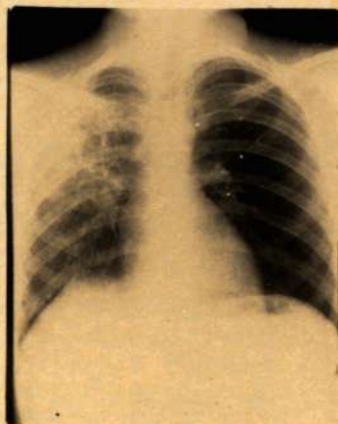
Se tivermos em conta que, na convalescença das



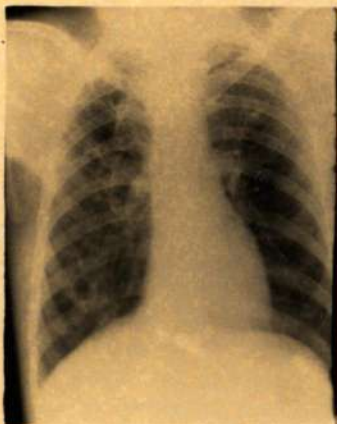
*Na pneumonia
tanto mais quanto
cessam e a eosinofilia
também se repete
pulmonares.*



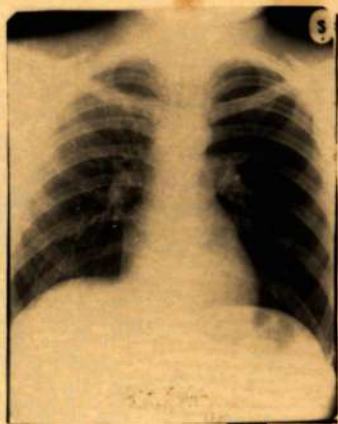
7



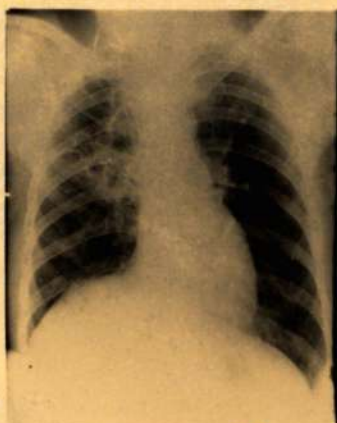
10



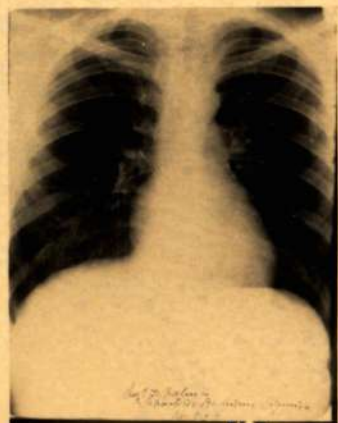
8



11



6



12

infecções em geral, via de regra, se observa uma certa eosinofilia, maiores precauções ainda se devem aconselhar para evitar possíveis erros de diagnóstico.

Síndromes de Löffler serão, tão somente, os infiltrados pulmonares fugazes com eosinofilia que se inicie precocemente e que se mantenha ou se accentue durante a evolução do quadro pulmonar, desaparecendo com o mesmo. Os exames de fezes, rigorosamente executados, não deverão revelar parasitos intestinais. Outras causas de eosinofilia serão, igualmente, afastadas.

RESUMO

Estudamos, no presente trabalho, a fórmula hematológica na tuberculose, procurando demonstrar que as modificações sanguíneas espelham a marcha do processo tuberculoso, pelo que a fórmula leucocitária pode ser considerada como uma "biópsia indireta", segundo a expressão de Medlar.

Como essas alterações do quadro sanguíneo devem preceder os sinais estetacústicos e radiológicos, constitue-se a fórmula leucocitária em valioso elemento para se ajuizar, precocemente, da marcha da lesão, e, mormente, avaliar se esta tem tendências para a propagação, caseificação ou cicatrização.

Além de analisarmos o comportamento dos neutrófilos, monócitos e linfócitos, fazemos uma revisão do que existe sobre a eosinofilia na tuberculose, particularizando, especialmente, a síndrome de Löffler.

Capitulo VI

Conclusões

Onde se lê — “e evoluindo” —
leia-se — “em casos que evoluem”

CONCLUSÕES

a) O exame hematológico, não se prestando para fins diagnósticos, deve ser, todavia, considerado valioso elemento no estudo da evolução da tuberculose.

b) Na fórmula leucocitária, a neutrofilia relativa ou absoluta, permanente ou ascendente, é sinal de grave prognóstico, coexistindo com lesões exsudativas, quasi sempre excavadas, e evoluindo, rapidamente, para o êxito letal.

c) O prognóstico, nestes casos, será tanto mais reservado quanto mais acentuada for a linfopenia e a monocitose.

d) A linfocitose denuncia, quando isolada, franca tendência para a cicatrização. Associada a outros elementos, neutrofilia ou monocitose, é sinal de maior resistência, revelando ser o processo de evolução tanto mais lenta, quanto mais elevada a linfocitose.

e) A monocitose corresponde à propagação da lesão bacilar.

f) A relação monócito-linfócito, sendo falha nos casos graves em que há elevada neutrofilia, fornece, todavia, útil subsídio ao prognóstico das lesões de média intensidade.

g) O índice leucocítico, resumindo as alterações do número dos neutrófilos, monócitos e linfócitos, e bem assim do número global de leucócitos, se bem que não permita ajuizar do tipo da lesão, é, todavia, mais fiel do que a M/L, nos casos graves.

h) O estudo dos neutrófilos, monócitos e linfócitos, aproveitando as indicações que possam ser fornecidas pela M/L e pelo índice leucocítico, representa, atualmente, uma conquista de real valor no campo da fisiologia.

i) O papel dos eosinófilos na tuberculose começa a ser esclarecido com a individualização da síndrome de Löffler, para a qual sugerimos uma etiopatogenia que resta ser provada.

j) Em nosso meio, em virtude de frequência da eosinofilia que acompanha as parasitoses, deve haver a maior circunspeção em firmar-se o diagnóstico de síndrome de Löffler.

Bibliografia

- 1 ASCHOFF, L. — "Tratado de Anatomia Patológica (Trad.) . — Tomo I, 1934.
- 2 ARKIN, A. — "The Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis and its Complication" — Am. Rev. Tuberc. — 20:243, 1929.
- 3 BALANESCU, I. e OERIU, S. — "Sedimentation Speed of Erythrocytes in Tuberculosis". — Wien. Klin. Wschr., 47:1137, 1934.
- 4 BEHR, C. H. — "Die Brauchbarkeit des Leukocytenindex nach Crawford für die Beurteilung des Lungentuberkulose". — Beitr. Z. Klinik. Tuberk. 90:276-285, 1937.
- 5 BIRKHAUG, K. E. — "The Relation of the Sedimentation Reaction, Bacillemia and the Monocyte-Lymphocyte Ratio in the Tuberculous Guinea-pig" — Ann. de l'Inst. Pasteur, 51:428-465, 1933.
- 6 BIRKHAUG, K. E., AND GUTHE, T. — "Blood Changes in Experimental Tuberculosis" — Ata Tuberc. Scandinav. 11:1, 1937 (Abst. Am. Rev. Tuberc. 37:5, 1938).

- 7 BLACKFAN, D. K. AND DIAMOND, L. K. — "The Monocyte in Active Tuberculosis" *Am. J. Dis. Child.* — 37:233-243, 1929.
- 8 BOISSEVAIN, C. H., FORSTER, A. M. AND GOOD, B. D. — "A Correlation of Blood Counts and Clinical Symptoms with Recovery from Tuberculosis" *Am. Rev. Tuberc.*, 34:477-488, 1936.
- 9 BOQUET, A. — "The Pathogenic Properties of B. C. G." — *Am. Rev. Tuberc.* 24:764-777, 1931.
- 10 BOURGEOIS, P. ET BOUQUET-JESENSKY, M. — "La Formule Leucocytaire — Element de Prognostic de la Tuberculose Pulmonaire" — *Presse Med.* 44:1746, 1936.
- 11 BRISKMAN, A. L. — "Red.-cell Sedimentation and Schilling Differential Leucocyte Count." — *Am. Rev. Tuberc.* — 22:562-567, 1930.
- 12 CALMETTE, A. ET VALTIS, J. — "Le Virus Tuberculeux — Granulémie Prebactérienne et Bacillose" — *Ann. Inst. Pasteur*, 44:629-658, 1930.
- 13 CANTOS ROYO, F. — "Consideraciones Clínicas sobre el Hemograma en la Tuberculosis Pulmonar" — *Cron. Med. Valencia*, 41:215-220, 1937.
- 14 CARDIS, F. A. GILLIARD ET SPRIET, H. — "A Propos du Syndrome de Löffler" — *Rev. de la Tuberc.* 3:830-836, 1937.
- 15 CLAWSON, B. J. — "The Destruction of Tubercle Bacilli Within Phagocytes in Vitro" — *J. Infect. Dis.* — 58:64-69, 1936.
- 16 COHEN, R. — "Le Syndrome de Löffler" — *Presse Med.* — 40:797-799, 1938.

- 17 GOLD, S. — "Blood Picture in Pulmonary Tuberculosis" — Ugeskrift für Laeger, 96:1083, 1934 (Abst. J. A. M. A., 103:1818, 1934).
- 18 CONWAY, E. A. — "Reaction of Lymphatic Tissue in Early Stages of Bacterium Monocytogenes Infections" — Arch. Path. 25:200-227, 1938.
- 19 CORDEIRO FERREIRA, SILVA NUNES E PEREIRA LEITE — "Utilização do Quadro Hemo-leucocitário e da Velocidade de Sedimentação no Diagnóstico da Tuberculose Infantil." — Lisbôa Med. 13:771, 1936.
- 20 CROWE, M. O'L. — "The Ultraviolet Absorption Spectrum Curve of Phthiocol, a Pigment of the Human Tubercle Bacillus." — J. Biol. Chem. 115:479-485, 1936.
- 21 CRAWFORD, A. M. — "A Presentation of a Leucocytic Index with a Calculator to Facilitate its Computation". — Am. Rev. Tuberc. — 31:611-620, 1935.
- 22 CUNNINGHAM, R. S. AND TOMPKINS, E. H. — "The White Blood Cells in Human Tuberculosis". — Am. Rev. Tuberc. 17:204-239, 1928.
- 23 CUNNINGHAM, R. S., SABIN, F. R. SUGYAMA, S. AND KINDWALL, J. A. — "Rôle of Monocytes in Tuberculosis" — Bull. John Hopkins Hosp. 37:231-280, 1925.
- 24 CUMMINS, L. — "The Assessment of Cases of Pulmonary Tuberculosis" — Tubercle, 12:155-158, 1931.
- 25 CURPHEY, T. J. AND RUSSELL, H. R. — "Studies on a Functional Hematopoietic

- Test in Pulmonary Tuberculosis" — *Am. Rev. Tuberc.* 25:695-723, 1932.
- 26 DE SANCTIS MONALDI, F. — "Variations du Rapport des Lymphocytes-Monocytes dans l'Infection Experimentale du Cobaye par le Bacille Tuberculeux, l'Ultravirus et le B. C. G. — Considerations sur l'origine des Monocytes" — *An. Inst. Pasteur*, 44:70-108, 1930.
- 27 DELBECQ, M. M., GARNIER ET DÉPASSE — "Un Cas de Syndrome de Löffler, chez une Tuberculeuse". *Rev. Tuberc.* 5:57-62, 1939.
- 28 DIAS, EZEQUIEL C. — "Hematologia Normal no Rio de Janeiro" — Tese, 1903.
- 29 DOAN, C. A. AND WISEMAN, B. K. — "Monocyte, Monocytosis and Monocytic Leukosis. Clinical and Pathologic Study" *An. Int. Med.* 8:383, 1934. (Abst. *J. A. M. A.*, 103:1981, 1934).
- 30 DOAN, C. A. AND ZERFAS, L. G. — "The Rhythmic Range of the White Blood Cells in Human, Pathological Leucopenic and Leucocytic States, with a Study of Thirty Two Human Bone Marrows." *J. Exp. Med.* 46:511, 1927.
- 31 DOAN, CH. A. AND SABIN, F. R. — "Local Progression with Spontaneous Regression of Tuberculosis in the Bone Marrow of Rabbits, — Correlated with a Transitory Anemia and Leucopenia after Intravenous Inoculation". — *J. Exp. Med.* 46:315-342, 1927.
- 32 DOWNEY, H. AND STASNEY, J. — "The Pathologic Changes in the Lymph Nodes in Infections Mononucleosis". — *Folia He-*

- in Infections Mononucleosis". — *Folia He-*
25:285, 1938).
- 23 DUNNING, H. S. AND FURTH, J. —
 "Studies on the Relation between Micro-
 glia, Histiocytes and Monocytes" — *Am.*
J. Path. — 11:895-913, 1935.
- 34 DWORSKI, M. — "Comparative Ventricular
 White Blood Counts in Normal Guinea
 Pigs". — *Am. Rev. Tuberc.*, 35:740-752,
 1937.
- 35 DWORSKY, M. AND DEHALANT, A. B. —
 "Comparative Ventricular White Blood
 Counts in Experimental Primary Tubercu-
 losis in Guinea Pigs". *Am. Rev. Tu-*
berc. — 35:753-762, 1937.
- 36 FELDMAN, W. H. AND STASNEY, J. --
 "Leukemoid Response of Tuberculous Rab-
 bits to Administration of Tuberculin" —
Am. J. Med. Sc. 193:28-38, 1937.
- 37 FARLEY, D. L., ST. CLAIR, AND REISIN-
 GER, J. A. — "The Normal Filament and
 Non-filament Polymorphonuclear Neutro-
 phil Count: its Practical Value as a Dia-
 gnostic Aid." — *Am. J. Med. Sc.*
 180:336-344, 1930.
- 38 FERRATA, A. — *Le Emopatie, 1933, Ed*
Soc. Ed. Libraria.
- 39 FISHBERG, M. — *Pulmonary Tuberculosis.*
 4.^a Ed. — H. Kimpton.
- 40 FLINN, F. W. AND FLINN, R. S. — "The
 Leucocytic Picture of the Blood as an aid
 in the Prognosis and Treatment of Pulmo-
 nary Tuberculosis" — *Am. Rev. Tuberc.*
 — 20:347-357, 1929.
- 41 FRAENKEL, E. M. AND PULVERTAFT,
 R. J. V. — "Measurements of Filterpas-

- ing Particles of the Tubercle Bacillus" —
Tubercle, 17:97-106, 1935.
- 42 FRANCESCO D. REZZESI — "La Infezione da Bacterium Monocytogenes e il Problema del Monocyto; Hemat. Arch. XIV, Fasc. IV:285, 934.
- 43 IDEM, IDEM — Haemat. Arch. Fasc. 111: 934.
- 44 FORKNER, C. — "The Origin of the Monocytes in Certain Lymph Nodes and their Genetic Relation to Other Connective Tissue Cells — J. Exp. Med., 52:385, sept. 930.
- 45 FORKNER, C. E. — "A Method for Supravital Staining of Animals with Neutral Red and its Preservation in Paraffin Sections." J. Exp. Med. 52:379-384, 1930.
- 46 FORKNER, C. E. — Leukemia and Allied Disorders, 1938 — Ed. Mc. Millan C.º.
- 47 FRIEDMAN, E., DAMESHEK, W., AND HAWES, J. B. — "The Examination of Blood as an aid in the Diagnosis of Hilum Lymph Node Tuberculosis". Am. Rev. Tuberc. 25:24-31, 1932.
- 48 GARDNER, L. U. — "Studies on the Tissue Reactions to Primary Infection and Reinfection with Tubercle Bacillus". — Am. Rev. Tuberc. 20:201-213, 1929.
- 49 GARREY, W. E. AND BUTLER, V. (Técnica) — Am. J. Physiol. 90:355, 1929
Am. J. Physiol. 98:394, 1931. Am. J. Physiol. 100:351, 1932.
- 50 GRADWOHL, R. B. H. — "Clinical Lab. Methods and Diagnosis", 1935.
- 51 GOMEZ, F. D., GINES, A. R. y BENITEZ,

- J. C. — “El Índice de Bonsdorff y la Serofloculación a la Resorcina en el Diagnóstico de Actividad Tuberculosa”. — *Rev. Tuberc. Uruguay*, 6:400-401, 1937.
- 52 GOMEZ, F. D., NEGRO, J. C. y GINES, A. R. — “La Eritrosedimentación y la Inversión nuclear de Velez en el Diagnóstico de la Actividad Tuberculosa” — *Rev. Tuberc. Uruguay*, 6:395-396, 1937.
- 53 GOMEZ, F. D. y GINES, A. R. — Estudio sobre el valor Relativo del Esquema de Arneith y de la Inversión Nuclear de Velez para Establecer el Diagnóstico de Actividad Tuberculosa”. — *Rev. Tuberc. Uruguay* 6:397-398, 1937.
- 54 GRIESBACH, R. — “Das Differenzierte weisse Blutbild bei der Kollapstherapie der Lungentuberkulose” — *Zeits. f. Tuberkulose*, 56:177-207, 1930.
- 55 GRIMAL, R. — “Variations de la Formule Leucocytaire et du Rapport Lympho-Monocytaire dans la Tuberculose Aigüe de la Poule” — *Compt. r. de la Soc. Biol.* — 78:655-657, 1938.
- 56 HALL, J. W. AND FURTH, J. — “Cultural Studies on the Relationship of Lymphocytes to Monocytes and Fibroblasts.” — *Arch. Path.* 25:46-59, 1938.
- 57 HARVEY, W. F. AND HAMILTON, T. D. — “Studies on Blood and Tissue Reactions” — *Edinburg Med. J.*, 39:285-447, 1932.
- 58 HEILDERBERGER, M. AND MENZEL, A. E. O. — “Specific and Non-Specific Cell Polysaccharides of a Human Strain of Tubercle Bacillus, H37” *J. Biol. Chem.* 118:79-99, 1937.

- 59 HOTOPP, M. AND KAHN, M. C. — "The Fate of Phagocytized Acid-fast Bacteria as Determined by the Single Cell Method" — *J. Infect. Dis.* 58:324-330, 1936.
- 60 HOUGHTON, L. E. — "Blood Examinations in the Prognosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis." — *Brit. Med. J.* 2:1246-1251, 1936.
- 61 HOUGHTON, L. E. — "The Blood Picture in Pulmonary Tuberculosis" — *Tubercle*, 17:49-67, 1935-36.
- 62 HOUGHTON, L. E. — "The Influence of Gold Salt on the Hemogram in Pulmonary Tuberculosis. A Method of Blood Assessment." *Tubercle*, 13:385-396, 1932.
- 63 HUGHES, T. A. AND SHRIVASTAVA, D. L. — "Blood Changes Following Injection of Sanocrysin in Pulmonary Tuberculosis" — *Brit. Med. J.* 2:248-249, 1930.
- 64 KATO, K. — "Effect of Tuberculin Test on Monocyte-Lymphocyte Rattio in Children" *Jour. Ped.* 7:238, 1935 (Abst. *Am. Rev. Tuberc.* 34:32, 1936).
- 65 KAMINSKY, J. — "The Value of the Leucocytic Picture in the Management of Tuberculosis." *Am. Rev. Tuberc.* 31:480-492, 1935.
- 66 KAMINSKY, J. — *Am. J. Med. Sc.* 186:-484, 1933.
- 67 KELLER, A. E., CASPARIS, H. AND LEATHERS, W. S. — "A Clinical Study of Ascariasis" — *J. A. M. A.*, 97:302-306, 1931.
- 68 KELLNER, V. F. — "Der Kampf ums Infiltrat der Lungen" — *Munch. Med. Wschr.* 17:641-643, 1937.

- 69 KELLEY, W. O. — "The Erythrocyte Sedimentation Rate in Estimating Activity in Pulmonary Tuberculosis." — *Am. Rev. Tuberc.* 34:489-497, 1936.
- 70 KIRSCH, R. — "Sur le Mécanisme des Reactions Leucocytaires in Vitro en présence de la Tuberculine". *Rev. de la Tuberc.* — 2:910, 1936.
- 71 KOINO, S. — "Experimental Infections on Human Body With Ascaris" (Cit. por Keller et alt.) *Jap. M. World* — 2:317-320, 1922.
- 72 KOLMER & BOERNER — "Approved Lab. Technic", 1931.
- 73 KROMPASZKY, T. — "Die Eosinophilen Zellen bei gesunden un Tuberkulose-kranken Kinder nach Adrenalinbelastung." *Monatsch. f. Kinderk.* 60:321, 1934 (Abst. *Am. Rev. Tuberc.*, 31:6, 1935).
- 74 LEIBOWITZ, S. — "Tuberculous Sepsis with a Myeloblastic Blood Picture" *Arch. Path.* 25:365-375, 1938.
- 75 LEITNER, J. — "Die Eosinophilie im Blutbild bei Lungen-tuberkulose mit Besonderer Berücksichtigung der Hyperergischen Infiltrat-Munch. Med. Wschr. 34:1330-1333 1937.
- 76 LEITNER, J. — "Über Flüchtige Hyperergische Lungeninfiltrate mit Eosinophilie bei Tuberkulose" — *Beits. z. Klinik Tuberk.* — 88:388-420, 1936.
- 77 LOFFLER — *Schweiz. Med. Wschr.* 1936 (cit. por Leitner).
- 78 MASTEN, A. S. — "The Sedimentation Rate and Medlar's Index" — *Am. Rev. Tuberc.* — 36:239-243, 1937.

- 79 MC. GEE, W. A. — "The Testing of Activity of Childwood Tuberculosis" — J. A. M. A. — 110:718-722, 1938.
- 80 MEDLAR, E. M. — "A Comparison of the Leucocytic Reactions as Found with and without Artificial-Pneumothorax Therapy — Am. Rev. Tuberc. 31:628-641, 1935.
- 81 MEDLAR, E. M. — "A Presentation of the Pathological Concept Through the Use of the Leucocytic Index in Selected Groups of Tuberculous Cases". — Am. Rev. Tuberc. 31:621-727, 1935.
- 82 MEDLAR, E. M. — "A Test of the Validity of the Pathological Interpretation Placed upon the Leucocytic Reaction" — Am. Rev. Tuberc. 31:642-657, 1935.
- 83 MEDLAR, E. M. — "An Evaluation of the Leucocytic Reaction in the Blood as Found in Cases of Tuberculosis" — Am. Rev. Tuberc. — 20:312, 1929.
- 84 MEDLAR, E. M. — "Leucocytic Counts During Bed — rest Compared with those During Exercise in Tuberculous and Non-tuberculous Cases" — Am. Rev. Tuberc., 33:473-390, 1936.
- 85 MEDLAR, E. M. — "Rest" and "Activity" Levels of Leucocytes in Health and in Disease." — Arch. Int. Med. 57:367-378, 1936.
- 86 MEDLAR, E. M. AND PESQUERA, G. S. — "The Leucocytic Reaction in Tuberculous Patients Receiving Artificial Pneumothorax." — Am. Rev. Tuberc. 23:367-392, 1931.
- 87 MEDLAR, E. M. AND SASANO, K. T. — "A Study of the Pathology of Experimen-

- tal Pulmonary Tuberculosis in the Rabbit"
 — Am. Rev. Tuberc. 34:456-476, 1936.
- 88 MEDLAR, E. M. AND SASANO, K. T. —
 "An interpretation of the Pathology of
 Pulmonary Tuberculosis" — Am. Rev.
 Tuberc. 24:705-722, 1931.
- 89 MEDLAR, E. M. AND SASANO, K. T. —
 "The Effects of Virulence of Microorganism
 on the Histopathology of Experimental
 Tuberculosis" — Am. Rev. Tuberc.
 28:62-79, 1933.
- 90 MEDLAR, E. M. AND SASANO, K. T. —
 "The Interplay of the Cells of the Hemato-
 poietic Tissues in Rabbits Infected Expe-
 rimentally with the Tubercle Bacillus —
 The Origin of the Monocyte Considered"
 — Am. J. Path., 12:825-854, 1936.
- 91 MEDLAR, E. M. AND KASTLIN, G. J. —
 "The Polymorphonuclear Leukocyte in Tu-
 berculous Blood Picture" — Am. J. Med.
 Sc. 173:825-835, 1927.
- 92 MEDLAR, E. M. AND RYAN, W. J. —
 "Coexistence of Lymphocytic Leukaemia
 and Far-advanced Pulmonary Tuberculo-
 sis." — Am. Rev. Tuberc. — 36:212-221,
 1937.
- 93 MEINBERG, J. F. — "Relação Linfócito —
 Monocitária no Prognóstico da Tuberculo-
 se Pulmonar do Adulto" — Brasil Med.
 49:812, 1935.
- 94 MERANZE, D. R., MENDELL, T. H. AND
 MERANZE, F. — "Cytoplasmic Changes
 in the Peripheral Neutrophil as an aid in
 Diagnosis and Prognosis" — Am. J. Med.
 Sc. 189:639-656, 1935.
- 95 MILLS, E. S. AND TOWSEND, R. S. —

- "Leukemoid Blood Picture in Tuberculosis". *Canad. M. A. J.* 37:56-60, 1937.
- 96 MINET, J. HOUCHE ET QUIÉVREUX — "La Réticulocytose dans la Tuberculose Pulmonaire" — *Presse Med.* 46:277-280, 1938.
- 97 MULLER, G. L. — "Blood Studies in the Selection of Cases of Pulmonary Tuberculosis for Thoracoplasty" — *Am. Rev. Tuberc.* — 35:83-98, 1937.
- 98 MULLER, G. L. — "Monocyte-Lymphocyte Ratio as Measurement of Activity in Pulmonary Tuberculosis". — *New England J. Med.* — 211:237-288, 1934 (Abst. *J. A. M. A.* 103:1025, 1934).
- 99 MURANO, G. — "L'Indice Linfociti-Monociti nella Tuberculosis Pulmonare Infantile" — *Pediatria*, 45:1066, 1085, 1937.
- 100 NATHAN, N. J. S. — "The Blood Index in Pulmonary Tuberculosis in Women" *Brit. J. Tuberc.* 32:104-107, 1938.
- 101 OATWAY, W. H., AND STEENKEN, W. J. — "The Pathogenesis and Fate of Tubercle Produced by Dissociated Variants of Tubercle Bacilli". *J. Infect. Dis.* 59:306-325, 1936.
- 102 OSGOOD AND LYGT — Monocytic Leukemia — *J. Lab. Cl. Med.* 18:612, 932.
- 103 PAOLO INTROZZI E CATERINA DESSYLA — Contributo allo Studio degli Elementi Reticolo-istiocytario del Sangue Circolante", — *Haemat.* XIII, 125, 1932.
- 104 RADFORD, M., DE SAVITSCH, E. AND SWEANY, H. C. — "Blood Changes Following Continuous Daily Administration of Vitamin C and Orange Juice to Tubercle"

- culous Patients". — *Am. Rev. Tub.* 35: 784-793, 1937.
- 105 REDING, R. — "Existence de Ferments Nucleaires dans le Ganglion Lymphatique et le Lymphocyte Sanguin" — *Compt. r. Soc. Biol.* 126:95-97, 1937.
- 106 REILLY, W. A. — "The Behavior of the Monocytes in Tuberculosis in Children" *Am. Rev. Tuberc.* — 25:178-185, 1932.
- 107 RICH, A. R. AND MC. CORDOCK, H. A. — "An Enquiry Concerning the Rôle of Allergy, Immunity and Others Factors of Importance in the Pathogenesis of Human Tuberculosis." — *Bull. J. Hopkins Hosp.* 44:273-423, 1929.
- 108 RIEUX, CH. G., — "A Propos d'Infiltrats Pulmonaires Fugaces Observés au Cours d'un Asthme Infantile." — *Rev. Tuberc.* 5:43-50, 1939.
- 109 SABIN, F. R. DOAN, C. A. AND FORKNER, C. E. — "Reaction of the Connective Tissues of the Normal Rabbit to Lipoids from the Tubercle Bacillus, strain H37" — *J. Exp. Med.* — 52:Sup, 3, 1-72, 1930.
- 110 IDEM, IDEM — "The Derivation of Giant Cells with Especial Reference to those of Tuberculosis." — *J. Exp. Med.* 52:Sup. 3, 89-112, 1930.
- 111 IDEM, IDEM — "Reaction of the Connective Tissues of the Normal Rabbit to a Water-soluble Protein and a Polysaccharide from the Tubercle Bacillus, Strain H37" — *J. Exp. Med.* 52:Sup. 3, 73-88, 1930.
- 112 SABIN, F. R. AND DOAN, C. A. — "The Biological Rections in Rabbits to the Pro-

- tein and Phosphatide Fractions from the Chemical Analysis of Human Tubercle Bacilli" J. Exp. Med. — 46:645-670, 1927.
- 113 SABIN, F. R. AND DOAN, C. A. — "The Relation of Monocytes and Clasmatocytes to Early Infection in Rabbits with Bovine Tubercle Bacilli" J. Exp. Med. 46:627-644 1927.
- 114 IDEM, IDEM — "The Relation of the Tubercle and the Monocyte-Lymphocyte Ratio to Resistance and Susceptibility in Tuberculosis" — J. Exp. Med. 52:Sup. 3, 113-152, 1930.
- 115 SABIN, F. R. — "Cellular Studies in Tuberculosis" — Tubercle, 13:206-220, 1932.
- 116 SABIN, F. R., Miller, F. R., DOAN, CH. A. AND WISEMAN, B. K. — "A Study of the Toxic Properties of Tuberculo — Proteins and Polysaccharides." — J. Exp. Med. 50:51-1931.
- 117 SABIN, F. R., Miller, F. R., SMITHBURN, K. C., THOMAS, R. M. AND HUMMEL, L. E. — "Changes in the Bone Marrow and Blood Cells of Developing Rabbits." J. Exp. Med. 64:97-120, 1936.
- 118 SABIN, F. R. SMITHBURN, K. C. AND THOMAS, R. M. — "Cellular Reactions to Wax-Like Materials from Acid-fast Bacteria" — J. Exp. Med. 62:751-769, 1935
- 119 SASANO, K. T. AND MEDLAR, E. M. — "Studies on the Calmette-Guérin Strain of the Tubercle Bacillus" — Am. Rev. Tub. — 23:215-222, 1931.
- 120 SCHILLING, V. — "El Quadro Hemático y su Valor en la Clínica" — Trad. Ig. Bofill, Ed. Labor S. A., 1930.

- 121 SCHINZ, BAENSCH-FRIEDL — Röntgen
— diagnóstico, 1933 — Trad. 1.^a Ed. Sal-
vat Editores, S. A.
- 122 SMITHBURN, K. C. — “Histopathology of
Experimental Tuberculosis”. Am. Rev.
Tuberc. 36:659-672, 37.
- 123 SMITHBURN, K. C., SABIN, F. R. AND
HUMMEL, L. E. — “Haematological Stu-
dies in Experimental Tuberculosis.” Am.
Rev. Tuberc. — 36:673-691, 1937.
- 124 SPECTOR, H. J. AND MUETHER, R. O.
— “Blood Sedimentation Test, Modified
Arneth Method and Schilling Count”. Am.
Rev. Tuberc. 25:533-545, 1932.
- 125 STEIGER, J. — “Flüchtige Lungeninfiltrie-
rungen mit Eosinophilie” — Deutsches
Tuberk. Bt., 6:154-158, 1937.
- 126 STÉPHANI, J. ET WEIGERT, H. — “La
Formule d’Arneth Appliquée au Prognos-
tic de la Tuberculose Pulmonaire.” —
Sang, 2:215-220, 1937.
- 127 STÉPANHI, J. — Semiologie Radiologique
Pulmonaire, 2.^a Ed. 1938 — Doin & Cie.
- 128 STODOLA, F. H. AND ANDERSON, R. J.
— “The Chemistry of the Lipoides of Tu-
bercle Bacilli”. — J. Biol. Chem., 114:
467-472, 1936.
- 129 SWEANY, H. C., STROM, S. AND CANNE-
MEYER, W — “A Composite Blood Chart
as an aid in the Control of the Treatment
of Tuberculosis.” — Am. Rev. Tuberc.,
35:129-133, 1937.
- 130 TOPLEY AND WILSON — Principles of Ba-
cteriology and Immunity, 2.^a Ed. Wm.
Wood & C^o. 1937.
- 131 TRAIL, R. R. — “Recent Aids to the Prognosis

- sis of Pulmonary Tuberculosis." *Lancet*, 232:247-252, 1937.
- 132 VORTISCH, R. — "Das Monocyten-Lymphocyten — Verhältnis bei Tuberkulose mit Besonderer Berücksichtigung seiner Bewertbarkeit im Vergleich zu dem Schilling'schen Blutbild und zur Blutsenkungsprobe." — *Beits. Z. Klinik. Tuberk.* 91:337-355, 1938.
- 133 NORWALD, A. J. — "The Earle Cellular Reactions in the Lungs of Rabbits Infected Intravenously with Human Tubercle Bacilli" — *Am. Rev. Tuberc.* 25:74-88, 1932.
- 134 YEARBOOK OF GENERAL MEDICINE, 1938 — Ed. The Year Book Publishers.
- 135 WEBB, G. B. — "Studies in Tuberculosis" — *Bull. John Hopkins Hosp.* 23:231-341, 1912.
- 136 WHITBY AND BRITTON — *Disorders of the Blood*, 1937, 2.^a Ed. — J. & A. Churchill Ltd.
- 137 WINN, W. A. AND PETROFF, S. A. — "Biological Studies of the Tubercle Bacillus." — *J. Exp. Med.* 57:239-246, 1933.
- 138 WISEMAN, B. K. — "The Induction of Lymphocytosis and Lymphatic Hyperplasia by Means of Parenterally Administered Protein." *J. Exp. Med.* 50:499, 1931.
- 139 WISEMAN, B. K. — "The Origin of the White Blood Cells." — *J. A. M. A.* — 103:1524-1529, 1934.

